

Aus dem Institut/der Klinik für Augenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung des Medikamentenwechsels in der Behandlung  
der neovaskulären AMD mit Real-World Daten aus dem Berli-  
ner Makula-Register

Analysis of drug switching in neovascular AMD using real-world  
data from the Berlin Macular Registry

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tommes Riemer

Datum der Promotion: 29.11.2024



# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Zusammenfassung .....	viii
1    Einleitung.....	1
1.1    Allgemeine Einführung in das Krankheitsbild der AMD .....	1
1.1.1    Epidemiologie .....	1
1.1.2    Pathomechanismen .....	2
1.1.3    Klinik .....	3
1.1.4    Diagnostische Methoden .....	3
1.1.5    Spezielle Diagnostische Überlegungen zur neovaskulären AMD .....	5
1.1.6    Therapieprinzipien .....	5
1.1.7    Gesundheitsökonomie .....	8
1.2    Motivation und Fragestellung der Arbeit .....	9
1.2.1    Therapieoptionen der neovaskulären AMD im Vergleich .....	9
1.2.2    Medikamentenwechsel .....	10
1.2.3    Datenlücke – Wechsel auf Bevacizumab.....	11
2    Methodik .....	12
2.1    Probandenrekrutierung, Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	12
2.2    IVOM-Injektionen.....	13
2.3    Medikamente und Wahl des Medikaments.....	13
2.4    Visusmessung .....	14
2.5    Bildgebung .....	15
2.6    Zielsetzung .....	15
2.7    Datenerhebung.....	15
2.7.1    Prospektive Datenerhebung.....	16

2.7.2	Retrospektive Basisdaten .....	16
2.8	Endpunkte .....	17
2.9	Zweiter Wechsel.....	18
2.10	Statistische Auswertung.....	18
3	Ergebnisse.....	20
3.1	Studienpopulation.....	20
3.2	Hauptanalyse .....	21
3.3	Subgruppenanalysen: Zweiter Wechsel vs. kein zweiter Wechsel .....	24
4	Diskussion .....	26
4.1	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	26
4.2	Funktionelle Ergebnisse nach Medikamentenwechsel .....	26
4.3	Anatomische Ergebnisse nach Medikamentenwechsel.....	28
4.4	Behandlungsintervall nach Medikamentenwechsel .....	30
4.5	Real-World-Evidence versus kontrollierte Studie .....	31
4.6	Stärken und Schwächen.....	32
4.7	Ausblick.....	33
5	Schlussfolgerungen .....	34
	Literaturverzeichnis .....	35
	Eidesstattliche Versicherung .....	40
	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation .....	41
	Druckexemplar der Publikation.....	47
	Lebenslauf.....	58
	Komplette Publikationsliste.....	59
	Danksagung .....	60

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Umrechnungstabelle für Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Visus vs. LogMAR-Visus.....	14
Tabelle 2: Kriterien für die qualitative Flüssigkeitskompartimentanalyse.....	16
Tabelle 3: Demographische und klinische Merkmale der Studienpopulation.....	21

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: CONSORT Diagramm. Darstellung des Einschlussprozesses der Probanden und ihrer Datenauswertung für die Studie .....	20
Abbildung 2: Ergebnisse der Hauptanalyse.....	22
Abbildung 3: Repräsentative OCT-Bilder.....	24

## Abkürzungsverzeichnis

AMD – Altersbedingte Makuladegeneration

BCVA – Best corrected visual acuity (deutsch: bestkorrigierte Sehschärfe)

CNV – Choroidale Neovaskularisation

CRT – Central retinal thickness (deutsch: zentrale Netzhautdicke)

eCRF – Electronic case report form (deutsch: elektronischer Fallbericht)

EMR – Electronic medical record (deutsch: elektronische Patientenakte)

ETDRS – Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

FAG – Fluoreszenzangiographie

FDA – Food and Drug Administration (deutsch: US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel)

IVOM – Intravitreale operative Medikamentenapplikation

KI – Konfidenzintervall

O&T – Observe and Treat

OCT – Optical coherence tomography (deutsch: optische Kohärenztomographie)

PRN – Pro re nata

RCT – Randomized controlled trial (deutsch: randomisierte kontrollierte Studie)

RPE – Retinales Pigmentepithel

T&E – Treat and Extend

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (deutsch: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

## Zusammenfassung

*Hintergrund:* Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors sind die Therapie der Wahl bei der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept sind in den letzten 10-15 Jahren die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse in der Ophthalmologie gewesen. Verschiedene interventionelle, meist randomisierter Head-to-Head-Studien (Vergleichsstudien) haben eine statistische Nicht-Unterlegenheit dieser drei Medikamente gezeigt. Die Ergebnisse dieser Studien werden häufig dahingehend interpretiert, dass die drei Medikamente frei austauschbar sind. In dieser Real-World Studie wird die Umstellung von Aflibercept oder Ranibizumab auf Bevacizumab und umgekehrt unter realen Bedingungen analysiert, um die Hypothese der Austauschbarkeit der Medikamente zu untersuchen.

*Methoden:* Es handelt sich um eine monozentrische, Real-World Studie. Diese kombiniert eine komplexe prospektive Flüssigkeitskompartimentanalyse von 1.492 optischen Kohärenztomographie Bildern mit 64 Schnitten mit einer retrospektiven Datenanalyse von Patienten mit diagnostizierter neovaskulärer AMD, die mittels einer intravitrealen operativen Medikamentenapplikation behandelt wurden. Patienten, die von Aflibercept oder Ranibizumab auf Bevacizumab umgestellt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Statistische Vergleiche wurden für die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA), die zentrale Netzhautdicke (CRT), das Makulavolumen und die Länge des Injektionsintervalls geplant. Andere Endpunkte, wie die Flüssigkeitskompartimentanalyse, wurden deskriptiv ausgewertet.

*Ergebnisse:* Die mittlere BCVA fiel von  $0,57 \pm 0,05$  unter Aflibercept/Ranibizumab auf  $0,68 \pm 0,06$  logMAR nach dem Wechsel ( $p = 0,001$ ;  $n = 63$ ). Die CRT stieg von  $308 \pm 11$   $\mu\text{m}$  auf  $336 \pm 16$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,011$ ;  $n = 63$ ). Etwa die Hälfte der Probanden wurde wieder zurück auf eines der zugelassenen Präparate umgestellt: Der BCVA stieg von  $0,69 \pm 0,08$  logMAR auf  $0,58 \pm 0,09$  logMAR ( $n = 26$ ). Die CRT verringerte sich von  $396 \pm 28$   $\mu\text{m}$  auf  $337 \pm 20$   $\mu\text{m}$  ( $n = 28$ ). Die Ergebnisse der Flüssigkeitskompartimentanalyse decken sich mit den quantitativen Ergebnissen. Mit dem Wechsel von Aflibercept/Ranibizumab auf Bevacizumab nahm der Anteil von Patienten mit Makulaödem (+24,6 %), intraretinaler Flüssigkeit (+22,9 %), subretinaler Flüssigkeit (+18,0 %) und retinaler Pigmentepithel-Abhebung (+1,6 %) zu. Diese qualitativen Veränderungen in der Flüssigkeitskompartimentanalyse waren bei einer Umstellung zurück auf Aflibercept/Ranibizumab rückläufig.



*Schlussfolgerung:* Die Daten zeigen eine Verschlechterung der funktionellen und morphologischen Ergebnisse nach dem Wechsel zu Bevacizumab. Die Studie deutet somit darauf hin, dass Bevacizumab unter realen Bedingungen zu schlechteren Ergebnissen führt als Aflibercept oder Ranibizumab. Sie impliziert, dass Schlussfolgerungen aus randomisierten kontrollierten Studien, die eine Austauschbarkeit von Medikamenten postulieren, nicht unbedingt auf die klinische Praxis übertragbar sind.

## Abstract

*Background:* Inhibitors of the vascular endothelial growth factor are the treatment of choice for neovascular age-related macular degeneration (AMD). Bevacizumab, ranibizumab and aflibercept have been the most widely used agents in ophthalmology for the last 10-15 years. The results of several interventional studies, most of them randomized head-to-head trials, have demonstrated the statistical non-inferiority of these three drugs. The results of these trials are often interpreted that the three drugs are freely interchangeable. This real-world study analyses the switching from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab and vice versa under real-world conditions to investigate the hypothesis of drug interchangeability.

*Methods:* This is a monocentric, real-world study. It combines a complex prospective fluid compartment analysis of 1,492 64 slice optical coherence tomography images with a retrospective data analysis of patients diagnosed with neovascular AMD treated with intravitreal injections. Patients who were switched from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab were included in the study. Statistical comparisons were planned for best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), macular volume and injection interval length. Other endpoints, such as fluid compartment analysis, were evaluated descriptively.

*Results:* Mean visual acuity decreased from  $0.57 \pm 0.05$  with aflibercept/ranibizumab to  $0.68 \pm 0.06$  logMAR after switching ( $p = 0.001$ ;  $n = 63$ ). The CRT increased from  $308 \pm 11$   $\mu\text{m}$  to  $336 \pm 16$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0.011$ ;  $n = 63$ ). Approximately half of the subjects were switched back to one of the approved drugs: BCVA increased from  $0.69 \pm 0.08$  logMAR to  $0.58 \pm 0.09$  logMAR ( $n = 26$ ). CRT decreased from  $396 \pm 28$   $\mu\text{m}$  to  $337 \pm 20$   $\mu\text{m}$  ( $n = 28$ ). The results of the fluid compartment analysis were consistent with the quantitative results. With the switch from aflibercept/ranibizumab to bevacizumab, the proportion of patients with macular edema (+24.6 %), intraretinal fluid (+22.9 %), subretinal fluid (+18.0 %) and retinal pigment epithelial detachment (+1.6 %) increased. These qualitative changes in the fluid compartment analysis were reversed by switching back to aflibercept/ranibizumab.

*Conclusions:* The data show worse functional and morphologic outcomes after switching to bevacizumab. Thus, the study suggests that bevacizumab leads to inferior outcomes compared to aflibercept or ranibizumab under real-world conditions. It implies that

conclusions from randomized controlled trials that postulate drug interchangeability are not necessarily applicable to clinical practice.

# 1 Einleitung

Der vorliegende Text dient als Manteltext für die Publikation „Riemer T, Berndt D, Böker A et al. (2023) Treatment of neovascular age-related macular degeneration: insights into drug-switch real-world from the Berlin Macular Registry. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol” (1).

Die Einleitung gliedert sich in zwei Teile. Im ersten Teil wird allgemein das Krankheitsbild der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) erläutert. Im zweiten Teil wird spezifisch auf Hintergründe der vorgelegten Arbeit eingegangen.

## 1.1 Allgemeine Einführung in das Krankheitsbild der AMD

Bei der AMD handelt es sich um eine fortschreitende degenerative Erkrankung, die den Bereich des schärfsten Sehens in der Netzhaut - die Makula - betrifft.

### 1.1.1 Epidemiologie

Die AMD ist die Hauptursache für den Verlust des Sehvermögens bei älteren Menschen in der westlichen Welt. Bevölkerungsbezogene epidemiologische Studien haben Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz der AMD in verschiedenen ethnischen Gruppen weltweit geliefert (2-6). Diese Studien haben gezeigt, dass die AMD vor dem 55. Lebensjahr selten ist und eher bei Personen über 75 Jahren auftritt und dass sie bei Schwarzen seltener auftritt als bei Weißen (2-6).

Die AMD wird in zwei verschiedene Formen unterteilt: die trockene (auch nicht-exsudative oder atrophe) Form und die neovaskuläre (auch nicht-exsudative oder feuchte) Form. Die trockene Form der AMD ist mit 80-90 % der Fälle die am weitesten verbreitete. Das Spätstadium der trockenen AMD wird auch als geographische Atrophie bezeichnet. Die neovaskuläre Form der AMD tritt bei etwa 10-20 % der AMD-Patienten auf. Letztere verursacht unbehandelt schwere Sehstörungen und ist für etwa 90 % der schwerwiegenden visuellen Beeinträchtigungen infolge der AMD verantwortlich (2-6).

### 1.1.2 Pathomechanismen

Die Pathogenese der AMD ist noch nicht vollständig verstanden. Die AMD ist ein multifaktorielles Krankheitsbild. Warum es im Einzelnen zur Entstehung einer AMD kommt und welche Faktoren den Verlauf determinieren, ist über weite Strecken unbekannt.

Es konnten jedoch bereits eine Vielzahl von Risikofaktoren identifiziert werden. Insbesondere scheint eine genetische Prädisposition, speziell durch Polymorphismen im Komplementsystem, das Risiko für die Entwicklung einer AMD zu erhöhen (7, 8). Aber auch andere allgemeine Risikofaktoren wie Alter, ethnische Zugehörigkeit, Blutdruck, Lebensstil, Umweltfaktoren und viele andere wurden bereits beschrieben (7, 8).

Die atrophe (trockene) AMD ist durch eine Degeneration der Makula gekennzeichnet, die durch die Degeneration des retinalen Pigmentepithels (RPE), die Ansammlung von Drusen unter dem RPE und die Akkumulation von Lipofuszin in den RPE-Zellen verursacht wird (7, 9, 10). Zu Beginn des Krankheitsprozesses kommt es zu einer Ablagerung von Lipiden in der Bruch'schen Membran, die möglicherweise auf eine altersbedingte Leistungsschwäche des RPE zurückzuführen ist (7, 9, 10). Drusen werden erst im späteren Verlauf der Erkrankung sichtbar. Das Auftreten von Drusen ist das früheste sichtbare klinische Zeichen der AMD. Drusen bestehen hauptsächlich aus Lipiden, Glykoproteinen, Lipoprotein B und E sowie Teilen von Komplementfaktoren und Entzündungsmediatoren, so dass Entzündungsreaktionen häufig als Teil der Pathogenese genannt werden. Diese Prozesse führen im Laufe der Zeit zu einem fortschreitenden Verlust der zentralen Sehschärfe (7, 11).

Die neovaskuläre AMD ist eine fortgeschrittene Form der AMD. Sie entsteht immer auf dem Boden einer trockenen AMD. Die Drusenbildung geht mit einer Verdickung der Kollagenschichten und einer Verkalkung der Bruch'schen Membran sowie einer Ansammlung von Lipiden und exogenen Proteinen einher (11). Diese Veränderungen können als hydrophobe Barriere den Flüssigkeits- und Nährstofftransport zwischen der Aderhaut und der äußeren Netzhaut behindern, was zu einer relativen Ischämie führt (7, 8). Durch Risse in der Bruch'schen Membran können dann choroidale Neovaskularisationen (CNV) infolge des ischämischen Reizes einsprossen. Aus diesen neuen, unreifen und undichten Gefäßen tritt Blut und Flüssigkeit aus. Die Flüssigkeit sammelt sich intra- und/oder subretinale an, was zu einer Schwellung der Makula führen kann. In schweren Fällen kann es zu subretinalen Blutungen kommen, die bei Ausbildung einer fibrotischen Narbe, zu einem raschen Sehverlust führt (7, 8). Der Prozess der Angiogenese ist multifaktoriell

und sehr komplex. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) spielt eine zentrale Rolle bei der Angiogenese der neovaskulären AMD (7).

### 1.1.3 Klinik

Bei der frühen Form der trockenen AMD, bei der sich vor allem kleine und mittelgroße Drusen in der Makula ablagern, können nur geringe oder gar keine Symptome auftreten. Beim Fortschreiten der Erkrankung können die Patienten subtile Veränderungen wie Verzerrungen (Metamorphopsien), zunehmende Unschärfe in der Nähe, insbesondere beim Lesen, und verminderte Kontrastempfindlichkeit bemerken (8).

Das Vorliegen einer neovaskulären AMD führt in der Regel zu schnelleren und progredienten Sehsymptomen, die akut auftreten oder sich allmählich verschlechtern können. Zu diesen Symptomen gehören starke Verzerrungen und/oder ein großes zentrales Skotom aufgrund von Netzhautblutungen und Flüssigkeitsansammlungen (8). Die Patienten können über Schwierigkeiten beim Erkennen von Gesichtern klagen. Das Amsler-Gitter wurde zur Selbstkontrolle entwickelt, mit dem Patienten jedes Auge auf Metamorphopsien oder das Vorhandensein eines Skotoms untersuchen können, die auf eine Progression von trockener zu feuchter AMD hindeuten können (8).

### 1.1.4 Diagnostische Methoden

Die Diagnose einer AMD erfordert neben einer ausführlichen Anamnese eine detaillierte funktionelle und morphologische Untersuchung. Im Vordergrund der Diagnostik stehen die ophthalmologische Untersuchung mit bestkorrigierter Sehschärfe (best corrected visual acuity; BCVA), die Funduskopie bei Mydriasis, die optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography; OCT) und die Fluoreszenzangiographie (FAG) (7, 8).

Die Bestimmung des Visus wird im klinischen Alltag als sogenannte BCVA ermittelt. Dabei wird die Sehschärfe bei optimaler refraktiver Korrektur bestimmt. Die am häufigsten verwendeten Methoden sind der Snellen-Visus und der LogMAR-Visus (8). Während der Snellen-Visus bis heute die am weitesten verbreitete Methode zur Visusbestimmung ist, wird der Log-MAR-Visus vor allem in der Forschung, zunehmend aber auch in der klinischen Praxis eingesetzt (8). Bei beiden Verfahren sitzt der Patient je nach Methode in einem bestimmten Abstand vor der Sehtafel und wird aufgefordert, die Buchstaben bzw. Optotypen zu entziffern, um die BCVA zu ermitteln. Bei sehr schlechter BCVA erfolgt die

weitere Visusbestimmung stufenweise über Meter-Visus, Fingerzählen, Handbewegung und Lichtwahrnehmung (8).

Mit der indirekten Funduskopie kann der einsehbare Teil des Auges und damit der Sehnerv, die Gefäße, die Makula und die Netzhautperipherie untersucht werden. Eine Dokumentation der funduskopischen Untersuchung kann durch die Durchführung eines Fundusfotos erfolgen (8).

Die OCT ist eine nicht-invasive bildgebende Untersuchung, die mit Hilfe der Interferometrie hochauflösende Schnittbilder des Augenhintergrundes liefert. Sie ermöglicht die Beurteilung der verschiedenen Schichten des Augenhintergrundes, insbesondere der Netzhaut (8, 12).

Zur Beurteilung der Netzhautgefäße gilt die FAG als Goldstandard. Dabei wird ein fluoreszierender, wasserlöslicher Farbstoff als Kontrastmittel in eine Vene injiziert. Der Farbstoff gelangt so in das Gefäßsystem der Netzhaut und wird von der Untersuchungskamera mit einem speziellen kurzwelligem blauen Licht zum Leuchten angeregt. In mehreren Schritten werden dann in bestimmten Zeitabständen Farbbilder des Augenhintergrundes aufgenommen, anhand derer die Netzhautgefäße und deren Dichtigkeit beurteilt werden können (8).

Im Rahmen der trockenen AMD lassen sich im Frühstadium die charakteristischen Drusen bildmorphologisch darstellen. Die Drusen stellen sich funduskopisch als kleine, gelblich-weiße, dicht gepackte Herde von der Größe eines Gefäßdurchmessers dar, die zahlreich über die Netzhautmitte verteilt sind (8). Auch Pigmentstörungen sind ein häufiger Befund, die entweder in Form von fokaler Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung auftreten können (8). Im OCT zeigen sich Drusen als Erhebungen auf der Ebene des RPEs. In späteren Stadien der trockenen AMD kommt es durch Degeneration der RPE-Zellen zu Atrophiearealen und Fensterdefekten. Das bildmorphologische Korrelat im OCT ist der Verlust der RPE-Schicht und der Photorezeptorbänder innerhalb der atrophischen Läsionen (8). Besonders gut lassen sich die Atrophieareale und Fensterdefekte in der FAG darstellen. Im Verlauf können diese Atrophieareale konfluieren und so in der geographischen Atrophie münden (8).

