

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Behandlung der neovaskulären altersabhängigen  
Makuladegeneration mit Ranibizumab (Lucentis) im  
klinischen Alltag -  
Ergebnisse nach 12 Monaten

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Regine Krehn

aus Würzburg

Datum der Promotion: 04.09.2015

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Darstellungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung.....	12
1.1 Anatomische Struktur der Makula.....	12
1.2 Makuladegeneration: Definition, Epidemiologie, Äthiologie und natürlicher Verlauf.....	12
1.3 Pathophysiologie, Klassifikation und Symptome der AMD.....	13
1.4 Meilensteine in der Entwicklung von Therapien für neovaskuläre AMD.....	17
1.4.1 Laserphotokoagulation.....	17
1.4.2 Photodynamische Therapie mit Verteporfin.....	17
1.4.3 Triamcinolon als Monotherapie.....	18
1.5 Anti-VEGF-Therapie.....	19
1.5.1 Pegaptanib-Natrium (Macugen).....	19
1.5.2 Bevacizumab (Avastin) off label intravenös/ intravitreal.....	20
1.5.3 Ranibizumab (Lucentis).....	21
1.5.4 Vergleich zwischen Lucentis/ Avastin.....	23
2 Begründung des Themas.....	23
3 Material und Methoden.....	24
3.1 Zielsetzung und Studienablauf.....	24
3.2 Auswertung und Statistik.....	29
4 Ergebnisse.....	30
4.1 Patientencharakteristik und epidemiologische Daten.....	30
4.2 Aufsättigungsphase.....	32
4.3 Erhaltungsphase.....	34
4.4 Einjahreskontrolle.....	35
4.5 Primäre und sekundäre Endpunkte.....	36
4.6 Sicherheit.....	42
4.7 Patientenzufriedenheit.....	44
5 Diskussion.....	44

5.1	Zusammenfassung der Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration mit Ranibizumab (Lucentis) im klinischen Alltag – Ergebnisse nach 12 Monaten.....	44
5.2	Übersicht der Studienergebnisse mit verschiedenen Ranibizumabdosierungen: Monatliche Behandlungen – Bedarfsabhängige Behandlungen.....	45
5.3	Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen der klinischen Studien.....	49
5.3.1	Aufsättigungsphase.....	49
5.3.2	Erhaltungsphase.....	50
5.4	Verlaufsbeobachtung der mittleren Veränderung der Foveadicke vom Ausgangswert: Monatliche Behandlungen - Bedarfsabhängige Behandlungen.....	55
5.5	Ausblick und neue Therapieoptionen.....	58
5.6	Fazit - Visuserhaltende Betreuung der AMD-Patienten.....	64
6	Literaturverzeichnis.....	65
	Eidesstattliche Versicherung.....	80
	Lebenslauf.....	81
	Danksagung.....	82

## Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
A2-E	N-retinylidene-N-retinylethanol-amine-E
BCVA	best corrected visual acuity
BDOC	Bundesverband Deutscher Ophthalmochirurgen
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CNTF	Ciliary Neurotrophie Factor
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EMA	European Medicines Agency
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAG	Fluoreszenzangiographie
IVOM	intravitreale operative Medikamentengabe
MW	Mittelwert
NNT	Number Needed To Treat
OCT	optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PE	Pigmentepithel
PRN	pro re nata
RAP	retinale angiomatöse Proliferation
RG	Retinologische Gesellschaft
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SD-OCT	Spectral Domain Optical Coherence Tomography
TD-OCT	Time Domain Optical Coherence Tomography
TGFβ	Transforming Growth Factor beta

VEGF-A	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A
VEGF-R	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
WHO	World Health Organization

## Darstellungsverzeichnis

Abbildung 1:	Neovaskuläre AMD: strukturelle Veränderungen.....	16
Abbildung 2:	Injektionsschema im klinischen Alltag.....	29
Abbildung 3:	Visusentwicklung in der Aufsättigungsphase.....	33
Abbildung 4:	Visusentwicklung aller Augen über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (n=185).....	36
Abbildung 5:	Visusentwicklung aller Augen ohne Vorbehandlung mit PDT/ Avastin über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (n=132).....	37
Abbildung 6:	Entwicklung der zentralen OCT-Netzhautdicke aller Augen über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (n=185).....	41
Abbildung 7:	Entwicklung der zentralen OCT-Netzhautdicke aller Augen ohne Vorbehandlung mit PDT/ Avastin über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (n=132).....	42
Abbildung 8:	Übersicht der Ergebnisse mit verschiedenen Ranibizumab Dosierungen: monatliche Behandlung.....	46
Abbildung 9:	Übersicht der Ergebnisse mit verschiedenen Ranibizumab Dosierungsschemata: monatliche Behandlung und frühe PRN.....	47
Abbildung 10:	Übersicht der Ergebnisse mit verschiedenen Ranibizumab Dosierungsschemata: monatliche Behandlung und späte PRN.....	48
Abbildung 11:	CATT 2-Jahres-Ergebnisse.....	55
Abbildung 12:	Sensitivität der subjektiven und objektiven Diagnostik zum Nachweis von Rezidiven von choroidalen Neovaskularisationen (CNV).....	57
Tabelle 1:	Richtlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (Stand April 2011).....	27
Tabelle 2:	Okuläre Ausgangsparameter der mit Ranibizumab behandelten Patienten.....	31
Tabelle 3:	Visusentwicklung in der Aufsättigungsphase, Erhaltungsphase und Einjahreskontrolle.....	39
Tabelle 4:	Weitere okuläre Nebenwirkungen.....	43
Tabelle 5:	Arzneimittelkosten nach Arzneimittel und Anzahl der Injektionen.....	63

Diagramm 1: Zeitintervall zwischen Antragstellung und erster intravitrealer Injektion (n=185).....	32
Diagramm 2: Zeitintervall zwischen Antragstellung und 4. intravitrealer Injektion (n=42).....	35

## Abstrakt

**Einleitung:** Die gegenwärtige Behandlung der neovaskulären AMD mit 0,5 mg Ranibizumab besteht aus einer 3-monatigen Aufsättigungsphase und einer bedarfsabhängigen Erhaltungsphase. Die vorliegende nicht interventionelle Studie hatte zum Ziel, während des 12-monatigen Beobachtungszeitraums das Behandlungsschema im Praxisalltag zu evaluieren.

**Methodik:** 185 Augen von 176 Patienten wurden mit 3 intravitrealen Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab im Abstand von 4 Wochen behandelt. Die weiteren Kontrollen erfolgten über den behandelnden Hausaugenarzt. Um die Effektivität dieses Prozederes zu überprüfen, wurden die Patienten hinsichtlich des Verlaufs ihrer besten korrigierten Sehschärfe (BCVA) und zentralen Netzhautdicke mittels Time-Domain-optischer Kohärenztomographie (TD-OCT) ab Indikationsstellung, während der Aufsättigungsphase sowie nach 12 Monaten ausgewertet. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Augen, die nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert mehr als 15 ETDRS Buchstaben verloren haben.

**Ergebnisse:** Von initial 185 behandelten Augen durchliefen 181 Augen die vollständige Aufsättigungsphase.

Es wurde ein Visusanstieg von durchschnittlich  $49 \pm 16$  ETDRS Buchstaben auf  $54 \pm 18$  ETDRS Buchstaben beobachtet. 25 % (46/ 185 Augen) stellten sich in der Erhaltungsphase erneut wegen einer Sehverschlechterung vor.

42 Augen (23 %) erhielten weitere intravitreale Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab. 163 Augen von 155 Patienten (88 %) wurden nach 12 Monaten nachuntersucht. Der in der Aufsättigungsphase erreichte Visusanstieg ist jedoch in Monat 12 auf  $47 \pm 24$  ETDRS Buchstaben wieder abgefallen. Insgesamt erfuhren 40 Augen (22 %) über diesen Zeitraum einen schweren Verlust der Sehschärfe von mehr als 15 ETDRS Buchstaben.

**Schlussfolgerung:** Durch den mittleren Anstieg der BCVA am Ende der Aufsättigungsphase, bestätigte sich die Wirksamkeit von Ranibizumab. Nach aktuellem Stand der Studien hätten sich 80 % der AMD-Patienten nach der Aufsättigungsphase



wieder für eine Folgebehandlung vorstellen müssen und nicht wie bei uns lediglich nur 25 %. Das gegenwärtige Behandlungsschema, bestehend aus der Aufsättigungsphase und einer delegierten flexiblen Erhaltungsphase kann im klinischen Alltag die Ergebnisse der MARINA- und ANCHOR-Studie nicht reproduzieren, so dass weitere Anstrengungen unternommen werden müssen, den Behandlungsablauf zu optimieren.

## Abstract

**Introduction:** Current treatment of neovascular AMD with 0.5 mg ranibizumab consists of a 3-month loading phase and a maintenance phase in which injections happen on a pro re nata basis.

This non-interventional study was aimed to evaluate the treatment regimen with ranibizumab in everyday practice during the 12-month observation period.

**Methods:** 185 eyes of 176 patients were treated with three intravitreal injections of ranibizumab 0.5 mg every 4 weeks. Further follow up visits were carried out by the patient's primary ophthalmologist. To verify the effectiveness of this strategy, the patients were evaluated for their best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness measured with time-domain optical coherence tomography (TD-OCT) at baseline, during the loading phase and 12 months after the initial injection.

Primary endpoint was the proportion of eyes that lost more than 15 ETDRS letters after 12 months compared to baseline.

**Results:** Of 185 initially treated eyes 181 eyes went through the full loading phase. The mean visual acuity increased from  $49 \pm 16$  ETDRS letters to  $54 \pm 18$  ETDRS letters.

25 % (46/ 185 eyes) presented to our clinic during the maintenance phase due to visual deterioration. 42 eyes (23 %) received additional intravitreal injections of 0.5 mg ranibizumab. 163 eyes of 155 patients (88 %) completed the follow up at month 12.

The visual acuity gains at month 3 were lost and mean visual acuity dropped to  $47 \pm 24$  ETDRS letters at month 12.

A total of 40 eyes (22 %) experienced a severe loss of visual acuity of more than 15 ETDRS letters during this period.

**Conclusions:** The mean increase in BCVA at the end of the loading phase confirmed the efficacy of ranibizumab.

In light of the current studies, around 80 % of AMD patients would have been expected to return to our clinic for retreatment after the loading phase, while the actual number was only 25 %.

The current treatment regimen consisting of a loading phase and a flexible maintenance phase cannot reproduce the same beneficial results as the MARINA and ANCHOR trials. Further efforts must be made to optimize the treatment process.

# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomische Struktur der Makula

Die Netzhaut (Retina) weist eine durchschnittliche Anzahl von 92 Millionen Stäbchen und 4,6 Millionen Zapfen auf (1). Der Bereich der Netzhaut mit der größten Dichte von Photorezeptoren wird als Makula (Macula lutea) bezeichnet. Sie umfaßt ein ovales Gebiet am hinteren Pol der Netzhaut mit einem Durchmesser von etwa 5 mm (2). Das Zentrum der Makula, die Foveola, enthält ausschließlich Zapfen und macht 10 % der Gesamtanzahl der Zapfen der Netzhaut aus, welche für die Farbwahrnehmung, das photopische Sehen notwendig sind. Die Konzentration der Zapfen nimmt im Bereich der Makula nach peripher erheblich ab. Die Foveola enthält keinerlei Stäbchen. Die Stäbchen befinden sich in der peripheren Netzhaut und dienen vor allem dem skotopischen Sehen, Nachtsehen oder Dämmerungssehen. Die retinale Sehschärfe der Foveola wird durch die interindividuell unterschiedliche Dichte der Photorezeptoren limitiert. Innerhalb der Fovea befindet sich die foveoläre avaskuläre Zone, welche die Foveola umgibt. Lichtstreuende Strukturen entfallen dadurch, was ein hohes Auflösungsvermögen der Fovea garantiert. Hier wird die größte Sehschärfe erzielt (3).

## 1.2 Makuladegeneration: Definition, Epidemiologie, Äthiologie und natürlicher Verlauf

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative und fortschreitende Erkrankung der Macula lutea, des gelben Flecks der Netzhaut des Auges. Sie ist die Hauptursache für den gravierenden Verlust der Seh- und Lesefähigkeit bei Menschen im Alter von über 50 Jahren in den westlichen Industrieländern. Definitionsgemäß handelt es sich um eine AMD bei Vorhandensein von Drusen (runde, weißlich gelbe Ablagerungen), bei Atrophie des retinalen Pigmentepithels (RPE) und bei choroidaler Neovaskularisation (CNV). Man unterscheidet zwei Hauptformen der AMD: Die nichtexsudative "trockene" AMD und die neovaskuläre bzw. exsudative "feuchte" AMD. Bei der nichtexsudativen AMD liegt eine Atrophie des RPE's zusammen mit Drusen vor. Die exsudative AMD kann allein oder in

Verbindung mit einer nichtexsudativen AMD auftreten. Sie kann in mehreren morphologisch unterschiedlichen Bildern vorkommen: CNV, RPE-Abhebung und Blutung (4).

Die Prävalenz der AMD bei Menschen im Alter von über 50 Jahren wurde auf 1,2 – 30 % geschätzt (5, 6). Nach Angaben der World Health Organization (WHO) lag die Lebenserwartung um 1900 bei ca. 40 Jahren, im Jahr 2000 bei 80 Jahren. Ermittlungen haben ergeben, dass sich bis zum Jahr 2020 die Personenzahl der 85-Jährigen verdreifacht. 30 % davon werden Zeichen der AMD aufweisen (7). Bei der AMD bewirkt ein reduziertes Kontrastsehen häufig eine erhöhte Gangunsicherheit, sodass ältere Personen in ihren Alltagskompetenzen eingeschränkt sind. Ein selbst bestimmtes und selbstständiges Leben ist gefährdet. Auch das Sturz- und Verletzungsrisiko ist durch eine Sehverschlechterung erhöht. Zudem ist das Erblindungsrisiko bei der AMD hoch.

Die Inzidenzrate einer schweren Sehbehinderung bzw. Erblindung beträgt zirka 50 % (8). Die Ätiologie der AMD ist noch nicht vollständig geklärt.

Nachgewiesene Risikofaktoren für AMD sind zunehmendes Alter (9), genetische Disposition (6, 10, 11, 12, 13) und Nikotinabusus (14).

Potenzielle Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht (15), hohe Cholesterinwerte (9), Bluthochdruck und kardiovaskuläre Erkrankungen (14) sowie erhöhte UV-Belastung (16). Bei etwa 40 % der Patienten mit neovaskulärer AMD in einem Auge entwickelt sich die Krankheit über einem Zeitraum von 5 Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit auch im anderen Auge (17).

### **1.3 Pathophysiologie, Klassifikation und Symptome der AMD**

Die Pathophysiologie der AMD wird noch nicht vollständig verstanden. Man nimmt jedoch an, dass die Bruch'sche Membran und Veränderungen im RPE eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der AMD spielen. Normalerweise werden die distalen Fragmente der Photorezeptoraußensegmente von der darunterliegenden RPE-Zelle phagozytiert und in den zellulären Lysosomen verstoffwechselt. Anschließend werden die entstandenen Spaltprodukte wiederverwertet oder via Bruch'scher Membran über die Aderhautgefäße beseitigt. Dieses Gleichgewicht wird im fortschreitendem Alter zunehmend gestört, was zu einer Akkumulation von Stoffwechselprodukten in Form von

Lipofuszin im RPE führt (18, 19). Da es sich bei den RPE-Zellen um postmitotische Zellen handelt, kommt es zu einem kontinuierlichen Verlust von RPE-Zellen und zu einer Abnahme der Melaningranula und dadurch zu einem Verlust von intrazellulären Lichtschutz und Radikalfängern. Andererseits steigt der Lipofuszingehalt, was den Zellstoffwechsel der RPE-Zelle durch räumliche und biochemische Faktoren stört (20). A2-E (N-retinylidene-N-retinylethanol-amine-E) ist eine Teilkomponente des Lipofuszins. Ihr konnte eine toxische, phototoxische, peroxidative und Detergentienwirkung nachgewiesen werden (18, 19). In der Frühphase der AMD zeigt die Bruch'sche Membran eine Einlagerung von unvollständig abgebauten Stoffwechselprodukten in Form von sogenannten Drusen. Patienten mit Drusen am hinteren Augenpol haben oft einen guten Visus. Manchmal werden Störungen der Dunkeladaptation angegeben, geringere Lichtempfindlichkeit sowie Abnahme des Auflösungsvermögens. Die durch Drusen verursachte unregelmäßige Oberfläche der Photorezeptoren kann zu Metamorphopsien führen (21).

Bei den AMD-Spätstadien lassen sich zunächst zwei Gruppen unterscheiden, die geographische Atrophie oder "trockene" AMD und die CNV oder "feuchte" AMD. Bei der geographischen Atrophie gehen das RPE, die angrenzende Choriokapillaris und darüber liegende Photorezeptoren zugrunde (22). Die geographische Atrophie beginnt häufig perifoveal, konfluiert allmählich und kann über Monate oder Jahre hinweg die Fovea erfassen. Häufig haben diese Patienten trotz gutem zentralen Visus aufgrund tiefer Skotome eine eingeschränkte Lesefähigkeit. Es kommt zu fokalen Ausfällen. So können beim Lesen Buchstaben fehlen, was zu einem schnellen Ermüden bis zur Leseunfähigkeit führen kann. Ursache dafür scheint eine Stoffwechseldekompensation des retinalen Pigmentepithels zu sein und eine oxidative Schädigung, unter anderem auch durch Licht (23). Bei der "feuchten" AMD wachsen Kapillaren als sog. CNV aufgrund der defekten Bruch'schen Membran unter oder über das RPE. Verantwortlich dafür sind Diffusionsstörungen in der Bruch'schen Membran für Wachstumsfaktoren und Inhibitoren, sowie entzündliche Prozesse. Die CNV zeigt oft ein aggressives Wachstum und kann unbehandelt nach Ausdehnung unter der Fovea innerhalb kürzester Zeit zu einem gravierenden zentralen Visusverlust führen (23).

Die Blut-Retina-Schranke dient als selektive Barriere zwischen der Retina und der Blutzirkulation der Netzhaut und der Aderhaut (24). Anatomisch besteht die Blut-Retina-Schranke einerseits aus der inneren Barriere, welche durch die Zonulae occludentes

und adhaerentes der retinalen Endothelzellen und wenige intraendotheliale Zellvesikel gebildet wird. So kommt es zu keinem passiven Flüssigkeitsaustritt vom Gefäß in die Netzhaut (25, 26, 27). Auf der anderen Seite wirken die Zonulae occludentes und adhaerentes des RPE's als äußere Blut-Retina-Schranke (28, 29). Die molekulare Struktur der Zonulae occludentes (Tight Junctions) wird durch mindestens acht Proteine gebildet, welche im peripheren Zytoplasma und in der Plasmamembran der Endothel- und Epithelzellen verankert sind (30). Die Funktionalität der inneren Blut-Retina-Schranke hängt zu einem großen Teil von der Intaktheit der sogenannten Glia limitans ab, welche aus Astrozyten, Microglia und den Terminalen von Amakrinzellen bestehen (31, 32). Die physiologische Funktion der äußeren Blut-Retina-Schranke im RPE besteht in der Unterbindung eines Flüssigkeitsstroms von der Aderhaut in die Netzhaut sowie in der kontinuierlichen Flüssigkeitsverschiebung aus dem subretinalen und intraretinalen Raum in die Aderhaut (33). Zu etwa 70 % wird dies mittels eines aktiven Transportsystems bewerkstelligt (34). Bei der "feuchten" AMD kommt es zu einem Zusammenbruch der äußeren Blut-Retina-Schranke mit nachfolgendem Austritt von Flüssigkeit in die Netzhaut (35) und Akkumulation von Proteinen innerhalb der Netzhaut (36, 37). Die molekularen Hauptakteure in der Permeabilitätserhöhung der Blut-Retina-Schranke sind Prostaglandine, Interleukine, sowie verschiedene Wachstumsfaktoren wie Transforming Growth Factor beta (TGFβ) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (38). Bleibt die Schrankendysfunktion bestehen, resultiert eine permanente fokale oder diffuse Leckage von Flüssigkeit in den extrazellulären Raum der Netzhaut, was schließlich zu einem Makulaödem oder zu Pigmentepithelabhebung führen kann (39, 40).

In 80-90 % der Fälle führt dies zu einem schweren Verlust der Sehschärfe (41).

