

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
am Klinikum rechts der Isar der  
Technischen Universität München  
Direktor: Univ.- Prof. Dr. Dr. Chr.-P. Lohmann

## Aufsättigungstherapie der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration mit Ranibizumab - klinische und morphologische Effekte

Amélie Jeanne Elisabeth Rathscheck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zu Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. M. Maier
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Chr.-P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 10.01.2012 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 18.04.2012 angenommen.

# **Aufsättigungstherapie der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration mit Ranibizumab - klinische und morphologische Effekte.**

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Grundlagen</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Definition der altersabhängigen Makuladegeneration</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Epidemiologie</b>	<b>7</b>
<b>1.4. Klinik und Verlauf</b>	<b>8</b>
<b>1.5. Pathophysiologie und Pathogenese der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration</b>	<b>9</b>
<b>1.6. Diagnostik</b>	<b>11</b>
<b>1.7. Einteilung und Klassifizierung der AMD</b>	<b>11</b>
1.7.1. Klassifizierung der neovaskulären AMD mittels Fluoreszenzangiographie (FLA) und optischer Kohärenztomographie (OCT)	12
1.7.2. Klassische CNV	13
1.7.3. Okkulte CNV	14
1.7.4. Minimal klassische CNV	15
<b>1.8. Aktuelle Therapierichtlinien und Therapieoptionen in der Behandlung der AMD</b>	<b>15</b>
1.8.1. Aktuelle Therapierichtlinien	15
1.8.2. Thermische Laserkoagulation	16
1.8.3. Photodynamische Therapie	16
1.8.4. Triamcinolon	17
1.8.5. Antiangiogene Therapie	17
1.8.5.1. Wirkprinzip der Antiangiogenen Therapie	17
1.8.5.2. Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, Schweiz)	18
1.8.5.3. Pegaptanib (Macugen®, Pfizer, New York, NY, USA)	19
1.8.5.4. Bevacizumab (Avastin®, Roche, Basel, Schweiz)	20
1.8.6. Kombinationstherapie aus Photodynamischer Therapie und Antiangiogener Therapie/ Triamcinolon	20
<b>2. Fragestellung</b>	<b>22</b>
<b>3. Material und Methodik</b>	<b>23</b>
<b>3.1. Studiendesign und Populationsbeschreibung</b>	<b>23</b>
<b>3.2. Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<b>24</b>
<b>3.3. Behandlung –Intravitreale Injektion von Ranibizumab (Lucentis®)</b>	<b>24</b>
<b>3.4. Klinische Parameter</b>	<b>26</b>
3.4.1. Visus	26
3.4.2. Subjektiver Visuseindruck des Patienten	26
<b>3.5. Morphologische Parameter</b>	<b>27</b>
3.5.1. Optische Kohärenztomographie	27
3.5.1.1. Zentrale Netzhautdicke	27
3.5.1.2. Intraretinale, subretinale Flüssigkeit und PED	27
3.5.2. Fluoreszenzangiographie	28
3.5.2.1. Läsionsgröße	28
3.5.2.2. Exsudationsverhalten	28
<b>3.6. Statistische Auswertung</b>	<b>29</b>

<b>3.7. Fehlerquellen</b>	<b>30</b>
<b>3.8. Unvollständige Daten</b>	<b>30</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>31</b>
<b>4.1. Klinische Parameter</b>	<b>31</b>
4.1.1. Visus	31
4.1.2. Subjektiver Visuseindruck des Patienten	33
<b>4.2. Morphologische Parameter</b>	<b>34</b>
4.2.1. Zentrale Netzhautdicke	34
4.2.2. PED	39
4.2.3. Intraretinale Flüssigkeit	40
4.2.4. Subretinale Flüssigkeit	42
4.2.5. Läsionsgröße	44
4.2.6. Exsudationsverhalten	45
<b>4.3. Korrelation morphologischer Effekte und Visusänderung</b>	<b>46</b>
4.3.1. Zentrale Netzhautdicke und Visusänderung	46
4.3.2. Läsionsgröße und Visusänderung	47
<b>4.4. Subgruppenanalyse anhand des Verlaufs des Exsudationsverhaltens</b>	<b>47</b>
4.4.1. Visus	47
4.4.2. Änderung der zentralen Netzhautdicke	48
4.4.3. Änderung der Läsionsgröße	50
<b>4.5. Subgruppenanalyse anhand des Ausgangsbefundes in der OCT</b>	<b>51</b>
4.5.1 PED	51
4.5.1.1. Visus	51
4.5.1.2. Zentrale Netzhautdicke	51
4.5.2. Intraretinale Flüssigkeit	52
4.5.2.1. Visus	53
4.5.2.2. Zentrale Netzhautdicke	53
4.5.3. Subretinale Flüssigkeit	55
4.5.3.1. Visus	55
4.5.3.2. Zentrale Netzhautdicke	55
<b>4.6. Subgruppenanalyse anhand der Vorbehandlung</b>	<b>56</b>
4.6.1. Visus	56
4.6.2. Zentrale Netzhautdicke	58
4.6.3. Läsionsgröße	59
<b>4.7. Subgruppenanalyse anhand des Ausgangsvisus</b>	<b>60</b>
<b>4.8. Erfolg der Aufsättigung im klinischen Alltag</b>	<b>61</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>63</b>
<b>5.1. Klinische Parameter</b>	<b>63</b>
5.1.1. Visus	63
5.1.2. Subjektiver Visuseindruck des Patienten	65
<b>5.2. Morphologische Parameter</b>	<b>65</b>
5.2.1. Zentrale Netzhautdicke	65
5.2.2. PED	67
5.2.3. Intraretinale Flüssigkeit	68
5.2.4. Subretinale Flüssigkeit	68
5.2.5. Läsionsgröße	69
5.2.6. Exsudationsverhalten	69