Ein weiteres häufig verwendetes Diagnoseverfahren ist das Amsler-Gitter. Das Amsler-Gitter wird zur Detektion von Metamorphopsien eingesetzt. Bei der Diagnose der trockenen AMD wird eine regelmäßige Selbstkontrolle durch den Patienten empfohlen, da ein erhöhtes Risiko für makuläre Neovaskularisationen besteht. Metamorphopsien können mit dem Amsler-Gitter bereits bei trockener AMD erkannt werden, sind aber insbesondere

bei rascher Entstehung und/oder Zunahme ein typisches Zeichen für den Übergang in die neovaskuläre Form der AMD durch Bildung makulärer Neovaskularisationen (8).

#### 1.1.5 Spezielle Diagnostische Überlegungen zur neovaskulären AMD

Bei der neovaskulären AMD können ähnliche Veränderungen wie bei der trockenen AMD auftreten. In der Diagnostik der neovaskulären AMD steht der Nachweis der makulären Neovaskularisationen im Vordergrund und ist Voraussetzung für die Indikationsstellung einer Anti-VEGF-Therapie. Zur Darstellung der Neovaskularisationen hat sich die FAG als Goldstandard etabliert und ist obligater Bestandteil der Diagnostik der neovaskulären AMD (13). Aufgrund des unreifen Charakters der neu gebildeten Gefäße kommt es in der FAG zu einer frühen Hyperfluoreszenz, die an Größe und Intensität zunimmt. Dieses Phänomen wird als Farbstoffleckage bezeichnet. Liegt die Neovaskularisation unterhalb des RPEs, so können die Gefäßgrenzen nicht vollständig abgegrenzt werden. Liegt die Neovaskularisation bereits subretinal, lassen sich die Grenzen der Gefäße gut darstellen. Somit ist mit der FAG auch eine Einschätzung über die Lage der makulären Neovaskularisationen möglich (8).

Die OCT wird in der Diagnostik der neovaskulären AMD insbesondere zur Kontrolle des Behandlungserfolges eingesetzt. Durch den technischen Fortschritt stehen hochauflösende Bilder zur Verfügung, die eine Beurteilung von intraretinalen Zysten, subretinaler Flüssigkeit und Blutungen, Drusen, Pigmentepithelabhebungen und weiteren für die neovaskuläre AMD typischen Befunden ermöglichen. (8, 14).

#### 1.1.6 Therapieprinzipien

Bis zur Jahrtausendwende war die AMD nicht behandelbar. Insbesondere Patienten mit neovaskulärer AMD erblindeten innerhalb weniger Wochen bis Monate. Verschiedene eher experimentelle chirurgische und laserchirurgische Verfahren halfen, wenn überhaupt, nur in Einzelfällen bei gleichzeitig sehr hohem Komplikationsrisiko bzw. erheblicher therapieinduzierter Morbidität (8).

Im Jahre 2000 wurde die Photodynamische Therapie mit Verteporfin zugelassen. Mit dieser Methode konnte bei geringem Komplikationsrisiko der Krankheitsverlauf zumindest in der Subgruppe mit klassischer CNV bei neovaskulärer AMD verlangsamt werden (15).

Das Jahr 2006 markiert einen Wendepunkt in der Behandlung der AMD, denn seit dieser Zeit stehen VEGF-Inhibitoren für die Behandlung der neovaskulären AMD zur Verfügung. Erstmals konnte man den Erkrankungsverlauf nicht nur verlangsamen, sondern



Betroffenen sogar verlorene Sehschärfe zurückgeben. Damit wurde die photodynamische Therapie als damalige Standardtherapie durch die VEGF-Inhibitoren in der Indikation der neovaskulären AMD abgelöst (ANCHOR-Studie und MARINA-Studie) (16, 17). Heute stehen für die Behandlung der neovaskulären AMD bereits seit vielen Jahren eine Auswahl an VEGF-Inhibitoren zur Verfügung. Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie ist heute der etablierte Therapiestandard bei der neovaskulären AMD (13). Die Behandlung der neovaskulären AMD wird von drei Präparaten dominiert. Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren mit Brolucizumab und Faricimab zwei weitere VEGF-Inhibitoren zugelassen. Diese sind jedoch neu und ihre Verbreitung ist noch begrenzt. Die Medikamentenapplikation sämtlicher Präparate erfolgt durch eine intravitreale Injektion des Medikaments in den hinteren Augenabschnitt.

Unter den VEGF-Inhibitoren hat Ranibizumab als erstes für die neovaskuläre AMD zugelassenes Präparat eine Vorreiterrolle eingenommen. Ranibizumab wurde zunächst in den USA durch die US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration; FDA) zugelassen. Um eine maximale Wirksamkeit zu erzielen, musste Ranibizumab laut FDA-Zulassung jedoch monatlich verabreicht werden, was in der klinischen Praxis eine Herausforderung darstellen kann (18). Daher wurden flexible, individualisierte Behandlungsschemata entwickelt, um die Anzahl der Injektionen zu reduzieren (19). Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) erfolgte dann ein Jahr später und berücksichtigte bereits flexible Behandlungsschemata (20).

Mit der Zulassung von Aflibercept stand ein weiterer VEGF-Inhibitor zur Verfügung, der sich als klinisch äquivalent zu Ranibizumab erwiesen hat, wenn er nach einer Initialdosis von 3 Gaben im monatlichen Abstand nur alle 2 Monate verabreicht wird. Diese Verlängerung des Behandlungsintervalls hat für die Patienten und das Gesundheitssystem eine Entlastung bedeutet (21, 22).

Trotz dieser großen therapeutischen Fortschritte stellt die neovaskuläre AMD nach wie vor eine Herausforderung in der klinischen Praxis dar. Insbesondere die invasive Applikationsmethode führt weiterhin zu dem Wunsch, die Anzahl der Behandlungen zu minimieren. Während in den Zulassungsstudien überwiegend feste Behandlungsschemata verwendet wurden, werden in der Praxis Behandlungen mit flexiblen Behandlungsschemata durchgeführt mit dem Ziel, die Behandlungsintervalle zu verlängern (23, 24). Charakteristisch für flexible Behandlungsschemata ist das Prinzip „so viel wie nötig, so wenig

wie möglich“. Das bedeutet, dass jeder Patient je nach Krankheitsaktivität und Ansprechen auf die VEGF-Therapie eine individuell angepasste Therapie erhält (13).

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass flexible Schemata, insbesondere Treat-and-Extend (T&E) -Schema, bei konsequenter Umsetzung zu vergleichbaren Ergebnissen führen wie feste Behandlungsschemata (19, 25, 26).

Im Wesentlichen unterscheidet man bei den flexiblen Behandlungsschemata zwischen dem häufig verwendeten T&E - Schema und dem Observe and Treat (O&T) / Pro re nata (PRN) - Schema.

Im Rahmen des T&E - Schemas erfolgen nach einer Initiierung mit 3 Medikamentenapplikationen in monatlichen Abständen weitere monatliche Injektionen, bis eine inaktive Läsion erreicht ist. Bei bestehender Krankheitsinaktivität wird das Kontroll- und Wiederholungsintervall sukzessive um 2 Wochen verlängert und damit die Injektionsfrequenz für den Patienten reduziert. Umgekehrt wird bei Nachweis einer erneuten Krankheitsaktivität das Kontroll- und Wiederbehandlungsintervall sukzessive um 2 Wochen verkürzt, um durch eine höhere Injektionsfrequenz wieder eine Inaktivierung der Läsion zu erreichen (13).

Im Rahmen des O&T- bzw. PRN-Schemas folgen nach der Initiierung monatliche Kontrollen und bei Nachweis einer Krankheitsaktivität eine eventuelle Therapie (13).

Trotz dieser ersten Erfolge durch die Entwicklung von Präparaten mit längerer Wirkdauer und den flexiblen Behandlungsschemata wird eine zuverlässige Verlängerung des Therapieintervalls weiterhin als zentraler "medical need" angesehen. Auf dieser Basis wurden die beiden jüngsten zugelassenen Therapieoptionen Brolucizumab und Faricimab entwickelt. Die Zulassungsstudien für Brolucizumab haben gezeigt, dass die Hälfte der Patienten ein Behandlungsintervall von drei Monaten erreicht, während die übrigen Patienten mit einem Behandlungsintervall von zwei Monaten effektiv behandelt werden können (27). Die Zulassungsstudien zu Faricimab zeigen, dass ca. 80 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 12 oder 16 Wochen und ca. 50 % ein Behandlungsintervall von 16 Wochen erreichen (28).

Derzeit läuft die Pulsar-Studie, eine Phase-3-Studie, die eine Hochdosistherapie mit Aflibercept bei neovaskulärer AMD untersucht. Die Ergebnisse nach 48 Wochen zeigen, dass 83 % der Patienten, die mit 8mg Aflibercept behandelt wurden, ein Behandlungsintervall von 12 oder 16 Wochen erreichten und 77 % ein Behandlungsintervall von 16 Wochen (29).

Diese Fortschritte in der Forschung und Entwicklung von Präparaten, die die Injektionshäufigkeit weiter reduzieren, bedeuten eine Entlastung der Patienten und des Gesundheitssystems.

#### 1.1.7 Gesundheitsökonomie

Die Medikamentenklasse der VEGF-Inhibitoren wurde in den Jahren 2005 und 2006 parallel für onkologische und ophthalmologische Indikationen entwickelt (16). Die onkologische Entwicklung von Bevacizumab wurde einige Monate vor der Entwicklung von Ranibizumab für die neovaskuläre AMD abgeschlossen (30). Somit war Bevacizumab zu einem Zeitpunkt auf dem Markt, als die Wirksamkeit der Medikamentengruppe bei der neovaskulären AMD bereits bekannt war, und wurde von Ophthalmologen weltweit außerhalb der zugelassenen Indikation (off label) eingesetzt (31). Da für die Behandlung am Auge sehr geringe Mengen benötigt werden, können mit einer onkologischen Dosis Bevacizumab mindestens 10-20 ophthalmologische Patienten behandelt werden. Daraus resultiert ein sehr niedriger Preis für das nicht zugelassene Bevacizumab in der Größenordnung von ca. 50-100 EUR pro Dosis im Vergleich zu 1000-2000 EUR pro Dosis der zugelassenen Alternativen (32, 33).

Der große Preisunterschied hat eine intensive Diskussion über Arzneimittelpreise ausgelöst (32, 34, 35). Unabhängig von der pharmazeutischen Industrie wurden große Head-to-Head-Studien (Vergleichsstudien) zwischen Bevacizumab und Ranibizumab initiiert, die alle zeigten, dass Bevacizumab Ranibizumab im primären Endpunkt nicht unterlegen war (36-39). Zu einer Zulassung kam es jedoch nicht, da der Hersteller keinen Zulassungsantrag stellte. Angesichts der zunehmenden finanziellen Belastung der Arzneimittelbudgets führte diese Situation in einigen Ländern zu Gesetzesänderungen und gerichtlichen Auseinandersetzungen, um den Einsatz von Bevacizumab zu legitimieren (33, 40). Parallel dazu wurden neue VEGF-Inhibitoren zugelassen. Zunächst war dies Aflibercept mit dem Versprechen längerer Injektionsintervalle (22). Brolucizumab und Faricimab sollten Aflibercept diesbezüglich sogar übertreffen (27, 28). Gleichzeitig zeigte eine genauere Analyse der Vergleichsdaten zwischen Bevacizumab und Ranibizumab, dass Bevacizumab in den sekundären Endpunkten doch etwas schlechter abschneiden könnte als Ranibizumab. In den wenigen Vergleichen mit Aflibercept ist dieser Unterschied möglicherweise noch etwas größer. Patientenrelevant ist insbesondere, dass die Injektionsintervalle bei Bevacizumab kürzer sind und die Netzhaut trotz Behandlung noch Flüssigkeit einlagert (siehe auch 1.2.1) (36, 38).

## 1.2 Motivation und Fragestellung der Arbeit

Aufgrund diverser Motivationen wie unzureichendes Therapieansprechen, Patientenwunsch, Wirtschaftlichkeitsgebot und politischen Entscheidungen sind viele Patienten von einem Medikamentenwechsel betroffen. Um für jeden einzelnen Patienten eine adäquate Therapieentscheidung treffen zu können, sind die behandelnden Ärzte auf klinische Studien und/oder Empfehlungen der ophthalmologischen Fachgesellschaften angewiesen, die sich mit dieser Thematik befassen. Während es in der Literatur historisch bedingt eine Vielzahl von Real-World-Daten gibt, die den Medikamentenwechsel von Bevacizumab auf eines der zugelassenen Präparate beschreiben, besteht für den umgekehrten Medikamentenwechsel eine Datenlücke, die es zu schließen gilt.

### 1.2.1 Therapieoptionen der neovaskulären AMD im Vergleich

Der wesentliche Wirkmechanismus aller VEGF-Inhibitoren liegt in der Bindung und Inhibierung des Wachstumsfaktor VEGF und damit der Hemmung der Angiogenese.

Ranibizumab, Bevacizumab und Brolucizumab sind monokonale Antikörper und binden alle an Isoformen von VEGF-A und verhindert so die Angiogenese. Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein und hemmt die VEGF-Subtypen VEGF-A und VEGF-B sowie den Plazentawachstumsfaktor PlGF. Faricimab ist ein humanisierter bispezifischer Immunglobulin-G1-Antikörper, der durch Hemmung von zwei unterschiedlichen Signalwegen wirkt, indem er sowohl Angiopoietin-2 als auch den VEGF-A neutralisiert (7).

Unter Berücksichtigung der in 1.1.6 erwähnten Phase 3 Studien für die verfügbaren zugelassenen VEGF-Inhibitoren stellt das Behandlungsintervall das wesentliche Unterscheidungsmerkmal dar und bleibt eine zentrale Forderung von Patienten und Arzt, da jeder Besuch und jede Injektion eine hohe Belastung für den Patienten und einen hohen medizinischen Aufwand bedeutet. Der patientenrelevante Nutzen und die Wirksamkeit der verfügbaren VEGF-Inhibitoren ist als vergleichbar anzusehen (13).

Parallel zur Entwicklung und noch vor der Markteinführung von Ranibizumab hat das Krebsmedikament Bevacizumab als kostengünstige Alternative zu Ranibizumab an Bedeutung gewonnen. Zahlreiche Studien, wie z.B. die CATT- und IVAN-Studien belegen eine nicht unterlegene Wirksamkeit von Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab (36-39). Obwohl die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren und somit eine Nicht-Unterlegenheit belegt wurde, zeigten die gepoolten 1-Jahres-Daten der CATT-, IVAN- und Subramanian-Studien für die wichtigsten Wirksamkeitsvariablen einen mittleren

Unterschied von -1,06 Buchstaben (95 % CI -2,41 bis 0,29) zugunsten von Ranibizumab. Darüber hinaus verschwand die Makulaflüssigkeit unter Ranibizumab bei mehr Augen vollständig als unter Bevacizumab (36, 38, 41). Die CATT-Studie zeigt auch, dass Bevacizumab im Rahmen eines flexiblen Dosierungsschemas häufiger injiziert werden muss als Ranibizumab, um nicht unterlegene Visuswerte zu erreichen (36).

Aufgrund des Nachweises der Nicht-Unterlegenheit und preislicher Vorteile wurde Bevacizumab in den Empfehlungen der Fachgesellschaften für die Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer AMD aufgenommen, was in einigen Ländern zu in 1.1.7 erwähnten gesetzlichen Anpassungen geführt hat.

### 1.2.2 Medikamentenwechsel

Zahlreiche großangelegte Head-to-Head-Studien zeigen, dass die verfügbaren Anti-VEGF-Inhibitoren hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil nicht unterlegen sind. Diese groß angelegten Studien liefen nach vordefinierten Studienprotokollen mit genauem Therapiemonitoring für jeden Patienten ab und entsprechen daher aber nicht der „Real-World“. Gerade im Bereich der AMD-Behandlung ist bekannt, dass es eine relevante Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial; RCT) und den „Real-World“-Ergebnissen gibt (36-39). Dennoch haben die Ergebnisse dieser Studien in der klinischen Praxis dazu geführt, dass die Anti-VEGF-Medikamente häufig als frei austauschbar angesehen werden.

Die Hauptmotivation für einen Therapiewechsel in der Anti-VEGF-Therapie bei Patienten mit neovaskulärer AMD ist ein unbefriedigender Therapieerfolg unter dem gewählten Anti-VEGF-Medikament. Durch den Therapiewechsel erhofft man sich ein besseres Ansprechen auf die Therapie und damit eine bessere Kontrolle der Krankheitsaktivität im Vergleich zur Vortherapie (42-44). Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, die Retinologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands schreiben in ihrer Stellungnahme zur Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer AMD, dass ein Wechsel auf ein anderes Anti-VEGF-Medikament erwogen werden kann, wenn trotz konsequenter Therapie ein unzureichender Therapieeffekt beobachtet wird (13). Diese Empfehlung wird durch Studien gestützt, die eine Verbesserung der strukturellen Ergebnisse nach einem Wechsel des Anti-VEGF-Medikamentes bei rezidivierenden Patienten zeigen (45-50).

Die Mechanismen der verbesserten Wirksamkeit nach einem Wechsel zwischen zwei Anti-VEGF-Medikamenten können durch unterschiedliche Molekülgrößen und den damit

verbundenen Transport durch die Netzhaut und in den subretinalen Raum (Ranibizumab vs. Bevacizumab) oder durch unterschiedliche Bindungseigenschaften erklärt werden (51).

Unter Berücksichtigung der in Kapitel 1.1.7 dargestellten gesundheitsökonomischen Aspekte lässt sich eine zweite Motivation für ein Medikamentenwechsel schlussfolgern. Die angenommene klinische Äquivalenz aller verfügbaren Anti-VEGF-Präparate und insbesondere der Äquivalenz von Bevacizumab in der Off-label-Anwendung führt zu einer internationalen Debatte darüber, ob die höheren Kosten der zugelassenen Medikamente gerechtfertigt sind oder ob die Patienten auf das preiswertere und nicht zugelassene Bevacizumab umgestellt werden sollten.

### 1.2.3 Datenlücke – Wechsel auf Bevacizumab

In der Literatur gibt es bereits eine Vielzahl an Daten (u.a. auch Real-World-Daten) für den Medikamentenwechsel von Bevacizumab auf Ranibizumab oder Aflibercept. Dies ist damit zu erklären, dass Bevacizumab bereits vor der Zulassung von Ranibizumab (Zulassung für alle Länder der Europäischen Union - Januar 2007) und Aflibercept (Zulassung für Deutschland - November 2012) als Off-label-Anwendung genutzt wurde. Damit wurden viele Patienten nach der Zulassung der beiden letztgenannten Präparate in ihrer Anti-VEGF-Therapie von Bevacizumab auf Ranibizumab oder Aflibercept umgestellt. Für die Umstellungen in die andere Richtung existiert eine Datenlücke. Daher wurden in dieser Studie die praktischen Erfahrungen mit der Umstellung von Ranibizumab oder Aflibercept auf Bevacizumab und umgekehrt unter Real World Bedingungen untersucht.