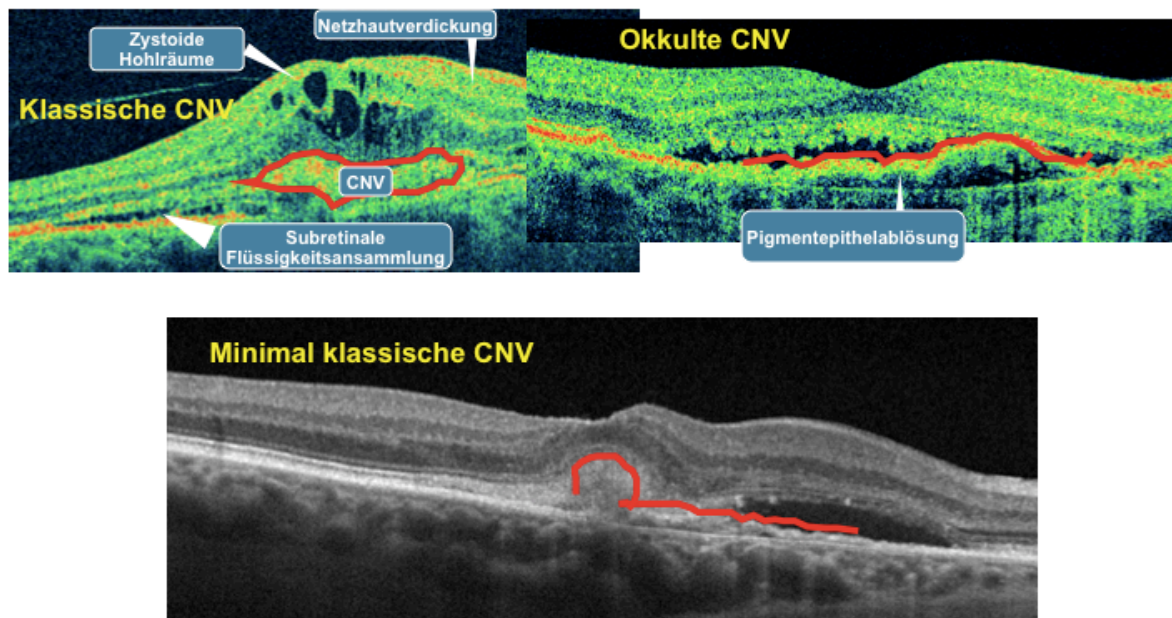
Eine CNV wird durch ihre Lokalisation zur Fovea, dem zentralen Bereich der Makula, als subfoveal, juxtafoveal und extrafoveal eingestuft.

Qualitativ werden die Läsionen aufgrund ihres Erscheinungsbildes in der Fluoreszenzangiographie (FAG) als "klassische CNV", "okkulte CNV" oder eine Mischung aus beiden charakterisiert (41, 42, 43).

Eine klassische CNV ist definiert als eine in der Frühphase gut sichtbare und abgrenzbare Hyperfluoreszenz mit zunehmender Leckage in der Spätphase. Wegen ihrer Lage überwiegend oberhalb des RPE's ist die klassische CNV in der FAG besser abgrenzbar als die okkulte CNV, die überwiegend unter dem RPE oder Blut proliferiert

und dadurch erst in der Spätphase der FAG exsudiert und sichtbar wird (44). Die quantitative Messung der Netzhautdicke, aber auch morphologische Zeichen wie Zysten, Zuordnung der Flüssigkeit zu den anatomischen Schichten, kann mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) genauer durchgeführt werden (siehe Abbildung 1) (45, 46).

Abbildung 1: Neovaskuläre AMD: strukturelle Veränderungen (47)



Die Symptome der neovaskulären AMD betreffen vor allem das zentrale Sehvermögen, z.B. zentrale Skotome, Verzerrungen (Metamorphopsien), Blendung und Verlust der Kontrastempfindlichkeit (42).

Betrifft die neovaskuläre AMD nur ein Auge, so bleibt dies meist lange unerkannt, da die Symptome durch das Gehirn des Patienten unterdrückt werden können (42, 48). Das Fortschreiten der AMD ist komplex und kann einhergehen mit dem Übergang von „trockener“ AMD zu „feuchter“ AMD mit Auftreten einer CNV. Die Erkrankung kann rapide voranschreiten. So zeigte sich in klinischen Studien, dass zu Beginn 2,9 % der nicht behandelten Patienten nicht imstande waren zu lesen, nach 3 Monaten die Zahl



auf 13,4 % und nach 24 Monaten auf 46,3 % anstieg (49). Unbehandelt führt die "feuchte" AMD innerhalb kurzer Zeit zu einem schweren Verlust der zentralen Sehschärfe.

## **1.4 Meilensteine in der Entwicklung von Therapien für neovaskuläre AMD**

Im Folgenden wird ein historischer Überblick über die Behandlung der neovaskulären AMD gegeben.

### **1.4.1 Laserphotokoagulation**

Bei der Laserphotokoagulation wurde die CNV mit dem Argon-Laser thermisch koaguliert. Die Laserphotokoagulation zeigte gute Ergebnisse hinsichtlich der Verzögerung einer schweren Sehverschlechterung, besonders bei Patienten, deren CNV 200-2500 µm weit vom Zentrum der fovealen avaskulären Zone entfernt war (50). Allerdings werden dabei immer lebensfähige Photorezeptoren zerstört, die über der CNV lokalisiert sind, was vor allem bei subfoveal gelegener CNV und einer Sehschärfe besser als 20/200 einen akuten Sehschärfeverlust von 15 ETDRS Buchstaben oder mehr zur Folge haben kann (49). So hat sich die Laserphotokoagulation bei juxta- bzw. extrafovealen CNV und bei kleinen, klassischen, subfoveal gelegenen Läsion aus heutiger Sicht als wenig effektiv erwiesen. Deshalb kann die Laserphotokoagulation bei nur einem Viertel der Patienten mit neovaskulärer AMD angewandt werden (50). Die Rezidivrate liegt bei etwa 50 %, da die Behandlung die aktive Neovaskularisation nicht dauerhaft zum Stillstand bringen kann (49).

Darüberhinaus können Patienten mit einer rezidivierenden CNV einen weiteren schweren Verlust der Sehschärfe erleiden, vor allem wenn die anfänglich behandelte Läsion extrafoveal oder juxtafoveal gelegen hat (51).

### **1.4.2 Photodynamische Therapie mit Verteporfin**

Das Prinzip der Photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin besteht in einer selektiven Zerstörung der CNV durch Gefäßverschluss, ohne die darüberliegende

Netzhaut zu beschädigen. Auf diese Weise soll eine weitere Ausdehnung der CNV, als auch der Austritt von seröser Flüssigkeit in das umgebende Gewebe, aufgehalten werden. Verteporfin ist ein photosensibilisierender, lichtaktivierbarer Farbstoff, der durch Infusion systemisch appliziert wird und so auch zu den Netzhautgefäßen gelangt.

15 Minuten nach Beginn der Infusion wird ein nicht-thermischer Laserstrahl (Lichtdosis  $50 \text{ J/cm}^2$ ) für 83 Sekunden appliziert, der auf die Läsion ausgerichtet ist und im Auge den Porphyrinring des Farbstoffs aktiviert. Durch diese Aktivierung entstehen reaktive Sauerstoffspezies, welche die endotheliale Auskleidung der CNV schädigen sollen. Nach einigen Tagen kommt es zu einer Photothrombose und zu einem Verschuß der CNV. Da es in der Regel zu Gefäßeinsprossungen in das ursprüngliche Kapillarnetz und zur Rekanalisierung der CNV kommt, ist eine mehrfache Behandlung von Nöten. Wenn die CNV bei der Kontroll-FAG drei Monate nach der PDT-Behandlung immernoch besteht, kann die PDT erneut durchgeführt werden. Der Vorteil dieser Methode gegenüber der Laserphotokoagulation ist, dass auch bei subfoveal gelegener CNV wiederholte Behandlungen durchführbar sind.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der PDT mit Verteporfin wurde in mehreren multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Studien dargelegt. Die VIP-Studie (Phase III aus zwei Unterstudien) beschäftigte sich mit okkulten CNV mit nachgewiesenem Visusverlust, Größenwachstum in den letzten drei Monaten oder subretinaler Blutung. Es zeigte sich bei 49 % der PDT-Gruppe eine Visusstabilisierung (Visusverlust  $< 3$  Zeilen) nach zwölf Monaten gegenüber 45 % in der Placebogruppe (nicht signifikant) und nach 24 Monaten bei 45 % der PDT-Gruppe gegenüber 32 % in der Placebogruppe ( $p < 0,5$ ). Im Durchschnitt konnte jedoch das Fortschreiten der CNV bei der Mehrheit der Patienten nicht aufgehalten werden und es kam zu einer langsamen Verschlechterung der Sehschärfe (52).

### **1.4.3 Triamcinolon als Monotherapie**

Triamcinolon ist ein langwirksames, kristallines Kortikosteroid, welches die Angiogenese, die Permeabilität der Blutgefäße, als auch Entzündungsreaktionen direkt und indirekt beeinflusst. Jedoch überwiegt die anti-entzündliche Wirkung gegenüber der antiangiogenetischen Wirkung. Triamcinolon hemmt die Wanderung und Aktivierung

von entzündeten Zellen und verhindert die Aktivierung von diversen Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen (53).

Weder in prospektiven randomisierten Studien, noch in retrospektiven Studien konnte ein positiver Einfluss durch die intravitreale Injektion von Triamcinolon auf den Visusverlauf bestätigt werden. Es zeigte sich zwar drei Monate nach der intravitrealen Injektion von Triamcinolon eine initiale Wirkung, die jedoch nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar war (53). Aufgrund der nicht nachgewiesenen Effektivität und der durch die intravitreale Injektion von Triamcinolon möglichen Nebenwirkungen, wie Anstieg des intraokulären Drucks, Katarakt-Progression und Endophthalmitisrisiko, erscheint eine Monotherapie mit Triamcinolon zur Behandlung einer neovaskulären AMD nicht sinnvoll (54, 55, 56).

## **1.5 Anti-VEGF-Therapie**

### **1.5.1 Pegaptanib-Natrium (Macugen)**

Pegaptanib-Natrium (Macugen) ist der erste zugelassene VEGF-A Inhibitor zur Behandlung der neovaskulären AMD. Pegaptanib-Natrium ist ein RNA-Aptamer, das selektiv und mit hoher Affinität die Wirkung der VEGF-A Isoformen (VEGF-A165, -A189, A-201), aber nicht die anderen Isoformen des VEGF-A hemmt. Schon die Behandlung solider Tumoren mit anti-angiogenen Therapien zeigte eindeutige therapeutische Effekte. Und da man bereits wußte, dass VEGF-A an der Entwicklung und Progression der neovaskulären AMD beteiligt ist, wurden Anti-VEGF-A-Substanzen zur Therapie der neovaskulären AMD entwickelt. Pegaptanib-Natrium wird in den Glaskörper injiziert und da es durch natürlichen Abbau seine Wirkung im Glaskörper und in der Netzhaut allmählich wieder verliert, wird es als intravitreale Injektion alle sechs Wochen verabreicht.

Ergebnisse der V.I.S.I.O.N-Studie, einer klinischen Phase-III-Studie, zeigen jedoch, dass bei Beendigung der Therapie nach einem Jahr bei vielen Patienten ein erneutes Wachstum der CNV beobachtet wurde. Nur in der Patientengruppe, die über zwei Jahre alle sechs Wochen eine intravitreale Injektion von Pegaptanib-Natrium erhielt, konnte ein therapeutischer Effekt aufrecht erhalten werden. Eine Verbesserung der Sehschärfe wurde aber nicht erreicht (57, 58).

### **1.5.2 Bevacizumab (Avastin) off label intravenös / intravitreal**

Bevacizumab wurde zur Tumorbehandlung entwickelt und ist seit 2004 unter dem Namen Avastin für die adjuvante Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen.

Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Immunglobuline (IgG1). Es hemmt die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 auf der Oberfläche von Endothelzellen. Durch diese VEGF-Blockade wird die Bildung von Blutgefäßen in Tumoren und somit auch das Tumorwachstum gebremst. Nach der intravenösen Infusions-Gabe von Bevacizumab in der Krebstherapie konnte bei einigen Patienten auch eine Verbesserung der Sehschärfe beobachtet werden (59). Die Behandlung mit Bevacizumab zeigte Wirkung, denn der enthaltene VEGF-Antikörper verringert die VEGF-vermittelte Hyperpermeabilität der CNV-Membranen und bremst die unkontrollierte endotheliale Zellproliferation. Dieser positive Behandlungseffekt wurde inzwischen in mehreren Fallserien und kontrollierten klinischen Studien wissenschaftlich belegt (60, 61). Seit Anfang 2006 wird Bevacizumab in Deutschland bei der Behandlung der neovaskulären AMD außerhalb seines Zulassungsgebietes eingesetzt. Dieses Medikament hat sich gegenüber Ranibizumab, welches erst 2007 offiziell in Europa zugelassen wurde, als wirksam und vor allem kostengünstig erwiesen und damit eine breite Diskussion über die Arzneimittellkosten entfacht.

Die erst 2010 publizierte CATT Studie hat die Gleichwertigkeit von Bevacizumab mit Ranibizumab bestätigt (62). Allerdings handelt es sich bei der Verwendung von Bevacizumab um einen sogenannten „off-label use“, d.h. die Verwendung des Medikaments ist zwar arzneimittelrechtlich nicht am Auge zugelassen, kann jedoch für die Behandlung der neovaskulären AMD mit Einverständnis des Patienten als "off-label use" eingesetzt werden. Die AMD-Patienten erhalten in der Regel drei intravitreale Injektionen im Abstand von vier Wochen. Sollte es zu einem ausbleibenden Behandlungserfolg oder zu einer weiteren Sehverschlechterung kommen, wird Bevacizumab erneut und eventuell auch längerfristig für die Behandlung der neovaskulären AMD eingesetzt.

### 1.5.3 Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab ist ein vollständig humanisiertes, monoklonales Antikörper-Fragment, das alle aktiven Isoformen des VEGF-A bindet und blockiert. So wird die antiangiogene Kaskade und die CNV gehemmt und letztlich die Progression der neovaskulären AMD verhindert (63, 64, 65). Ranibizumab wurde speziell für die Anwendung im Auge aus dem vollständigen Anti VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin) entwickelt. Es wurde als Fragment gestaltet, um das Molekulargewicht von 148 kd auf 48 kd zu reduzieren, um so leichter in sämtliche Netzhautschichten vordringen zu können. Denn präklinische Studien deuteten darauf hin, dass der ganze Antikörper nicht alle Schichten der Netzhaut erreichen könne (66). Durch die Einführung von sechs Mutationen wurde am Fragment eine Affinitätsreifung durchgeführt. Auf diese Weise konnte eine 5- bis 20-fach höhere Affinität zu VEGF-A gegenüber Bevacizumab erreicht werden (64, 67, 68, 69). Ranibizumab wurde auch entwickelt, um 100-mal schneller systemisch eliminiert werden zu können, als sein Vorläufer Bevacizumab (70).

Um eine komplementvermittelte oder zellabhängige Zytotoxizität zu vermeiden, hat man den Fc-Anteil des ganzen Antikörpers entfernt. Ohne diesem Fc-Anteil wurde die Halbwertszeit reduziert, um so eventuell auftretende systemische Nebenwirkungen vorzubeugen (67, 68).

Die folgenden Phase III/ IIIb-Studien basierten auf den Ergebnissen von den Phase-I/ II-Studien FVF1770g (71), FVF2425g (72) und FVF2128g (73). Die AMD-Patienten wurden in drei doppelblinde randomisierte, kontrollierte Phase-III/ IIIb-Studien, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie, aufgenommen. In diesen Studien sind alle Läsionstypen vertreten, die jemals bei der neovaskulären AMD beobachtet wurden. In diesen Studien wurden unter anderem auch verschiedene Dosierungen mit Ranibizumab untersucht (74, 75).

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Scheininjektions-kontrollierten Phase-III-Studie namens MARINA wurde bei 716 AMD-Patienten mit klassischer oder okkulter CNV ohne klassischen Anteil die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab untersucht. Die Patienten erhielten einmal im Monat intravitreale Injektionen von Ranibizumab 0,3 mg oder 0,5 mg oder Scheininjektion (74).

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Wirkstoff-kontrollierten Phase-III-Studie namens ANCHOR wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab

bei 423 an hauptsächlich klassischer CNV erkrankter Patienten untersucht. Hier erhielten die Patienten monatliche Injektionen von Ranibizumab 0,3 mg oder 0,5 mg oder eine Visudyne-Behandlung (75). In beiden Studien blieb bei nahezu allen Patienten (95 %), die mit Lucentis behandelt wurden, die Sehschärfe stabil, d.h. sie haben weniger als 15 ETDRS Buchstaben (< 3 Zeilen) nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert verloren. Bei 34-40 % der mit Ranibizumab behandelten Patienten verbesserte sich sogar die Sehschärfe signifikant, d.h. sie erfuhren nach 12 Monaten eine Zunahme der Sehschärfe um 15 ETDRS Buchstaben oder mehr ( $\geq 3$  Zeilen). Die Größe der Läsion beeinflusste dabei das Endergebnis nicht signifikant (72, 74, 75).

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Scheininjektions-kontrollierten Phase-IIIb-Studie namens PIER wurde bei 184 Patienten mit primärer oder rezidivierender subfovealer CNV mit oder ohne klassischen Anteilen die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab 0,5 mg oder 0,3 mg untersucht. Dabei wurden die ersten drei Dosen einmal im Monat und die weiteren Dosen alle drei Monate intravitreal injiziert. Zum Vergleich wurde die Scheininjektion nach dem selben Schema verabreicht (76). Bei den Patienten, die Ranibizumab erhielten, konnte in Folge der monatlichen Injektionen anfänglich eine Verbesserung der Sehschärfe beobachtet werden, jedoch verschlechterte sich die Sehschärfe während der 3-monatlichen Applikation und fiel nach 12 Monaten wieder zurück auf den Ausgangswert. Insgesamt blieb die Sehschärfe bei 90 % nach 12 Monaten erhalten. Dies könnte bedeuten, dass eine Streckung der Injektionsintervalle zu einem durchschnittlichen Abfall der Sehschärfe zur Folge haben kann und ein Großteil der AMD-Patienten womöglich mehr als drei Injektionen in monatlichen Abständen benötigen.

In der PRONTO-Studie, die von Dr. Philip Rosenfeld an 40 Patienten durchgeführt wurde, konnte die Injektionsfrequenz auf durchschnittlich 5,5 Injektionen im Jahr pro Patient reduziert werden. Wie in der PIER-Studie erhielten die Patienten in den ersten drei Monaten monatliche Injektionen von Ranibizumab, dann nur noch, wenn die Sehschärfe um mehr als 5 ETDRS Buchstaben (> 1 Zeile) abgefallen war oder die Netzhautdicke um 100  $\mu\text{m}$  zugenommen hatte. 95 % haben ihre Sehschärfe weitestgehend erhalten, bei 35 % verbesserte sich die Sehschärfe um 15 ETDRS Buchstaben oder mehr. Bei allen Patienten verbesserte sich die Sehschärfe nach einem Jahr um durchschnittlich 9 ETDRS Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. Im Praxisalltag wäre dieses Behandlungsschema jedoch nicht reproduzierbar, da man im

Praxisalltag die dafür nötigen monatlichen Kontrollen aufgrund der zunehmenden Patientenzahl kaum umsetzen kann (77).

#### **1.5.4 Vergleich zwischen Lucentis/ Avastin**

Die CATT-Studie, in der die beiden Anti-VEGF-Inhibitoren Ranibizumab (Lucentis) und Bevacizumab (Avastin) miteinander verglichen wurden, zeigte bei 1185 an neovaskulärer AMD erkrankter Patienten die gleichen sehr guten Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung der Sehschärfe, wie in den beiden Zulassungsstudien MARINA und ANCHOR. Es konnte eine weitere Sehverschlechterung, wie sie beinahe immer ohne Therapie eintritt, vermieden werden. Viele Patienten haben sogar an Sehschärfe gewonnen. Die mit den 40-fach preiswerteren Bevacizumab behandelten Patienten zeigten hinsichtlich der Sehschärfe gleich gute Ergebnisse, wie die mit Ranibizumab behandelten Patienten. Die monatliche Injektion des Anti-VEGF-Inhibitors, wie in den Zulassungsstudien, war bei den meisten Patienten nicht notwendig. Waren wegen Krankheitsprogression noch weitere Injektionen erforderlich, konnten ähnlich gute Ergebnisse erreicht werden. Allerdings sind dafür monatliche Untersuchungen des Augenhintergrunds sowie das OCT erforderlich. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit der in der Krebstherapie bekannten Nebenwirkungen wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod gezeigt werden (62).