<b>5.3. Korrelation morphologischer Effekte und Visusänderung</b>	<b>69</b>
<b>5.4. Subgruppenanalyse anhand des Verlaufs des Exsudationsverhaltens</b>	<b>70</b>
<b>5.5. Subgruppenanalyse anhand des Ausgangsbefundes in der OCT</b>	<b>70</b>
5.5.1 PED	70
5.5.2. Intraretinale Flüssigkeit	70
5.5.3. Subretinale Flüssigkeit	71
<b>5.6. Subgruppenanalyse anhand der Vorbehandlung</b>	<b>71</b>
<b>5.7. Subgruppenanalyse anhand des Ausgangsvisus</b>	<b>71</b>
<b>5.8. Erfolg der Aufsättigung im klinischen Alltag</b>	<b>72</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>73</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>9. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>85</b>
<b>11. Lebenslauf</b>	<b>86</b>

## 1. Einleitung

Die exsudative altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungsursache im gesetzlichen Sinne in der westlichen Welt [10, 70, 91]. 2003 gab es in Deutschland 9939 Neuerblindungen, 3290 dieser Neuerblindungen gingen auf die altersabhängige Makuladegeneration zurück [45]. Für das Jahr 2030 wird die Zahl der Neuerblindungen auf 16063 geschätzt, wobei in 6055 Fällen die AMD ursächlich sein wird [45].

Da sowohl die Prävalenz [32] als auch die Inzidenz [43] der exsudativen AMD mit dem Alter steigt, wird die Zahl der Betroffenen mit der Steigerung der Lebenserwartung in Zukunft noch zunehmen.

Bisher gibt es keine Therapie, die zu einer Heilung und somit zu einer kompletten Wiederherstellung der vollen Sehkraft führt.

### 1.1. Grundlagen

Das menschliche Auge wird in den vorderen und den hinteren Augenabschnitt unterteilt. Der vordere Augenabschnitt dient der Bündelung der einfallenden Lichtstrahlen, Cornea und Linse fungieren dabei als brechende Medien.

Der Ziliarkörper ermöglicht mit Anspannung bzw. Entspannung der Ziliarmuskeln die Akkommodation, die Iris dient als Blende und reguliert die Weite der Pupille.

Der hintere Augenabschnitt dient der Umwandlung von Lichtstrahlen in elektrische Aktionspotentiale, die über den Sehnerven (N. Opticus) an die Sehrinde weitergeleitet und dort verarbeitet werden.

Die Netzhaut besteht aus zwei Blättern, dem äußeren (Stratum pigmenti) und inneren (Stratum nervosum) Retinablatt [95].

Treffen die Lichtstrahlen auf die Retina wird eine Signalkaskade losgetreten, welche die Umwandlung der Lichtstrahlen in Aktionspotentiale zur Folge hat. Über den N. Opticus werden diese Aktionspotentiale an die Sehrinde weitergeleitet (Phototransduktion) [28].

Die mittlere Augenhaut, Choroidea, besteht aus insgesamt 4 Teilschichten: Spatium perichoroidale (Grenzschicht zur Lederhaut), Lamina vasculosa (Hauptschicht mit großen Blutgefäßen), Lamina choroidocapillaris (Kapillarschicht) und Lamina basalis (Grenzmembran, die der Netzhaut fest aufliegt, auch als Bruch-Membran bezeichnet).

Bei der Bruch-Membran handelt es sich nicht um eine Membran im eigentlichen Sinne, sie stellt vielmehr interstitielles Bindegewebe dar [32].

Wesentliche Aufgabe der Choroidea ist die Versorgung der Retina und hier insbesondere des Pigmentepithels und der Sinneszellen mit Sauerstoff und Nährstoffen. Die Versorgung von Pigmentepithel und Sinneszellen erfolgt per diffusionem aus der Kapillarschicht [49].

Die inneren Schichten werden durch die A. centralis retinae versorgt, welche an der Sehnervpapille in das Auge eintritt und mit ihren Aufzweigungen an der dem Glaskörper zugewandten Oberfläche verläuft. Ihre Kapillaren dringen bis zur inneren Körnerschicht vor [49].