## 2 Methodik

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, Real-World Studie. Diese kombiniert eine komplexe prospektive Analyse von 1.492 OCT-Bildern mit 64 Schnitten zur Lokalisation von Flüssigkeiten in den verschiedenen Kompartimenten der Netzhaut (im Folgenden in Anlehnung an den von Schmidt-Erfurth eingeführten englischen Begriff „compartment analysis“ als „Flüssigkeitkompartimentanalyse“ bezeichnet (14)) mit einer retrospektiven Datenauswertung. Die retrospektiv genutzten Studiendaten der Probanden sind im Electronic Medical Record (EMR) System der Charité Universitätsmedizin Berlin (i.s.h.med, Cerner, München, Deutschland) archiviert. Die prospektiv ausgewerteten Bildgebungsdaten der Probanden werden im Heidelberg Eye Explorer (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) gespeichert. Für die vorliegende Studie wurden die Daten aus dem EMR-System im ersten Schritt anonymisiert in eine separate klinische Studiendatenbank extrahiert, die im Folgenden als Berliner Makula-Register bezeichnet wird. Die Bildgebungsdaten wurden für jeden Probanden einzeln gesichtet, befundet und ebenfalls in das Berliner Makula-Register eingepflegt. Die primäre Datenerfassung erfolgte über das REDCap-System für elektronische Fallberichte (electronic case report form; eCRF). Für die Analyse wurden die Daten aus REDCap extrahiert und in eine geeignete statistische Analysesoftware übertragen. Die gesamte Datenverarbeitung erfolgte in der gesicherten IT-Umgebung der Charité, um den Datenschutzbestimmungen zu entsprechen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt (Referenznummer: EA1/085/20) und von der Datenschutzkommission der Charité geprüft. Die Zustimmung zur Verwendung der Daten lag für jeden Patienten vor.

### 2.1 Probandenrekrutierung, Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Daten sämtlicher Patienten, die zwischen dem 1. Juli 2017 und dem 31. Januar 2020 unter der Diagnose einer AMD (ICD 10 H 35.3) mit Neovaskularisation eine Anti-VEGF-Therapie erhalten haben, wurden gesichtet. Die Entscheidung für die Indikation einer intravitrealen Injektion erfolgte durch erfahrene Netzhautspezialisten der Augenambulanz Charité Universitätsmedizin Berlin. Im Rahmen der Durchsicht der Patientenakten des oben beschriebenen Patientenkollektivs, wurden die Patienten für die Datenanalyse eingeschlossen, die von Aflibercept oder Ranibizumab auf Bevacizumab umgestellt wurden. Detailliert waren die Einschlusskriterien für diese Studie:

1. Patientenalter von > 50 Jahre
2. Erhalt von mindestens einer IVOM (intravitreale operative Medikamentenapplikation) -Injektion in der Hochschulambulanz der Charité Augenklinik am Campus Benjamin Franklin
3. Medikamentenwechsel von Aflibercept oder Ranibizumab zu Bevacizumab
4. Mindestens drei Injektionen mit demselben Medikament vor und nach dem Wechsel
5. Zeitlicher Abstand von < 5 Monate zwischen der letzten Injektion von Aflibercept oder Ranibizumab und der ersten Injektion mit Bevacizumab

Die Ausschlusskriterien waren:

1. Jede Art von Augenoperation zwischen der ersten von drei IVOM-Injektionen vor der Therapieumstellung und der letzten der drei IVOM-Injektionen nach der Umstellung
2. Vorhandensein einer langfristigen Anti-VEGF bedürftigen Erkrankung am Studienauge, die nicht auf eine neovaskuläre AMD zurückzuführen ist.

Im Falle, dass beide Augen eines Patienten die Einschlusskriterien erfüllten, wurde das Auge ausgewählt, das insgesamt mehr IVOM-Injektionen erhielt.

## **2.2 IVOM-Injektionen**

Alle IVOM-Injektionen fanden in der Augenklinik der Charité statt. Der Behandlungsalgorithmus und das IVOM-Injektionsverfahren selbst wurden gemäß den Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft durchgeführt (13). Zusammenfassend umfasst die Empfehlung eine Upload-Phase mit drei Injektionen im Abstand von vier Wochen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie nach dem T&E - Schema (13). Bei letzterem wird das Behandlungsintervall in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität schrittweise um 2 Wochen erhöht oder verringert. Wird bei einem Injektionsintervall von 12 Wochen oder länger keine Krankheitsaktivität festgestellt, wird eine Beendigung der Therapie erwogen. Weitere Einzelheiten sind in Kapitel 1.1.7 beschrieben.

## **2.3 Medikamente und Wahl des Medikaments**

Die Wahl des Medikaments lag im Ermessen des behandelnden Arztes, unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen und der Erstattungsbedingungen der Krankenkasse des Patienten. Für die Therapie wurden die handelsüblichen Präparate Ranibizumab



(Lucentis®, Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz) und Aflibercept (Eylea®, Bayer Pharma AG, Berlin, Deutschland) verwendet. Off-label Bevacizumab (Avastin®, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz) wurde von der Apotheke der Charité unter sterilen Bedingungen für die intravitreale Anwendung hergestellt.

## 2.4 Visusmessung

Die Bestimmung der BCVA wird im klinischen Alltag als sog. Fernvisus bestimmt. Dies erfolgt in der Augenambulanz, durch das geschulte Pflegepersonal mithilfe eines Sehtestgerät (ARK-1s, NIDEK CO., LTD., Gamagōri, Japan) oder durch den Arzt im Untersuchungszimmer manuell. Bei letzterem werden den Patienten in einer Entfernung von fünf Metern Sehtafeln mit Zahlenreihen in abnehmender Schriftgröße dargeboten. Ist aufgrund von Visuseinschränkungen kein Fernvisus ermittelbar, erfolgt die weitere Visusermittlung immer durch einen Arzt graduell via Meter-Visus, Fingerzählen, Handbewegung, Lux und Nulla Lux. Weitere Einzelheiten sind in Kapitel 1.1.4 beschrieben. Der Visus wurde jeweils als BCVA im EMR-System dokumentiert. Um statistische Berechnungen zu erlauben, wurde die BCVA als logMAR in das Berliner Makula-Register überführt. Dies erfolgte anhand folgender Tabelle:

Tabelle 1: Umrechnungstabelle für Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Visus vs. LogMAR-Visus

ETDRS-Visus	LogMAR-Visus
1,25	-0,10
1	0,00
0,8	0,10
0,63	0,20
0,5	0,30
0,4	0,40
0,32	0,50
0,25	0,60
0,2	0,70
0,1	1,00
0,05	1,30
Meter-Visus (0,03)	1,5
Finger zählen	1,9
Handbewegung	2,3

---

Lux (Lichtscheinwahrnehmung)	2,7
Nulla lux	3,0

---

Quelle: eigene Darstellung durch Tommes Riemer.

## 2.5 Bildgebung

Die leitliniengerechte Bildgebung in der Basis-Diagnostik und im Rahmen der Verlaufskontrollen umfassen das makuläre OCT, die Fundusautofluoreszenz und die FAG. Die bildgebende Diagnostik erfolgt durch ein Spectralis HRA+OCT-Gerät (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland). Für die statistische Auswertung wurden die im Heidelberg Eye Explorer (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) gespeicherten Bilddaten durch den geschulten Doktoranden (Tommes Riemer) gesichtet, befundet und analysiert. Hierfür wurden alle verfügbaren metrischen OCT-Daten (zentrale Netzhautdicke (central retinal thickness; CRT) und Makulavolumen) der Probanden in das Berliner Makula-Register überführt.

Zusätzlich wurde prospektiv eine qualitative Flüssigkeitskompartimentanalyse jedes im Heidelberg Eye Explorer gespeicherten OCT-Bildes des jeweiligen Probanden durchgeführt. Insgesamt wurden 1.492 OCT-Bilder mit jeweils 64 Schnitten durch den geschulten Doktoranden (Tommes Riemer) gesichtet und qualitativ auf das Vorliegen einer fovealen Depression, eines Makulaödems, intraretinaler Flüssigkeit, subretinaler Flüssigkeit und/oder einer RPE-Abhebung untersucht und die Ergebnisse in das Berliner Makula-Register übertragen.

## 2.6 Zielsetzung

Ziel der Studie war es, die Auswirkungen des Medikamentenwechsels, im Rahmen der Anti-VEGF-Therapie bei Patienten mit neovaskulärer AMD, auf die funktionellen Ergebnisse (primäres Ziel), die anatomischen Ergebnisse und das Behandlungsintervall zu untersuchen.

## 2.7 Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde vom Doktoranden (Tommes Riemer) durchgeführt. Dazu wurde im REDCap-System eine Datenbank (Berliner Makula-Register) angelegt, in der alle für diese Studie verwendeten Daten erfasst wurden. Dabei handelt es sich um eine

Sammlung von prospektiv neu generierten Daten und retrospektiv bereits vorhandenen Daten. Insgesamt wurden 28.407 Datenpunkte im Berliner Makula-Register erfasst.

### 2.7.1 Prospektive Datenerhebung

Die prospektive Datenerhebung beinhaltete eine qualitative Flüssigkeitskompartimentanalyse. Nach einer ausführlichen Einarbeitung des Doktoranden (Tommes Riemer) in die Befundung von OCT-Bildern wurden alle vorliegenden OCT-Bilder der Probanden seit Diagnosestellung der neovaskulären AMD analysiert und befundet. Insgesamt wurden 1.492 OCT-Bilder mit jeweils 64 Schnitten nach zuvor definierten Kriterien analysiert. Diese neu generierten Daten ergänzen die retrospektiv verfügbaren quantitativen OCT-Daten (CRT und Makulavolumen) für die Analyse des Einflusses eines Medikamentenwechsels auf die Morphologie der Netzhaut.

Die Kriterien für die Flüssigkeitskompartimentanalyse sind in Tabelle 2 dargestellt. Die neu generierten Daten wurden in das REDCap-System eingetragen und anschließend mittels geeigneter statistischer Analysesoftware ausgewertet.

Tabelle 2: Kriterien für die qualitative Flüssigkeitskompartimentanalyse

<b>Kriterium</b>	<b>Bewertung</b>
Bildqualität	Optimal/ ausreichend/ ungenügend
Foveale Depression	Vorhanden/ abwesend
Makulaödem	Vorhanden/ abwesend
Intraretinale Flüssigkeit	Vorhanden/ abwesend
Subretinale Flüssigkeit	Vorhanden/ abwesend
RPE <sup>a</sup> -Abhebung	Vorhanden/ abwesend

<sup>a</sup>RPE, Retinales Pigmentepithel

Quelle: modifiziert nach Riemer T, Berndt D, Böker A et al. (2023)

### 2.7.2 Retrospektive Basisdaten

Folgende Daten wurden für jeden Patienten gesammelt. Diese Daten wurden in das REDCap-System eingetragen und anschließend mittels geeigneter statistischer Analysesoftware ausgewertet:

a) Patientendaten: Zunächst wurden die Patientendaten, einschließlich Patientenummer, Alter, betroffenes Auge und Geschlecht erfasst. Die patientenbezogenen Daten wurden durch eine in das REDCap-System integrierte Anonymisierungssoftware automatisch anonymisiert. Zusätzlich werden das Datum der Diagnosestellung und der

Behandlungsort der ersten IVOM (Augenambulanz der Charité vs. extern) dokumentiert. Wurde die Anti-VEGF-Therapie außerhalb der Charité initiiert, wurden zusätzlich die Anzahl der durchgeführten externen IVOMs und das verwendete Präparat dokumentiert. Für jeden Patienten wurden zusätzlich ophthalmologische Nebendiagnosen (Diagnosen, die zusätzlich zur neovaskulären AMD gestellt wurden) und ophthalmochirurgische Eingriffe dokumentiert.

b) Ambulante Befunddaten: Die im Rahmen der ambulanten Kontrolluntersuchung erhobenen Daten wurden gleichfalls im REDCap-System erfasst. Dazu zählten Untersuchungsdatum, Refraktion, BCVA, intraokularer Druck und Fundusbefund. Dies erfolgte für alle ambulanten Befunddokumentationen eines jeden Patienten, seit Diagnosestellung der neovaskulären AMD.

c) Bildgebungsdaten: In regelmäßigen Abständen erhielt jeder Patient zusätzlich bildgebende Diagnostik, die ebenfalls ausgewertet wurde. Für jedes OCT wurden die quantitativen OCT-Daten, CRT und Makulavolumen extrahiert.

d) IVOM Daten: Zur Dokumentation der IVOM-Daten wurden für jeden Patienten die gesamten OP-Berichte der durchgeführten IVOMs gesichtet. Die Daten zu Datum, injiziertem Auge und Präparat wurden in das REDCap-System eingepflegt.

## **2.8 Endpunkte**

Die BCVA- und OCT-Messungen wurden bei jedem Besuch durch das behandelnde Personal erfasst und dokumentiert. Diese Daten wurden zur retrospektiven Auswertung genutzt, um die funktionellen und morphologischen Ergebnisse zu analysieren. Besuchs- und Injektionsdaten wurden gesammelt und analysiert, um das Behandlungsintervall zu beschreiben.

Die Hauptanalyse konzentrierte sich auf die funktionellen und morphologischen Ergebnisse unmittelbar vor und nach dem Medikamentenwechsel von Aflibercept oder Ranibizumab auf Bevacizumab. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der BCVA (log-MAR). Die sekundären Endpunkte waren die Veränderung der CRT (zentrales ETDRS-Subfeld), die Veränderung des Makulavolumens sowie das Behandlungsintervall.

Das Behandlungsintervall wurde als das letzte beobachtete Behandlungsintervall mit dem jeweiligen Medikament definiert. Diese Definition wurde gewählt, um ein Behandlungsintervall unter Steady-State-Bedingungen zu erfassen.

Darüber hinaus wurde prospektiv eine qualitative Flüssigkeitskompartimentanalyse aller OCT-Bilder durchgeführt. Die Ergebnisse der Kompartimentanalyse wurden deskriptiv zusammengefasst.

Um die Robustheit der Ergebnisse zu bestimmen, wurden mehrere Sensitivitätsanalysen für alle Endpunkte durchgeführt. Die Definitionen dieser Sensitivitätsanalysen sind zusammen mit ihren Ergebnissen im Abschnitt Ergebnisse mit aufgeführt.

## **2.9 Zweiter Wechsel**

Bei einigen Probanden erfolgte ein zweiter Wechsel durch den behandelnden Arzt, d.h. eine Umstellung zurück von Bevacizumab auf Aflibercept oder Ranibizumab. Dies geschah insbesondere dann, wenn sowohl der Arzt als auch die Patienten ein unzureichendes Ansprechen auf Bevacizumab feststellten. Diese zweite Umstellung wurde deskriptiv analysiert, wobei dieselben Messgrößen und dieselbe Systematik wie bei der ersten Umstellung verwendet wurden. Im Folgenden als „Rückswitch-Subgruppe“ bezeichnet. Es wurde ein informeller Vergleich mit den Ergebnissen derjenigen Probanden durchgeführt, die während des gesamten Beobachtungszeitraums nach dem Medikamentenwechsel mit Bevacizumab behandelt wurden. Im Folgenden als „inverse Subgruppe“ bezeichnet.

## **2.10 Statistische Auswertung**

Sofern nicht anders angegeben, werden die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler der Mittelwerte angegeben. Zur Analyse der Ergebnisse der Medikamentenwechsel wurden statistische Tests für die folgenden vier Variablen im Voraus geplant und durchgeführt (vor dem ersten Medikamentenwechsel vs. nach dem ersten Medikamentenwechsel): (1) BCVA, (2) CRT (3) Makulavolumen und (4) Behandlungsintervall. Diese vier Wilcoxon-Tests wurden nur für den primären Medikamentenwechsel von Ranibizumab oder Aflibercept zu Bevacizumab durchgeführt. Das Signifikanzniveau (Alpha) wurde auf 0,05 festgelegt. Zur Korrektur der Multiplizität wurde eine Bonferroni-Anpassung durchgeführt. Folglich wurde ein  $P < 0,0125$  als statistisch signifikant angesehen. Da es sich um eine explorative Studie unter realen Bedingungen handelt, wurde keine formale Berechnung des Stichprobenumfangs vorgenommen. Für die vier Variablen wird ein 95 %-Konfidenzintervall (KI) des Mittelwerts angegeben. Alle weiteren Analysen sind rein deskriptiv.

Die Daten wurden in REDCap (Vanderbilt, Nashville, USA) gespeichert. Statistische Tabellen wurden mit den SQL-Funktionen von Microsoft Access (Version 2008; Microsoft, Seattle, USA) erstellt. Die statistische Analyse wurde mit SPSS Version 25 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Deskriptive Statistiken wurden mit Microsoft Excel Version 16.45 (Microsoft, Seattle, USA) durchgeführt. Die Abbildungen wurden mit PrismGraph (Graph-Pad, San Diego, USA) erstellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Es wurden 748 Patientenakten gesichtet, von denen 69 Patienten die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllten und eingeschlossen wurden. Aufgrund fehlender Bildgebungsdaten wurden zwei Patienten nachträglich ausgeschlossen. Ein Patient wurde nachträglich ausgeschlossen, da dieser sich als Duplikat herausstellte. Ein Patient wies Unregelmäßigkeiten in der Patientenakte auf, so dass auch dieser nachträglich aus der Studie ausgeschlossen wurde. Somit wurden insgesamt 65 Patienten für die Auswertung der Daten berücksichtigt (CONSORT Diagramm; Abbildung 1).

Berliner Makula Register – Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin)

Patienten, die zwischen dem 01.07.2017 und dem 31.01.2020 eine IVOM mit einem VEGF-Inhibitor erhalten haben (n = 748).

Ausschluss (n = 679)

- Nicht erfüllte Einschlusskriterien (n = 275)
- Erfüllte Ausschlusskriterien (n = 306)
- Weitere (n = 98)

Eingeschlossene Patienten (n = 69) für die Datenerhebung.

Ausschluss (n = 4)

- Duplikat (n = 1)
- Patienten mit fehlenden Bildgebungsdaten (n = 2)
- Patienten mit Unregelmäßigkeiten in der Patientenakte (n = 1)

*Hauptanalyse (Erster Wechsel)*

Eingeschlossene Patienten (n = 65) für die Datenerfassung und -analyse zur Bewertung der Medikamentenumstellung von Aflibercept/Ranibizumab auf Bevacizumab.

Patienten wurden bei fehlenden Daten listenweise ausgeschlossen:

- Analyse der Sehschärfe (n = 2)
- OCT-Analyse (n = 2)
- Flüssigkeitskompartimentanalyse (n = 4)

*Zweiter Wechsel:*

Eingeschlossene Patienten, die Medikamentenumstellung von Bevacizumab zurück auf Aflibercept/Ranibizumab erhalten hatten, wurden deskriptiv als „Rückswitch-Subgruppe“ analysiert (n = 28).

Eingeschlossene Patienten, die keinen Medikamentenumstellung von Bevacizumab zurück auf Aflibercept/Ranibizumab erhalten hatten, wurden deskriptiv als "inverse Subgruppe" analysiert (n = 37).