## **2 Begründung des Themas**

Die Einführung der VEGF-Inhibitoren, insbesondere von Ranibizumab (Lucentis), in die Behandlung der neovaskulären AMD, stellt einen historischen Fortschritt dar. Die Zulassungsstudien, in denen Ranibizumab monatlich für 12 Monate intravitreal injiziert wurde, haben gezeigt, dass in 95 % ein weiterer schwerer Verlust der Sehschärfe aufgehalten und in einem Drittel der Fälle sogar wieder eine Verbesserung der Sehschärfe erzielt werden kann (74, 75). Auch nach 24 Monaten blieb der Behandlungseffekt erhalten, während Patienten in der Kontrollgruppe weiter an Sehschärfe verloren. Im Gegensatz zur MARINA- und ANCHOR-Studie wird laut Empfehlung der European Medicines Agency (EMA) gegenwärtig eine bedarfsabhängige Behandlung favorisiert, bestehend aus einer dreimonatigen

Aufsättigungsphase mit monatlichen Injektionen und einer Erhaltungsphase mit einem bedarfsabhängigen Erhaltungsschema (78). Gründe für diese von den Zulassungsstudien abweichende Praxis liegen im invasiven Charakter der Behandlung, den hohen Behandlungskosten und der Tatsache, dass mit einem bedarfsabhängigen Injektionsschema und regelmäßigen, d.h. 4-wöchentlichen Kontrollen ähnliche Behandlungsergebnisse wie in der MARINA-Studie erzielt werden können. Diese Ergebnisse zeigten sich in der vergleichsweise kleinen PrONTO Studie (40 behandelte Augen) (77). Das klinische Bild der neovaskulären AMD ist äußerst vielgestaltig, so dass einem individuellen Nachbehandlungsschema gegenüber einer fixen Nachinjektion alle drei Monate, wie z.B. in der PIER Studie beschrieben, der Vorzug gegeben werden sollte (76, 77, 79).

Die Behandlung der neovaskulären AMD stellt wegen des chronischen Charakters und der damit verbundenen Notwendigkeit der regelmäßigen und engmaschigen Kontrollen sowohl die Patienten, die behandelnden Augenärzte und wegen der hohen Behandlungskosten das Krankenkassensystem vor erhebliche Herausforderungen.

Erfahrungsgemäß werden im Raum Berlin-Brandenburg wegen der Behandlungskosten die Injektionen nur im Block von drei Injektionen vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen genehmigt. Folgebehandlungen müssen gesondert beantragt werden, so dass zusätzlich bürokratische Hindernisse die Behandlung erschweren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Effektivität des gegenwärtig in Deutschland und Berlin/ Brandenburg praktizierten bedarfsabhängigen Behandlungsschemas im Alltag zu überprüfen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Zielsetzung und Studienablauf**

Die vorliegende nicht-interventionelle Studie mit Ranibizumab hatte zum Ziel, während des 12-monatigen Beobachtungszeitraums das Behandlungsschema im Praxisalltag (siehe Abbildung 2, Seite 29) zu evaluieren und die Wirksamkeit von Ranibizumab anhand der mittleren Veränderung der besten korrigierten Sehschärfe und der zentralen OCT-Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$  von Therapiebeginn bis zum Ende des



Beobachtungszeitraums zu ermitteln. Unerwünschte Ereignisse im Beobachtungszeitraum wurden dokumentiert.

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen März 2007 bis Mai 2008 wegen einer neovaskulären AMD an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Charité, Campus Virchow Klinikum, die Aufsättigungsphase mit 3 monatlichen Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab durchliefen. Behandelt wurden alle Patienten mit einer Mindestsehschärfe von 20 ETDRS Buchstaben (0,05 Dezimal) und bei Vorliegen einer okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsaktivität oder jeder Art von klassischer CNV. Die Kostenübernahme der Behandlung durch die Krankenkasse beschränkte sich im Rahmen der Erstbehandlung mit Ranibizumab auf drei monatliche Injektionen. Vier Wochen nach der letzten Injektion wurden die Patienten abschließend untersucht. Die klinische Untersuchung vor, während und nach der Behandlung beinhaltete die bestkorrigierte Visusprüfung mittels ETDRS Tafeln (4m/ 1m Prüfdistanz). Die Besonderheiten dieser Tafeln sind ein proportionales Layout und eine logarithmische Progression der Buchstabengrößen (80). Die Patienten wurden gebeten, alle Buchstaben in einem Abstand von vier Metern zu lesen, beginnend mit der obersten Reihe bis zum ersten Fehler. Konnten diese ETDRS Buchstaben in dieser Entfernung nicht erkannt werden, ließen wir die Patienten in einem Abstand von einem Meter mit einem Nahzusatz von einer Dioptrien lesen. Im Anschluss wurde eine Spaltlampenbiomikroskopie und eine Funduskopie in Mydriasis durchgeführt. Die Dicke der zentralen Netzhautmitte wurde im Bereich der Makula mit der Time-Domain-OCT (TD-OCT) als Ausdruck der exsudativen Aktivität der Neovaskularisation gemessen (Schwellungsgrad der Makula) (81). Das OCT ist ein bildgebendes Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen des Augenhintergrundes. Mittels Interferometrie wird die Laufzeitverzögerung eines reflektierten niedrig kohärenten Diodenlaserstrahls zu einem Referenzstrahl ausgewertet und in eine Tiefenangabe der reflektierenden Schicht umgewandelt. Aus der Tiefeninformation und Intensität des reflektierten Lichtes wird ein zweidimensionales Schnittbild des untersuchten Netzhautareals mit einer Auflösung von ca. 10 µm erstellt. Es lassen sich an der Netzhaut Nervenfaserschicht, innere plexiforme Schicht, äußere plexiforme Schicht und Photorezeptorenschicht differenzieren. Retinales Pigmentepithel, Choriokapillaris und Sklera können ebenfalls dargestellt werden (82, 83). Vorteil hier ist die relativ hohe Eindringtiefe (1-3 mm) in streuendes Gewebe und die gleichzeitig hohe axiale Auflösung (0,5-15 µm) bei hoher

Messgeschwindigkeit (20-300 kvoxel/sec). Das entsprechende akustische Verfahren ist die Sonographie (84).

In dieser Studie wurde das Zeiss Stratus time domain OCTTM V4.02, Program: Macular Thickness verwendet. Das OCT wurde durchgeführt zur Diagnosestellung, vor jeder intravitrealen Injektion, drei Monate nach Therapiebeginn, bei Wiedervorstellung bei Befundverschlechterung und bei allen Patienten bei der Einjahreskontrolle. Zur Darstellung der Neovaskularisation wurde eine standardisierte FAG durchgeführt. Sie ist ebenso ein bildgebendes Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen des Augenhintergrundes. Dabei wird bei medikamentös erweiterter Pupille die Anflutung und Verteilung des intravenös injizierten Farbstoffes, beispielsweise Fluoreszein oder Indocyaningrün, dokumentiert. Hierbei dient der Farbstoff als Kontrastmittel. So können in einer Serienphotographie mit der Zeiss Fundus Kamera FF450 plus Gefäßpathologien dargestellt werden (85). Keine FAG wurde durchgeführt bei Patienten mit bekannter Unverträglichkeit gegen Fluoreszein oder Indocyaningrün und bei Patienten, bei denen bereits eine FAG vorlag.

Der gesamte Untersuchungsablauf gliedert sich in mehrere Phasen: Zunächst wird die Netzhaut bei normaler Beleuchtung photographiert (Farbaufnahme). Anschließend erfolgt eine Aufnahme mit rotfreiem Licht mittels grünem Filterglas. Dadurch wird der Kontrast der Blutgefäße zur umgebenden Netzhaut verbessert. Diese Aufnahme wird wie die folgenden Phasen in Graustufen wiedergegeben. Nach diesen vorbereitenden Aufnahmen beginnt die eigentliche Angiographiephase. Das Blitzlicht der Kamera beleuchtet die Netzhaut des Patienten durch einen speziellen (blauen) Exciterfilter vor allem in der Wellenlänge, die das Leuchtmittel zum Leuchten anregt. Das zurückfallende Licht muss einen zweiten Barrierefilter passieren. Dadurch werden andere störende Wellenlängen, als die des angeregten Leuchtmittels ausgeblendet. Jetzt erfolgt vor der Injektion des Farbstoffs eine solche Fluoreszenzaufnahme, um sogenannte Eigenfluoreszenz-Phänomene darzustellen. Danach wird die Lösung intravenös injiziert und in festgelegten Zeitabständen erfolgen weitere Aufnahmen. Bewertet werden unter anderem die Zeit zwischen Injektion und Sichtbarwerden des Farbstoffes in den Arterien der Netzhaut und die Verteilung im weiteren Zeitverlauf. Üblicherweise beginnt das Fluoreszenzangiogramm mit der Leeraufnahme im Moment der Injektion. Dann werden Aufnahmen der „arteriellen Phase“, der „venösen Phase“ und der „Spätphase“ (nach ca. 10 Minuten) dokumentiert und beurteilt (86). Um das

CNV-Areal auszumessen, haben wir den größten linearen Durchmesser des CNV-Areals im Fluoreszenzangiogramm (venöse Phase bis Spätphase) bestimmt, markiert und anschließend unter Berücksichtigung des Vergrößerungsfaktors der Zeiss Fundus Kamera FF450 plus ausgemessen. Die FAG gilt als "Goldstandard" bei der Indikationsstellung zur ersten Behandlungsserie einer Anti-VEGF-Therapie. Wir führten immer dann weitere FAG-Untersuchungen durch, wenn eine Krankheitsprogression durch eine funduskopische oder OCT-Veränderung erklärt werden konnte.

Wir injezierten Lucentis nach den Richtlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (Stand April 2011):

Tabelle 1: Richtlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (Stand April 2011):

Synopsis der operativen Vorgehensweise obligat
Pupillenerweiterung
Topische Anästhesie
Spülung der Augenoberfläche mit 10 ml Povidon-Iod 5 %
Desinfektion der periokulären Haut der Lider und der Zilien mit Povidon-Jod 10%
Chirurgische Händedesinfektion, Sterile Operationshandschuhe
Sterile Spritze und Kanüle
Steriles Abdecktuch
Steriles Lidspekulum
Eingehen in 3,5 mm Limbusabstand
Stufenweises Vorgehen mit Verschieben der Bindehaut
Steriles Medikament oder Medizinprodukt
Vorhalten einer sterilen Parazentese-Lanze im Bedarfsfall
Postoperativ Prüfen auf Lichtscheinwahrnehmung
Augendruckkontrolle postoperativ wenn Injektionsvolumen > 0,1 ml

Mit der Nachuntersuchung am Ende der Aufsättigungsphase in Monat 3 galt die Behandlung als zunächst abgeschlossen. Der Patient wurde zurück an den niedergelassenen Hausaugenarzt verwiesen mit der Empfehlung regelmäßiger,

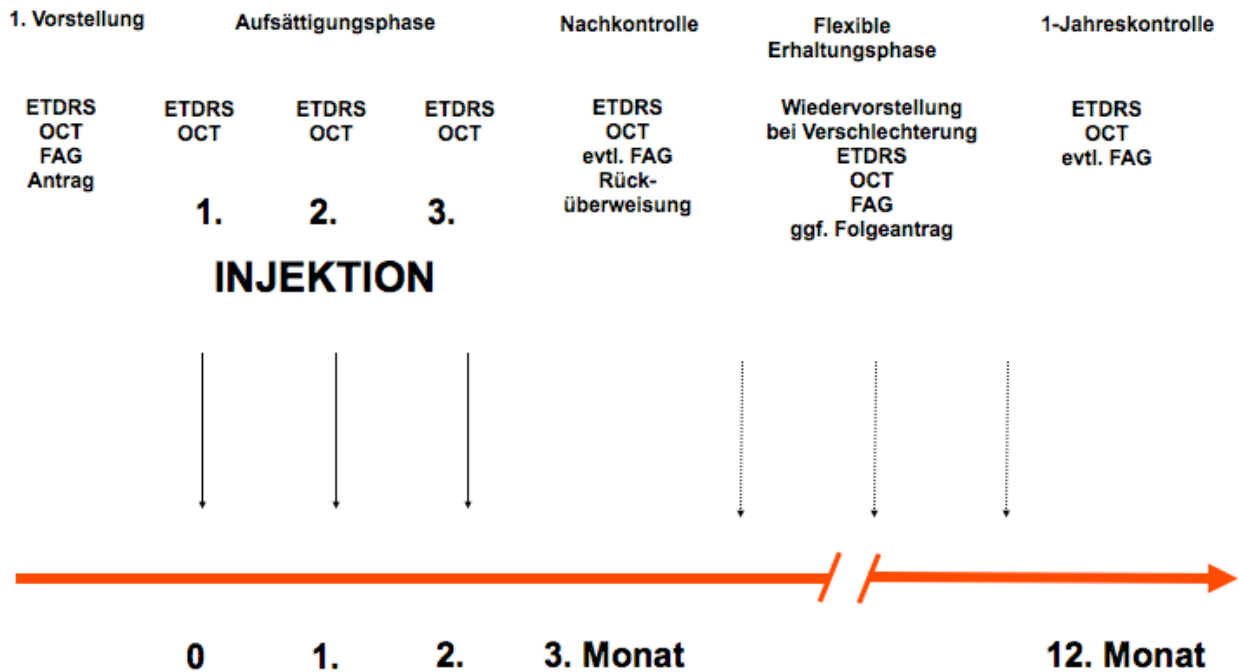
monatlicher Kontrolluntersuchungen und der Bitte um Wiedervorstellung bei Verschlechterung. Die Patienten wurden angeleitet, sich selbständig mit dem Amsler Netz auf Metamorphopsien zu überprüfen und dahingehend aufgeklärt, dass sie möglichst bald zur Untersuchung kommen sollten, falls sie subjektiv eine Verschlechterung feststellen. Das Nachinjektionsschema in der flexiblen Erhaltungsphase war mit einem 4-Wochenrhythmus, dem der PrONTO Studie nachempfunden (77). Weitere Behandlungen erfolgten, wenn die Untersuchungen und Kontroll-FAG folgende Kriterien belegten: Subretinale Flüssigkeit, Zunahme eines intraretinalen Ödems mit zystoiden Flüssigkeitsräumen, Zunahme einer diffusen Verdickung der zentralen Netzhaut, zunehmende Ausdehnung einer Pigmentepithelabhebung, neue sub- oder intraretinale Blutung und erneuter Verlust des bestkorrigierten Visus durch Progression der exsudativen AMD.

Die Therapie wurde beendet, wenn die erwähnten Kriterien der Weiterbehandlung und Krankheitsprogression nicht wieder auftraten, bei Absinken des Visus unter die Genehmigungsgrenze (20 ETDRS Buchstaben; 0,05 Dezimal) und bei ausgedehnter subretinaler Fibrose oder Atrophie (87).

Für die Einjahreskontrolle wurden die Patienten unabhängig von ihrem klinischen Status telefonisch kontaktiert und ein Termin mit ihnen vereinbart, um sie in eben genannter Weise nachzuuntersuchen. Es wurde erfragt, ob die Behandlung und der Behandlungsaufwand zufriedenstellend waren.

Bei den Patienten, die nicht nachuntersucht werden konnten, wurde der Verlauf am Telefon erfragt. Die Patienten haben schriftlich in die Behandlung und Nachuntersuchung nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki eingewilligt.

Abbildung 2: Injektionsschema im klinischen Alltag



### 3.2 Auswertung und Statistik

Der primäre Endpunkt der Studie wurde als schwerer Verlust der Sehschärfe von mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) gegenüber der Ausgangsehschärfe zu Behandlungsbeginn definiert.

Sekundäre Endpunkte nach 12 Monaten umfassten einen Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe um mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen), sowie Augen, bei denen die Therapie mit einer Sehschärfe von unter 20 ETDRS Buchstaben (0,05 Dezimal) abgebrochen wurde. Andere exploratorische Analysen beinhalteten die Wirkung von Ranibizumab auf die mittlere foveale Netzhautdicke im Vergleich zum Ausgangswert, als auch im Vergleich zum Wert am Ende der Aufsättigungsphase, beurteilt durch das OCT.

Die Datenerfassung und -auswertung erfolgte mit Hilfe der SPSS-Version 8.0. Die Anzahl gelesener ETDRS Buchstaben wurde für alle weiteren Berechnungen verwendet (Mittelwert und Standardabweichung).

Die Sehschärfe vor der ersten intravitrealen Injektion von 0,5 mg Ranibizumab war Bezugspunkt für eine Visusänderung. Jede Abweichung von der zu diesem Zeitpunkt gemessenen Sehschärfe wurde als Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) aufgefasst. Um die Visusänderung in der Erhaltungsphase zu beschreiben, war die Sehschärfe am Ende der Aufsättigungsphase Bezugspunkt für eine Visusänderung.

Ausgangsvisus und Visus nach zwölf Monaten in ETDRS Buchstaben wurden mit dem einseitigen Binomialtest an einem Signifikanzniveau von  $\alpha/2 = 0,025$  getestet.

Die Null Hypothese  $H_0$  lautet: Es besteht kein Unterschied bezüglich der Anzahl der Augen, die einen weiteren schweren Verlust der Sehschärfe erlitten in Bezug auf die Patientenanzahl der MARINA/ ANCHOR Studie (monatliche Injektionen über 12 Monate (5 % und 3,6 %), historisches Kollektiv der Verum Gruppe MARINA/ ANCHOR Studie (P0) und der Behandlung mit bedarfsabhängiger Nachinjektion mit 0,5 mg Ranibizumab unter den gegenwärtig praktizierten Bedingungen (P1) (72, 74, 75, 78).

Alternative Hypothese  $H_A$ : Mehr als 15 % der behandelten Augen erleiden einen weiteren schweren Verlust der Sehschärfe ( $> 15$  ETDRS Buchstaben/  $> 3$  Zeilen).

Die Parameter Mittelwert, Median und Standardabweichung von ETDRS-Visus, und zentraler OCT-Netzhautdicke wurden erfasst und mit den Ausgangswerten mittels Student's zweiseitiger t-Test und Wilcoxon Rangsummentest untersucht. Die statistische Signifikanz wurde als  $p < 0,05$  definiert. Darüber hinaus wurden Daten zu den Begleiterkrankungen (arterieller Hypertonus, Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Zustand nach Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Gehbehinderung, Demenz) erfasst.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientencharakteristik und epidemiologische Daten**

Gegenstand der Untersuchung war die Einjahreskontrolle der AMD-Patienten, welche die vollständige Aufsättigungsphase mit drei-monatlichen intravitrealen Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab erhielten.

Untersucht wurden 185 Augen von 176 Patienten (61/ 115, männlich/ weiblich), die im Zeitraum März 2007 bis Mai 2008 an der Klinik für Augenheilkunde der Charité,

Campus Virchow Klinikum mit einer aktiven neovaskulären AMD und drei monatlichen intravitrealen Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab behandelt wurden.

Davon waren 132 Augen (71 %) von Patienten mit neudiagnostizierter und bislang unbehandelter neovaskulärer AMD und 53 Augen (29 %) mit einer Vorbehandlung wie z.B. intravitreale Avastinbehandlung (28/ 15 %), Photodynamische Therapie (18/ 10 %), intravitreale rtPa/ Triamcinolon Injektion (7/ 4 %).

Das mittlere Alter der Patienten betrug  $76 \pm 8$  Jahre. Alleine 47 % befanden sich in der 80. Lebensdekade. Die Patienten, die sich in der 50. und 90. Lebensdekade befanden (jeweils 3 Patienten), stellten mit 3 % die Minderheit dar.

Der Ausgangsvisus lag bei  $49 \pm 16$  ETDRS Buchstaben, das entspricht einem Dezimalvisus von 0,2.

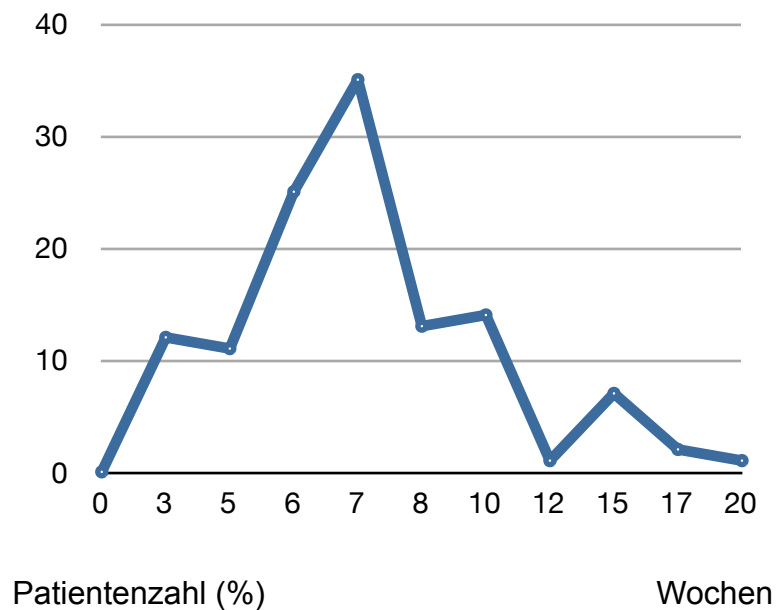
Die okulären Ausgangsparameter der in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei nicht allen Patienten wurde eine FAG durchgeführt.