Das Pigmentepithel ist für die Phagozytose der Spitzen der Lichtsinneszellen zuständig, welche im Rahmen der laufenden Membranerneuerung an der Basis der Außensegmente zugrunde gehen. Neben dem Abbau der Stäbchen und Zapfen hat das Pigmentepithel noch eine weitere Aufgabe –es bildet die äußerst wichtige Barriere zwischen dem Blut der Aderhaut und den Rezeptorzellen der Retina [95].

Das erste Neuron bilden die Sinneszellen. Stäbchen sind für das Schwarz-Weiß-Sehen zuständig und in der Peripherie, nicht aber in der Fovea centralis vorhanden. Zapfen sind für das Farbsehen verantwortlich und kommen in sehr hoher Konzentration in der Fovea centralis vor [28].

Die Außensegmente dieser Photosensoren sind für die Lichtwahrnehmung verantwortlich. Erstaunlich ist dabei, dass diese Außensegmente dem durch die Pupille einfallenden Licht abgewandt sind, d.h., dass die einfallenden Lichtstrahlen die gesamte Netzhaut durchqueren müssen, bevor sie auf die eigentlichen Lichtrezeptoren treffen [28].

Das zweite Neuron ist eine bipolare Nervenzelle, die das erste Neuron (Sinneszelle) mit dem dritten Neuron (Ganglienzelle) verbindet.

Eine bipolare Nervenzelle kann jeweils eine Rezeptorzelle mit einer Ganglienzelle verbinden, wie es in der Fovea centralis der Fall ist, wodurch es zu einer sehr hohen Auflösung kommt. Außerhalb dieses Gebietes können mehrere Rezeptorzellen mit einer bipolaren Zelle und mehrere bipolare Zellen mit einer Ganglienzelle verknüpft sein [95].

Wesentlich zur Lichtwahrnehmung ist das Vorhandensein von Sehpigmenten in den Rezeptorzellen. Denn bei Lichtfall auf die Außensegmente der Stäbchen und Zapfen reagiert das im Rhodopsin an ein Protein gebundenes 11-cis-Retinal mit einer Konformationsänderung und löst somit eine Signalkaskade aus, an deren Ende die Entstehung eines sekundären Sensorpotentials steht. Man spricht von der photoelektrischen Transduktion oder Phototransduktion.

Der für das Sehen besonders wichtige Bereich der Retina ist die Makula lutea, ein etwa 5,5 mm weites gelbliches Feld in dessen Mitte sich eine ca. 1,5 mm breite Einsenkung befindet: die Fovea centralis. Innerhalb der Fovea centralis befindet sich die 0,5mm breite foveoläre avaskuläre Zone, in deren Mitte die 0,35 mm breite Foveola, der Ort des schärfsten Sehens [4].

In diesem Bereich der Netzhaut befinden sich ausschließlich Zapfen, welche mit dem zweiten und dritten Neuron im Verhältnis 1:1:1 weiterverschaltet sind [95].

Der gesamte Bereich der Makula lutea ist frei von Blutgefäßen, die Versorgung der kompletten Retinaschichten erfolgt in diesem Gebiet per diffusionem aus der Kapillarschicht der Choroidea. Die Netzhaut ist in diesem Gebiet absolut gefäßfrei [49].

## 1.2. Definition der altersabhängigen Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration ist eine progrediente Erkrankung, die den zentralen Teil des Aderhaut-/Pigmentepithel-/Netzhaut-Komplexes, die Makula lutea, befällt.

Die altersabhängige Makuladegeneration ist definiert durch ein fortgeschrittenes, visusbedrohendes Stadium der altersabhängigen Makulopathie, welche als eine Beschleunigung des physiologischen Alterungsprozesses angesehen wird.

Die altersabhängige Makulopathie ist durch das Vorhandensein von Drusen sowie eine Hyper- oder Depigmentierung des RPE mit Drusen gekennzeichnet.

Bei der AMD kommen zu diesen Veränderungen geographische Atrophie des RPE, Pigmentepithelabhebungen, choroidale Neovaskularisationen, Exsudate, Blutungen und im Endstadium eine fibrogliale Narbe hinzu [39].

Es wird zwischen der nichtneovaskulären und der neovaskulären Form unterschieden. Diese Veränderungen können einen massiven, das zentrale Sehen betreffenden Visusverlust verursachen [32].

Meistens sind beide Augen, wenn auch häufig nicht mit derselben Ausprägung, betroffen.

## 1.3. Epidemiologie

In der westlichen Welt stellt die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache für schwere Sehbehinderung und Blindheit dar und ist für die betroffenen Patienten mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität vergesellschaftet [10, 45, 83].