Patienten wurden bei fehlenden Daten listenweise ausgeschlossen:

- Analyse der Sehschärfe (n = 0)
- OCT-Analyse (n = 0)
- Flüssigkeitskompartimentanalyse (n = 0)
- Analyse der Sehschärfe (n = 2)
- OCT-Analyse (n = 0)
- Flüssigkeitskompartimentanalyse (n = 2)

Rückswitch-Subgruppe

Inverse Subgruppe

Abbildung 1: CONSORT Diagramm. Darstellung des Einschlussprozesses der Probanden und ihrer Datenauswertung für die Studie

Quelle: modifiziert nach Riemer T, Berndt D, Böker A et al. (2023)

Das Durchschnittsalter der Studienkohorte betrug  $80,8 \pm 1,1$  Jahre. Die Geschlechterverteilung belief sich auf 61,5 % (n = 40) Frauen und 38,5 % (n = 25) Männer. Es wurden 29 (44,6 %) rechte Augen und 36 (55,4 %) linke Augen in die Studie eingeschlossen. Die demographischen und klinischen Merkmale der Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Begleitdiagnosen und die chirurgische Anamnese der Studienaugen sind in den elektronischen Zusatzinformationen der Publikation aufgeführt (<https://doi.org/10.1007/s00417-022-05952-8>; Supplementary file 2) (1).

Tabelle 3: Demographische und klinische Merkmale der Studienpopulation

<b>Studienpopulation der Hauptanalyse (n = 65)</b>			
Geschlecht		CRT [in $\mu\text{m}$ ] <sup>a</sup>	
<i>Männlich</i>	25 (40 %)	<i>Mittelwert</i>	310,1 $\pm$ 11,0
<i>Weiblich</i>	40 (60 %)	<i>Median</i>	293 (129; 619)
Alter [in Jahre] <sup>a</sup>		Makulavolumen [in $\text{mm}^3$ ] <sup>a</sup>	
<i>Mittelwert</i>	78,9 $\pm$ 1,1	<i>Mittelwert</i>	8,1 $\pm$ 0,14
<i>Median</i>	77,8 (62,1; 98,1)	<i>Median</i>	8,1 (5,2; 11,4)
Studienauge		Behandlungszeit [in Jahre]	
<i>Rechtes Auge</i>	29 (44,6 %)	<i>Mittelwert</i>	4,8 $\pm$ 0,3
<i>Linkes Auge</i>	36 (55,4 %)	<i>Median</i>	4,6 (0,6 ;9,8)
BCVA [in LogMAR] <sup>a</sup>		Anzahl IVOM mit VEGF-Inhibitor	
<i>Mittelwert</i>	0,57 $\pm$ 0,05	<i>Mittelwert</i>	29,5 $\pm$ 1,7
<i>Median</i>	0,4 (0; 1,5)	<i>Median</i>	28 (6 ;64)
Augeninnendruck [in mmHg] <sup>a</sup>			
<i>Mittelwert</i>	13,9 $\pm$ 0,3		
<i>Median</i>	14 (9; 20)		

<sup>a</sup>Baseline = Datum der letzten IVOM vor der Umstellung auf Bevacizumab

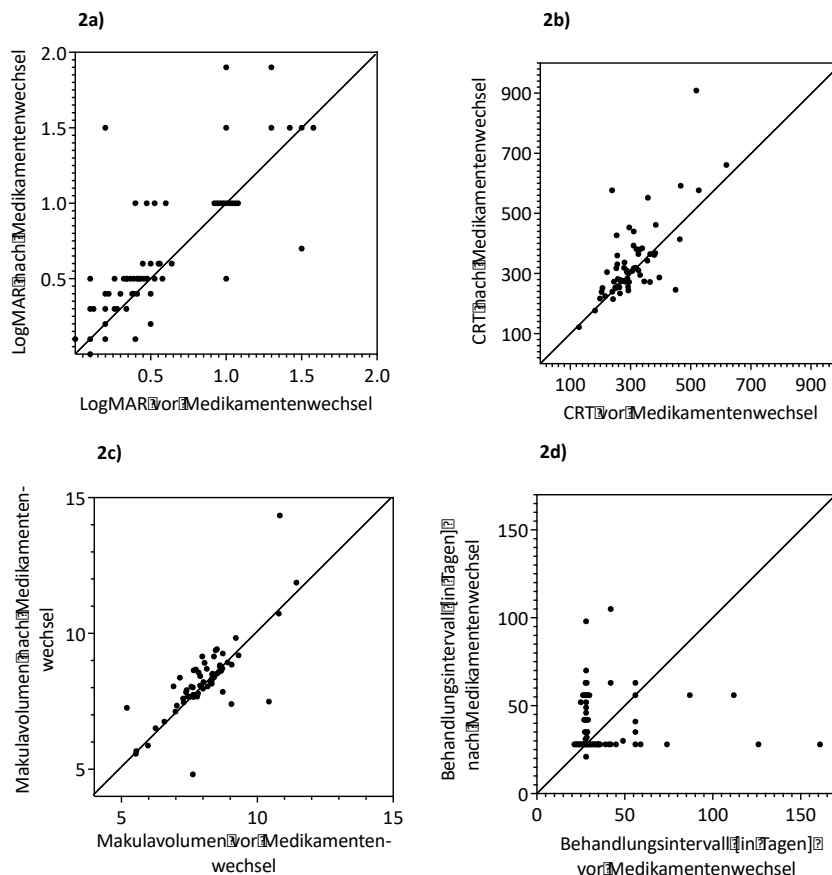
Quelle: modifiziert nach Riemer T, Berndt D, Böker A et al. (2023)

### 3.2 Hauptanalyse

Nach dem Medikamentenwechsel von Aflibercept oder Ranibizumab kam es zu einer signifikanten Reduktion der BCVA von  $0,57 \pm 0,05$  (20/74,2; KI [0,48; 0,68]) auf  $0,68 \pm 0,06$  (20/95,7; KI [0,57; 0,79]) logMAR ( $p = 0,001$ ; n = 63). Für die statistische Signifikanzanalyse wurden zwei Patienten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen. Gleichzeitig zeigte sich auch eine Verschlechterung der morphologischen Parameter. Der CRT stieg



von  $307,59 \pm 10,7$  (KI [286,18; 329])  $\mu\text{m}$  auf  $335,95 \pm 15,84$  (KI [304,3; 367,61])  $\mu\text{m}$  ( $p = 0,011$ ;  $n = 63$ ) und das Makulavolumen von  $8,03 \pm 0,14$  (KI [7,74; 8,32])  $\text{mm}^3$  auf  $8,24 \pm 0,14$  (KI [7,9; 8,58])  $\text{mm}^3$  ( $p < 0,001$ ;  $n = 63$ ) signifikant an. Aufgrund fehlender Daten wurden zwei Patienten für diese Analyse ausgeschlossen. Bei Betrachtung des Behandlungsintervall konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Das Behandlungsintervall betrug  $39 \pm 3,1$  (KI [32,9; 45,1]) Tage vor und  $39,8 \pm 2,1$  (KI [35,6; 44]) Tage nach dem Wechsel ( $p = 0,323$ ;  $n = 65$ ). Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Flüssigkeitskompartimentanalyse bestätigen den Trend zur anatomischen Verschlechterung nach dem Wechsel auf Bevacizumab (Tabelle 4; repräsentative OCT-Bilder in Abbildung 3). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse stimmen mit den Hauptanalysen überein und sind in den elektronischen Zusatzinformationen der Publikation (<https://doi.org/10.1007/s00417-022-05952-8>; Supplementary file 3) aufgeführt (1).



2a) Bestkorrigierte Sehschärfe in LogMAR ( $p = 0,001$ ;  $n = 63$ )

2b) CRT in  $\mu\text{m}$  ( $p = 0,011$ ;  $n = 63$ )

2c) Makulavolumen in  $\text{mm}^3$  ( $p < 0,001$ ;  $n = 63$ )

2d) Behandlungsintervall in Tagen ( $p = 0,323$ ;  $n = 65$ )

## Abbildung 2: Ergebnisse der Hauptanalyse

Quelle: modifiziert nach Riemer T, Berndt D, Böker A et al. (2023)

## Tabelle 4: Qualitative Veränderungen in der Flüssigkeitskompartimentanalyse

<b>Hauptanalyse</b>	Vorhanden vor dem Medikamenten- wechsel	Vorhanden nach dem Medikamenten- wechsel	Differenz (in %)
Studienpopulation gesamt (n = 61)			
<i>Foveale Depression</i>	51 (83,6 %)	48 (78,7 %)	-4,92 %
<i>Makulaödem</i>	34 (55,7 %)	49 (80,3 %)	+24,6 %
<i>Intraretinale Flüssigkeit</i>	19 (31,2 %)	33 (54,1 %)	+22,9 %
<i>Subretinale Flüssigkeit</i>	18 (29,5 %)	29 (47,5 %)	+18,0 %
<i>RPE<sup>a</sup> -Abhebung</i>	14 (23,0 %)	15 (24,6 %)	+1,6 %
<b>Subgruppenanalyse</b>	Vorhanden vor dem Medikamenten- wechsel	Vorhanden nach dem Medikamentenwech- sel	Differenz (in %)
Rückswitch-Subgruppe (Erster Medikamentenwechsel; n = 28)			
<i>Foveale Depression</i>	23 (82,1 %)	22 (78,6 %)	-3,5 %
<i>Makulaödem</i>	19 (67,9 %)	25 (89,3 %)	+21,4 %
<i>Intraretinale Flüssigkeit</i>	8 (28,6 %)	16 (57,1 %)	+28,5 %
<i>Subretinale Flüssigkeit</i>	12 (42,9 %)	15 (53,6 %)	+10,7 %
<i>RPE<sup>a</sup> -Abhebung</i>	5 (17,9 %)	6 (21,4 %)	+3,5 %
Rückswitch-Subgruppe (Zweiter Medikamentenwechsel; n = 26)			
<i>Foveale Depression</i>	21 (80,8 %)	23 (88,5 %)	+7,7 %
<i>Makulaödem</i>	25 (96,2 %)	18 (69,2 %)	-27,0 %
<i>Intraretinale Flüssigkeit</i>	16 (61,5 %)	11 (42,3 %)	-19,2 %
<i>Subretinale Flüssigkeit</i>	20 (76,9 %)	8 (30,8 %)	-46,1 %
<i>RPE<sup>a</sup> -Abhebung</i>	8 (30,8 %)	4 (15,4 %)	-15,4 %
Inverse Subgruppe (n = 33)			
<i>Foveale Depression</i>	28 (84,9 %)	26 (78,8 %)	- 6,1 %
<i>Makulaödem</i>	15 (45,5 %)	24 (72,7 %)	+27,2 %
<i>Intraretinale Flüssigkeit</i>	11 (33,3 %)	17 (51,2 %)	+17,9 %
<i>Subretinale Flüssigkeit</i>	6 (18,2 %)	14 (42,4 %)	+24,2 %
<i>RPE<sup>a</sup> -Abhebung</i>	9 (27,3 %)	9 (27,3 %)	±0,0 %

<sup>a</sup>RPE, Retinales Pigmentepithel

Quelle: modifiziert nach Riemer T, Berndt D, Böker A et al. (2023)

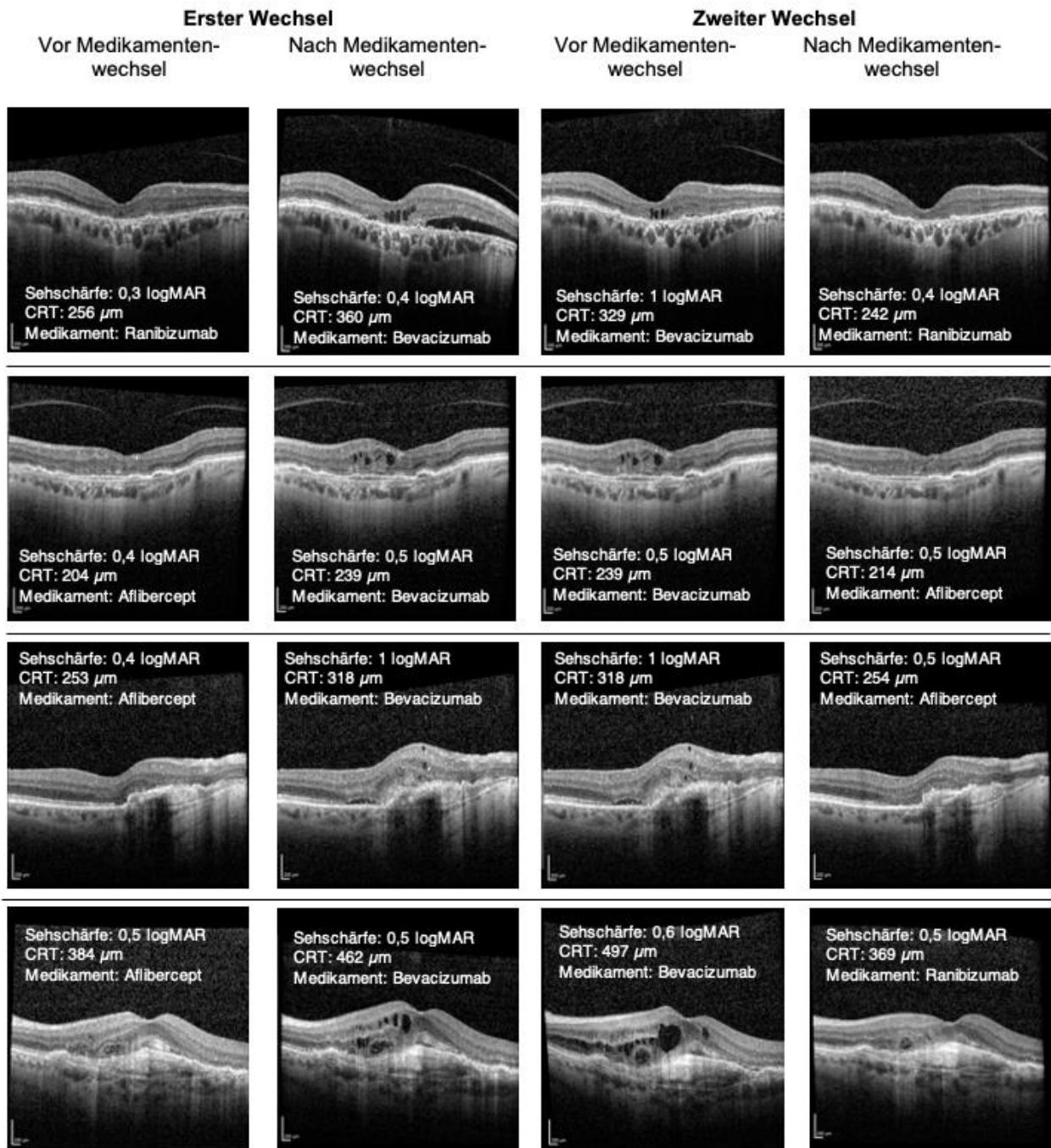


Abbildung 3: Repräsentative OCT-Bilder

Quelle: modifiziert nach Riemer T, Berndt D, Böker A et al. (2023)

### 3.3 Subgruppenanalysen: Zweiter Wechsel vs. kein zweiter Wechsel

Fast die Hälfte der Probanden (43,1 %; n = 28) wurde von Bevacizumab auf Aflibercept oder Ranibizumab umgestellt. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe ( $77,6 \pm 1,4$  Jahre) und das Geschlechterverhältnis (F/M = 16/12) waren ähnlich wie in der Gesamtgruppe und der inversen Subgruppe. Detaillierte demographische Daten und die Verteilung der beiden Subgruppen sind in den elektronische Zusatzinformationen der Publikation

(<https://doi.org/10.1007/s00417-022-05952-8>; Supplementary file 4) dargestellt. Wie in der Gesamtpopulation nahm auch in dieser Subgruppe die BCVA während des ersten Wechsels ab ( $0,47 \pm 0,06$  (20/95) vs.  $0,6 \pm 0,07$  logMAR (20/79)). CRT und Makulavolumen verschlechterten sich ( $329,4 \pm 18,7$  vs.  $401,0 \pm 29,3$   $\mu\text{m}$  bzw.  $8,2 \pm 0,2$  vs.  $8,7 \pm 0,3$   $\text{mm}^3$ ). Das Intervall zwischen den IVOM-Injektionen blieb konstant ( $33,9 \pm 2,2$  vs.  $33,9 \pm 2,0$  Tage).

Diese Verschlechterung bei drei der vier in dieser Studie verwendeten Schlüsselparameter war reversibel, wenn die Behandlung mit Bevacizumab wieder durch eine Behandlung mit Ranibizumab oder Aflibercept ersetzt wurde. Die BCVA verbesserte sich von  $0,69 \pm 0,08$  (20/98) auf  $0,58 \pm 0,09$  logMAR (20/76) ( $n = 26$ ). Gleichzeitig verringerte sich die CRT von  $396,3 \pm 28,3$  auf  $337,3 \pm 19,8$   $\mu\text{m}$  und das Makulavolumen von  $8,7 \pm 0,3$  auf  $8,1 \pm 0,2$   $\text{mm}^3$  ( $n = 28$ ). Das Intervall zwischen den IVOM-Injektionen erhöhte sich von  $33,9 \pm 2,0$  auf  $49,5 \pm 6,0$  Tage ( $n = 28$ ). Der Trend zur Verbesserung wurde durch die Flüssigkeitskompartimentanalysen bestätigt (Tabelle 4 und Abbildung 3). In der inversen Subgruppe, d.h. bei den Probanden, die über die gesamte Nachbeobachtungszeit Bevacizumab erhielten, zeigten die BCVA und die Flüssigkeitskompartimentanalysen nach dem Wechsel von Aflibercept oder Ranibizumab auf Bevacizumab eine Verschlechterung in ähnlichem Ausmaß wie in der Gesamtpopulation (Tabellen 4 und 5). Gleichzeitig kam es zu einer Abnahme der CRT und des Makulavolumens (Tabellen 5). Interessanterweise wurde das Behandlungsintervall in dieser Gruppe trotz der funktionellen Verschlechterung nicht verkürzt, sondern im Mittel sogar leicht verlängert ( $42,8 \pm 5,1$  auf  $44,2 \pm 3,3$  Tage). Zusätzliche Sensitivitätsanalysen zu den Subgruppen einschließlich der Analyse nach Primärpräparat sind in den elektronische Zusatzinformationen der Publikation (<https://doi.org/10.1007/s00417-022-05952-8>; Supplementary file 5, file 6 und file 7) zusammengefasst. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen.

Tabelle 5: BCVA und quantitative OCT-Befunde der inversen Subgruppe

<b>Inverse Subgruppe (n = 37)</b>	Vor Medikamentenwechsel	Nach Medikamentenwechsel
BCVA [in LogMAR]	$0,61 \pm 0,07$	$0,76 \pm 0,09$
CRT [in $\mu\text{m}$ ]	$290,1 \pm 12,1$	$283,9 \pm 11,0$
Makulavolumen [in $\text{mm}^3$ ]	$7,9 \pm 0,18$	$7,86 \pm 0,2$

Quelle: modifiziert nach Riemer T, Berndt D, Böker A et al. (2023)

## 4 Diskussion

### 4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Real-World-Studie zeigte sich in der untersuchten Patientenkohorte in allen durchgeführten Analysen eine Verschlechterung der funktionellen und morphologischen Ergebnisse nach einem Medikamentenwechsel von Aflibercept oder Ranibizumab auf Bevacizumab. Im Rahmen der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass der Trend zur Verschlechterung der funktionellen und morphologischen Ergebnisse bei einem anschließenden Medikamentenwechsel von Bevacizumab zurück auf Aflibercept oder Ranibizumab umgekehrt werden konnte.