Tabelle 2: Okuläre Ausgangsparameter der mit Ranibizumab behandelten Patienten

AMD Klassifikation nach FAG CNV okkult/ klassisch/ (n)	139/ 20
FAG/ OCT Lokalisation Subfoveal/ extrafoveal (n)	153/ 4
Größe der Läsion in mm <sup>2</sup> Frühphase (60 sec.)/ Spätphase (10 min.) der FAG (MW $\pm$ SD)	$8,7 \pm 8,6 / 9,6 \pm 8,7$
OCT Zentrale (1mm) Makuladicke	$321 \pm 106 \mu\text{m}$

Das Zeitintervall zwischen Antragstellung und erster intravitrealer Injektion betrug bei 136 Augen (74 %) sechs Wochen oder mehr. 158 Patienten (158 Augen/ 85 %) erhielten die erste intravitreale Injektion nach Antragstellung (Genehmigung der Behandlung und Kostenerstattung) in einem Zeitfenster von sechs bis elf Wochen, ein Patient schon nach drei Tagen und ein Patient erst nach 25 Wochen (Diagramm 1, Seite 32).

Diagramm 1: Zeitintervall zwischen Antragstellung und erster intravitrealer Injektion (n=185)

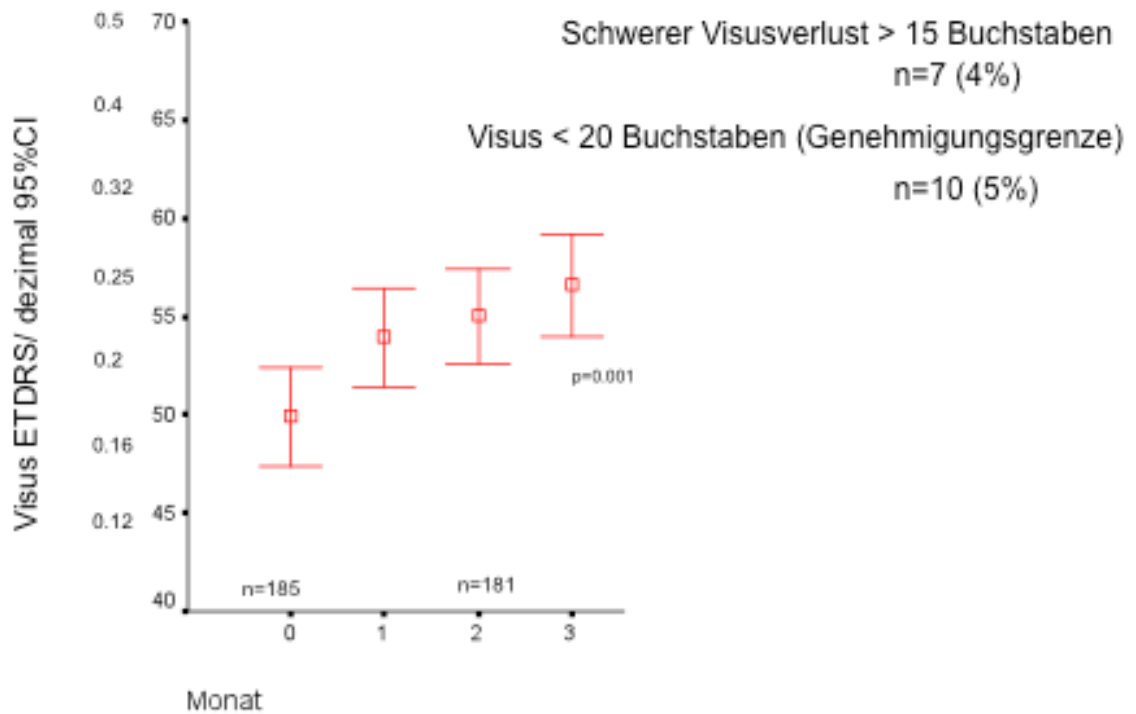


## 4.2 Aufsättigungsphase

Von 185 initial behandelten Augen durchliefen 181 Augen die vollständige Aufsättigungsphase mit 3-monatlichen intravitrealen Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab. Patienten mit beidseitiger erfolgter Behandlung wurden als zwei unabhängige Augen betrachtet. Während der Aufsättigungsphase war der mittlere Anstieg der Sehschärfe auf  $54 \pm 18$  ETDRS Buchstaben von einer signifikanten Abnahme der zentralen OCT-Netzhautdicke von  $321 \pm 106 \mu\text{m}$  auf  $231 \pm 69 \mu\text{m}$  begleitet ( $p > 0.001$ ).



Abbildung 3: Visusentwicklung in der Aufsättigungsphase



In der Aufsättigungsphase erlitten nur 7 von 185 Augen (4 %) einen schweren Verlust der Sehschärfe von mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) gegenüber dem Ausgangsvisus, hervorgerufen durch Einriss im retinalen Pigmentepithel (n=3), Makulablutung (n=3) oder Endophthalmitis (n=1) (Abbildung 3). Weitgehend stabilisiert werden konnte die Sehschärfe bei 141 Augen (76 %). Sie haben im Vergleich zum Ausgangswert weniger als 15 ETDRS Buchstaben (< 3 Zeilen) verloren. Bei 37 Augen (20 %) konnte die Sehschärfe um mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) im Vergleich zum Ausgangswert verbessert werden.

### 4.3 Erhaltungsphase

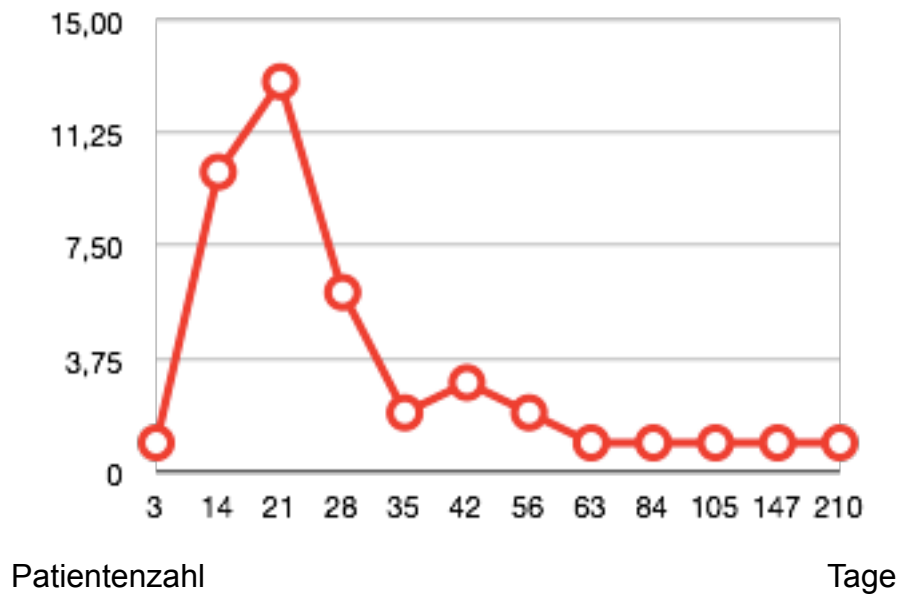
Innerhalb eines Jahres nach Behandlungsbeginn stellten sich 46 Patienten (46 Augen/ 25 %) wegen erneuter Verschlechterung der Sehschärfe des behandelten Auges wieder vor. Davon hatten 23 Patienten die AMD am besseren oder einzigen Auge und 23 Patienten die AMD am schlechteren Auge. Von den 46 Patienten waren zwölf Männer und 34 Frauen (männlich/ weiblich, 1/3).

Es stellten sich in jeder Lebensdekade (5. bis 8.) etwa 30 % zu einer Folgebehandlung mit 0,5 mg Ranibizumab wieder in der Augenklinik vor. Von den drei Patienten, 90 Jahre und älter jedoch keiner mehr.

Mittels ophthalmoskopischer Untersuchungen und Kontroll-FAG wurde bei 42 Augen (23 %) eine Krankheitsprogression/ - reaktivierung beobachtet, so dass eine Folgebehandlung mit 0,5 mg Ranibizumab beantragt und nach Genehmigung durch die zuständige Krankenkasse durchgeführt wurde. Diese Patienten erhielten durchschnittlich drei weitere intravitreale Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab.

Dabei warteten 10 von 42 Augen (24 %) sechs Wochen oder länger nach Antragstellung auf die Folgeinjektion. Das Zeitintervall zwischen Antragstellung und Injektion war in der Erhaltungsphase mehr als drei mal so kurz wie in der Aufsättigungsphase. Der Zeitraum zwischen der Feststellung der Notwendigkeit, die Therapie fortzusetzen und dem Therapiebeginn betrug durchschnittlich 36 Tage (Diagramm 2, Seite 35).

Diagramm 2: Zeitintervall zwischen Antragstellung und 4. intravitrealer Injektion (n=42)



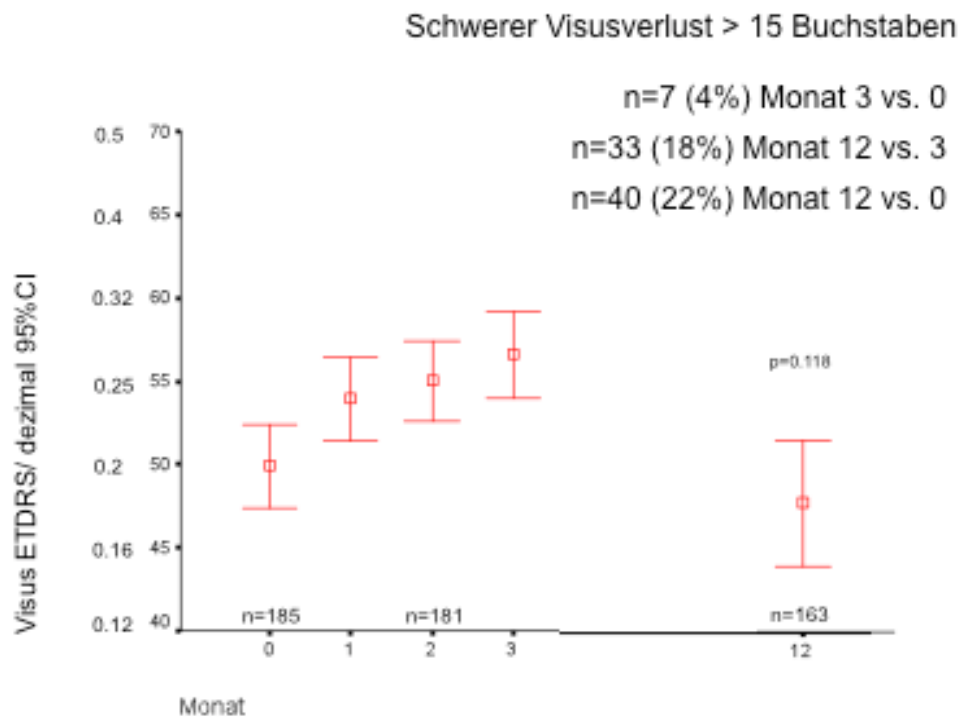
#### 4.4 Einjahreskontrolle

Zur Einjahreskontrolle wurden 155 Patienten mit 163 an AMD erkrankter Augen (88 %) nachuntersucht. Bei 21 Patienten (22 Augen, 12 %) konnte keine Einjahreskontrolle durchgeführt werden. Dazu gehörten Patienten, die einen schweren Verlust der Sehschärfe erlitten durch Endophthalmitis (n=1) oder Pigmentepithel-Einriss (n=3), sowie Patienten, die gehbehindert (n=2), telefonisch nicht erreichbar (n=6), bereits verstorben waren (n=3), im Ausland lebten (n=1) oder nicht zur Einjahreskontrolle kommen wollten (n=5). Hier wurden die letzten Visuswerte in die Auswertung einbezogen.

## 4.5 Primäre und sekundäre Endpunkte

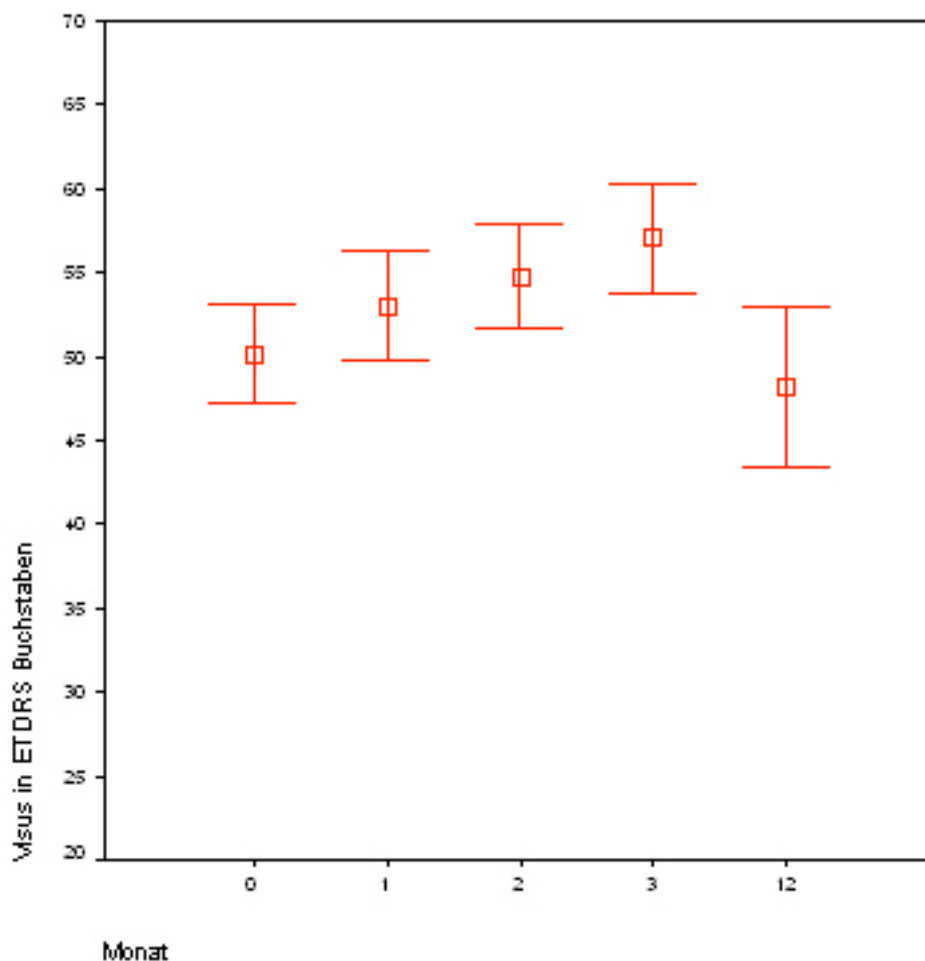
Die primären und sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit in der Aufsättigungsphase, Erhaltungsphase und Einjahreskontrolle sind in Abbildung 4 zusammengefasst.

Abbildung 4: Visusentwicklung aller Augen über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (n=185)



Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Sehschärfenentwicklung vorbehandelter oder nicht vorbehandelter Augen. Die Visusentwicklung aller Augen ohne Vorbehandlung mit PDT/ Avastin über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr wird in Abbildung 5 gezeigt.

Abbildung 5: Visusentwicklung aller Augen ohne Vorbehandlung mit PDT/ Avastin über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (n=132)



Zwölf Monate nach Behandlungsbeginn betrug der Visus  $47 \pm 24$  ETDRS Buchstaben und unterschied sich damit nicht signifikant vom Ausgangsvisus. 40 Augen (22 %) erlitten einen weiteren schweren Verlust der Sehschärfe von mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) (primärer Endpunkt) (Abbildung 4, Seite 36) im Vergleich zum Behandlungsbeginn.

In der Erhaltungsphase verloren insgesamt 33 Augen (18 %) mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) verglichen mit dem erreichten Visus zum Ende der Aufsättigungsphase in Monat 3. Im Gegensatz dazu erlitten in der Aufsättigungsphase nur 7 Augen (4 %) einen schweren Verlust der Sehschärfe von mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) gegenüber dem Ausgangsvisus, hervorgerufen durch Einriss im retinalen Pigmentepithel (n=3), Makulablutung (n=3) bzw. Endophthalmitis (n=1).

105 Augen (57 %) haben nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangsvisus weniger als 15 ETDRS Buchstaben (< 3 Zeilen) verloren. In der Erhaltungsphase war die Wirksamkeit ähnlich, mit 126 Augen (68 %), die im Vergleich zum Visus am Ende der Aufsättigungsphase weniger als 15 ETDRS Buchstaben (< 3 Zeilen) verloren haben. Dagegen zeigte sich die größte Wirksamkeit in der Aufsättigungsphase, mit 141 Augen (76 %), die im Vergleich zum Ausgangswert weniger als 15 ETDRS Buchstaben (< 3 Zeilen) verloren haben.

Ranibizumab verbesserte besonders in der Aufsättigungsphase bei 37 Augen (20 %) die Sehschärfe um mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) im Vergleich zum Ausgangswert. Dieser Anteil an Augen mit verbesserter Sehkraft konnte über zwölf Monate nicht aufrecht erhalten werden.

Er halbierte sich nach zwölf Monaten auf 18 Augen (10 %). In der Erhaltungsphase waren es nur 4 Augen (2 %), bei denen sich die Sehschärfe um mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) im Vergleich zum Visus am Ende der Aufsättigungsphase verbesserte.

Die Visuentwicklung in der Aufsättigungsphase, Erhaltungsphase und Einjahreskontrolle sind in Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3: Visuentwicklung in der Aufsättigungsphase, Erhaltungsphase und Einjahreskontrolle

	Aufsättigungsphase Monat 0/ Monat 3	Erhaltungsphase Monat 3/ Monat 12	Einjahreskontrolle Monat 0/ Monat 12
schwerer Visusverlust > 15 Buchstaben (3 Zeilen)	7 (4 %)	33 (18 %)	40 (22 %)
Visusverlust < 15 Buchstaben (3 Zeilen)	141 (76 %)	126 (68 %)	105 (57 %)
Visusgewinn > 15 Buchstaben (3 Zeilen)	37 (20 %)	4 (2 %)	18 (10 %)

Der Ausgangsvisus lag bei  $49 \pm 16$  ETDRS Buchstaben bzw. 0,2 dezimal. Mit einem Visusanstieg um durchschnittlich 5 ETDRS Buchstaben (1 Zeile) auf  $54 \pm 18$  ETDRS Buchstaben (Dezimal 0,25) ist in der Aufsättigungsphase der größte Visusanstieg beobachtet worden ( $p=0,0001$ ), während in der Erhaltungsphase der größte Visusverlust beobachtet wurde. Damit ist der in der Aufsättigungsphase gewonnene Visusanstieg auch wieder verloren gegangen. In der Erhaltungsphase lag die Sehschärfe mit  $46 \pm 24$  ETDRS Buchstaben unter dem Ausgangsvisus und es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Sehschärfe gegenüber dem Visus am Ende der Aufsättigungsphase ( $p=0,0001$ ). Die Einjahresergebnisse zeigen mit einer mittleren bestkorrigierten Sehschärfe von  $47 \pm 24$  ETDRS Buchstaben keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangsvisus ( $p=0,071$ ).

Am Ende der Aufsättigungsphase lagen 5 % (10 Augen) mit einem Visus von weniger als 20 ETDRS Buchstaben (Dezimal 0,05) unterhalb der Genehmigungsgrenze, so dass eine Folgebehandlung mit 0,5 mg Ranibizumab ausgeschlossen war (Therapieabbruch) (Abbildung 3, Seite 33). Im Gegensatz dazu stieg nach zwölf Monaten der Prozentsatz

der Augen, die eine Sehkraft von weniger als 20 ETDRS Buchstaben hatten, um das dreifache auf 16 % (30 Augen).

Von den 46 Patienten (46 Augen), die sich innerhalb der Erhaltungsphase vorstellten, wiesen nach zwölf Monaten 14 Augen immer noch eine aktive CNV auf. Davon lagen elf Augen über der Genehmigungsgrenze. Hier wurde die Therapie fortgesetzt. 32 Augen hatten eine inaktive CNV.

Von den 117 Augen der Patienten, die sich innerhalb der Erhaltungsphase nicht vorstellten und demzufolge keine weiteren intravitrealen Injektionen erhielten, zeigten 83 Augen in Monat 12 eine inaktive CNV. Davon lagen 71 Augen oberhalb der Genehmigungsgrenze und 12 Augen darunter. 34 Augen wiesen eine aktive CNV auf, wobei 22 Augen oberhalb der Genehmigungsgrenze und 12 Augen darunter lagen. Insgesamt hatten demnach 76 (34 Augen mit aktiver CNV in Monat 12 + 42 Augen mit aktiver CNV in der Erhaltungsphase) von 185 Augen (41 %) innerhalb der 12 Monate eine aktive CNV. Es stellten sich lediglich 46 Patienten (46 Augen) wegen Visusabfall vor, von denen 42 Augen (55 % von 76 Augen) Folgeinjektionen erhielten.