Obwohl lediglich 10 % der Patienten mit einer AMD von der feuchten bzw. exsudativen Form betroffen sind, stellen die damit verbundenen choroidalen Neovaskularisationen die hauptsächliche Erblindungsursache bei Patienten mit AMD dar [7, 42].

Die Prävalenz der AMD liegt in der Altersgruppe der 65-74-jährigen bei 1%, in der Gruppe der 75-84-jährigen bei 5% und bei 13% der über 85-jährigen [32].

Die folgende Abbildung veranschaulicht die unterschiedliche Prävalenz der AMD in den einzelnen Altersgruppen.

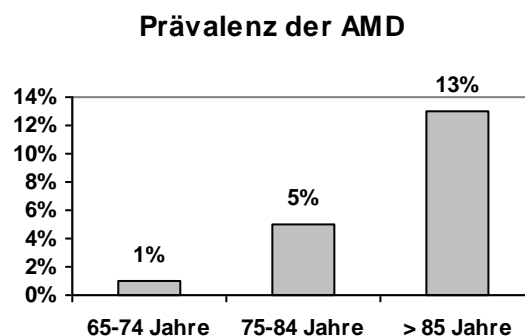


Abb.1: Prävalenz der AMD in den verschiedenen Altersgruppen. Modifiziert nach [32].

Alter stellt somit einen wesentlichen Risikofaktor für eine Erkrankung dar.

Weitere Risikofaktoren sind eine genetische Prädisposition sowie Nikotinabusus, letzterer insbesondere bei der neovaskulären Form.

Die genetische Disposition wird vor allem im Zusammenhang mit einem Allel (Tyr 402His) des Komplement Faktor H-Genes gesehen, welches auf dem Chromosom 1 (1q31) liegt. Drei unabhängige Studiengruppen haben gezeigt, dass eine Kopie dieses Allels das Risiko für hellhäutige Menschen an AMD zu erkranken um einen Faktor von bis zu 4.6, zwei Kopien um einen Faktor von bis zu 7.2 erhöhen können [18, 25, 44].

Frauen über 75 Jahre haben ein 2fach höheres Risiko an AMD zu erkranken als Männer. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen kumulativer Lichtexposition und der Entstehung einer AMD vermutet [16, 32].

In Deutschland gingen 2003 34% der Neuerblindungen auf die altersabhängige Makuladegeneration zurück und bildeten damit den größten Anteil an Neuerblindungen, noch vor der diabetischen Retinopathie und dem Glaukom [45]. Insgesamt stellt die altersabhängige Makuladegeneration die häufigste Erblindungsursache der über 50-jährigen in der westlichen Welt dar [10, 70, 91].

#### **1.4. Klinik und Verlauf**

Die Symptomatik der AMD unterscheidet sich zwischen den einzelnen Stadien dramatisch. Leitsymptom der AMD ist das Auftreten von Metamorphopsien, wobei es sich um Verzerrungen in der Wahrnehmung von Linien handelt, ausgelöst durch subretinale Flüssigkeit und choroidale Neovaskularisationen.

Zu Beginn der Erkrankung, im Stadium der frühen AMD, bemerkt der Patient evtl. einen minimalen Visusverlust, eine leicht verschwommene Sicht, Skotome und eine herabgesetzte Dunkeladaptation.

In vielen Fällen ist dieses Stadium jedoch gänzlich asymptomatisch und lässt sich nur anhand der pathologischen Fundoskopie mit einigen Drusen und Pigmentverschiebungen diagnostizieren [34].

Im Stadium der späten AMD kommen Symptome wie das Zentralskotom hinzu, welches die Fixierung eines Punktes und somit Lesen und Schreiben, das Erkennen von Gesichtern, Autofahren und die Orientierung stark beeinträchtigen oder gänzlich unmöglich machen kann. Die Ausprägung der Metamorphopsien nimmt zu, was von den Patienten als äußerst störend empfunden wird.

Die oben beschriebenen Symptome bilden sich in den späten Stadien immer stärker aus und können dazu führen, dass dem Patienten ein autonomes Leben nicht mehr möglich ist, da das zentrale Sehen zu sehr vermindert ist.

Die späte AMD kann sich mit einem dramatischen Visusverlust binnen kürzester Zeit manifestieren, wenn es im Rahmen der Neovaskularisationen in der Choroidea zu einer subretinalen Blutung kommt [34].

Es kann zu einer fibrotischen Defektheilung des Areals mit Ausbildung einer so genannten Junius-Kuhnt-Narbe kommen. Das Endstadium der AMD geht mit dem Verlust nahezu sämtlicher retinaler Strukturen einher und bedeutet für den Patienten einen irreversiblen Verlust der Sehschärfe, bis hin zu einem Visus auf der Metertafel [32].



Nicht behandelt führt die AMD somit innerhalb von Jahren zu einem schwersten Sehverlust [51-53, 72].