### 4.2 Funktionelle Ergebnisse nach Medikamentenwechsel

Der Medikamentenwechsel in der IVOM-Therapie von Patienten mit VEGF-Inhibitoren ist ein hochaktuelles Thema in der Ophthalmologie, das in vielen Gesundheitssystemen auch außerhalb Deutschlands große Beachtung findet. Dementsprechend finden sich in der Literatur sowohl Interventions- als auch Real-World-Studien zu diesem Thema. Historisch bedingt wurde insbesondere die Umstellung von den bereits etablierten VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Off-label Bevacizumab auf das damals neue Aflibercept untersucht, während es für die Umstellung von Aflibercept oder Ranibizumab auf Bevacizumab nur wenige „Real-World“-Daten vorliegen. Weitere Einzelheiten sind in Kapitel 1.2.3. beschrieben.

Während die Hauptmotivation für die Umstellung in diesen Studien ein unbefriedigendes Ansprechen auf die Behandlung mit Ranibizumab oder Bevacizumab bei Patienten mit neovaskulärer AMD war, liegt eine weitere Motivation für den Medikamentenwechsel in den Erstattungsregeln (42, 43). In vielen Ländern haben die Kostenträger die Möglichkeit, Rabattverträge mit den Herstellern auszuhandeln und damit Einfluss auf die Arzneimittelauswahl zu nehmen. Dies ist besonders relevant, da die drei Marktführer Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab von vielen als klinisch gleichwertig angesehen werden (52, 53).

Eine retrospektive Studie von Pinheiro-Costa et al., in der bei 110 Patienten mit neovaskulärer AMD aufgrund einer institutionellen Entscheidung aus ökonomischen Gründen ein Wechsel von Ranibizumab zu Bevacizumab durchgeführt wurde, zeigte eine signifikante Abnahme der BCVA (54).

In der Studie von Andreoli et al. wurden 64 Patienten von Ranibizumab auf Bevacizumab umgestellt. Hier zeigte sich keine signifikante Veränderung, aber ein Trend zur Verbesserung der BCVA unter Ranibizumab im Vergleich zu Bevacizumab (55). In einer Fallserie von Yamada et al. wurden 7 Patienten nach 3 monatlichen Ranibizumab-Injektionen auf 6 wöchentliche Bevacizumab-Injektionen umgestellt. Diese Studie fand eine nicht signifikante Abnahme der BCVA nach 6 Wochen (56).

Ehlken et al. verglichen den Wechsel von Ranibizumab auf Bevacizumab mit dem umgekehrten Wechsel von Bevacizumab auf Ranibizumab bei Patienten mit schlechtem Therapieansprechen. Während es in der Patientenkohorte, die von Ranibizumab auf Bevacizumab gewechselt hatte, zu keiner signifikanten Veränderung der funktionellen und anatomischen Ergebnisse kam, zeigten die Patienten, die von Bevacizumab auf Ranibizumab gewechselt hatten, eine signifikante Visuszunahme und eine signifikante Abnahme der CRT (57). Aslankurt et al. kamen in ihrer Studie zu dem ähnlichen Ergebnis, dass der Wechsel von Bevacizumab zu Ranibizumab dem Wechsel von Ranibizumab zu Bevacizumab überlegen ist (58).

In der Literatur gibt es eine Studie von Weizel et al. die den Switch von Aflibercept auf Bevacizumab untersucht haben. Die Studienkohorte umfasste 17 Patienten. Es konnten keine signifikanten funktionellen und anatomischen Unterschiede im Vergleich von Aflibercept und Bevacizumab in dieser Studie gezeigt werden (59).

Die Vergleichbarkeit mit den genannten Studien ist eingeschränkt, da im Studiendesign nur Ranibizumab oder Aflibercept mit Bevacizumab verglichen wurde, während in dieser Studie beide zugelassenen Präparate in der Patientenkohorte berücksichtigt wurden.

Insgesamt decken sich die wenigen Real-World-Ergebnisse in der Literatur weitgehend mit den Ergebnissen der Haupt- und Subgruppenanalyse dieser Studie.

Eine subjektiv wahrnehmbare Visusänderung entspricht einer Änderung von 5 Buchstaben bzw. 0,1 logMAR (60). Mit einem Visusverlust von 0,09 logMAR in der Hauptanalyse beim Medikamentenwechsel von Ranibizumab oder Aflibercept auf Bevacizumab kann der Visusverlust in dieser Studie somit als klinisch relevant angesehen werden. Die Ergebnisse der Subgruppen zeigten noch deutlichere Veränderungen. Hier führte in der Rückswitch-Subgruppe der Wechsel auf Bevacizumab zu einem Visusverlust von 0,13 logMAR. Mit dem Wechsel zurück auf Ranibizumab oder Aflibercept konnte der Visus wieder klinisch relevant um 0,11 logMAR verbessert werden. In der inversen Subgruppe kam es zu einem Visusverlust von 0,15 logMAR. Damit wird deutlich, dass in dieser Patientenkohorte konsistent in allen Haupt- und Subgruppenanalysen ein klinisch relevanter

Visusverlust mit dem Wechsel von Ranibizumab oder Aflibercept auf Bevacizumab auftrat. Dieser Visusverlust konnte durch einen Wechsel zurück auf eines der zugelassenen Präparate annähernd vollständig rückgängig gemacht werden.

### **4.3 Anatomische Ergebnisse nach Medikamentenwechsel**

In der hier vorgestellten Studie stimmen die anatomischen Ergebnisse mit den funktionellen Ergebnissen überein. Analog zu den funktionellen Ergebnissen decken sich auch die anatomischen Ergebnisse weitgehend mit den Ergebnissen aus der Literatur. Während in dieser Studie sowohl quantitative OCT-Daten (CRT und Makulavolumen) als auch eine detaillierte qualitative prospektive Flüssigkeitskompartimentanalyse durchgeführt wurden, basierten die Aussagen zu den anatomischen Ergebnissen der in der Literatur identifizierten Studien zumeist auf der Auswertung der Veränderung der CRT im Rahmen der Medikamentenumstellung.

In der Studie von Pinheiro-Costa et al. zeigte sich eine Tendenz zur Zunahme der CRT nach dem Medikamentenwechsel von Ranibizumab auf Bevacizumab (54).

Die Ergebnisse der Studie von Weizel et al., die den Medikamentenwechsel von Aflibercept auf Bevacizumab untersuchte, zeigten keinen signifikanten Unterschied der CRT im Vergleich von Aflibercept zu Bevacizumab (59).

In den Studien von Andreoli et al. und Ehlken et al. konnten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der CRT beim Wechsel von Ranibizumab auf Bevacizumab nachgewiesen werden (55, 61). Es ist jedoch zu beachten, dass Ehlken et al. nur Non-Responder in die Studie eingeschlossen haben. Die Patientenkohorte, die einen umgekehrten Medikamentenwechsel von Bevacizumab auf Ranibizumab erhielt, zeigte hingegen eine signifikante Abnahme der CRT (55). Diese Patientenkohorte ist vergleichbar mit der Rückswitch-Subgruppe aus der hier vorgestellten Studie, die nach einem initialen Therapiewechsel auf Bevacizumab aufgrund eines unzureichenden Therapieansprechens wieder auf Ranibizumab oder Aflibercept umgestellt wurde. Damit decken sich die Ergebnisse von Ehlken et al. mit den Ergebnissen der Rückswitch-Subgruppe dieser Studie. Ähnliche Ergebnisse zeigten Aslankurt et al. bei der Untersuchung des Wechsels von Bevacizumab auf Ranibizumab bei Non-Respondern (58).

Wie in Kapitel 3.3 beschrieben, ist auch bei der Betrachtung der anatomischen Ergebnisse die Vergleichbarkeit der Studien aufgrund des unterschiedlichen Designs eingeschränkt.

Eine besondere Stärke der hier vorgestellten Studie ist die ausführliche und detaillierte Flüssigkeitskompartimentanalyse, für die Untersuchung des Medikamentenwechsels von Ranibizumab oder Aflibercept auf Bevacizumab.

Es besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass die intraretinale zystoide Flüssigkeit der wichtigste Prädiktor für das Sehergebnis nach Anti-VEGF-Therapie ist, wobei Patienten mit intraretinaler zystoider Flüssigkeit funktionell benachteiligt sind (12). Subretinale Flüssigkeit hingegen ist ein bildgebender Biomarker, der konsistent mit besseren Sehergebnissen assoziiert ist (12).

Eine RPE-Abhebung scheint nur in seltenen Fällen eine pathomorphologische Komponente zu sein, die mit einer Visusminderung assoziiert ist. Die RPE-Abhebung scheint nur in Kombination mit zusätzlichen Komponenten, meist intraretinaler zystoider Flüssigkeit, einen negativen Einfluss auf die Sehfunktion zu haben (12).

Bei der Flüssigkeitskompartimentanalyse fällt in der Hauptanalyse auf, dass die intraretinale Flüssigkeit (22,9 %) und die subretinale Flüssigkeit (18,0 %) durch den Medikamentenwechsel von Ranibizumab bzw. Aflibercept auf Bevacizumab etwa gleich stark zugenommen haben. Die Häufigkeit von RPE-Abhebungen stieg mit 1,6 % im Rahmen der Medikamentenumstellung nur geringfügig an.

Die Studie von Pinheiro-Costa et al. berücksichtigte eine reduzierte Form der Flüssigkeitskompartimentanalyse, um die Umstellung von Ranibizumab auf Bevacizumab zu evaluieren. Diese Analyse wurde für die Patienten der betrachteten Studienkohorte durchgeführt, die einen Anstieg der CRT bei einer Umstellung von Ranibizumab auf Bevacizumab aufwiesen. Die Zunahme der CRT wurde hauptsächlich durch intraretinale und subretinale Flüssigkeit verursacht, was mit den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie übereinstimmt (54).

Die Flüssigkeitskompartimentanalyse wurde im Rahmen dieser Studie auch für die Subgruppen durchgeführt. In der Gruppe der Patienten, die nach einer ersten Therapieumstellung auf Bevacizumab wieder auf Ranibizumab oder Aflibercept umgestellt wurden, nahm vor allem das Auftreten von intraretinalen Zysten um ca. 30 % zu, während das Auftreten von subretinaler Flüssigkeit nur um 10 % anstieg. Demnach war die Zunahme der CRT in Kombination mit intraretinalen Zysten und einem Visusverlust ausschlaggebend für die Entscheidung, wieder auf eines der zugelassenen Präparate umzustellen.

Betrachtet man die inverse Subgruppe, d.h. die Patienten, die nicht auf Aflibercept oder Ranibizumab umgestellt, sondern mit Bevacizumab weiterbehandelt wurden, so fällt auf, dass die funktionellen und anatomischen Ergebnisse und damit das Ansprechen auf die



Therapie mit Bevacizumab als unbefriedigend angesehen werden müssen. Während in dieser Subgruppe die CRT und das Makulavolumen nach dem Medikamentenwechsel leicht abnahmen, zeigte die Flüssigkeitskompartimentanalyse eine Zunahme des Makulaödems, der intraretinalen Flüssigkeit und der subretinalen Flüssigkeit.

In dieser Patientenkohorte nahm vor allem die subretinale Flüssigkeit mit ca. 25 % zu, während die intraretinalen Zysten um ca. 18 % zunahmen.

Im Nachhinein wäre auch in dieser Population ein Medikamentenwechsel zurück zu Ranibizumab bzw. Aflibercept oder zumindest eine Verkürzung des Behandlungsintervalls zu erwarten gewesen. Die Abnahme der CRT trotz einer qualitativen Zunahme der intra- und subretinalen Flüssigkeit, kann durch eine atrophe Komponente der Netzhaut erklärt werden. Aufgrund des höheren Anteils an subretinaler Flüssigkeitszunahme, die im Vergleich zu intraretinalen Zysten als weniger kritisch eingestuft wird, könnte der behandelnde Arzt in diesem Fall auch ein abwartendes Verhalten bevorzugt haben. Dies reicht jedoch als Erklärung für dieses Ergebnisses nicht aus, da ebenfalls der Anteil der intraretinalen Zysten stark angestiegen ist und in diesen Fällen eine Umstellung auf eines der zugelassenen Präparate von Vorteil gewesen sein könnte. Insgesamt verdeutlicht dieser Sachverhalt das Hauptrisiko flexibler Behandlungsschemata: Subtile Anzeichen einer Verschlechterung können übersehen werden, was zu einer Unterbehandlung führt.

#### **4.4 Behandlungsintervall nach Medikamentenwechsel**

Es ist allgemein bekannt, dass Bevacizumab häufiger injiziert werden muss als die zugelassenen Präparate (38, 39). Insbesondere Aufgrund der invasiven Methode der Medikamentenapplikation und der damit verbundenen hohen Belastung für den Patienten und das Gesundheitssystem ist die Verlängerung der Injektionsintervalle seit Einführung der VEGF-Inhibitoren eine zentrale Forderung von Patienten und behandelnden Ärzten sowie ein zentrales Ziel bei der Entwicklung neuer VEGF-Inhibitoren durch die pharmazeutische Industrie. Dementsprechend ist es von großer Relevanz die Ergebnisse der Behandlungsintervalle in der Diskussion zu berücksichtigen. In der Hauptanalyse hatte die Umstellung auf Bevacizumab keinen Einfluss auf die Behandlungsintervalle. Die in der Literatur gefundenen Real-World-Studien, die einen Medikamentenwechsel von Ranibizumab oder Aflibercept auf Bevacizumab untersuchten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So ergab die Analyse der Behandlungsintervalle bei Pinheiro-Costa et al., Andreoli et al. und Ehlken et al. keine signifikanten Unterschiede (54, 55, 57). In den anderen in den

vorangegangenen Kapiteln erwähnten Studien wurden die Behandlungsintervalle nicht analysiert (56, 58, 59).

Im Rahmen der Subgruppenanalyse fällt auf, dass es in der Rückswitch-Subgruppen beim ersten Medikamentenwechsel von Ranibizumab oder Aflibercept auf Bevacizumab zu keiner Veränderung des Behandlungsintervalls kam, da wir uns bereits nahe dem möglichen Intervallminimum von 4 Wochen befanden und somit eine weitere Verkürzung des Behandlungsintervalls nicht möglich war. Beim Wechsel von Bevacizumab zurück auf Aflibercept oder Ranibizumab kam es jedoch zu einer klinisch relevanten Verlängerung des Behandlungsintervalls um mehr als 2 Wochen, was auf das bessere Ansprechen dieser Patientenkohorte auf Aflibercept und Ranibizumab zurückzuführen ist. In der inversen Subgruppe blieb das Behandlungsintervall in etwa gleich.

#### **4.5 Real-Word-Evidence versus kontrollierte Studie**

Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, werden RCTs unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt, um den Einfluss möglicher externer Faktoren auf den Vergleich z.B. von VEGF-Inhibitoren zu reduzieren. Gerade im Bereich der AMD-Therapie ist jedoch bekannt, dass es eine relevante Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von RCTs und den „Real-World“-Ergebnissen gibt (36-39). Daher müssen die Ergebnisse von RCTs, die den Goldstandard in der evidenzbasierten Medizin darstellen, immer durch Real-World-Studien validiert werden, um ihre Übertragbarkeit zu belegen. So stellen z.B. verpasste Termine oder Kapazitätsgrenzen in IVOM-Kliniken relevante externe Faktoren im Behandlungsalltag der „Real-World“ dar, die bei der Entscheidungsfindung in der Behandlung von Patienten mit neovaskulärer AMD berücksichtigt werden müssen.

So zeigen die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie eine konsistente Verschlechterung der funktionellen und morphologischen Ergebnisse in der Studienpopulation beim Wechsel auf Bevacizumab. Dies deutet darauf hin, dass in diesem Fall, die Ergebnisse von RCTs, die eine klinische Gleichwertigkeit von Bevacizumab nahelegen, nicht auf die Ergebnisse in der klinischen Realität übertragbar sind. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit begrenzten früheren Studiendaten aus verschiedenen Regionen (54, 55).

Gerade in einem sozialen Sicherungssystem wie dem deutschen Gesundheitssystem stellen Erkrankungen mit chronischem Charakter in Kombination mit hoher Inzidenz und hohen Therapiekosten (wie die neovaskuläre AMD) große ökonomische Herausforderungen dar. Besonders in diesen Konstellationen sollte eine Beeinflussung des ärztlichen

Handelns sorgfältig geprüft und begründet werden, da ökonomisch motivierte Empfehlungen einerseits ein großes Potenzial zur ökonomischen Entlastung des Gesundheitssystems haben, andererseits aber auch einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Behandlung einer großen Patientenkohorte.

#### **4.6 Stärken und Schwächen**

Im Gegensatz zum Großteil der früheren Studien wurde in der vorliegenden Studie nicht nur Ranibizumab als primäre Therapie untersucht, sondern auch Aflibercept. Dies ist ein wichtiger Unterschied zu früheren Arbeiten, da Aflibercept eine wichtige Säule des derzeitigen Therapiestandards darstellt. Es gibt nur wenige Real-World-Daten mit meist kleinen Probandenzahlen und kurzen Beobachtungszeiträumen, die den Medikamentenwechsel von Aflibercept auf Bevacizumab beschreiben. Daher ist diese Studie ein weiterer wichtiger Schritt, um diese Datenlücke zu schließen. Sowohl die Größe der Patientenkohorte als auch die Anzahl der Datenpunkte machen diese Studie zu einer der umfangreichsten Real-World-Studien zu diesem Thema. Eine besondere Stärke ist die detaillierte Flüssigkeitskompartimentanalyse dieser Real-World Studie zur qualitativen Analyse von Medikamentenwechselereignissen von Ranibizumab oder Aflibercept auf Bevacizumab im Rahmen der Anti-VEGF-Therapie.

Diese Studie hat naturgemäß ihre Limitationen, insbesondere im Hinblick auf die sekundäre Datenerhebung aus Real-World-Daten. Die Behandlung der Patienten erfolgte nicht nach einem prospektiv entwickelten Protokoll, was jedoch den Merkmalen der Patientenversorgung in einer Real-World-Umgebung entspricht. Der monozentrische Ansatz gewährleistet die Homogenität der Daten und reduziert Störfaktoren und Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher klinischer Praktiken in den verschiedenen Zentren. Das Fehlen einer Kontrollgruppe wird durch die Analyse des zweiten Wechsels von Bevacizumab zurück zu Aflibercept oder Ranibizumab kompensiert. Diese Analysen zeigen, dass die Verschlechterung der funktionellen und anatomischen Ergebnisse reversibel ist, auch wenn die Anzahl der Fälle in der Subgruppe, die zurück auf Aflibercept oder Ranibizumab umgestellt wurden, begrenzt ist. Diese Beobachtung fügt sich gut in das Gesamtbild ein, das sich aus allen Daten dieser Studie ergibt. Sie bestätigt das primäre Ergebnis und deutet stark darauf hin, dass die beobachteten Effekte tatsächlich auf Bevacizumab zurückzuführen sind. Die zusätzlichen Sensitivitätsanalysen stellen eine weitere Maßnahme dar, um die Limitationen einer sekundären Datenerhebung abzumildern. Die Kombination

aus Datenqualität und Quantität der Datenpunkte pro Probanden und die große Anzahl zusätzlicher Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen erlauben eine robuste Aussage für die Studienkohorte. Dies wird dadurch unterstützt, dass alle Primäranalysen, Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen ein konsistentes Bild zeigen, so dass die beobachteten Effekte als robust und real angesehen werden können.