Die 34 Augen (45 % von 76 Augen), die sich nicht wieder vorstellten, wurden trotz aktiver CNV zu spät behandelt.

Somit wäre fast die Hälfte der Patienten mit aktiver CNV potentiell behandlungsfähig gewesen. Von den Patienten (42 Augen), die in der Erhaltungsphase weitere Injektionen erhielten, lagen in Monat 12 10 % (4 Augen) unterhalb der Genehmigungsgrenze, bei den nicht wiederbehandelten Augen (117 Augen) mit 21 % (24 Augen) mehr als doppelt so viele.

Über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr war die Visusentwicklung aller Augen vergleichbar mit der Visusentwicklung aller Augen ohne Vorbehandlung mit PDT/ Avastin (Abbildung 4 auf Seite 36, Abbildung 5 auf Seite 37).

In der Erhaltungsphase war die mittlere Abnahme der Sehschärfe von einer signifikanten Zunahme der zentralen OCT-Netzhautdicke von  $231 \pm 69 \mu\text{m}$  auf  $253 \pm 97 \mu\text{m}$  begleitet ( $p > 0.001$ ) im Vergleich zum Monat 3. Über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr war die Entwicklung der zentralen OCT-Netzhautdicke aller Augen gleich der Entwicklung der zentralen OCT-Netzhautdicke aller Augen ohne Vorbehandlung mit PDT/ Avastin (Abbildung 6 auf Seite 41, Abbildung 7 auf Seite 42). Kriterien, die eine Verschlechterung anzeigen könnten, wie zum Beispiel das Alter, Geschlecht, Anamnesedauer, Ausgangsvisus, Ausgangs-OCT, Vorgeschichte,



Vorbehandlungen, Form der AMD, Größe der Läsion in FAG, schlechteres Auge/ besseres Auge, Begleiterkrankungen und die Anzahl der Folgeinjektionen waren nicht mit dem Verlauf korreliert.

Abbildung 6: Entwicklung der zentralen OCT-Netzhautdicke aller Augen über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (n=185)

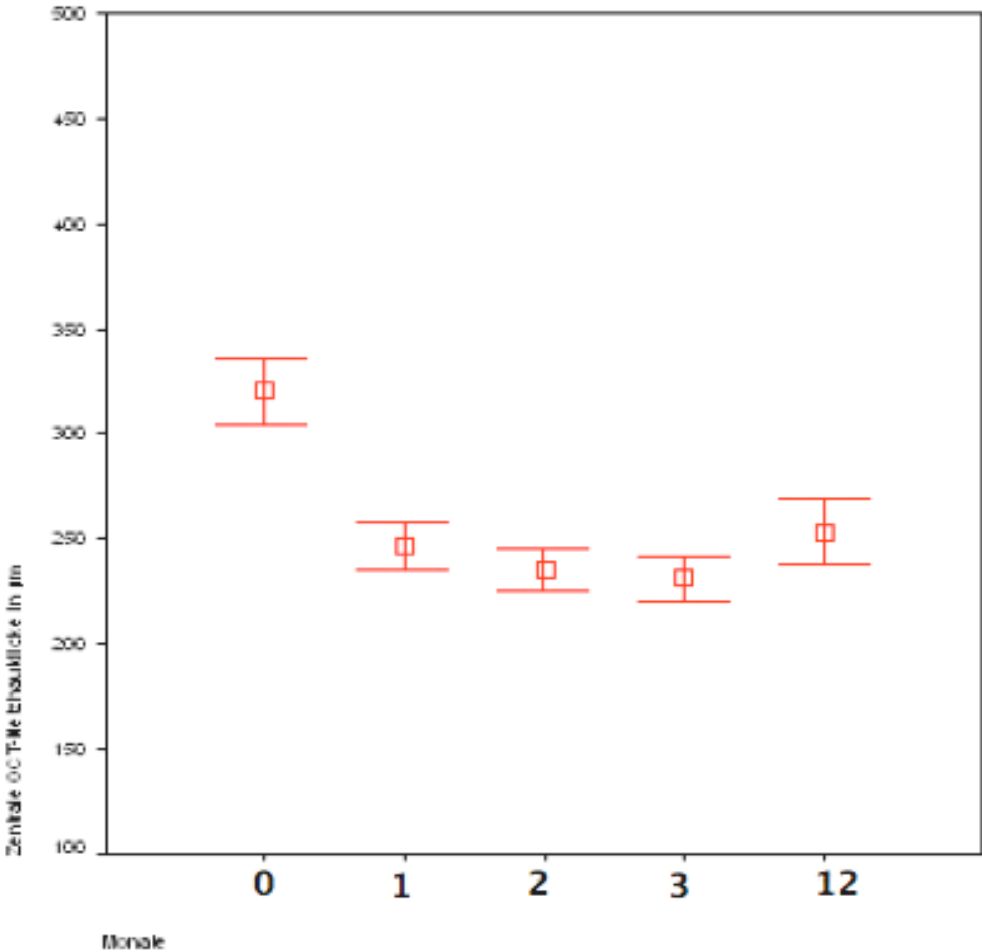
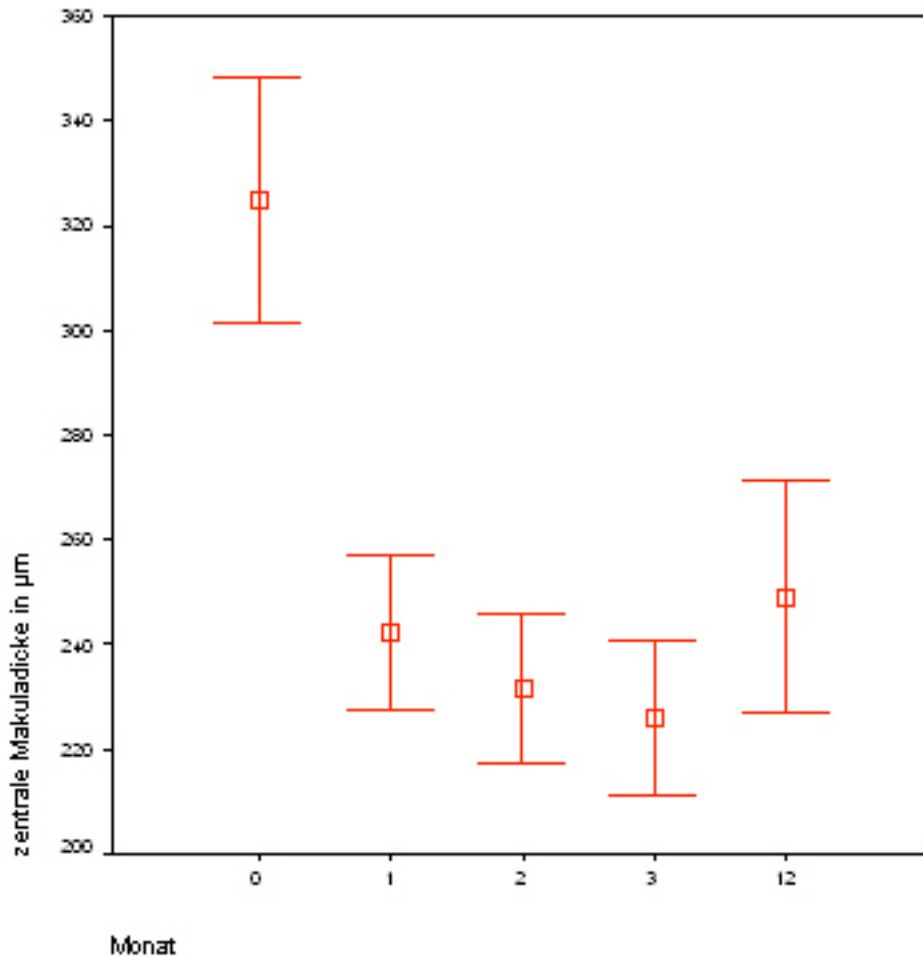


Abbildung 7: Entwicklung der zentralen OCT-Netzhautdicke aller Augen ohne Vorbehandlung mit PDT/ Avastin über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (n=132)



## 4.6 Sicherheit

Schwere okuläre unerwünschte Ereignisse waren gering. Ein Patient erlitt während der Aufsättigungsphase eine Endophthalmitis, weswegen bei diesem Patienten die Behandlung nach der ersten intravitrealen Injektion von 0,5 mg Ranibizumab abgebrochen wurde.

Bei drei Patienten wurde wegen Einriss im retinalen Pigmentepithel die Aufsättigungsphase nach der zweiten intravitrealen Injektion von 0,5 mg Ranibizumab abgebrochen. Makulablutung wurde ebenfalls bei drei Patienten aufgezeichnet.

Jedoch kann man Einrisse im retinalen Pigmentepithel und Makulablutung als natürlichen Verlauf der Erkrankung ansehen.

Weitere okuläre Nebenwirkungen, die während des 12-monatigen Beobachtungszeitraums am häufigsten vorkamen waren Augenschmerzen, Augenreizung, Bindehautblutung, Blepharitis, Konservierungsmittelallergie, Keratitis, Epiphora, Vitritis und okuläre Hyperämie (Tabelle 4). Diese werden als potenzielle Arzneimittelnebenwirkungen angesehen.

Tabelle 4: Weitere okuläre Nebenwirkungen

Weitere okuläre Nebenwirkungen	Anzahl (n)
Augenschmerzen	5
Augenreizung	1
Bindehautblutung	6
Blepharitis	1
Konservierungsmittelallergie	1
Keratitis	1
Epiphora	2
Vitritis	1
okuläre Hyperämie	2

Neben okulären Nebenwirkungen wurden allgemeine Nebenwirkungen, wie Schwindel, arterielle Hypotonie, arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Kniegelenkschmerzen, Exantheme und Angstzustände beobachtet.

Während des Beobachtungszeitraums traten drei Todesfälle auf. Über die Todesursache beziehungsweise den Zusammenhang zur Behandlung lagen keine Erkenntnisse vor.

## **4.7 Patientenzufriedenheit**

In der Einjahreskontrolle wurden 156 Patienten (156 Augen) nach der Zufriedenheit mit der Behandlung gefragt. Die Erwartungen der Patienten (156 Augen) für den Behandlungserfolg nach 12 Monaten wurde bei 61 % (95/ 156 Augen) erfüllt.

Von den 46 Patienten, die sich in der Erhaltungsphase wieder vorstellten, waren 61 % (28/ 46 Augen) mit der Behandlung zufrieden, von den 110 Patienten (110 Augen), die sich nicht wieder vorstellten, ebenfalls 61 % (67/ 110 Augen). Nicht alle Patienten waren mit der Behandlung zufrieden. Gründe hierfür sind unter anderem eine zu hohe Erwartungshaltung bezüglich der möglichen Visusverbesserung, die nicht absehbaren Heilungschancen oder der sehr hohe bürokratische Aufwand der Genehmigung.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassung der Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration mit Ranibizumab (Lucentis) im klinischen Alltag - Ergebnisse nach 12 Monaten**

Die Einführung der Anti-VEGF-Therapie stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der neovaskulären AMD dar. Die intravitreale Injektion von Ranibizumab führt zu einer Blockade eines Teilschrittes in der Pathophysiologie der AMD – nämlich antiproliferativ in Bezug auf die Neovaskularisationen und antiödematös in Bezug auf die Blut-Retina-Schrankenstörung. Dennoch stellt dieser Weg nur eine Teilkomponente in der Pathophysiologie der Erkrankung dar und es bleiben Herausforderungen bestehen. Die Behandlung ist kompliziert sowohl durch die regelmäßige invasive intravitreale Injektion, als auch durch den großen logistischen Aufwand für die Patienten. Die Alltagsbedingungen unterscheiden sich häufig sehr von den exemplarischen Studienbedingungen, so dass man Studienergebnisse nicht immer eins zu eins in die Praxis umsetzen kann.

Das Ziel dieser Untersuchung besteht darin, das gegenwärtige Prozedere zu evaluieren und mit den Studienergebnissen zu vergleichen. Eine angemessene Überwachung von Patienten mit neovaskulärer AMD ist wesentlich für die Früherkennung des

Fortschreitens der Erkrankung und ermöglicht eine entsprechende Therapieanpassung, um die Frequenz der Injektionen zu optimieren (88).

Zusammenfassend durchliefen von initial 185 behandelten Augen (176 Patienten, 61/ 115 männlich/ weiblich) 181 Augen die vollständige Aufsättigungsphase. Das Zeitintervall zwischen Antragstellung und erster intravitrealer Injektion von 0,5 mg Ranibizumab betrug bei 26 % (49/ 185 Augen) weniger als sechs Wochen und bei 74 % (136/ 185 Augen) mehr als sechs Wochen. Am Ende der Aufsättigungsphase in Monat 3 wurde ein mittlerer Anstieg der besten korrigierten Sehschärfe (BCVA) von durchschnittlich  $49 \pm 16$  auf  $54 \pm 18$  ETDRS Buchstaben beobachtet.

25 % (46/ 185 Augen, 34/ 12, weiblich/ männlich) stellten sich in der Erhaltungsphase erneut vor.

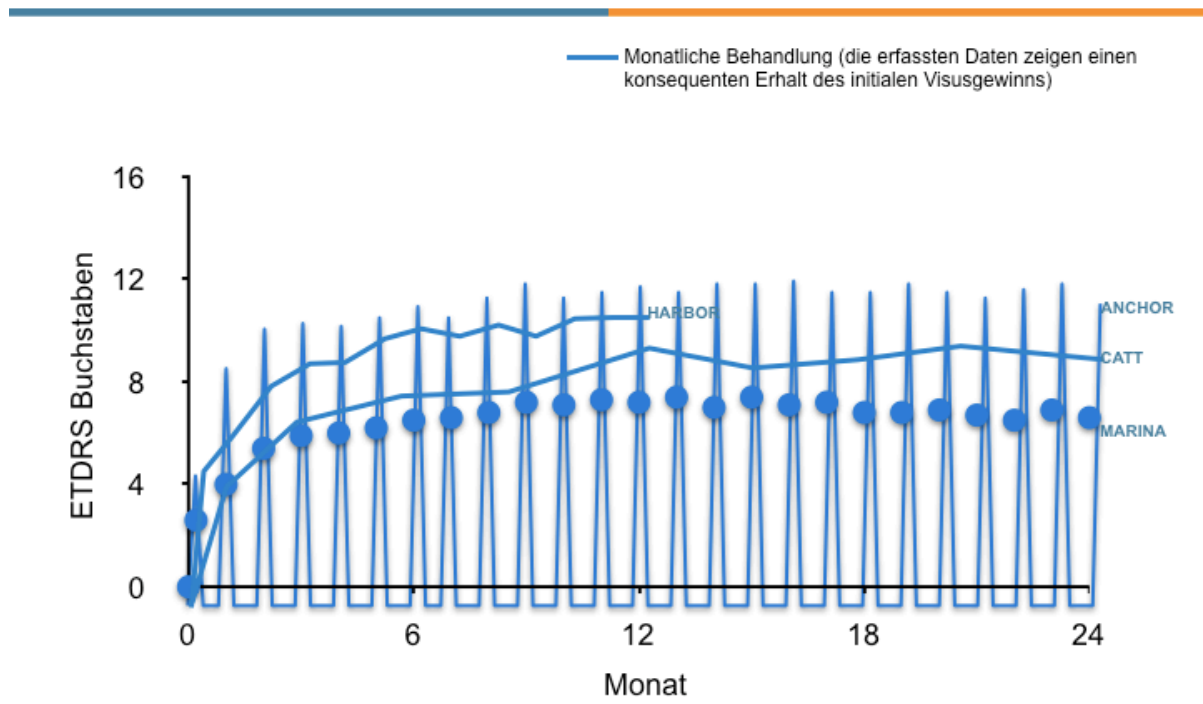
42 Augen (23 %) erhielten weitere intravitreale Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab, die nach Antragstellung drei mal schneller als bei der Aufsättigungsphase durchgeführt wurden. 155 Patienten mit 163 Augen (88 %) wurden nach zwölf Monaten nachuntersucht. Der in der Aufsättigungsphase erreichte Visusanstieg ist jedoch in Monat 12 auf  $47 \pm 24$  ETDRS Buchstaben wieder abgefallen.

Insgesamt erfuhren 40 Augen (22 %) über diesen Zeitraum einen schweren Verlust der Sehschärfe von mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen).

## **5.2 Übersicht der Studienergebnisse mit verschiedenen Ranibizumabdosierungen: Monatliche Behandlungen - Bedarfsabhängige Behandlungen**

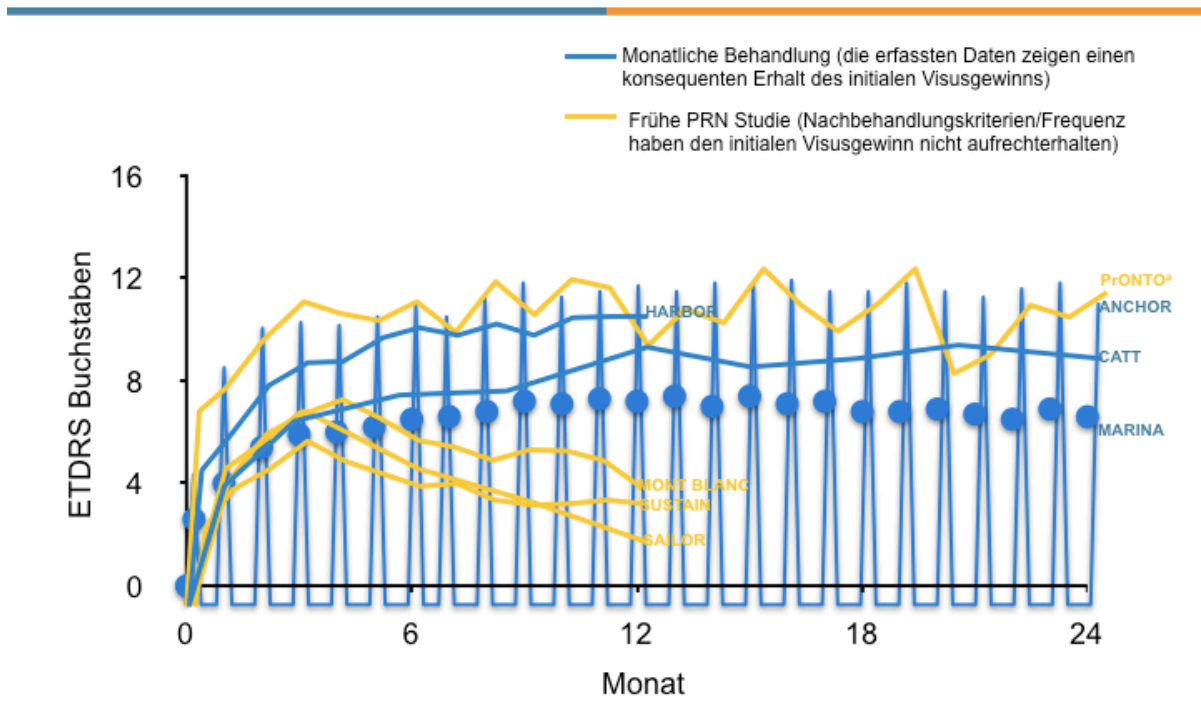
In Abbildung 8 (Seite 46) wird der Visusverlauf der verschiedenen Studien demonstriert, bei denen Ranibizumab mit jeweils verschiedenen Dosierungen monatlich intravitreal injiziert wurde. Es ist eindeutig zu sehen, dass der Erhalt des initialen Visusgewinns innerhalb von ein bis zwei Jahren mit regelmäßigen monatlichen Injektionen zu erreichen ist.

Abbildung 8: Übersicht der Ergebnisse mit verschiedenen Ranibizumab Dosierungen: monatliche Behandlung (89, 90, 91)



Bedarfsabhängige Behandlungen, bestehend aus einer dreimonatigen Aufsättigungsphase mit monatlichen Injektionen und einer Erhaltungsphase mit einem bedarfsabhängigen („pro-re-nata, PRN“) Erhaltungsschema, wie die SUSTAIN-Studie, konnten dagegen den initialen Visusgewinn nicht aufrecht erhalten. Hier waren die Wiederbehandlungskriterien bei monatlichen Visiten ein Visusverlust von  $> 5$  ETDRS Buchstaben oder eine Dickenzunahme der Netzhaut um  $> 100 \mu\text{m}$ . Es zeigte sich, dass ein Verlust von mehr als 5 ETDRS Buchstaben nicht mit einer einzigen Injektion wiederherzustellen ist (Abbildung 9, Seite 47) (92). In der PrONTO-Studie dagegen konnte der initiale Visusgewinn aufrechterhalten werden. Wiederbehandelt wurde hier, wenn ein Visusverlust von  $> 5$  ETDRS Buchstaben mit Nachweis von Flüssigkeit in der Makula, eine Dickenzunahme der zentralen Netzhaut um  $100 \mu\text{m}$  oder neue Blutungen in der Makula, neue CNV oder persistierende Flüssigkeit trotz Behandlung diagnostiziert wurden (Abbildung 9, Seite 47) (77, 93).