Von den Patienten, die an einer AMD erkrankt sind und einen Visus von mindestens 0.1 auf der Dezimalskala haben, erleiden 27% innerhalb der nächsten 12 Monate einen schweren Visusverlust von 6 Zeilen oder mehr und 57% der Patienten im selben Zeitraum einen moderaten Visusverlust von 3 Zeilen oder mehr [88].

Das Risiko für das Partnerauge ebenfalls eine CNV zu entwickeln liegt bei 7-12% pro Jahr. Bei einseitiger geographischer Atrophie hat das Partnerauge ein jährliches Risiko von 20-30% ebenfalls eine solche Atrophie zu entwickeln. Besteht ein einseitiger RPE-Riss liegt das Risiko für das Partnerauge bei 30-50% pro Jahr [32].

### **1.5. Pathophysiologie und Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration**

Die AMD ist eine degenerative Erkrankung, welche zu Veränderungen in der äußeren Retina, dem retinalen Pigmentepithel, der Bruchschichten Membran und der Choroidea führt [2].

Diese Veränderungen finden vor allem im Bereich der Makula lutea, also dem Ort des schärfsten Sehens statt.

Aus welchem Grund diese Veränderungen so sehr auf die Makula beschränkt sind konnte bis heute wissenschaftlich nicht eindeutig erklärt werden. In der Literatur gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Tatsache, dass die durch den Alterungsprozess bedingten Veränderungen von Netzhaut und retinalem Pigmentepithel im Bereich der Makula am stärksten ausgeprägt sind [32].

Mit zunehmendem Alter nehmen Anzahl und Dichte retinaler Pigmentepithelzellen (RPE-Zellen) ab, dadurch steigt die metabolische Belastung der verbliebenen Zellen. Daraus kann eine Störung bei der Bewältigung der oben beschriebenen Aufgaben resultieren. Durch diese metabolische Überlast akkumulieren zum Teil toxische Stoffwechselprodukte und beeinträchtigen so zusätzlich die normalen Zellfunktionen.

Im Alterungsprozess der Bruch-Membran kommt es zu einer diffusen Verdickung, zu Ablagerungen von granulomatösem sowie amorphem Material und der Ausbildung vesikulärer Strukturen. Es bilden sich die oben bereits erwähnten Drusen aus. Wesentlicher Punkt ist die Reduzierung der Löslichkeit des Kollagens, so dass als Folge die Elastizität abnimmt, der Diffusionswiderstand und die Diffusionsstrecke zunehmen. Es entsteht eine Barriere für den Austausch zwischen retinalem Pigmentepithel und Choriokapillaris [32]. Zusätzlich kommt es im Bereich der Makula zu Brüchen der kalzifizierten Bruch-Membran [85].

Neben der Ausbildung von Drusen kann es auch zu einer geographischen Atrophie kommen, die, so nimmt man an, ihren primären Ursprung im Untergang von RPE-Zellen hat. Der Untergang dieser Zellen hat wiederum eine Atrophie der Photorezeptoren und der Choriokapillaris zur Folge.

Die genauen Mechanismen der Pathogenese bleiben jedoch weiterhin unklar, es wird vermutet, dass die Entstehung einer geographischen Atrophie mit einer übermäßigen Lipofuszin-speicherung im RPE zusammenhängt.

Eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels kann sich im Rahmen einer exsudativen, aber auch einer trockenen AMD mit und ohne begleitende choroidale Neovaskularisationen entwickeln.

Die Einlagerung lipoidaler Substanzen in die Bruch-Membran schafft eine hydrophobe Barriere, die den Flüssigkeitsausstrom behindert und somit die Ansammlung von Flüssigkeit fördert. Zudem bildet die innere Schicht der Bruch-Membran mit den für die AMD typischen Ablagerungen eine Art Sollbruchstelle, da die normale Adhäsion des retinalen Pigmentepithels an die Bruch-Membran nicht mehr gegeben ist [64].

Für den pathogenetischen Ursprung einer choroidalen Neovaskularisation werden verschiedenen Mechanismen diskutiert.

Eine These geht davon aus, dass choroidale Neovaskularisationen als eine Art Immunreaktion auf entzündliche Vorgänge entstehen, da in der veränderten Bruch-Membran Leukozyten und Makrophagen nachgewiesen werden konnten. Außerdem konnte der Nachweis von Makrophagen und Bestandteilen des Komplementsystems in Drusen erbracht werden [40, 60, 65].

Im Alter kommt es zu einer Akkumulation an peroxidierten Lipiden und anderen oxidativ geschädigten Substanzen. Es wird nun angenommen, dass diese möglicherweise direkt ein choroidales Kapillarwachstum induzieren, wie es auch in einem Tiermodell nachgewiesen werden konnte [26, 82].

In der Literatur wird beschrieben, dass choroidale Neovaskularisationen aus einem Ungleichgewicht zwischen Gefäßwachstum stimulierenden und inhibierenden Faktoren entstehen. Pigmentepithelzellen exprimieren den inhibierenden Faktor PEDF (**P**igment **E**pithelial **D**erived **F**actor), der das Wachstum von neuen Gefäßen unterdrückt [31] und in Kornea und Glaskörper in sehr hoher Konzentration vorkommt, die jedoch mit dem Alter vor allem im Glaskörper abnimmt [29].