#### **4.7 Ausblick**

Die Daten und Ergebnisse zeigen, dass die vermutete Austauschbarkeit der VEGF-Inhibitoren, die auf den Ergebnissen viel zitierter RCTs beruht, im Real-World-Kontext nicht bestätigt werden konnte. Um diese Studienergebnisse zu bestätigen, sollten in Zukunft weitere Studien zur Austauschbarkeit der VEGF-Inhibitoren durchgeführt werden. In den Leitlinien zur IVOM-Therapie bei Patienten neovaskulärer AMD können aufgrund der unzureichenden Datenlage noch keine Empfehlungen zur Medikamentenwahl im Rahmen einer Therapieumstellung gegeben werden. Mit Hilfe weiterer Studien, die insbesondere die Umstellung der Anti-VEGF-Therapie bei Patienten neovaskulärer AMD untersuchen, kann einerseits ein besserer Therapieerfolg für den Patienten erreicht werden und andererseits dem behandelnden Arzt eine wissenschaftlich fundierte Entscheidungshilfe an die Hand gegeben werden.

Wie in Kapitel 3.7 beschrieben, stellen RCTs den Goldstandard dar. Obwohl viel gefordert und gewünscht, wurden von den Herstellern bisher keine Studien zu dieser Thematik initiiert (36, 38). Dies wäre ein wünschenswerter und wichtiger Schritt, um die Qualität der Therapieentscheidungen durch die behandelnden Ärzte weiter zu verbessern.

## 5 Schlussfolgerungen

Die Studie zeigt damit, dass Bevacizumab unter realen Bedingungen zu schlechteren Ergebnissen führt als Aflibercept oder Ranibizumab. Damit deutet die Studie darauf hin, dass Bevacizumab unter realen Bedingungen zu Ergebnissen führt, die denen von Aflibercept oder Ranibizumab unterlegen sind. Sie impliziert, dass Schlussfolgerungen aus randomisierten kontrollierten Studien, die eine Austauschbarkeit von Arzneimitteln postulieren, nicht unbedingt auf die klinische Praxis übertragbar sind. Alle Neuentwicklungen nach der Zulassung von Ranibizumab sowie die Entwicklung von Biosimilars basieren auf Nicht-Unterlegenheitsstudien. Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass die Präferenz für ein Medikament in vielen Fällen von ökonomischen Überlegungen geleitet wird, sind die Daten dieser Studie eine relevante Information. Dies könnte auch von Bedeutung sein, wenn Entscheidungen über die tatsächliche Äquivalenz von Biosimilar-Produkten getroffen werden müssen.

## Literaturverzeichnis

1. Riemer T, Berndt D, Böker A, Urban J, Schriffl U, Rau S, et al. Treatment of neovascular age-related macular degeneration: insights into drug-switch real-world from the Berlin Macular Registry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023.
2. Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(5):629-38.
3. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HP. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(8):1061-7.
4. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221-e34.
5. Schultz NM, Bhardwaj S, Barclay C, Gaspar L, Schwartz J. Global Burden of Dry Age-Related Macular Degeneration: A Targeted Literature Review. *Clin Ther*. 2021;43(10):1792-818.
6. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16.
7. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 2022;9(1):62-79.
8. Bowling B. *Kanskis Klinische Ophthalmologie*. 8 ed. London, England: W B Saunders; 2017.
9. Del Priore LV, Kuo YH, Tezel TH. Age-related changes in human RPE cell density and apoptosis proportion in situ. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(10):3312-8.
10. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG. Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):96-117.
11. Meng LH, Chen YX. Lipid accumulation and protein modifications of Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(5):766-73.
12. Schmidt-Erfurth U, Klimscha S, Waldstein SM, Bogunović H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2017;31(1):26-44.
13. Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration 2022 [Available from: [https://www.retinologie.org/fileadmin/Dateien/RG\\_Behandlungsempfehlungen/2022\\_Anti-VEGF-Therapie\\_bei\\_nADM.pdf](https://www.retinologie.org/fileadmin/Dateien/RG_Behandlungsempfehlungen/2022_Anti-VEGF-Therapie_bei_nADM.pdf)].
14. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016;50:1-24.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen choriodalen Neovaskularisationen 2001 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische\\_Therapie\\_.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf)].
16. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. 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.
17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
  18. U.S. Food and Drug Administration. Printed Labelling - Lucentis (Ranibizumab) Injection 2006 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/125156s0000\\_Lucentis\\_Prn\\_tlbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/125156s0000_Lucentis_Prn_tlbl.pdf)].
  19. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams G, Baker J, Lahaie M, et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(3):244-50.
  20. European Medicines Agency. Lucentis: EPAR - Product Information 2009 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_en.pdf)].
  21. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
  22. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.
  23. Khanani AM, Skelly A, Bezlyak V, Griner R, Torres LR, Sagkriotis A. SIERRA-AMD: A Retrospective, Real-World Evidence Study of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(2):122-33.
  24. Mehta H, Kim LN, Mathis T, Zalmay P, Ghanchi F, Amoaku WM, et al. Trends in Real-World Neovascular AMD Treatment Outcomes in the UK. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3331-42.
  25. Avery RL. Re: Berg et al.: Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol (*Ophthalmology* 2015;122:146-52). *Ophthalmology*. 2016;123(2):e14-e6.
  26. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*. 2020;37(3):1173-87.
  27. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
  28. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022;399(10326):729-40.
  29. Korobelnik J-Fo. Intravitreal Aflibercept 8 mg Injection in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 48-Week Results from the Phase 3 PULSAR Trial. *Retina Society 55th Annual Scientific Meeting*; 5.11.2022. <https://investor.regeneron.com/search?query=PULSAR2022>.

30. U.S. Food and Drug Administration. Bevacizumab - Approval Letter 2005 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/STN-125085\\_Avastin\\_Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/STN-125085_Avastin_Approv.pdf).
31. Kirchhof B, Lehmacher W, Thomas S. Bevacizumab versus Ranibizumab: Ist off-label use geboten ? : Dtsch Arztebl 2013 [updated 2013. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/137162/Bevacizumab-versus-Ranibizumab-Ist-off-label-use-geboten>.
32. Stein JD, Newman-Casey PA, Mrinalini T, Lee PP, Hutton DW. Cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(4):936-45.
33. Quist SW, de Jong LA, van Asten F, Knoester P, Postma MJ, Freriks RD. Cost-minimisation analysis of a treat-and-extend regimen with anti-VEGFs in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(4):1083-95.
34. Steinbrook R. The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1409-12.
35. Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005094.
36. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
37. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
38. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
39. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-67.
40. Retina WM. Standpunt Werkgroep Medische Retina ten aanzien van het nieuwe anti-VEGF medicijn brolocizumab. <https://www.oogheekunde.org/richtlijnen/brolucizumab-standpunt-wg-medische-retina/2021> [Available from: <https://www.oogheekunde.org/wp-content/uploads/2022/05/Brolucizumab20-20standpunt20WG20MR20NOG2018-8-2020.pdf>.
41. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010;24(11):1708-15.
42. Empeglidis T, Storey M, Giannopoulos T, Konidaris V, Tranos PG, Panagiotou ES, et al. How Successful is Switching from Bevacizumab or Ranibizumab to Aflibercept in Age-Related Macular Degeneration? A Systematic Overview. *Adv Ther*. 2019;36(7):1532-48.
43. Hamid MA, Abdelfattah NS, Salamzadeh J, Abdelaziz STA, Sabry AM, Mourad KM, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7(1):26.



44. Singh RP, Srivastava SK, Ehlers JP, Silva FQ, Bedi R, Schachat AP, et al. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety, and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration previously treated with ranibizumab or bevacizumab (ASSESS study): 12-month analysis. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1759-66.
45. de Massoungnes S, Dirani A, Ambresin A, Decugis D, Marchionno L, Mantel I. Pigment epithelial detachment response to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab: Time Course and Drug Effects. *Retina*. 2016;36(5):881-8.
46. Despreaux R, Cohen SY, Semoun O, Zambrowski O, Jung C, Oubraham H, et al. Short-term results of switchback from aflibercept to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration in clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(4):639-44.
47. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT, Slakter J, Sorenson J, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(8):1605-12.
48. Sarao V, Parravano M, Veritti D, Arias L, Varano M, Lanzetta P. Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration unresponsive to ranibizumab therapy. *Retina*. 2016;36(4):770-7.
49. Schachat AP. Switching anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):1-2.e1.
50. Slean GR, Hemarat K, Khurana RN, Stewart JM. Conversion back to bevacizumab or ranibizumab for recurrent neovascular activity with aflibercept in age-related macular degeneration: a case series. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:2.
51. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171-85.
52. Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA: precisazioni regolatorie su Avastin e Lucentis 2014, March 7 [Available from: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-precisazioni-regolatorie-su-avastin-e-lucentis-1>].
53. AMPnews. Inscription au remboursement d'Avastin\* dans la DMLA 2015, August 25 [Available from: <https://www.apmnews.com/story.php?uid=0&objet=264595>].
54. Pinheiro-Costa J, Freitas-da-Costa P, Falcão MS, Brandão EM, Falcão-Reis F, Carneiro AM. Switch from intravitreal ranibizumab to bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: clinical comparison. *Ophthalmologica*. 2014;232(3):149-55.
55. Andreoli MT, Pinnolis M, Kieser T, Sun J, Andreoli CM. Feasibility and efficacy of a mass switch from ranibizumab (Lucentis) to bevacizumab (Avastin) for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Digit J Ophthalmol*. 2015;21(3):1-17.
56. Yamada K, Kimoto K, Kono H, Kubota T. Switching from intravitreal ranibizumab to bevacizumab for age-related macular degeneration. *ISRN Ophthalmol*. 2011;2011:916789.
57. Ehlken C, Jungmann S, Böhringer D, Agostini HT, Junker B, Pielen A. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)*. 2014;28(5):538-45.
58. Aslankurt M, Aslan L, Aksoy A, Erden B, Cekiç O. The results of switching between 2 anti-VEGF drugs, bevacizumab and ranibizumab, in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(4):553-7.

- 
59. Waizel M, Rickmann A, Blanke BR, Wolf K, Kazerounian S, Szurman P. Response to bevacizumab after treatment with aflibercept in eyes with neovascular AMD. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(5):469-72.
  60. Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(2):201-9.
  61. C Ehlken SJ, D Böhringer, H T Agostini, B Junker, and A Pielen. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)*. 2014 May;28(5): 538–45.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tommes Riemer versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Untersuchung des Medikamentenwechsels in der Behandlung der neovaskulären AMD mit Real-World Daten aus dem Berliner Makula-Register (Analysis of drug switching in neovascular AMD using real-world data from the Berlin Macular Registry) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum Berlin, 30.07.2023

Unterschrift (Tommes Riemer)

## Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Tommes Riemer hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

### Publikation:

Autoren: Tommes Riemer, Dominique Berndt, Alexander Böker, Josefine Lehmann, Ulrike Schriffl, Saskia Rau, Anne Rübsam, Antonia M Joussem, Oliver Zeitz

Titel: Treatment of neovascular age-related macular degeneration: insights into drug-switch real-world from the Berlin Macular Registry

Zeitschrift: Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol

Erscheinungsjahr: 2023

Beitrag im Einzelnen:

- Planung und Konzeption der Studie, zusammen mit Oliver Zeitz
- Literaturrecherche zur neovaskulären AMD und VEGF-Therapie
- Einholung des Ethik-Votums zusammen mit Oliver Zeitz als verantwortlichem Prüfarzt
- Sichtung und Einschluss/Ausschluss der Patienten im EMR-System der Charité Universitätsmedizin Berlin für die Studie
- Erstellung einer REDCap-Datenbank zur Datenerfassung der eingeschlossenen Patienten
- Extrahierung der Patientendaten aus dem EMR-System Charité Universitätsmedizin Berlin und Einarbeitung in die REDCap-Datenbank
- Extrahierung der quantitativen Bildgebungsdaten (CRT und Makulavolumen) aus dem Heidelberg Eye Explorer und Einarbeitung in die REDCap-Datenbank
- Durchführung einer prospektiven Flüssigkeitskompartimentanalyse für 1.492 OCT Bilder mit jeweils 64 Schnitten und Einarbeitung der generierten Daten in die REDCap-Datenbank

- Export der relevanten Daten für die statistische Auswertung in geeignete Analysesoftware (Microsoft Excel, Microsoft Access, SPSS)
- Statistische Auswertung
- Diskussion der Daten, zusammen mit Oliver Zeitz und Dominique Berndt
- Erstellung der Abbildungen 1-3 und Tabellen 1-5
- Teilnahme und Präsentationen der Studienergebnisse im Rahmen von Kongressen und Forschungsmeetings bei der BBAG 2021 (Präsentierende Person: Tommes Riemer), DOG 2021 (Präsentierende Person: Oliver Zeitz), Forschungstag der Augenklinik Charité (Präsentierende Person: Tommes Riemer)
- Konzeption des Manuskripts, Hauptanteil zusammen mit Oliver Zeitz und Dominique Berndt
- Schreiben des Manuskripts inklusive Abstract, Einleitung, Methodik, Darstellung der Ergebnisse und Diskussion
- Revision durch die Co-Autoren
- Erstellen der Revisionen

---

Unterschrift des Doktoranden

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"OPHTHALMOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 61 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH	11,914	19.704	0.01083
2	OPHTHALMOLOGY	55,326	14.277	0.03813
3	JAMA Ophthalmology	10,589	8.253	0.01890
4	Annual Review of Vision Science	1,345	7.745	0.00387
5	Ocular Surface	5,650	6.268	0.00689
6	SURVEY OF OPHTHALMOLOGY	8,143	6.197	0.00563
7	BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	30,139	5.908	0.02051
8	AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	35,755	5.488	0.02321
9	Ophthalmology and Therapy	1,148	4.927	0.00235
10	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	70,250	4.925	0.03698
11	EYE	16,290	4.456	0.01403
12	Eye and Vision	1,180	4.427	0.00206
13	JOURNAL OF NEURO-OPHTHALMOLOGY	2,897	4.415	0.00286
13	CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	5,331	4.383	0.00495
15	CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY	4,871	4.299	0.00453
16	Asia-Pacific Journal of Ophthalmology	1,597	4.206	0.00301
17	OPHTHALMIC AND PHYSIOLOGICAL OPTICS	4,645	3.992	0.00269
18	ACTA OPHTHALMOLOGICA	13,292	3.988	0.01292
19	RETINA-THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES	17,252	3.975	0.01579

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
20	Contact Lens & Anterior Eye	3,294	3.946	0.00243
21	EXPERIMENTAL EYE RESEARCH	17,109	3.770	0.01000
22	OPHTHALMOLOGICA	3,266	3.757	0.00221
23	OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION	5,076	3.728	0.00621
23	GRAEFES ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	12,788	3.535	0.01179
25	JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY	16,730	3.528	0.01076
26	JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY	5,378	3.255	0.00456
27	CORNEA	14,793	3.152	0.01015
28	Eye & Contact Lens-Science and Clinical Practice	3,427	3.152	0.00296
29	Clinical and Experimental Optometry	3,272	3.143	0.00320
30	Translational Vision Science & Technology	3,845	3.048	0.00723
31	OPHTHALMIC RESEARCH	2,384	3.031	0.00177
32	INDIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	8,136	2.969	0.00741
33	JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	3,344	2.850	0.00201
34	MOLECULAR VISION	7,001	2.711	0.00261
35	CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY- JOURNAL CANADIEN D OPHTALMOLOGIE	3,498	2.592	0.00318
36	CURRENT EYE RESEARCH	7,588	2.555	0.00579
37	JOURNAL OF GLAUCOMA	6,807	2.290	0.00655
38	Seminars in Ophthalmology	2,161	2.246	0.00252

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
39	JAPANESE JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	2,961	2.211	0.00195
40	OPTOMETRY AND VISION SCIENCE	8,631	2.106	0.00382
41	BMC Ophthalmology	5,569	2.086	0.00867
42	INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY	4,532	2.029	0.00581
43	OPHTHALMIC PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	4,451	2.011	0.00301
44	JOURNAL OF VISION	10,769	2.004	0.00830
45	VISION RESEARCH	17,192	1.984	0.00522
46	Journal of Ophthalmology	5,365	1.974	0.00781
47	Cutaneous and Ocular Toxicology	1,120	1.974	0.00089
48	EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	4,985	1.922	0.00507
49	VISUAL NEUROSCIENCE	2,398	1.895	0.00075
50	DOCUMENTA OPHTHALMOLOGICA	2,650	1.854	0.00117
51	PERCEPTION	5,890	1.695	0.00215
52	International Journal of Ophthalmology	4,040	1.645	0.00549
53	Journal of Eye Movement Research	557	1.349	0.00077
54	JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY & STRABISMUS	1,836	1.330	0.00108
55	JOURNAL OF AAPOS	4,034	1.325	0.00252
56	Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging Retina	3,544	1.296	0.00311
57	OPHTHALMIC GENETICS	1,497	1.274	0.00173
58	JOURNAL FRANCAIS D OPHTALMOLOGIE	1,665	1.194	0.00132
59	OPHTHALMOLOGE	1,805	1.174	0.00133



Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
60	ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA	1,382	1.033	0.00113
61	KLINISCHE MONATSBLETTER FUR AUGENHEILKUNDE	1,827	0.742	0.00121

Copyright © 2022 Clarivate Analytics

## **Druckexemplar der Publikation**

Riemer T, Berndt D, Böker A, Lehmann J, Schrifl U, Rau S, Rübsam A, Jousen AM, Zeitz O. Treatment of neovascular age-related macular degeneration: insights into drug-switch real-world from the Berlin Macular Registry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Jan 12. [doi: 10.1007/s00417-022-05952-8](https://doi.org/10.1007/s00417-022-05952-8). Epub ahead of print.



## Treatment of neovascular age-related macular degeneration: insights into drug-switch real-world from the Berlin Macular Registry

Tommes Riemer<sup>1</sup> · Dominique Berndt<sup>1</sup> · Alexander Böker<sup>1</sup> · Josefine Lehmann<sup>1</sup> · Ulrike Schrifl<sup>1</sup> · Saskia Rau<sup>1</sup> · Anne Rübsam<sup>1</sup> · Antonia M. Joussem<sup>1</sup> · Oliver Zeitz<sup>1</sup>

Received: 25 July 2022 / Revised: 17 November 2022 / Accepted: 21 December 2022 / Published online: 12 January 2023  
 © The Author(s) 2022, corrected publication 2023

### Abstract

**Purpose** Bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept are commonly used to treat neovascular age-related macular degeneration (nAMD). The results of various interventional, mostly randomized head-to-head studies, indicate statistical non-inferiority of these three drugs. The results of these studies are often interpreted as the three drugs being freely interchangeable, resulting in some health systems to pressure ophthalmologists to preferentially use the less expensive bevacizumab. This study analyzes switching from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab and back under real-world conditions in order to investigate the assumption of interchangeability of the drugs.

**Methods** Treatment data of IVT patients with diagnosed nAMD were extracted from the clinical Berlin Macular Registry database. Patients who underwent a drug switch from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab were subject of this study. Statistical comparisons were pre-planned for best corrected visual acuity, central retinal thickness, macular volume, and length of injection interval. Additional endpoints were analyzed descriptively.

**Results** Mean visual acuity decreased from  $0.57 \pm 0.05$  under aflibercept/ranibizumab to  $0.68 \pm 0.06$  logMAR after the switch ( $P = 0.001$ ;  $N = 63$ ). CRT increased from  $308 \pm 11 \mu\text{m}$  to  $336 \pm 16 \mu\text{m}$  ( $P = 0.011$ ;  $N = 63$ ). About half of the subjects were switched back: visual acuity increased from  $0.69 \pm 0.08$  logMAR to  $0.58 \pm 0.09$  logMAR ( $N = 26$ ). CRT decreased from  $396 \pm 28$  to  $337 \pm 20 \mu\text{m}$  ( $N = 28$ ).

**Conclusion** The data provides real-world evidence that there is loss of visual acuity and an increase in retinal edema after switching to bevacizumab. Thus, the assumption of free interchangeability cannot be confirmed in this cohort.