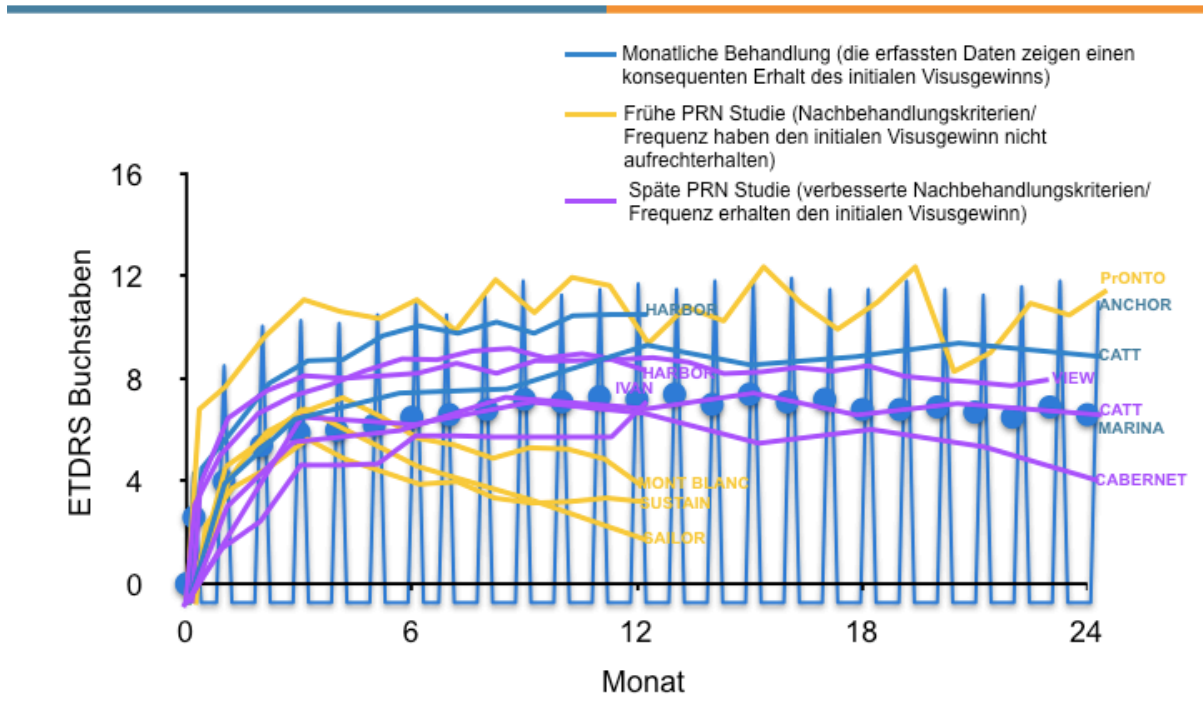
Abbildung 9: Übersicht der Ergebnisse mit verschiedenen Ranibizumab Dosierungsschemata: monatliche Behandlung und frühe PRN (89, 90, 91, 93, 94, 95)



In den späten PRN-Studien, wie zum Beispiel die IVAN- oder CATT-Studie, wurden die Wiederbehandlungskriterien verbessert. Die Notwendigkeit einer erneuten Therapie wurde vom Ergebnis der OCT oder der FAG abhängig gemacht. In allen späten PRN-Studien konnte der initiale Visusgewinn aufrechterhalten werden.

Ebenfalls keinen Unterschied ergab im Rahmen der IVAN- und CATT-Studie die Anwendung in monatlicher Frequenz oder je nach Bedarf (Abbildung 10, Seite 48) (89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97).

Abbildung 10: Übersicht der Ergebnisse mit verschiedenen Ranibizumab Dosierungsschemata: monatliche Behandlung und späte PRN (89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97)





## **5.3 Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen der klinischen Studien**

### **5.3.1 Aufsättigungsphase**

In der PrONTO-Studie konnte im Gegensatz zu unserer Beobachtungsstudie der initiale Visusgewinn aufrechterhalten werden. Der Ausgangsvisus in unserer Beobachtungsstudie ist vergleichbar mit dem Ausgangsvisus der Studien. Das Behandlungsschema in der Anfangsphase ist mit den Studien (MARINA/ ANCHOR/ PIER/ PrONTO/ CATT) identisch. Es zeigten sich ebenso vergleichbare Ergebnisse in der Aufsättigungsphase, wie in Abbildung 9 (Seite 47) und Abbildung 4 (Seite 36) zu sehen ist. Anders als in klinischen Studien wird im Alltag häufig die Behandlung aufgrund komplizierter Genehmigungsverfahren der Krankenversicherungen und begrenzter kurzfristiger chirurgischer Kapazitäten verzögert. Die Wartezeit zwischen Indikationsstellung und Behandlung ist verantwortlich für eine irreversible Sehverschlechterung. Ein erfolgreiches PRN-Behandlungsschema erfordert einen sofortigen Zugang zur Therapie nach Indikationsstellung (98). In unserer Beobachtungsstudie variierte der Zeitraum zwischen erster Diagnosestellung, Zusicherung der Kostenerstattung und Beginn der Therapie der neovaskulären AMD von einer Woche bis zu 25 Wochen.

85 % (158/ 185) der Patienten warteten sechs bis elf Wochen auf die erste intravitreale Injektion mit 0,5 mg Ranibizumab. Diese Verzögerung zur ersten intravitrealen Injektion führt im Vergleich mit den Zulassungsstudien (MARINA, ANCHOR, PIER, PrONTO) zu deutlich schlechteren Endergebnissen (72, 74, 75, 77). Im Gegensatz zu diesen Studien, wurden in unserer Beobachtungsstudie die Patienten unselektiert eingeschlossen: alle Patienten mit feuchter AMD, ebenso verschiedene Unterformen nach FAG-Klassifikation, retinale angiomatöse Proliferationen, RPE-Abhebung oder polypoidalen Läsionen. Teilweise waren unsere Patienten schon vorbehandelt mit Avastin, Triamcinolon oder PDT. In den Zulassungsstudien wurden die Patienten immer vom selben Arzt behandelt, immer in derselben Einrichtung mit unbegrenztem Zugriff auf das Medikament und Ressourcen, wie OCT und FAG. Die Patienten erhielten jeweils immer ohne Zeitverzögerung monatlich bis zu minimal 5,5 intravitreale Injektionen mit 0,5 mg Ranibizumab pro Jahr. In unserer Studie konnten wir in der

Aufsättigungsphase einen Visusanstieg um fünf ETDRS Buchstaben (eine Zeile) erzielen, während in der ANCHOR-Studie ein Visusanstieg um 11,2 ETDRS Buchstaben (zwei Zeilen) und in der PrONTO Studie um 9,3 ETDRS Buchstaben (zwei Zeilen) erzielt werden konnte. Längere Wartezeiten und die unselektierte Auswahl unserer Patienten verringerten so den möglichen Anstieg der Sehschärfe. Eine Verzögerung über zehn Tage nach Diagnosestellung zur ersten intravitrealen Injektion ist nicht vertretbar (99). Dieses Defizit könnte durch einen sofortigen Therapiebeginn mit der ersten intravitrealen Injektion noch am Tag der Indikationsstellung vermieden werden. Dagegen spricht die bürokratische Hürde der Antragstellung bei den Krankenkassen. Die intravitreale Injektion mit 0,5 mg Ranibizumab ist noch keine einheitlich abrechenbare Leistung. Hinsichtlich der insgesamt sehr hohen finanziellen Therapiekosten für die Krankenkassen besteht die Notwendigkeit von Kostenübernahmeanträgen und deren Bearbeitung. Der Gesetzgeber sollte schnelle Behandlungen unabhängig von Kostenübernahmeanträgen gewährleisten oder es zumindest den behandelnden Augenärzten ermöglichen, mit den Kostenträgern entsprechende Vereinbarungen zu treffen.

### **5.3.2 Erhaltungsphase**

Große klinische Studien haben gezeigt, dass alle Patienten in der Aufsättigungsphase an Sehschärfe profitieren. Die besten Ergebnisse zeigte die MARINA Studie mit monatlichen intravitrealen Injektionen mit Ranibizumab. Das würde bedeuten, dass die Patienten monatliche Injektionen benötigen, um keinen weiteren Sehverlust zu erleiden. Die SUSTAIN Studie (100) zeigt aber, dass 20 % der Patienten nach der Aufsättigungsphase keine weitere Anti-VEGF-Behandlung benötigen.

Wir kamen zu den Ergebnissen, dass nach einem Jahr ein deutlicher Visusabfall erfolgte und die Injektionsanzahl wahrscheinlich zu niedrig ist. In der Erhaltungsphase zeigte sich wiederum ein zu langer Zeitraum zwischen erneuter Antragstellung und Folgeinjektion. Dabei warteten 24 % (10/ 42 Augen) sechs Wochen oder länger. Jedoch wurden hier die meisten Injektionen (32/ 42 Augen) innerhalb der ersten fünf Wochen nach Diagnosestellung durchgeführt. Dieses Zeitintervall zwischen Antragstellung und Reinjektion war demnach dreimal kürzer als in der Aufsättigungsphase.

Unsere Einjahresergebnisse zeigen, dass besonders in der Erhaltungsphase mit 33 Augen (18 %) ein schwerer Verlust der Sehschärfe von mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) stattgefunden hat. Dagegen zeigte sich in der Aufsättigungsphase die größte Wirksamkeit von Ranibizumab. Hier konnte eine Visusstabilisierung bei 141 Augen (76 %), und bei 37 Augen (20 %) sogar eine Visusverbesserung um mehr als 15 ETDRS Buchstaben (> 3 Zeilen) erreicht werden. Damit bestätigt sich die Wirksamkeit von Ranibizumab bei monatlicher Injektion. Der in der Aufsättigungsphase gewonnene Visusanstieg ging in der Erhaltungsphase wieder verloren. Die Sehschärfe ist nach zwölf Monaten sogar mit  $47 \pm 24$  ETDRS Buchstaben unter den Ausgangsvisus gefallen. Hochgerechnet auf unsere 181 Augen mit vollständiger Aufsättigungsphase wurden in der Erhaltungsphase 0,7 Injektionen pro Patient (122 IVOM Erhaltungsphase : 181 Augen gesamt) durchgeführt. Wollte man die neovaskuläre AMD nach heutiger Therapieempfehlung ausreichend behandeln, hätten wir in unserer Beobachtungsstudie im Schnitt 5,5 Injektionen pro Jahr pro Patient, wie in der PRONTO-Studie, durchführen müssen (93).

Ein festes monatliches Behandlungsschema kann zu einer Überbehandlung der Patienten führen, wobei unnötige Ressourcen verbraucht werden und ein erhöhtes Risiko von Infektionen und anderen schweren okulären Nebenwirkungen nach der Injektion bestehen kann. Eine Anpassung der Häufigkeit der Behandlung mit einer Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung könnte helfen, die Ressourcennutzung zu optimieren (101).

Die Anamnesedauer einer neovaskulären AMD ist schwer zu erfragen, da Frühsymptome oft nicht erkannt oder falsch gedeutet werden. Die Sensibilisierung der Patienten für das Krankheitsbild ist hier sehr wichtig. Von besonderer Bedeutung ist die Selbstkontrolle mit dem Amsler-Netz. Besonders dann, wenn die Patienten lange Strecken zurücklegen müssen, um in die Klinik oder zum behandelnden Augenarzt zu gelangen.

Die Patienten wurden angeleitet, sich selbständig mit dem Amsler-Netz auf Metamorphopsien zu überprüfen, immer unter den gleichen Lichtverhältnissen, zur gleichen Tageszeit und im gleichen Leseabstand. Sie wurden dahingehend aufgeklärt, dass sie möglichst bald zur Untersuchung kommen sollten, falls sie subjektiv eine Sehstörung, Dymorphopsien oder Skotome feststellen.

Wie sich jedoch zeigte, funktioniert diese Selbstkontrolle in unserer Studie nicht. Aktuellen Studien aus Dänemark zufolge lässt die Behandlung der feuchten AMD mit VEGF-Hemmern die Zahl der Neuerblindungen sinken (102). In Deutschland jedoch bleiben im Allgemeinen die Behandlungsergebnisse in der Praxis hinter den Resultaten kontrollierter Studien mit dem Wirkstoff Ranibizumab zurück. Eine oberflächliche Kontrolle des Erkrankungsverlaufs dürfte eine der Ursachen für die schlechteren Therapieergebnisse sein. Um diesem Dilemma zu entgehen, versucht man verschiedene Wege zu gehen. Zum Beispiel bietet die Universitätsklinik Bonn für ihre Patienten ein Service Center namens „Aktion Augenlicht“ für monatliche Kontrollen mit dem ACTO-Selbsttest an. Auf diese Weise werden die AMD-Patienten aktiv in ihre Behandlung mit einbezogen und Krankheitsprogressionen können schneller erkannt werden (103).

In Liverpool (Großbritannien) werden an dem Royal University Hospital die Patienten, die mit einer dreimonatigen Aufsättigungsphase antherapiert wurden, monatlich telefonisch kontaktiert und um Wiedervorstellung gebeten. Dann wird durch Assistenzpersonal routinemäßig ein Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) durchgeführt und im Falle einer Krankheitsprogression eine Folgebehandlung begonnen. So können Kosten eingespart werden. Die Kontrolluntersuchungen werden extern durch Assistenzpersonal durchgeführt und das deutlich günstigere Medikament Bevacizumab (Avastin) für die Behandlung verwendet (97).

Von unseren 23 % (42/ 185 Augen) der wiederbehandelten Augen war jede Lebensdekade (fünfte bis achte) zu jeweils 30 % vertreten. Das bedeutet, dass bei unseren Patienten das Alter kein Hindernis für eine Wiedervorstellung darstellt, lediglich die Patienten, die neunzig Jahre und älter waren, stellten sich nicht mehr in der Augenklinik vor. Eine 93- jährige Patientin zum Beispiel wollte zwar zur Einjahreskontrolle kommen, hatte jedoch niemanden, der sie in die Augenklinik bringen konnte.

Es bestehen spezifische Unterschiede zwischen Hausaugenarzt und Schwerpunktpraxis, da die AMD an bestimmte apparative Ausstattungen gebunden ist, welche für Diagnostik und Verlaufskontrollen wichtig sind, wie zum Beispiel das OCT und die FAG. Monatliche Kontrollen lassen sich im Klinikalltag nur schwierig umsetzen, da die Patienten häufig nicht in der Nähe ihres behandelnden Augenarztes wohnen und auf Begleitpersonen angewiesen sind. Weiterhin werden aus wirtschaftlichen Gründen

nicht immer monatliche Termine vergeben. Es sollte aber dennoch versucht werden, jeweils vier Wochen nach einer Behandlung seine Patienten zu kontrollieren und nicht erst nach fünf bis sechs Wochen. Die Kontrollen müssen optimiert werden, um Verzögerungen zu vermeiden, die möglicherweise zum irreversiblen Verlust der Sehkraft führen können.

Innerhalb des zwölfmonatigen Beobachtungszeitraums stellten sich 25 % unserer Patienten (46/ 185 Augen) wegen erneuter Verschlechterung der Sehschärfe wieder bei uns in der Augenklinik vor. Diese 25 % liegen deutlich unterhalb der zu erwartenden Rezidivrate der neovaskulären AMD.

Nach 12 Monaten konnten 155 Patienten mit 163 an AMD erkrankter Augen nachuntersucht werden. Insgesamt hatten 76 Augen innerhalb der 12 Monate eine aktive CNV. Davon wurden 42 Augen während der Erhaltungsphase behandelt.

34 Augen mit feuchter AMD stellten sich jedoch nicht mehr vor. Das bedeutet, dass fast die Hälfte der Patienten mit feuchter AMD potentiell zu spät behandelt wurde.

50 % (23/ 46 Augen), die sich in der Erhaltungsphase wieder in der Augenklinik vorstellten, hatten die AMD am besseren oder einzigen Auge und 50 % (23/ 46 Augen) die AMD am schlechteren Auge. Hiermit zeigt sich kein erhöhter Leidensdruck des Patienten, bei dem das bessere oder einzige Auge an der AMD erkrankt ist. Das zeigt, dass diese Patienten schon ein gewisses Krankheitsbewusstsein mitbringen und zu einer weiteren Therapie motivierbar sind. Der Fragebogen „Benefit - Angst - Schmerz - Kosten - Transportation“ von Müther et al zeigt uns, dass die Angst vor einer Rezidiv-Diagnose höher ist als vor der IVOM selbst und den aufwendigen Vorbereitungen: Erhalt der Sehfähigkeit, Angst und Schmerzen bei der IVOM, Kosten für anfällige Diagnoseverfahren (OCT, FAG usw.), Medikamentenkosten, Transportkosten, Begleitpersonen, monatliche Kontrollen, Stellung von Wiederholungsanträgen (104).

23 % (42/ 185) unserer Augen zeigten eine Krankheitsprogression, so dass eine Folgebehandlung durchgeführt wurde und durchschnittlich drei weitere intravitreale Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab appliziert wurden.

So erhielten lediglich 25 % (46 Augen) der Augen eine Behandlung, wie in der PrONTO Studie empfohlen (77). Für den Fall der Krankheitsprogression waren im Gegensatz zu einem fest geplanten Studienschema Arzt und Patient erneuten bürokratischen Hürden ausgesetzt hinsichtlich der Antragstellung. Hinzu kamen die Hürden für den Patienten, wie hohes Alter, Sehbehinderung, Gehbehinderung, gegebenenfalls notwendige

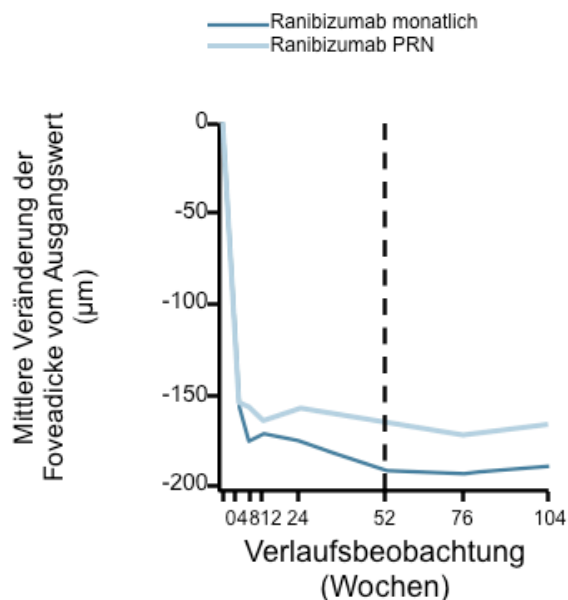
Begleitpersonen, Behandlungskosten, Taxikosten, die es den Patienten erheblich erschweren, rechtzeitig die nötige Behandlung zu erhalten. Ein weiteres Problem sind überfüllte Schwerpunktpraxen oder Kliniken mit Patienten, die neben der AMD andere Diagnosen aufweisen, wie zum Beispiel diabetisches Makulaödem oder Zentralvenenverschluss, welche ebenso mit Lucentis behandelt werden können. Je nach Diagnose muss man mit den Krankenkassen verhandeln. Es werden unterschiedliche Injektionsgebühren und Zuzahlungen je Krankenkasse gezahlt.

Von 185 Augen stellten sich 46 Augen zur Wiederbehandlung vor, von denen 42 Augen wiederbehandelt wurden. Da nach der Einjahreskontrolle in unserer Beobachtungsstudie der Ausgangsvisus unter den Endvisus gefallen ist, kann man davon ausgehen, dass die Behandlungsweise innerhalb des Beobachtungszeitraums zu keinem befriedigenden Ergebnis für Arzt und Patient führt (Abbildung 4, Seite 36). Laut Empfehlung der European Medicines Agency (EMA) ist gegenwärtig eine bedarfsabhängige Behandlung favorisiert, bestehend aus einer dreimonatigen Aufsättigungsphase mit monatlichen Injektionen und einer Erhaltungsphase mit einem bedarfsabhängigen („pro-re-nata, PRN“) Erhaltungsschema, wie die PrONTO-Studie zeigt (78).

## 5.4 Verlaufsbeobachtung der mittleren Veränderung der Foveadicke vom Ausgangswert: Monatliche Behandlungen - Bedarfsabhängige Behandlungen

Abbildung 11: CATT 2-Jahres-Ergebnisse (90)

Die mittlere Netzhautdicke der monatlich behandelten Patienten hat sich nur wenig verändert



Die CATT 2-Jahres-Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die eine monatliche Behandlung erhielten, eine trockenere Makula verglichen mit den Patienten der PRN-Gruppen hatten (Abbildung 11).