Neben PEDF exprimieren Pigmentepithelzellen auch einen Faktor, der die Entstehung neuer Gefäße fördert: den **V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor, kurz VEGF [34].

Zu den Eigenschaften von VEGF gehört neben der sehr hohen Affinität zu endothelialen Zellen eine sauerstoffabhängige Regulierung: Hypoxie steigert die VEGF-Sekretion und Hyperoxie senkt die Sekretion von VEGF [67, 68, 79, 97].

Die verminderte Durchlässigkeit der Bruch-Membran verringert die Menge, die in die Aderhaut diffundierenden VEGF und führt zu einer Regression der Aderhautkapillaren. Hieraus resultiert eine konsekutive Hypoxie, die wiederum einen Reiz für eine Mehrausschüttung von VEGF im RPE darstellt [32].

VEGF induziert zahlreiche Mechanismen der Angiogenese es regt Proliferation, Überleben und Migration von Endothelzellen an. VEGF übt einen chemotaktischen Effekt auf Makrophagen aus und sichert den Erhalt physiologischer Gefäße [6, 17, 20, 56, 57, 90, 92]. Außerdem steigert VEGF die vaskuläre Permeabilität, wobei es diesbezüglich ca. 50000-mal effektiver als Histamin ist [93].

Eine gesteigerte Expression von VEGF durch retinale Pigmentepithelzellen bei der neovaskulären AMD lässt auf einen Zusammenhang zwischen choroidalen Neovaskularisationen und dem Wachstumsfaktor schließen.

Experimentelle Studien konnten zeigen, dass eine gesteigerte VEGF-Expression zu retinalen und choroidalen Neovaskularisationen führt, wobei jedoch eine Schädigung der Bruchschens Membran bereits vorliegen muss [62, 78, 84].

Zudem konnte immunhistochemisch belegt werden, dass sowohl im retinalen Pigmentepithel als auch in den Endothelzellen der choroidalen Neovaskularisationen VEGF exprimiert wurde [46].

Bei Patienten mit choroidalen Neovaskularisationen konnte eine erhöhte Konzentration an VEGF sowie eine verminderte Konzentration an PEDF gemessen werden [31].

Der überexprimierte VEGF stellt den Einsprossungsreiz für die Choriokapillaren dar. Hypoxie und VEGF führen zusätzlich zu einer stärkeren Expressierung von Ang2 [61], das zu der Familie von Angiopoietinen gehört, welche spezifisch für endotheliale Zellen ist. Ang2 führt nicht zu einer Endothelzellproliferation [96], verstärkt aber die durch VEGF induzierte Neovaskularisation [2].

Durch die Defekte der Bruchschens Membran wachsen die neovaskulären Kapillaren als okkulte CNV in den subretinalen Raum, zunächst horizontal im Verlauf oder von Beginn an auch vertikal, als klassische CNV durch das RPE hindurch in den retinalen Raum, wo sie durch Exsudation, Entzündung, Blutung und Vernarbung das zentrale Sehen erheblich stören oder gänzlich unmöglich machen [56].

## **1.6. Diagnostik**

Die Diagnostik besteht aus mehreren Untersuchungen. Zu Beginn wird, wie bei jeder augenärztlichen Untersuchung, der beste korrigierte Nah- und Fernvisus erhoben und das zentrale Gesichtsfeld mittels eines Amsler-Netzes geprüft.

Im Anschluss daran und richtungweisend für die weitere Diagnostik ist die binokulare Fundoskopie in Mydriasis, die für die Verlaufskontrolle in Form eines Fundusfotos auch festgehalten werden sollte.

Bietet die Fundoskopie Anhalt für das Vorhandensein einer Makuladegeneration, so werden eine Fluoreszenzangiographie (FLA), d.h. die Darstellung der Netzhautgefäße mittels eines Farbstoffes und eine optische Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt [86].

## **1.7. Einteilung und Klassifizierung der AMD**

Es gibt zahlreiche Einteilungen für die altersabhängige Makuladegeneration.

Im klinischen Alltag wird hauptsächlich mit der Klassifikation der **Age-Related Eye Disease (ARED) Study** gearbeitet [1]. Demnach wird die AMD in ein frühes, ein intermediäres und ein spätes Stadium unterteilt.

Das Stadium der frühen AMD ist durch einige wenige (< 20) Drusen oder Veränderungen des Pigmentepithels in Form von Hypo- oder Hyperpigmentierungen gekennzeichnet [34].

Bei der späten Form der AMD gilt es zwei Unterformen zu unterscheiden:

Es gibt eine trockene und eine feuchte späte AMD [19].

Die trockene späte AMD ist durch Drusen und eine geographische Atrophie des RPEs gekennzeichnet, die sich bis in das Zentrum der Makula ausdehnen kann.