**Keywords** Aflibercept · Bevacizumab · Ranibizumab · VEGF switch · Vascular endothelial growth factor · Exudative age-related macular degeneration

### Key Messages

- This study investigates drug switches from ranibizumab or aflibercept to bevacizumab in a real-world setting.
- Functional and anatomic outcomes with bevacizumab were inferior compared to ranibizumab or aflibercept.
- The common notion that all three drugs are freely interchangeable in clinical practice is not supported by this study.

✉ Oliver Zeitz  
 oliver.zeitz@charite.de

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

### Abbreviations

IVT	Intravitreal
nAMD	Neovascular age-related macular degeneration
CRT	Central retinal thickness
SEM	Standard error of mean
VEGF	Vascular endothelial growth factor

PDT	Photodynamic therapy
CNV	Choroidal neovascularization
EMR	Electronic medical record
eCRF	Electronic case report form
CI	Confidence interval

## Introduction

Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition through intravitreal injections has revolutionized the treatment of neovascular AMD (nAMD). While subjects suffering from nAMD inevitably went blind in the pre-anti-VEGF-era, intravitreal VEGF inhibition not only maintained vision in nAMD, but even improved visual function in a majority of subjects [1–3].

Over the past two decades, four VEGF-inhibitors have been approved for the treatment of neovascular AMD: pegaptanib, ranibizumab, aflibercept, and, as of lately, brolucizumab and faricimab. Of these, Ranibizumab pioneered the field, with proven superiority to the past standard-of-care, i.e., photodynamic therapy (PDT) for predominantly classic choroidal neovascularization (CNV) (ANCHOR study) and observation for occult CNV (MARINA study) [4, 5]. However, to achieve maximum efficacy, ranibizumab was required to be administered monthly, which proves to be challenging, if not infeasible, in clinical routine [6]. Hence, flexible, individualized dosing regimens were established to reduce the number of injections [7, 8]. Parallel to ranibizumab, the cancer drug bevacizumab gained importance as a cost-effective off-label alternative. While a formal pivotal study program for bevacizumab and regulatory approval is lacking, there is broad evidence from multiple studies suggesting non-inferior efficacy compared to ranibizumab [8–11]. Hence, off-label bevacizumab is an integral component of present standard-of-care globally. A few years later, aflibercept was demonstrated to be clinically equivalent efficacy to ranibizumab if administered every second month after an initiation phase of three-monthly injections (VIEW-studies) [12, 13]. The latest addition to the armamentarium of treatment options are brolucizumab and faricimab. The pivotal studies of brolucizumab indicated an option for an early extension of the treatment interval to three months in about half of the patients, while the remaining subset of patients can be treated on a two-month interval [14]. Faricimab was also recently approved and the pivotal program suggests interval extensions out to four months in 45% of subjects [15].

According to these pivotal study programs, the treatment interval is the main differentiator between the approved drugs.

Yet, despite these great advances in therapy, nAMD continues to have its challenges. The invasive

administration route through intravitreal (IVT) injections continues to result in a desire to minimize the number treatments. While the pivotal studies mainly employed fixed dosing schemes, real-world treatments are being performed with flexible dosing schemes [16, 17]. If executed rigorously, flexible schemes, particularly treat-and-extend schemes, lead to comparable outcomes to fixed dosing schemes [6, 18, 19]. However, the key risk of any flexible scheme is undertreatment for various reasons such as missed or delayed visits [16, 17]. Therefore, visual function may deteriorate despite IVT treatments.

Tachyphylaxis is another often presumed reason for the deterioration of visual function [20, 21]. Since the available anti-VEGF drugs showed comparable efficacy, they are considered freely interchangeable. Hence, several Ophthalmology societies, such as the German Ophthalmological Society, recommend the switch to another anti-VEGF drug in their guidelines, if an insufficient therapeutic effect is observed despite consistent therapy [22]. This is supported by studies, indicating an improvement in structural outcomes after switch of recalcitrant patients to another anti-VEGF drug [23–28].

The mechanisms of improved efficacy after switching between two anti-VEGF drugs can be explained by different molecule sizes and associated transport through the retina and into the subretinal space (ranibizumab compared with bevacizumab) or different binding characteristics [29].

Thus, the main motivation for a switch is to tackle the unsatisfactory treatment response of recalcitrant patients to ranibizumab or bevacizumab [30–32]. The results of most of these studies showed an anatomical benefit after the switch in terms of central retinal thickness and pigment epithelium detachment characteristics, whereas functional outcomes were variable [30, 31].

The potential interchangeability of the drugs leads to a second motivation to change between anti-VEGF drugs. There is a general debate about whether the higher cost of approved drugs is justified or whether patients should be switched to the less expensive and off-label bevacizumab [33–35]. Drug costs of off-label bevacizumab are by roughly a factor of 20 lower than the costs for the two approved drugs [36]. Hence, drug costs are one of the most dominant topics since the advent of this class of drugs in ophthalmology. It has led to the initiation of large scale randomized clinical trials such as the pioneering CATT and IVAN trials [9–11]. CATT, IVAN, and others suggested equivalent efficacy and safety of bevacizumab compared to ranibizumab.

As this is a highly relevant question from a health-economic standpoint, this point is repeatedly raised by sick funds, physicians and patients [37]. In an increasingly aging society, cost efficiency is of great importance for the stability of the social security system. Thus, these studies influenced political decisions to incentivize or even mandate the use

of off-label bevacizumab [38–40]. Several countries, such as France, adjusted their legislation in order to enable and facilitate off-label use of bevacizumab to reduce costs [39]. This occurs under the assumption of clinical equivalence of all available anti-VEGF compounds and in particular the equivalence of off-label bevacizumab. In addition to the influence of the discussion at the political level, this topic, which is discussed in both public and professional circles, also has an influence on drug selection by the treating physician. While there is plenty of data on switches from bevacizumab to ranibizumab or aflibercept, there is a data gap for switches into the other direction. Therefore, this work investigates real-world-experiences with drug switches from ranibizumab or aflibercept to bevacizumab and back.

## Methods

This study was designed as a retrospective, monocentric, real-world study. The source data is archived in the Electronic Medical Record (EMR) system of the Charité Universitätsmedizin Berlin (i.s.h.med, Cerner, München, Germany). Imaging data is stored in the Heidelberg Eye Explorer (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). For the present study, data was extracted into a separate clinical study database, in the following referred to as Berlin Macula Registry. The primary data capture was done in the REDCap electronic Case Report Form (eCRF) system. For analysis, data was extracted from REDCap and transferred into appropriate statistical analysis software. All data handling was done within the safeguarded Charité IT environment to comply with data protection law. The study was approved by the ethics committee of Charité (reference number: EA1/085/20) and has been reviewed by the data protection committee of Charité. Consent for use of data was obtained from each patient.

## Eligibility

All patients, who underwent treatment for nAMD between 01-JUL-2017 and 31-JAN-2020, were reviewed. Subjects, who underwent a switch from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab between 01-JUL-2017 and 31-JAN-2020, were included into the analysis set for this study. Detailed inclusion criteria were as follows: patient age > 50 years, drug switch from either aflibercept or ranibizumab to bevacizumab, at least three injections with the same drug before and after switch, interval between last injection of aflibercept or ranibizumab, and first injection of bevacizumab < 5 months. Exclusion criteria involved any type of ocular surgery between the first out of three IVT injections

before switch and last out of three IVT injections after switch as well as additional presence of long-term anti-VEGF-indicating disease in the study eye other than nAMD. If both eyes of one patient were eligible, the eye receiving more IVT injections in total was selected.

## IVT injections

All IVT injections took place at one of the Charité IVT injection centers. The treatment algorithm and the IVT injection procedure itself were done in accordance with recommendations of the German Ophthalmological Society [22]. In brief, it includes an upload phase of three injections at a 4-week interval followed by maintenance therapy using the Treat and Extend algorithm [22]. In the latter, the treatment interval is adjusted stepwise by 2-week increments/decrements depending on disease activity. If no disease activity is seen at an injection interval of 12 weeks or longer, cessation of therapy is considered.

## Drugs and choice of drug

The choice of the drug was at the discretion of the treating physician after considering patient preferences as well as reimbursement conditions of the patient's health insurance. Commercially available presentations used for therapy were ranibizumab (Lucentis®, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) and aflibercept (Eylea®, Bayer Pharma AG, Berlin, Germany). Off-label Bevacizumab (Avastin®, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel Switzerland) was prepared for intravitreal use by the pharmacy of Charité under sterile conditions.

## Objectives

The objective of the study was to investigate the impact of the switch on functional outcomes (primary objective), anatomic outcomes, and treatment interval.

## Endpoints

Visual acuity and OCT measurements were recorded for each visit as available. Visit and injection dates were collected and analyzed to describe the treatment interval.

The main analysis was focused on functional and morphological outcomes immediately before and after the switch from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab. The primary endpoint was the change in visual acuity (logMAR). Secondary endpoints were the change in central retinal thickness (central ETDRS subfield), the change in macular volume, as well as the treatment interval. The treatment

interval was defined as the last observed treatment interval on the respective drug. This definition was chosen in order to capture a treatment interval under steady-state conditions.

Furthermore, a qualitative fluid compartment analysis of all OCT images was performed [41]. Criteria for the compartment analysis are shown in Table S1 (Supplemental Digital Content 1). The results of the compartment analysis were summarized descriptively.

To determine robustness of the results, several sensitivity analyses for all endpoints were performed. The definitions of these sensitivity analyses are reported along with their results in the supplemental material.

### Second switch

Some subjects experienced a second switch, i.e., a switch from bevacizumab back to aflibercept or ranibizumab. This second switch was analyzed descriptively using the same metrics and systematics as for the first switch. An informal comparison with the outcomes in those subjects staying on bevacizumab for the entire observation period was performed.

### Statistical analysis

Unless stated otherwise, data is displayed as mean  $\pm$  standard error of means. To analyze switch results, statistical tests on the following four variables were pre-planned and performed (before first switch vs. after first switch): (1) best corrected visual acuity, (2) central macular thickness, (3) macular volume, and (4) treatment interval. These four Wilcoxon tests were done only for the primary switch from ranibizumab or aflibercept to bevacizumab. The significance level (alpha) was chosen to be 0.05. To correct for multiplicity, Bonferroni adjustment was done. Consequently,  $P < 0.0125$  was regarded to be statistically significant. As this is an exploratory real-world-study, no formal sample size calculation was done. A 95% confidence interval (CI) of the mean is reported for the four variables. All further analyses provided are purely descriptive.

Data was stored in REDCap (Vanderbilt, Nashville, USA). Statistical tables were created by using SQL-functions of Microsoft Access (Version 2008; Microsoft, Seattle, USA). Statistical analysis was performed with SPSS Version 25 (IBM, Armonk, USA). Descriptive statistics were performed with Microsoft Excel Version 16.45 (Microsoft, Seattle, USA). Figures were produced using PrismGraph (GraphPad, San Diego, USA).

### Results

A total of 748 patient files has been reviewed, 69 of which qualified for this analysis. Two patients were excluded, because of insufficiently available follow-up data. One

dataset turned out to be a duplicate and was excluded. One further patient was excluded due to a lack of imaging in the patient's file. This results in a final number of 65 subjects being eligible for the analysis (CONSORT chart in Fig. 1).

The mean age of the eligible subjects was  $80.8 \pm 1.1$  years. 61.5% ( $n = 40$ ) of the patients were female and 38.5% ( $n = 25$ ) male. There were 29 (44.6%) right study eyes and 36 (55.4%) left study eyes included. Demographic and clinical characteristics of the patients are described in Table 1. Concomitant diagnoses and surgical history on the study eye are shown in supplemental material (Table S2; Supplemental Digital Content 2).

When switched from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab, best-corrected visual acuity decreased significantly from  $0.57 \pm 0.05$  (20/74.2; CI [0.48, 0.68]) to  $0.68 \pm 0.06$  (20/95.7; CI [0.57, 0.79]) logMAR ( $P = 0.001$ ;  $N = 63$ ). Two patients had to be excluded due to missing data. This vision decrease was accompanied by morphological deterioration. CRT increased significantly from  $307.59 \pm 10.7$  (CI [286.18, 329])  $\mu\text{m}$  to  $335.95 \pm 15.84$  (CI [304.3, 367.61])  $\mu\text{m}$  ( $P = 0.011$ ;  $N = 63$ ) and the macular volume from  $8.03 \pm 0.14$  (CI [7.74, 8.32])  $\text{mm}^3$  to  $8.24 \pm 0.14$  (CI [7.9, 8.58])  $\text{mm}^3$  ( $P < 0.001$ ;  $N = 63$ ). Two patients had to be excluded due to missing data. The treatment interval was shortened close to the minimum of 4 weeks ( $39 \pm 3.1$  days to  $32.8 \pm 2.3$  days) and, initially, was then gradually extended and reached 39 days  $39 \pm 3.1$  (CI [32.9, 45.1]) days before and  $39.8 \pm 2.1$  (CI [35.6, 44]) days after the switch ( $P = 0.323$ ;  $N = 65$ ). These results are shown in Fig. 2. The OCT-compartment analysis confirmed the trend toward anatomic worsening after the switch to bevacizumab (Table 2; representative OCT images in Fig. 3). The results of the sensitivity analyses are in line with the main analyses (Table S3; Supplemental Digital Content 3).

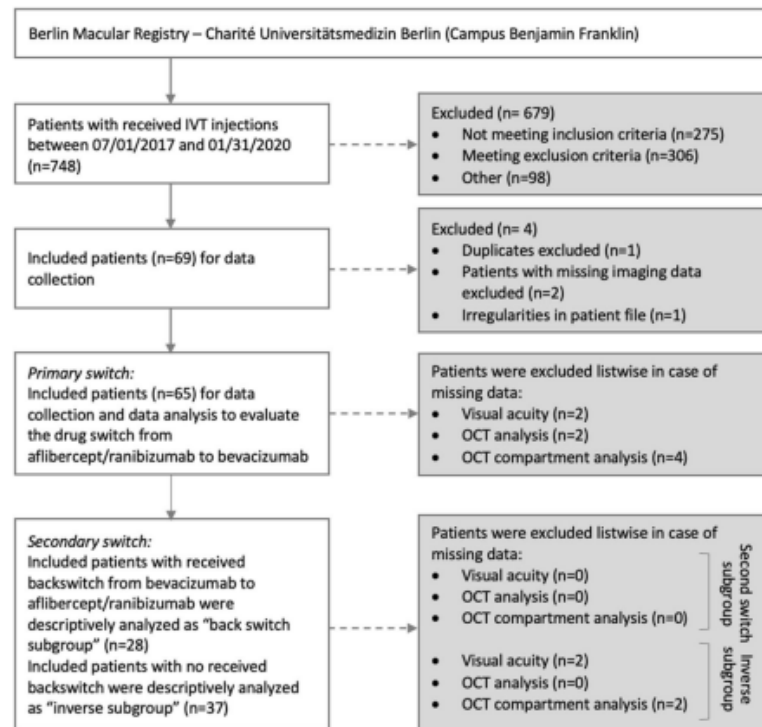
### Subgroup analyses: second switch vs. no second switch

Close to half of the subjects (43.1%;  $N = 28$ ) were switched back from bevacizumab to aflibercept or ranibizumab. The mean age of this group ( $77.6 \pm 1.4$  years) and gender ratio ( $F/M = 16/12$ ) was similar to the overall group and the inverse sub-group, i.e., those not undergoing a second switch. Detailed demographics and disposition of the two subgroups are shown in Table S4 (Supplemental Digital Content 4).

As in the overall population, best-corrected visual acuity dropped in this subgroup during the first switch ( $0.47 \pm 0.06$  (20/95) vs.  $0.6 \pm 0.07$  logMAR (20/79)). The CRT and macular volume deteriorated ( $329.4 \pm 18.7$  vs.  $401.0 \pm 29.3$   $\mu\text{m}$  and  $8.2 \pm 0.2$  vs.  $8.7 \pm 0.3$   $\text{mm}^3$ , resp.). The IVT injection interval remained constant ( $33.9 \pm 2.2$  vs.  $33.9 \pm 2.0$  days).

This worsening in three out of four key metrics used in this study was reversible, when treatment with bevacizumab was

Fig. 1 Recruitment process



replaced by treatment with ranibizumab or aflibercept. BCVA increased from  $0.69 \pm 0.08$  (20/98) to  $0.58 \pm 0.09$  logMAR (20/76) ( $N=26$ ). At the same time, there was a decrease in CRT from  $396.3 \pm 28.3$  to  $337.3 \pm 19.8$   $\mu\text{m}$  and the macular volume from  $8.7 \pm 0.3$  to  $8.1 \pm 0.2$   $\text{mm}^3$  ( $N=28$ ). The IVT injection interval increased from  $33.9 \pm 2.0$  to  $49.5 \pm 6.0$  days ( $N=28$ ). The trend toward improvement was confirmed by OCT compartment analyses (Table 2 and Fig. 3).

In the inverse sub-group, i.e., those subjects staying on bevacizumab for the entire follow-up period, best-corrected visual acuity and OCT compartment analyses showed deterioration at a similar magnitude than in the overall population subsequent to the switch from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab. At the same time, CRT and macular volume decreased (Tables 2 and 3). Interestingly and despite functional worsening, the treatment interval was not shortened and in fact on average even slightly extended ( $42.8 \pm 5.1$  to  $44.2 \pm 3.3$  days) in this group.

Additional sensitivity analyses on the subgroups (Tables S5 and S6) including analysis by primary drug (Table S7) are summarized in the supplementary material. The results of these sensitivity analyses corroborate the findings of the main analyses.

## Discussion

This real-world study found—consistent through all analyses—a worsening of functional and morphological outcomes in subjects switched from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab. In a sub-set of subjects experiencing a switch back from bevacizumab to aflibercept or ranibizumab, the trend towards worsening of functional and morphological outcomes could be reversed.

Switching drugs in IVT treatment of neovascular AMD is an highly relevant topic gaining a lot of attention. Several interventional and real-world studies have been published on this matter. Most studies deal with switches from ranibizumab or bevacizumab to aflibercept and originate from the time, when aflibercept was introduced to the market as second widely used approved VEGF-inhibitor for nAMD.

The main motivation for switching in these studies was unsatisfactory response to treatment with ranibizumab or bevacizumab in recalcitrant patients [30–32].

A second motivation for switching may be cost-saving reasons, which are of such relevance that different studies have already influenced policy decisions promoting or even mandating the use of bevacizumab as off-label [38–40].