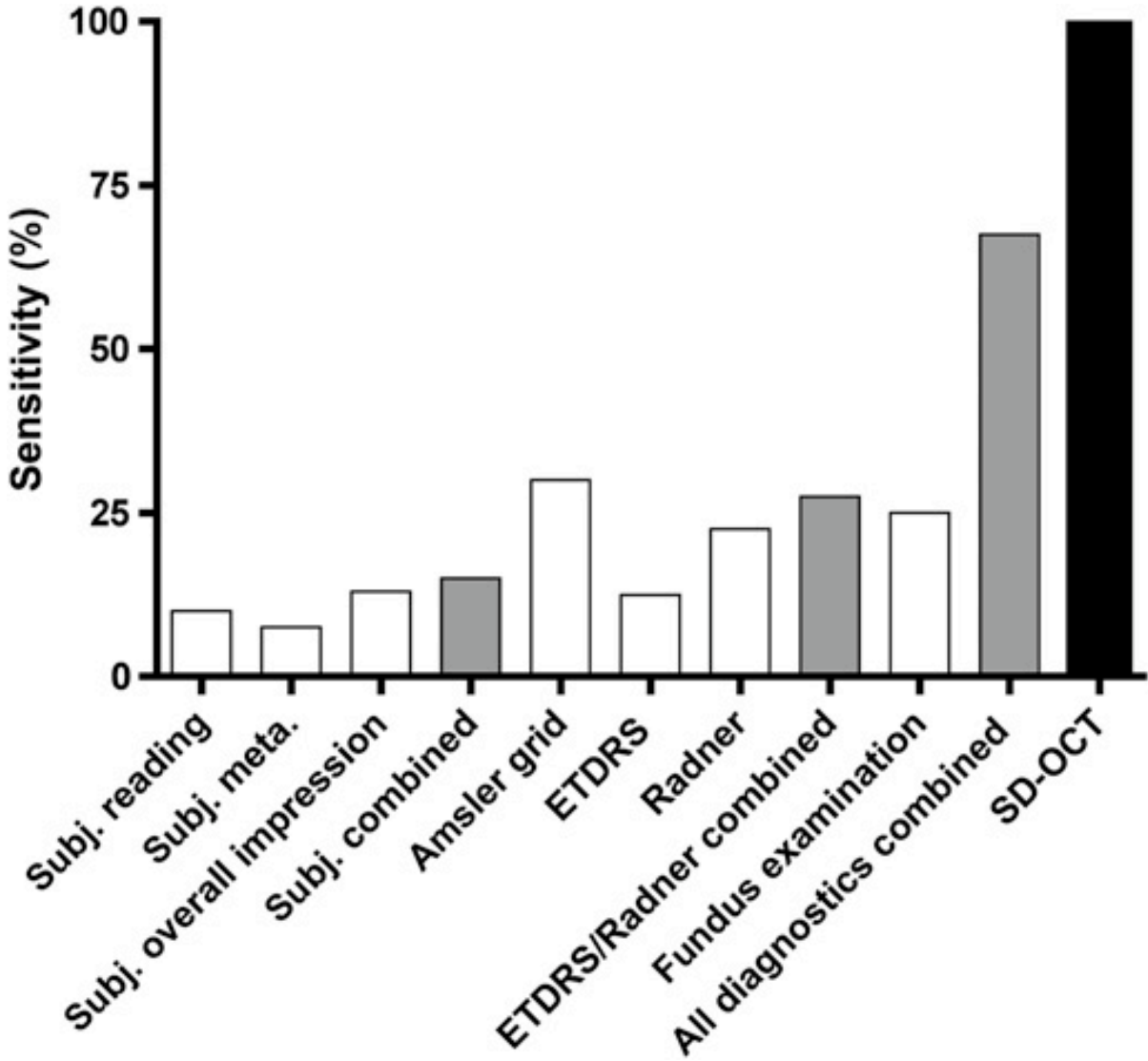
Das OCT spielt eine wichtige Rolle bei der Erkennung von exsudativen Läsionen. In der PrONTO-Studie wurde die Bedeutung des OCT bestätigt und gezeigt, dass das OCT das beste Instrument darstellt, die zentrale Netzhautdicke zu messen. Es hat sich herausgestellt, dass morphologische Kriterien der Beurteilung einer erneuten Aktivität der CNV gegenüber funktionellen Kriterien wie erneuter Visusverlust sensitiver sind und daher als zielführende Wiederbehandlungskriterien anzusehen sind (77). Der Visus korreliert nicht mit der Morphologie (104). Subjektive Wahrnehmung, Amsler-Netz,

Sehschärfe und Fundusuntersuchung allein können zur Fehlinterpretation einer CNV führen. Morphologische Rezidive können vor der funktionellen Verschlechterung entdeckt werden. Jede Verzögerung der Behandlung kann einen irreversiblen Verlust der Sehschärfe verursachen. Daher sollte man versuchen monatliche OCT-Kontrollen anzubieten, um schnellstmöglich exsudative Läsionen zu erkennen. Hoerster et al konnte deutlich zeigen, dass weder die subjektive Wahrnehmung des Patienten noch die Sehschärfeneinschätzung oder Fundusuntersuchungen sensitiv genug sind, ein Rezidiv zum selben Zeitpunkt zu erkennen, an dem das SD-OCT bereits deutlich eine retinale Flüssigkeitsansammlung darstellt (Abbildung 12, Seite 57). Beim SD-OCT liegt der Rezidiverkennungswert bei 90 %, bei allen anderen Diagnoseverfahren bei höchstens 60 % (104, 105).



Abbildung 12: Sensitivität der subjektiven und objektiven Diagnostik zum Nachweis von Rezidiven von choroidalen Neovaskularisationen (CNV) (106)

(Weiße Balken repräsentieren die Sensitivität von einzelnen Tests, graue Balken repräsentieren die Sensitivität von kombinierten Tests, schwarzer Balken repräsentiert die 100%-ige Erkennungsrate vom SD-OCT, ETDRS, early treatment diabetic retinopathy study; meta., metamorphopsia; SD-OCT, spectral domain optical coherence tomography; subj., subjective)



So zeigt sich bei unseren Patienten während der Aufsättigungsphase ein Visusanstieg, begleitend von einer signifikanten OCT-Netzhautdickenabnahme, in der Erhaltungsphase ein Visusabfall, begleitend von einer signifikanten OCT-Netzhautdickenzunahme. Nach zwölf Monaten war der Visusverlust von einer signifikanten OCT-Netzhautdickenabnahme begleitet. Hierbei zeigte sich, dass das wiederholte Auftreten eines Makulaödems, das mit einem Visusverlust verbunden war, zwar morphologisch reversibel sein kann, funktionell aber mit irreversiblen Funktionsverlust einhergeht. Dies kann erklärt werden durch Photorezeptorschäden.

Die Visusbestimmung war in unserem Behandlungsschema ein wichtiges Wiederbehandlungskriterium. Der Visus wurde zwar mit gut reproduzierbaren Maßstab des ETDRS-Standards durchgeführt, die niedrige Sehschärfe der AMD-Patienten zeigte jedoch recht deutliche Schwankungen, auch unabhängig einer Krankheitsprogression. Dies bestätigt umso mehr, dass SD-OCT als objektiven Untersuchungsparameter für eine Krankheitsprogression und Wiederbehandlungskriterium zu nutzen. Im Gegensatz dazu ist im Beipackzettel des Medikaments Lucentis der Firma Novartis der OCT-Befund bis heute keine Indikation für eine weitere intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM). Die Wiederholungsanträge zu weiteren IVOM werden durch den medizinischen Dienst nach Beipackzettel genehmigt, also rein nach Visusabfall, was nach aktuellem Stand der Wissenschaft zu spät ist und zum irreversiblen Visusverlust führt (104).

## **5.5 Ausblick und neue Therapieoptionen**

Bei Koch et al. gaben zwei Drittel der Patienten eine subjektive Verbesserung nach Ranibizumab-Injektionen an. Die Wahrnehmung der Patienten korrelierte signifikant mit der objektiven Veränderung der BCVA und Lesefähigkeit.

Daten zeigen, dass die mittlere Schwelle für eine wahrgenommene Verbesserung bei einem Gewinn von + 5 bis + 7 ETDRS Buchstaben liegt.

Ein Gewinn von + 5 bis + 7 ETDRS Buchstaben könnte demzufolge als klinisch bedeutende und relevante Schwelle betrachtet werden. Die Wahrnehmung der Patienten war hier unabhängig davon, ob das besser oder schlechter sehende Auge behandelt wurde (106).

Die Erwartung unserer Patienten (156 Augen) für den Behandlungserfolg wurde bei 95 Augen (61 % von 156 Augen) erfüllt. Von den 46 Patienten, die sich in der Erhaltungsphase wieder vorstellten, waren 28 Patienten (28 Augen/ 61 %) mit der Behandlung zufrieden, von den 110 Patienten, die sich nicht wieder vorstellten, 67 Patienten (67 Augen/ 61 %). Diese Zufriedenheit könnte man dahingehend erklären, dass 67 % (123/ 185 Augen) nach zwölf Monaten im Vergleich zum Ausgangsvisus weniger als 15 ETDRS Buchstaben (< 3 Zeilen) verloren haben und sich somit eine Visusstabilisierung zeigte. Jahrzehnte lang wurde dem Patienten erklärt, dass eine AMD nicht zu therapieren sei und er mit einem Verlust der Lesefähigkeit rechnen müsse. Jetzt gibt es eine erfolgversprechende neue Behandlungsmethode. Unsere Untersuchungen fanden in den Anfangsphasen statt. Somit müssen Patient und Arzt lernen mit der Krankheit umzugehen.

Die behandelnden Augenärzte müssen sich die Frage stellen, wie sie ihre Patienten zur monatlichen Kontrolle aktivieren können.

Die Politik muss die Bürokratie hinsichtlich der Antragstellung und Genehmigung für eine Behandlung abbauen und die Kostenexplosion durch das neue Medikament eindämmen.

Die Diskrepanz der Richtlinien in den wissenschaftlichen Studien weltweit zeigt uns, dass immer noch viele Fragen hinsichtlich des besten Behandlungsschemas mit der Anti-VEGF-Behandlung der AMD offen sind. Wünschenswert sind weitere Forschungen hinsichtlich längerer Wirksamkeit der Medikamente und deutlicher Kosteneinsparungen. Nach der IVOM wird zu hundert Prozent VEGF supprimiert, sogar mehr als im gesunden Auge. Einige Tage später nimmt die mittlere Netzhautdicke im OCT ab, danach erst steigt der Visus. Im Umkehrschluß hat bei einem erneuten Visusverlust bereits schon Tage zuvor die mittlere Netzhautdicke im OCT zugenommen und noch früher fand ein VEGF-Anstieg statt. Hier stellt sich die Frage, wie hoch und wie lange VEGF supprimiert werden sollte (104). So eventuell das neue Medikament VEGF-Trap („Eylea“), welches acht Wochen wirken soll. Es wurde im Frühjahr 2012 zugelassen (107).

Es stellte sich jedoch in den Zweijahresergebnissen der VIEW-1- und VIEW-2- Studien heraus, dass VEGF-Trap nicht weniger häufig als Lucentis (SD-OCT-basierten PRN-Schema) injiziert werden muß. Deshalb wird auch für VEGF-Trap ein SD-OCT-basiertes PRN-Schema zu favorisieren sein. Die Makulakommission vom Berufsverband der

Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und Retinologischen Gesellschaft (RG) diskutiert derzeit mit dem Hersteller, wie häufig und wann kontrolliert und wiederbehandelt werden soll (108). Da in diesen Studien die OCT-Netzhautdicken jedoch schwankten, vermutet man, dass VEGF nicht vollständig über acht Wochen supprimiert wird (109).

Es besteht Bedarf für ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Genetik der neovaskulären AMD, um eine individualisierte, maßgeschneiderte Therapie zu ermöglichen (88).

Die retinale Gentherapie ist eine neue, erfolgversprechende Möglichkeit für die Behandlung erblicher Netzhautdegenerationen. Zielzellen sollten effektiv und sicher modifiziert werden, um eine angemessene und kontinuierliche Wirkung zu gewährleisten mit einem möglichst geringen Risikoprofil (110).

Eine Identifizierung von klinischen Markern könnte den Ärzten helfen, die für ihre Patienten am besten geeignete Behandlung zu ermöglichen. Die Behandlung der neovaskulären AMD kann durch ein besseres Verständnis der genetischen Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, verbessert werden.

Zum Beispiel könnte das Ansprechen eines Patienten auf die ersten drei oder sechs Dosen von Ranibizumab bei der Festlegung helfen, ob eine aggressive (monatliche) Behandlung am besten geeignet oder ob die Überwachung und Nachbehandlung PRN angemessen ist.

Man hofft, dass zukünftige Studien Aufklärung über Biomarker gewährleisten, die verwendet werden können, um sowohl das Ansprechen auf die Therapie als auch den Krankheitsverlauf zu verfolgen und ein besseres Verständnis für ein erfolgreiches individualisiertes Behandlungsschema zu bekommen. Non-Responder sollten identifiziert werden, da sie keine dauerhafte Therapie erfordern. Wenn ein Patient unter Therapie eine Ödem-Zunahme und/ oder Visusverlust erleidet, muss man auch immer an eine Non-Response denken (104). Die Entwicklung der Behandlung der AMD ist mit den VEGF-Hemmern noch nicht zu Ende. Bislang fehlt eine wirksame Therapie gegen die trockene AMD, bei der sich Stoffwechselprodukte aus dem visuellen Zyklus in der Netzhaut anreichert. Lipofuszin ist ein Bestandteil davon und schädigt durch seine toxische Wirkung die Zellen der Netzhaut. Verschiedene Wirkstoffe, wie Sauerstoff, Vitamin C + E, Zink, Beta-Carotin als Nahrungsergänzungsmittel, welche den visuellen

Zyklus und somit die Ansammlung von Lipofuszin beeinflussen, werden zur Zeit klinisch geprüft (111, 112, 113).

Bei Rauchern ist die Gabe von Beta-Carotin kontraindiziert, da es das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken erhöht. Ebenso werden Substanzen erforscht, welche das Komplementsystem beeinflussen. Bei der trockenen AMD ist ebenso VEGF erhöht. Weiter werden als Ursache für die AMD vitreomakuläre Traktionen diskutiert.

Die Sehzell-unterstützenden Strukturen sind die Aderhaut und das Pigmentepithel. Es zeigt sich eine verminderte Schichtdicke der Aderhaut (104). Phase-II-Studienergebnisse mit dem Wachstumsfaktor CNTF (Ciliary Neurotrophie Factor) wurden auf dem Kongress von Retina International veröffentlicht. Dabei handelt es sich um einen Wachstumsfaktor, der von Zellen produziert wird, die in Form eines Implantats in das Auge eingesetzt werden. Geprüft werden Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapie bei der späten Form der AMD. Diese Behandlung führt zu einer Verdickung der Photorezeptorschicht in der Netzhaut. Bei den AMD-Patienten wurde die Sehfähigkeit stabilisiert (114, 115, 116). Eine weitere Phase-II-Therapie-Option der trockenen AMD sind Fenretinide (Vitamin-A-Derivate). Sie hemmen den Sehzyklus. Durch retinale Bindung werden toxische Fluorophore vermindert (117). Stammzelltherapien gegen AMD befinden sich noch im Experimentierstadium, wie zum Beispiel die Prüfung induzierbarer pluripotenter Stammzellen in Tiermodellen. Es ist aber noch ein weiter Weg, bis die Wirksamkeit von Stammzellen an Patienten untersucht werden kann (103).

Bei der Kataraktchirurgie kann man eine Intraokularlinse mit UV-Lichtfilter implantieren und somit das aggressive blaue Licht auf der Netzhaut reduzieren (118).

In umfangreichen Messungen konnte Fauser et al. eine fast 38 Tage anhaltende VEGF-Supprimierung von 0,5 mg Ranibizumab nachweisen. Man weiß jedoch noch nicht, was genau diese Suppressionszeiten bestimmt. Ließen sich diese Zeiten vorhersagen, könnten personalisierte Injektionsintervalle geplant werden. Unter VEGF-Supprimierung traten nie Rezidive auf, erst wieder verzögert nach dem Wiederanstieg des VEGF. Die Rezidive machten sich zuerst im OCT bemerkbar, erst später im Visusabfall. Ein vierwöchiges Injektionsschema supprimierte bei praktisch allen Patienten das VEGF dauerhaft (119). Ein dreimonatiges Schema wie in der PIER-Studie (76, 79) und EXCITE (120) führte jedoch immer wieder zu funktionellen Rezidiven. Dabei sollte

gerade das verhindert werden, da ein immer wieder auftretender Visusabfall bei Rezidiven oft zu einem langsamen, stufenartigen Verlust der Sehschärfe führt (109).

In der multizentrischen, einfachblinden und randomisierten US-Studie CATT bei 1208 AMD-Patienten mit 24-Monats-Ergebnissen und in der britischen IVAN-Studie bei 610 Patienten mit Zwölf-Monats-Ergebnissen wurde dargelegt, dass Ranibizumab (Lucentis) und Bevacizumab (Avastin) in Bezug auf ihre Wirkung auf die Sehschärfe sehr ähnlich sind. Ranibizumab war nicht überlegen, sondern gleich wirksam wie Bevacizumab. Ebenso war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit monatlichen Injektionen und dem OCT-basierten PRN-Schema nicht signifikant. Da aber in der CATT-Studie bei monatlicher Injektion ein signifikant höheres Endophthalmitisrisiko bestand, ist ein SD-OCT-basiertes PRN-Schema nach diesen Studien zu bevorzugen.

Die Fachgesellschaften BVA, DOG und RG empfehlen in der jüngsten Stellungnahme zur Behandlung der exsudativen AMD (108) ein solches SD-OCT-basiertes PRN-Schema. Die in der Stellungnahme genannten SD-OCT-Wiederbehandlungskriterien sind dieselben Kriterien, wie in der amerikanischen CATT-Studie und der britischen IVAN-Studie. Diese großen Phase-III-ähnlichen Studien und die von Genentech/Novartis durchgeführte Harbour-Studie (Vergleich SD-OCT-basiertes PRN vs. monatliche Behandlung mit Lucentis) unterstreichen die in dieser Stellungnahme empfohlene Strategie. Die Patienten müssen dann jedoch strikt alle vier Wochen für mindestens sechs Monate nach der jeweils letzten Injektion kontrolliert werden. In Deutschland aber wurden bisher vierwöchentliche Kontrollen nur wenig umgesetzt.

Die Patienten müssen so lange engmaschig betreut werden, bis der gewünschte Vernarbungszustand der CNV eingetreten ist. Um diese längerfristige Betreuung aller AMD-Patienten informativ und stadiengerecht zu unterstützen, wurde die Initiative „AMD-Netz NRW“ gegründet. Den Ärzten und Patienten werden über die Website „[www.amd-netz.de](http://www.amd-netz.de)“ verschiedene hilfreiche Angebote geboten, wie zum Beispiel ein individualisiertes Handout, welches Ärzte für ihre Patienten zusammenstellen und ausdrucken können. Dieses Handout berücksichtigt die jeweilige Situation im rechten und linken Auge. Patienten können sich außerdem über die Ursachen, den Verlauf und die Therapiemöglichkeiten der AMD informieren. Niedergelassene konservative Augenärzte haben die Möglichkeit unterschiedliche Formen der frühen und späten AMD auszuwählen. Operative Augenärzte oder Augenkliniken können angeben, an welchem Punkt der IVOM-Therapie sich ihr Patient befindet.

Mit dieser Initiative wird der Patient nicht nur medizinisch betreut, sondern er verlässt auch kompetent und nachhaltig informiert die Praxis oder Klinik (108).

Tabelle 5: Arzneimittelkosten nach Arzneimittel und Anzahl der Injektionen:

Anwendungsfrequenz	Avastin	Lucentis
1x	60 €	1.262,47 €
9x/ Auge/ Jahr	540 €	11.362,23 €

Die Durchstechflasche Ranibizumab (Lucentis) kostet 1262,47 Euro á 0,23 ml, von denen pro Injektion nur 0,05 ml verwendet werden. Das entspricht hypothetisch 1/6 der Gesamtmenge (121). Das Restvolumen muss verworfen werden. Bevacizumab (Avastin) kostet ausgeeinzelt im Schnitt 60 € als Fertigspritze (Tabelle 5). Die CATT und IVAN- Studien signalisieren gleiche Wirksamkeit und gleiche Sicherheitsprofile bei Ranibizumab und Bevacizumab. Es ist daher gerechtfertigt, dass Augenoperateure Kostenüberlegungen bei ihrem Ordnungsverhalten berücksichtigen, sich für das preiswertere Medikament entscheiden können und die Dosierung an den individuellen Bedarf anpassen.