Bei der geographischen Atrophie kommt es zu einem scharf begrenzten Verlust retinaler Pigmentepithelzellen und der korrespondierenden Choriokapillaris, sowie der äußeren sensorischen Netzhaut [19, 34].

Die feuchte oder exsudative späte AMD ist durch choroidale Neovaskularisationen und die daraus entstehenden Narben gekennzeichnet [22, 34].

Im Endstadium, in welchem die Neovaskularisation sistiert und sich eine subretinale Fibrose des Areals ausgebildet hat, spricht man von einer Junius-Kuhnt-Narbe.

Der pathophysiologische Prozess bei der Entstehung der feuchten AMD wurde bereits in den vorherigen Kapiteln erläutert.

### **1.7.1. Klassifizierung der neovaskulären AMD mittels Fluoreszenzangiographie (FLA) und optischer Kohärenztomographie (OCT)**

In der Diagnostik wird vor allem mittels Fluoreszenzangiographie, aber auch anhand der optischen Kohärenztomographie eine Einteilung der choroidalen Neovaskularisationen vorgenommen. Zudem gibt es eine histologische Unterteilung, die ebenfalls die Lage der Neovaskularisationen in Bezug auf das retinale Pigmentepithel als Kriterium anwendet.

Im Klinikalltag wird fast ausschließlich die fluoreszenzangiographische Klassifikation verwendet, da die Fluoreszenzangiographie vor der optischen Kohärenztomographie den Goldstandard in der Diagnostik der AMD darstellt [19].

Der angiographische Typ der choroidalen Neovaskularisationen ist in Bezug auf weiteres medizinisches Prozedere von großer Bedeutung und für Therapieentscheidungen häufig maßgebend [30].

Dem Patienten wird ein Farbstoff injiziert, welcher nach ca. 12s in den choroidalen und nach ca. einer weiteren Sekunde in den retinalen Arterien auftritt. Spezielle Kameras mit eingebauten Farbfiltern schießen mehrere Serien von Aufnahmen. Man unterscheidet drei Füllungssequenzen: die arterielle, venöse und spät venöse Phase.

Die arterielle Phase, auch Frühphase, ist zur Beurteilung der Zirkulation in Choriokapillaris und retinalen Gefäßen sehr gut geeignet.

Im Anschluss kommt es zur venösen Füllung und nach ca. 5 min. zur Spätphase, in der Leckagen und Staining-Phänomene beobachtet werden können.

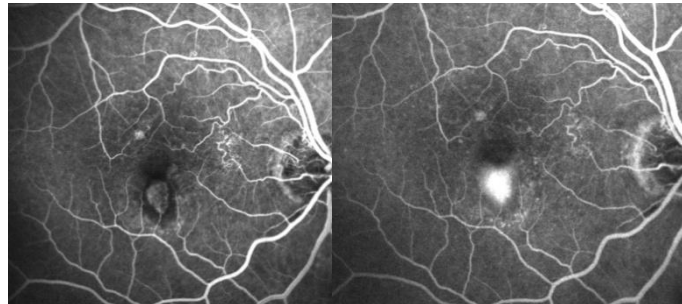
Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nicht invasives Verfahren, welche ein zweidimensionales Schnittbild der makulären Netzhaut anfertigt. Meistens werden 6 radiäre Scans im Abstand von jeweils 30° aufgenommen, die sich im Zentrum der Fovea treffen. Somit gewinnt man eine dritte Dimension in Verbindung mit der Fluoreszenzangiographie bei der Befundung der AMD.

Die Netzhautdicke wird von dem Programm in 9 verschiedenen Feldern gemessen und jeweils als Mittelwert angegeben. Die Durchführbarkeit dieser Untersuchung hängt jedoch stark vom Fixationsvermögen des Patienten ab [19].

### 1.7.2. Klassische CNV

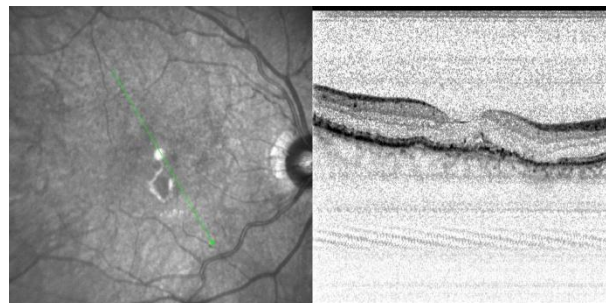
Liegen die eingewachsenen Gefäße oberhalb des RPE, so handelt es sich histologisch um eine CNV Typ 1 und fluoreszenzangiographisch um eine klassische AMD [19].

In der Frühphase der FLA erscheinen klassische Neovaskularisationen als helles, hyperfluoreszentes Areal, bei welchem die Neovaskularisationen gut abgrenzbar sind. Im Verlauf zeigt sich eine Farbstoffleckage aus diesen Kapillaren, welche in der Spätphase die in der Frühphase erkennbaren Ränder der Membran vollständig verdecken und über die Grenzen der CNV hinausgehen kann (siehe Abbildung 2) [32, 94].