**Table 1** Demographic and clinical characteristics of study population

		Total group (N=65)
Sex	Male	25 (40%)
	Female	40 (60%)
Age [in years] <sup>a</sup>	Mean	78.9 ± 1.1
	Median	77.8 (62.1; 98.1)
Study eye	Right Eye	29 (44.6%)
	Left Eye	36 (55.4%)
Visual acuity <sup>a</sup> [in LogMAR]	Mean	0.57 ± 0.05
	Median	0.4 (0;1.5)
Intraocular pressure <sup>a</sup> [in mmHg]	Mean	13.9 ± 0.3
	Median	14 (9;20)
CRT [in µm] <sup>a</sup>	Mean	310.1 ± 11.0
	Median	293 (129;619)
Macular volume <sup>a</sup> [in mm <sup>3</sup> ]	Mean	8.1 ± 0.14
	Median	8.1(5.2;11.4)
Treatment time [in years]	Mean	4.8 ± 0.3
	Median	4.6 (0.6;9.8)
IVT injections	Mean	29.5 ± 1.7
	Median	28 (6;64)

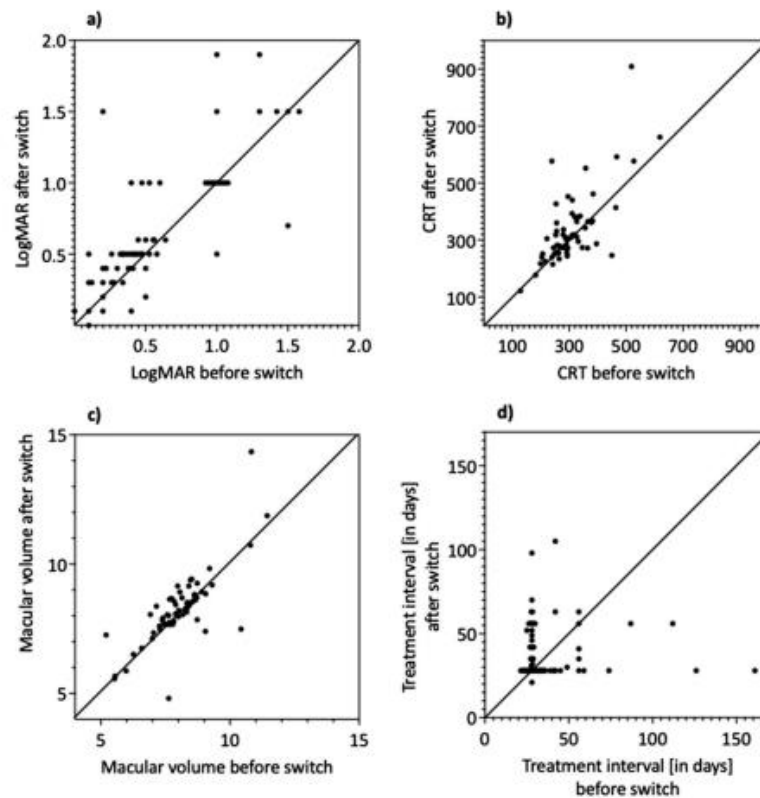
<sup>a</sup>Baseline = date of the last IVT injection before switch to bevacizumab

In contrast to the quite broad availability of comparative data from RCTs for bevacizumab vs. ranibizumab, only limited real-world data on switches from aflibercept or ranibizumab to bevacizumab is available. A retrospective study by Pinheiro-Costa et al. in which a switch from ranibizumab to bevacizumab was performed in 110 patients with nAMD, and which was performed due to an institutional decision based on economic reasoning, showed a significant decrease in visual acuity as well as a trend towards increase of CRT due to the switch [42]. The reason for the CRT increase is mainly caused by intraretinal fluid and subretinal fluid, which is in line with our results [42].

Two other smaller retrospective studies analyzing the switch from ranibizumab to bevacizumab were largely in line with our results.

Andreoli et al. did not show a significant change but a trend towards better visual acuity and IVT injection intervals under treatment with ranibizumab compared to bevacizumab [43].

In a case series by Yamada et al., 7 patients were switched after three monthly ranibizumab injections to six weekly bevacizumab injections. This study found a non-significant

**Fig. 2** Results of primary switch



decrease in visual acuity after 6 weeks but a significant reduction in foveal retinal thickness (FRT) after 6 months of therapy with bevacizumab [44].

Comparability of the afore mentioned studies to our study is reduced because the switch from aflibercept to bevacizumab was not included in their studied cohort.

The present study from the Berlin Macula Registry aims to close this gap. In the health-economic environment in Germany, there is occasionally a gentle push towards yet no enforcement of off-label prescriptions of bevacizumab, which also have influenced drug choice for the subjects in this study. While physicians are encouraged to consider health-economic aspects, they still remain free in their ultimate decision. In our study, population consistent deterioration of functional and morphological outcomes was observed. This suggests that RCT results implying clinical equivalence of bevacizumab do not translate into real-world practice outcomes. This finding is in line with limited previous study data from different geographies. Different to previous studies, the present study was not limited to ranibizumab as primary drug and also included aflibercept. This is a relevant differentiator to previous work, as aflibercept is an important pillar of the present standard-of-care.

Besides the main objective of analyzing the outcomes of a switch to bevacizumab, the study disclosed additional

interesting aspects of the treatment reality of neovascular AMD subjects. Looking at the sub-group that was not switched back to aflibercept or ranibizumab, it is striking that the functional and anatomic outcomes are as such that the response to the treatment with bevacizumab must be regarded as unsatisfactorily. In hindsight, one would have expected that also this population would have been switched back or that the treatment interval would have at least been shortened. In some cases, this may be due to development of atrophy as indicated by reduction of mean CRT. However, others may have benefitted from a switch-back. This illustrates the main risk of any flexible treatment regimens: Subtle signs of worsening may be overlooked leading to under-treatment.

Of course, the present study also has its limitations, mainly those inherent to secondary data collection of real-world data. The treatment did not follow a prospectively developed protocol, which, however, is the nature of patient care in a real-world setting. The monocentric approach ensures homogeneity of the data and reduces confounders through different clinical practice across centers. The lack of a control group is mitigated by the analyses of second switch back to aflibercept or ranibizumab. With all caution as the number of cases in the switch-back sub-group is limited, these analyses demonstrate

**Table 2** Qualitative OCT changes

	OCT criteria	Available before switch	Available after switch	Difference
<b>Primary switch</b>				
Total group - N=61	Foveal depression	51 (83.6%)	48 (78.7%)	-4.92%
	Macular edema	34 (55.7%)	49 (80.3%)	+24.6%
	Intraretinal edema	19 (31.2%)	33 (54.1%)	+22.9%
	Subretinal edema	18 (29.5%)	29 (47.5%)	+18.0%
	RPE <sup>a</sup> detachment	14 (23.0%)	15 (24.6%)	+1.6%
<b>Secondary switch</b>				
Back switch subgroup - First switch - N=28	Foveal depression	23 (82.1%)	22 (78.6%)	-3.5%
	Macular edema	19 (67.9%)	25 (89.3%)	+21.4%
	Intraretinal edema	8 (28.6%)	16 (57.1%)	+28.5%
	Subretinal edema	12(42.9%)	15 (53.6%)	+10.7%
	RPE <sup>a</sup> detachment	5 (17.9%)	6 (21.4%)	+3.5%
Back switch subgroup - Second switch - N=26	Foveal depression	21 (80.8%)	23 (88.5%)	+7.7%
	Macular edema	25 (96.2%)	18 (69.2%)	-27.0%
	Intraretinal edema	16 (61.5%)	11 (42.3%)	-19.2%
	Subretinal edema	20 (76.9%)	8 (30.8%)	-46.1%
	RPE <sup>a</sup> detachment	8 (30.8%)	4 (15.4%)	-15.4%
Inverse subgroup - First switch - N=33	Foveal depression	28 (84.9%)	26 (78.8%)	+6.1%
	Macular edema	15 (45.5%)	24 (72.7%)	+27.2%
	Intraretinal edema	11 (33.3%)	17 (51.2%)	+17.9%
	Subretinal edema	6 (18.2%)	14 (42.4%)	+24.2%
	RPE <sup>a</sup> detachment	9 (27.3%)	9 (27.3%)	±0.0%

<sup>a</sup>RPE, retinal pigment epithelial

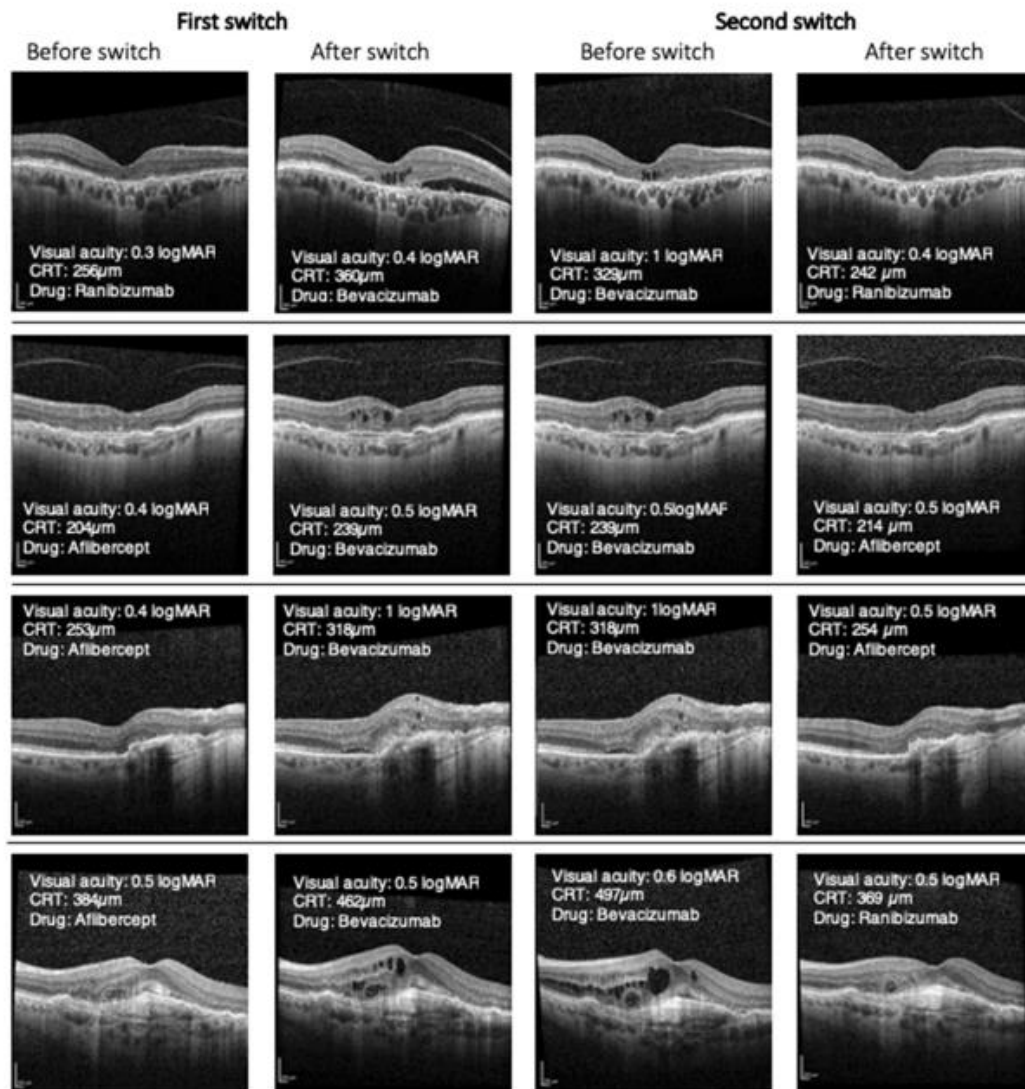


Fig. 3 Representative OCT images

**Table 3** BCVA and quantitative OCT findings in inverse subgroup

Inverse subgroup (N = 37)	Before switch	After switch
Visual acuity [in LogMAR]	0.61 ± 0.07	0.76 ± 0.09
CRT [in μm]	290.1 ± 12.1	283.9 ± 11.0
Macular volume [in mm <sup>3</sup> ]	7.9 ± 0.18	7.86 ± 0.2

that deterioration of functional and anatomic outcomes is reversible. This observation fits well into the overall picture generated from the totality of data of this study. It corroborates the primary result and strongly suggests that the observed effects be truly attributable to bevacizumab.

The additional sensitivity analyses constitute a further measure to mitigate the shortcomings of a secondary data collection. The combination of data quality and quantity of data

points per subject and the large number of additional sensitivity and sub-group analyses allow a robust conclusion on the study cohort. This is supported by the fact that all primary analyses, sensitivity analyses and sub-group analyses show a consistent picture so that the observed effects can be regarded as robust and assumed to be real.

## Summary

This study shows that bevacizumab leads to outcomes inferior to those with aflibercept or ranibizumab under real-world-conditions. It shows that conclusions from RCTs suggesting that drugs are interchangeable do not translate into clinical practice. Given that economics are the sole driving force behind the usage of bevacizumab, this is an important information. This may also be of relevance once decisions on real-world equivalence of biosimilars have to be made. The observation of this study should be considered by reimbursement decision makers.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05952-8>.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Declarations

**Ethical approval** All data handling was done within the safeguarded Charité IT environment to comply with data protection law. The study was approved by the ethics committee of Charité (reference number: EA1/085/20) and has been reviewed by the data protection committee of Charité.

**Informed consent** Consent for use of data was obtained from each patient.

**Conflict of interest** Oliver Zeitz received personal fees from Bayer AG, grants from Novartis, personal fees from Boehringer Ingelheim, outside the submitted work.

Antonia M. Jousen received consulting fees and speaking Honoraria from Bayer AG, Novartis, Roche and Böhringer Ingelheim.

Alexander Böker received speaking honoraria from Novartis.

Anne RübSam received speaking honoraria from Bayer Healthcare and Novartis and served as consultant for Novartis.

Saskia Rau received speaking honoraria from Bayer Healthcare, Novartis and Allergan/AbbVie.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR et al (2014) Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. *Br J Ophthalmol* 98:629–638
- Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S et al (2017) Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 5:e1221–e1234
- Wong WL, Su X, Li X et al (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2:e106–116
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK et al (2009) Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmol* 116:57–65.e55
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1419–1431
- Kertes PJ, Galie JJ, Greve M et al (2020) Efficacy of a treat-and-extend regimen with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 138:244–250
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE et al (2009) A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 148:43–58.e41
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL et al (2012) Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmol* 119:1388–1398
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al (2013) Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 382:1258–1267
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al (2012) Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmol* 119:1399–1411
- Martin DF, Maguire MG, Ying GS et al (2011) Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 364:1897–1908
- Heier JS, Brown DM, Chong V et al (2012) Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 119:2537–2548
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF et al (2014) Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmol* 121:193–201
- Dugel PU, Koh A, Ogura Y et al (2020) HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 127:72–84
- Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C et al (2022) Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 399:729–740
- Khanani AM, Skelly A, Bezlyak V et al (2020) SIERRA-AMD: a retrospective, real-world evidence study of patients with neovascular age-related macular degeneration in the United States. *Ophthalmol Retina* 4:122–133
- Mehta H, Kim LN, Mathis T et al (2020) Trends in real-world neovascular AMD treatment outcomes in the UK. *Clin Ophthalmol* 14:3331–3342
- Avery RL (2016) Re: Berg et al.: Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration

- according to LUCAS treat-and-extend protocol (Ophthalmology 2015;122:146–52). Ophthalmol 123:e14–e16
19. Ohji M, Takahashi K, Okada AA et al (2020) Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR : a randomized controlled trial. *Adv Ther* 37:1173–1187
  20. Binder S (2012) Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol* 96:1–2
  21. Dirani A, Mantel I (2018) Ranibizumab treatment history as predictor of the switch-response to aflibercept: evidence for drug tolerance. *Clin Ophthalmol* 12:593–600
  22. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2020) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. [https://www.retinologie.org/fileadmin/Dateien/RG\\_Behandlungsempfehlungen/2020\\_Stellungnahme\\_AMD.pdf](https://www.retinologie.org/fileadmin/Dateien/RG_Behandlungsempfehlungen/2020_Stellungnahme_AMD.pdf) Accessed 10 March 2021
  23. De Massoungnes S, Dirani A, Ambresin A et al (2016) Pigment epithelial detachment response to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab: Time Course and Drug Effects. *Retina* 36:881–888
  24. Despreaux R, Cohen SY, Semoun O et al (2016) Short-term results of switchback from aflibercept to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration in clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254:639–644
  25. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S et al (2013) Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 33:1605–1612
  26. Sarao V, Parravano M, Veritti D et al (2016) Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration unresponsive to ranibizumab therapy. *Retina* 36:770–777
  27. Schachat AP (2013) Switching anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 156:1–2.e1
  28. Slean GR, Hemarat K, Khurana RN et al (2016) Conversion back to bevacizumab or ranibizumab for recurrent neovascular activity with aflibercept in age-related macular degeneration: a case series. *Int J Retina Vitreous* 2:2
  29. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q et al (2012) Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 15:171–185
  30. Empeslidis T, Storey M, Giannopoulos T et al (2019) How successful is switching from bevacizumab or ranibizumab to aflibercept in age-related macular degeneration? A systematic overview. *Adv Ther* 36:1532–1548
  31. Hamid MA, Abdelfattah NS, Salamzadeh J et al (2021) Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Int J Retina Vitreous* 7:26
  32. Singh RP, Srivastava SK, Ehlers JP et al (2015) A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety, and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration previously treated with ranibizumab or bevacizumab (ASSESS study): 12-month analysis. *Clin Ophthalmol* 9:1759–1766
  33. Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA et al (2014) Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open* 4:e005094
  34. Stein JD, Newman-Casey PA, Mrinalini T et al (2014) Cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration. *Ophthalmol* 121:936–945
  35. Steinbrook R (2006) The price of sight—ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1409–1412
  36. Van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB et al (2018) The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration—a cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One* 13:e0197670
  37. Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL 3rd et al (2022) Aflibercept monotherapy or bevacizumab first for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 387:692–703
  38. Agenzia Italiana del Farmaco (2014) AIFA: precisazioni regolatorie su Avastin e Lucentis. <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-precisazioni-regolatorie-su-avastin-e-lucentis-1> Accessed 28 October 2021
  39. Ampnews (2015) Inscription au remboursement d'Avastin\* dans la DMLA. <https://www.apmnews.com/story.php?uid=0&objet=264595> Accessed 28 October 2021
  40. Rivasi M Written question P-002767/14 Michèle Rivasi (Verts/ALE) to the Commission. Collusion between Novartis and Roche in connection with the marketing of the drugs Lucentis and Avastin. Official Journal of the European Union C 355:p. 299–300 (EN, FR)
  41. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM (2016) A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 50:1–24
  42. Pinheiro-Costa J, Freitas-Da-Costa P, Falcão MS et al (2014) Switch from intravitreal ranibizumab to bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: clinical comparison. *Ophthalmologica* 232:149–155
  43. Andreoli MT, Pinnolis M, Kieser T et al (2015) Feasibility and efficacy of a mass switch from ranibizumab (Lucentis) to bevacizumab (Avastin) for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Digit J Ophthalmol* 21:1–17
  44. Yamada K, Kimoto K, Kono H et al (2011) Switching from intravitreal ranibizumab to bevacizumab for age-related macular degeneration. *ISRN Ophthalmol* 2011:916789

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## **Lebenslauf**

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

## **Komplette Publikationsliste**

Riemer T, Berndt D, Böker A et al. (2023) Treatment of neovascular age-related macular degeneration: insights into drug-switch real-world from the Berlin Macular Registry. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Oliver Zeitz für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit. Sie haben mich nicht nur unermüdlich bei jedem Anliegen unterstützt, sondern auch zu meiner fachlichen und persönlichen Entwicklung beigetragen.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Dominique Berndt und Ulrike Schrifl für die ausführliche Einarbeitung in die Befundung von OCT-Bildern und deren Superversion, sowie für die Beantwortung meiner klinischen Fragen bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Dr. med. Alexander Böker, Dr. med. Saskia Rau, Dr. med. Anne Rübsam und Josefine Lehmann bedanken, dass ich Ihre Patienten als Probanden für diese Studie nutzen durfte, sowie für Ihre kritische Revision des Manuskriptes.

Zuletzt gilt mein Dank auch meinen Eltern, Bruder und Freunden, die mir während der Arbeit an der Dissertation und des gesamten Studiums mit Rat und Geduld zur Seite standen.

Ihnen allen ist diese Arbeit gewidmet.