Hier müsste ein Kompromiss der Krankenkassen mit den Ärzten geschlossen werden. Solche Beispiele werden bereits in manchen Bundesländern mit einigen Krankenkassen verwirklicht. Ärzte haben Verträge mit dem Bundesverband deutscher Ophthalmochirurgen (BDOC) ausgehandelt. Zu Beginn der Therapie muss der Arzt keine Genehmigung bei der Krankenkasse einholen. Er beginnt die Therapie sofort. Er injiziert die IVOM mit Avastin, kontrolliert den Patienten monatlich mit dem SD-OCT und kann ohne weitere Anfrage mit der nötigen Therapie bei Bedarf fortfahren. Er führt bis zu sechs monatliche OCT-Kontrollen im Jahr durch, bei Bedarf eine IVOM, bis ein stabiler Netzhautbefund erreicht wird.

Die Krankenkassen würden sich mit dem günstigeren Medikament wertvolle Ressourcen ersparen und die Zufriedenheit des Patienten würde sich deutlich erhöhen. „Nicht die Applikation des Medikaments ist die eigentliche Behandlung bei diesem Therapieprinzip, sondern die längerfristige durch SD-OCT adjustierte Betreuung der Patienten mit wiederholten Injektionen zu verschiedenen Zeitpunkten.“ Zitat Prof. Daniel Pauleikhoff (108).

## 5.6 Fazit - Visuserhaltende Betreuung der AMD-Patienten

Die Anti-VEGF-Therapie ist häufig, zeitaufwendig und kostspielig. Die Rezidiverkennung ist mühsam, sehr zeitaufwendig und Ressourcen-intensiv. Die Mühe ist es wert. Die Number Needed To Treat (NNT) von Ranibizumab liegt bei 3, d.h. es müssen drei an neovaskulärer AMD erkrankter Patienten mit Ranibizumab behandelt werden, damit eine Person eine Visusverbesserung um drei Zeilen erfährt. Im Vergleich dazu liegt die NNT von ASS 100 bei 150-170, d.h. es müssen 150-170 Patienten nach einem Herzinfarkt mit ASS 100 behandelt werden, um nur einen Todesfall im Jahr zu verhindern. Dies verdeutlicht die hohe Wirksamkeit von Ranibizumab bei der Behandlung der neovaskulären AMD (104).

Folgende Überlegungen wären wichtig:

- Niedergelassene Augenärzte (NAA) mit in die AMD-Behandlung einbeziehen: Fortbildungsveranstaltungen und finanzielle Anreize, AMD-Sprechstunde in der Klinik, dadurch zeitnahe Behandlungsoption.
- Aufklärung des Patienten und Einverständniserklärung über monatliche Kontrollen oder IVOM in der Klinik oder wenn möglich beim NAA.
- Patienten darüber aufklären, dass AMD keine heilbare Erkrankung ist, sondern eine lebenslange Betreuung benötigt.
- Möglichkeit der sofortigen Durchführung der nötigen Untersuchungen (Visusprüfung, FAG, OCT) und Diagnosestellung
- Zeitnahe Durchführung der dreimonatigen Aufsättigungsphase und Benachrichtigung des zuweisenden NAA für die postoperativen Kontrollen
- Termin für Befundkontrolle vier Wochen nach der Aufsättigungsphase in der Klinik oder wenn möglich beim NAA festlegen.
- Nach der Aufsättigungsphase monatliche SD-OCT basierte Befundkontrollen in der Klinik oder beim NAA festlegen und bei Bedarf sofortige Wiederbehandlung ohne Antragstellung ermöglichen.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 292;497-523. 1990
2. Spitznas M. Anatomical features of the human macula. In: L'Esperance FA, ed. *Current diagnosis and management of macular disorders*. St. Louis: CV Mosby; 1977
3. Blanks JC. Morphology and Topography of the retina. In: Ryan SJ, ed. *Retina*. St. Louis: Mosby; 2001
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al (1995) An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*; 39:367-374
5. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L (1984) Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*; 102(11):1640-2
6. Klein R, Klein BE, Moss SE. Diabetes (1992) Hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*; 99(10):1527-34
7. Gandorfer, Ulbig, Kampik (2002) *Erkrankungen der Retina; Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie*. Ophthalmothek. UNI-MED Verlag AG; 90-91
8. Finger RP et al. Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. *Invest Ophthalmol* 2011; 52: 4381-4389
9. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT (1995) Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*; 142(4):404-9
10. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, et al (2002) Genetic Influence on Early Age-related Maculopathy. *Ophthalmology*; 109:730-736

11. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, et al (2006) Age-related macular degeneration - emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Annals of Med*; 38(7): 450-471
12. Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD (1994) Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 112:932-937
13. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD (1997) Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 123:199-206
14. Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2000) Risk-factors associated with age-related macular degeneration. A case-controlled study in the Age-Related Disease Study: AREDS report no. 3. *Ophthalmology*; 107:2224-32
15. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM (1997) The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*; 104:7-21
16. Arnault E, Barrau C, Nanteau C, Gondouin P, Bigot K, Viénot F, Gutman E, Fontaine V, Villette T, Cohen-Tannoudji D, Sahel JA, Picaud S. (2013) Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelium model of age-related macular degeneration exposed to sunlight normalized conditions. *Institut de la Vision*
17. Macular Photocoagulation Study Group. (1993) Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularisation. *Arch Ophthalmol*; 111(9):1189-99
18. Holtz FG, Schuett F, Kopitz J, Eldred GE, Kruse FE, Völcker HE, Cantz M (1999) inhibition of lysosomal degradative functions in RPE cells by a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:737-743

19. Schütt F, Davies S, Kopitz J, Holz FG, Boulton M. (2000) Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:2303-2308
20. Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC (1994) Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 112:402-406
21. C.N. von Strachwitz (2013) Trockene altersabhängige Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 2013. 110:555-567. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
22. Holz FG, Bellmann C, Staudt S, Schutt F, Volcker HE (2001) Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:1051-6
23. Gandorfer, Ulbig, Kampik (2002) Erkrankungen der Retina; Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie. *Ophthalmothek. UNI-MED Verlag AG; 92*
24. Ashton N, Cunha-Vaz JG. Effect of histamine on the permeability of the ocular vessels. *Arch Ophthalmol* 1965;73:211-223
25. Gardner TW, Lieth E, Khin SA, et al. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2423-2427
26. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, Lieth E, Tarbell JA. The molecular structure and function of the inner blood-retinal barrier. In: Wolfensberger TJ, ed. *Macular Edema*. Dordrecht: Kluwer, 2000:25-33
27. Viores SA, Derevjanik NL, Okamoto HN, Campochairo PA. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. In: Wolfensberger TJ, ed. *Macular Edema*. Dordrecht: Kluwer, 2000:13-24

28. Rizzolo LJ. Polarity and the development of the outer blood-retinal barrier. *Histol Histopathol* 1997;12:1057-1067
29. Burke JM. Determinants of Retinal Pigment Epithelial Cell Phenotype and Polarity. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, ed. *Retinal Pigment Epithelium*. New York: Oxford University Press, 1998: 86-102
30. Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am J Physiol* 1995;269:G467-476
31. Provis JM, Penfold PL, Edwards AJ. Human retinal microglia: expression of immune markers and relationship to the glia limitans. *Glia* 1995;14:243-256
32. Greenwood J, Penfold P, Provis J. Evidence for the intrinsic innervation of retinal vessels: anatomical substrate of autoregulation in the retina. In: Burnstock G, Sillito A, ed. *Innervation of the Eye*. New York: Harwood Academic Publishers, 2000: 155-170
33. Wolfensberger TJ. Pharmacology of the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, ed. *Retinal Pigment Epithelium*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1998: 604-620
34. Marmor MF, Abdul-Rahim AS, Cohen DS. The effect of metabolic inhibitors on retinal adhesion and subretinal fluid resorption. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:893-903
35. Richardson PR, Boulton ME, Duvall-Young J. Immunocytochemical study of retinal diode laser photocoagulation in the rat. *Br J Ophthalmol* 1996;80:1092-1098
36. Viores SA, Sen H, Campochiaro PA. An adenosine agonist and prostaglandin E1 cause breakdown of the blood-retinal barrier by opening tight junctions between vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1870-1878

37. Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. In: Wolfensberger TJ, ed. Macular Edema. Dordrecht: Kluwer, 2000:35-46
38. Luna JD, Chan CC, Derevjanik NL, et al. Blood-retinal-barrier breakdown in experimental autoimmune uveoretinitis: comparison with vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-1beta-mediated breakdown. J Neurosci Res 1997;49:268-280
39. Wolfensberger TJ. Makulaödem. In: Kampik A, Grehn F, ed Augenärztliche Differentialdiagnose. Stuttgart: Thieme, 2000: 238-257
40. Wolfensberger TJ, Tufail A. Systemic disorders associated with detachment of the neurosensory retina and retinal pigment epithelium. Curr Opin Ophthalmol 2000; 11:455-461
41. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L (1984) Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol; 102(11):1640-2
42. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC (2000) Age-related macular degeneration. N Engl J Med; 342(7):483-492
43. Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU, Vanden Broecke C, Aisenbrey S, De Laey JJ, Heimann K. Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol, 2000;84:239-43
44. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment-TAP and VIP report No. 2. Arch Ophthalmol. 2003;121:1253-68

45. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al (1995) Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*; 113(8):1019-1029
46. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, et al (2001) Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand*; 79(3):266-270
47. Laurent Kodjikian (2011) Neovascular AMD pathophysiology and treatment options. University of Lyon, France. STEP workshop day
48. Bressler NM (2002) Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Am Board Fam Pract*; 15(2):142-52
49. Macular Photocoagulation Study Group (1991) Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomised clinical trial. *Arch Ophthalmol*; 109(9):1220-31
50. Ciulla TA, Danis RP, Harris A (1998) Age-related macular degeneration: A review of experimental treatments. *Surv Ophthalmol*; 43(2):134-46
51. Macular Photocoagulation Study Group. (1994) Laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularisation. Five-year results from randomised clinical trials. *Arch Ophthalmol*; 112(4):500-9
52. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-560
53. Gillies MC, Simpson JM, Luo W et al. (2003) A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration:one year results. *Arch Ophthalmol* 121:667-673

54. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA et al. (2006) Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with exudative age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* 22:194-199
55. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA et al. (2006) Repeated intravitreal injection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 38:324-328
56. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA et al. (2007) Follow-up after intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Eye* 21:387-394
57. Gragoudas, ES. VEGF inhibition study in ocular neovascularization-1 (VISION-1): Efficacy results from phase II/III Macugen (pegaptanib sodium) clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;E-Abstract 2364
58. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004 30;351:2805-16
59. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA (2005) Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36:331-335
60. Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M et al. (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefers Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:941-948
61. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al. (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113:363-372

62. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-1908
63. Keyt BA, Nguyen HV, Berleau LT, et al (1996) Identification of vascular endothelial growth factor determinants for binding KDR and FLT-1 receptors. Generation of receptor-selective VEGF variants by site-directed mutagenesis. *J Biol Chem*; 271(10):5638-46
64. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, et al (1999) Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: Crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol*; 293(4):865-81
65. Houck KA, Leung DW, Rowland AM, et al (1992) Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem*; 267(36):26031-7
66. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al (1999) Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol*; 27(5):536-44
67. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al (2006) Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*; 26(8):859-70
68. Ferrara N, Gerber HP, and LeCouter J, (2006) The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*; 9(6):699-76
69. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*; 1997;57(20):4593-9



70. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al (2005) `Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration`. Invest Ophthalmol; Vis Sci, vol. 46, no. 2, pp.726-33
71. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al (2005) Maximum tolerated dose of a humanised anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology; 112(6):1048-53
72. Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsberger G, Shams N (2006a) Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology; 113(4):623-632
73. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al (2006) Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: A phase I/II multicenter, controlled, multidose study. Ophthalmology; 113(4):633-642
74. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al (2006b) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355:1419-31
75. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355:1432-44
76. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 2. Am J Ophthalmol. 2010 Sep; 150:315-324
77. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. (2007) An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 143:566-583
78. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Lucentis® . In Rote Liste GmbH; 2007

79. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:239-248
80. Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, et al (1982) New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol*; 94:91-96
81. Straub W, Kroll P, Küchle HJ, Hrsg. In: *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Stuttgart: Enke 1995b 255-304
82. Hee MR, Puliafito CA, Wong C et al. (1995) Optical Coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 102:748
83. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP et al. (1995) Imaging of macular diseases with optical coherence Tomography. *Ophthalmology* 102:217
84. Wolfgang Drexler, Uwe Morgner, Ravi K. Ghanta, Franz X. Kärtner, Joel S. Schuman, James G. Fujimoto: Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. In: *Nature Medicine*. Bd. 7, Nr. 4, 2001, S. 502–507, doi:10.1038/86589  
Erratum. In: *Nature Medicine*. Bd. 7, Nr. 5, May 2001, S. 636
85. Gabel VP et al. (2005) Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte - Stellungnahme der aktuellen Therapie der neovaskulären AMD. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222:381-388
86. Peter Kroll, Michael Küchle, Hans Joachim Küchle. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. (2007) Seite 407-417
87. Stellungnahme der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Dt. zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration Juni 2007, Seite 7-9

88. M. T. S. Tennant, J. L. Borrillo, and C. D. Regillo, "Management of submacular hemorrhage," *Ophthalmology Clinics of North America*, vol. 15, no. 4, pp. 445–452, 2002.
89. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57–65. e5;
90. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul; 119(7):1388-98
91. Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., David M. Brown, M.D., Jeffrey S. Heier, M.D., David S. Boyer, M.D., Peter K. Kaiser, M.D., Carol Y. Chung, Ph.D., and Robert Y. Kim, M.D. for the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-1431
92. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann O, Weichselberger A, Staurenghi G for the SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmologie*: Seite 86; Springer-Verlag 2011
93. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43-58
94. Boyer DS , Heier JS , Brown DM , et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration . *Ophthalmology* . 2009;116:1731–1739

95. Holz FG, Amoaku W, Donate J et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011; 118: 663-671
96. IVAN Study Investigators Chakravarthy U , Harding SP , Rogers CA , et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* . 2012;119:1399–1411
97. The CATT Research Group *N Engl J Med* (2011) Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 364:1897-1908
98. Philipp S. Muether, Robert Hoerster, Manuel M. Hermann, Bernd Kirchhof, Sascha Fauser. Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251:453-8. 2013
99. E. Matthé, D. Sandner. Frühzeitige Behandlung mit Ranibizumab (Lucentis) bei exsudativer AMD. *Ophthalmologe* 2011; 108:237-243 DOI 10.1007/s00347-010-2282-9; Online publiziert: 19. Dezember 2010 Springer-Verlag 2010
100. Meyer CH, Eter N, Holz FG, SUSTAIN Study Group. Ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: Interim results from the Sustain Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:E-abstract 273
101. Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach. C S Brand; *Eye (Lond)* 2012 April; 26(Suppl 2): S1–S16. Published online 2012 April 12. doi: 10.1038/eye.2012.32
102. Prof. Michael Larsen, University of Copenhagen Bloch SB, Larsen M, Munch IC: Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(2):209-213

103. Frank G. Holz. Bonner Studie zur AMD-Therapie unter Praxisbedingungen. vorgestellt auf dem 17. Weltkongress der Selbsthilfeorganisation Retina International („Gateway to Vision“) Juli 2012; Pro Retina Stiftung zur Verhütung von Blindheit
104. P. Mütter, Köln. Perspektiven in der Behandlung der trockenen Makuladegeneration - gibt es Hoffnung? P. Mütter, Köln. Die Behandlung der feuchten Makuladegeneration - Riesenerfolg in der Vermeidung von Blindheit. P. Mütter, Köln. Die Diagnose und Therapie der feuchten Makuladegeneration - aktueller Stand. Jahressymposium 2012 - OSG. Ober-Scharrer. Neue Entwicklungen in der Augen Chirurgie
105. Robert Hoerster, Philipp S Muether, Manuel M Hermann, et al. Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. Br J Ophthalmol 2011 95: 1424-1426
106. Konrad R. Koch, Philipp S. Muether, Manuel M. Hermann, Robert Hoerster, Bernd Kirchhof, Sascha Fauser. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2012) 250:201-209
107. J. Meyer, A. Cunea, A. Göbel, C. Brandstetter, P. C. Issa, F. G. Holz. Der Augenspiegel, Ausgabe 06-2011, TAGUNGSBERICHT PRO RETINA; 7. Internationales Pro Retina-Forschungskolloquium, Seite 10-13
108. Prof. Daniel Pauleikhoff. Aktuelle Aspekte der Anti-VEGF-Therapie. Ophthalmologische Nachrichten, 08.2012, Seite 9
109. Prof. Sascha Fauser et al. Studie zum VEGF-Spiegel bei Patienten mit exsudativer AMD unter Ranibizumab-Behandlung. Ophthalmologische Nachrichten, Ausgabe 08.2012, 17-18

110. P. Charbel Issa, M. Groppe and R. E. MacLaren. Genterapie bei Netzhautdystrophien, *Der Ophthalmologe*, 2012, Volume 109, Number 2, Pages 121-128
111. Shemin Zeng, Jasmine Hernández, and Robert F. Mullins. Effects of Antioxidant Components of AREDS Vitamins and Zinc Ions on Endothelial Cell Activation: Implications for Macular Degeneration. *Ophthalmol Vis Sci*. 2012 February; 53(2): 1041–1047. Published online 2012 February 27.
112. *Ophthalmology*. Author manuscript; available in PMC 2013 November 1. Published in final edited form as: *Ophthalmology*. 2012 November; 119(11): 2282–2289. Published online 2012 July 26 The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): Study Design and Baseline Characteristics (AREDS2 Report Number 1), Emily Y. Chew, MD, Chair,<sup>1</sup> Traci Clemons, PhD,<sup>2</sup> John Paul SanGiovanni, ScD,<sup>1</sup> Ronald Danis, MD,<sup>3</sup> Amitha Domalpally, MD,<sup>3</sup> Wendy McBee, MS,<sup>2</sup> Robert Sperduto, MD,<sup>2</sup> Frederick L. Ferris, MD,<sup>1</sup> and the AREDS2 Research Group
113. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group\*. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. Original Contribution | May 5, 2013;309(19):2005-2015
114. Tao W, Wen R, Goddard MB, et al. Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:3292–8
115. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:3896–901

116. Konrad Kauper, Cahil McGovern, Sandy Sherman, Pam Heartherton, Rob Rapoza, Paul Stabila, Brenda Dean, Alice Lee, Suzanna Borges, Bruce Bouchard and IOVS. Two-Year Intraocular Delivery of Ciliary Neurotrophic Factor by Encapsulated Cell Technology Implants in Patients with Chronic Retinal Degenerative Diseases. November 2012 53:7484-7491
117. Mata NL, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Source ReVision Therapeutics Inc, La Jolla, California 92037, USA. 2013 Mar;33(3):498-507
118. Kernt M. et al. Clinical and Experimental Ophthalmology 2011; Davison JA et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Online 17 May 2011
119. Muether PS, Hermann MM, Dröge K, Kirchhof B, Fauser S. Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. Source Department of Ophthalmology, University of Cologne, Cologne, Germany. Am J Ophthalmol. 2013 Nov;156(5):989-993. Epub 2013 Aug 12
120. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prünke C, Schmidt-Erfurth U, Tano Y, Wolf S. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. Br J Ophthalmol 2010;94:2-13
121. Fachinformation Lucentis® (Novartis Ophthalmics. Lucentis® in der Therapie der neovaskulären AMD. Produktmonographie. 1. Auflage. Fachinformation Lucentis ®

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Regine Krehn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration mit Ranibizumab (Lucentis) im klinischen Alltag - Ergebnisse nach 12 Monaten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin



## **Lebenslauf**

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

## Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. Antonia Jousen für die Ermöglichung dieser Arbeit, die kritische Durchsicht des Manuskripts und ihre kostbare Zeit.

Ich danke Herrn Dr. Bert Müller, der mich während der Anfertigung meiner Dissertation begleitet und mich mit zahlreichen Tipps und Anregungen und noch mehr Geduld unterstützt hat.

Ebenso danke ich allen Patienten, die an den Untersuchungen teilgenommen haben.

Ich danke meinem großen Bruder Hans und meiner lieben Schwägerin Veronika, die mich immer unterstützt haben und immer ein offenes Ohr für mich haben. Ich bin unendlich dankbar für die gemeinsame Zeit, die wir haben.

Grossen Dank schulde ich meinen Eltern, Dr. Edith Krehn und Dr. Hans Krehn für ihre wertvollen Ratschläge, ihre liebevolle und bedingungslose Unterstützung und für ihre ausgeglichene wissenschaftliche und menschliche Art. Meinen Eltern kann ich nicht genug danken für ihre stetige Förderung meiner Ausbildung, und nicht zuletzt, für ihre Liebe. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.