**Abb. 2:** Klassische CNV in der Frühphase (links) und in der Spätphase der FLA. Aus Patientenkollektiv.

In der OCT stellt sich die klassische CNV als eine fusiforme Verdickung des Komplexes aus Choriokapillaris und retinalem Pigmentepithel dar. Die Grenzen dieser Art choroidaler Neovaskularisationen lassen sich in der OCT gut ausmachen (siehe Abbildung 3) [19].

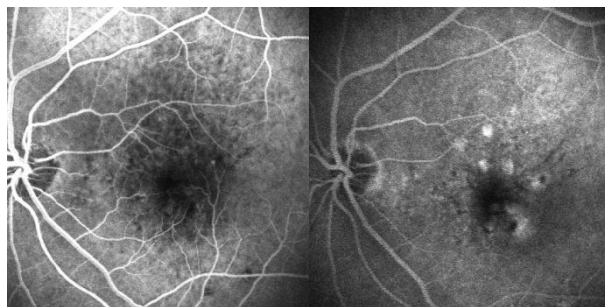


**Abb.3:** OCT einer klassischen CNV. Aus Patientenkollektiv.

### 1.7.3. Okkulte CNV

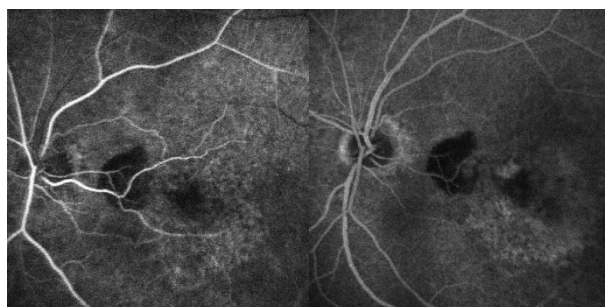
Befinden sich die Neovaskularisationen unterhalb des RPE, so spricht man histologisch von einer AMD Typ 2 und in der Fluoreszenzangiographie von einer okkulten Neovaskularisation [19].

Fluoreszenzangiographisch stellt sich die okkulte CNV als ein unscharf begrenztes, unregelmäßig hyperfluoreszentes Areal dar (s. Abbildung 4). Okkulte CNVs können fluoreszenzangiographisch nach der MPS-Klassifikation zwei Typen zugeordnet werden. Zeigt sich im Verlauf der Angiographie eine Leckage, deren genauer Ursprung oftmals nicht zu identifizieren ist, spricht man von einem „Late Leakage“ Typ oder nach MPS-Klassifikation von einer okkulten CNV vom Typ 2 [19, 50].



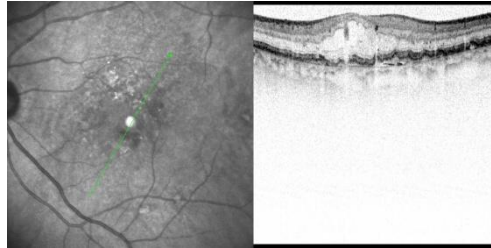
**Abb.4:** Okkulte CNV vom „Late-Leakage“-Typ.  
In der Frühphase (links) keine eindeutige Hyperfluoreszenz, in der Spätphase Hyperfluoreszenz aus undefinierbarer Quelle. Aus Patientenkollektiv.

Die zweite fluoreszenzangiographische Form der okkulten CNV ist die fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung in der MPS-Klassifikation als Typ 1 bezeichnet (s. Abbildung 5) [50]. Diese wird von der serösen bzw. avaskulären Pigmentepithelabhebung unterschieden, da letztere nicht durch Neovaskularisationen verursacht wird. Die Fluoreszenzangiographie weist inhomogene, irregulär zunehmende Hyperfluoreszenzen am Rand der Abhebung und ein ungleichmäßiges oder inkomplettes Staining auf [19, 32, 94].

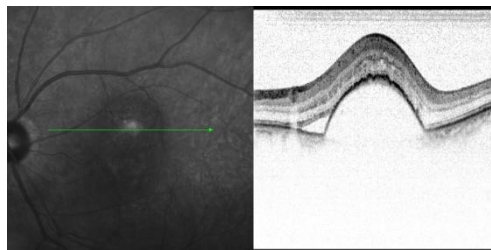


**Abb.5:** Okkulte CNV vom Typ „fibrovaskuläre“ Pigmentepithelabhebung“.  
Frühphase (links): fleckige Hyperfluoreszenz  
Spätphase (rechts) intensivere, noch immer fleckige Hyperfluoreszenz ohne eindeutige Leckage. Aus Patientenkollektiv.

In der OCT kann man bei einer okkulten CNV eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels sehen, siehe dazu Abbildung 6. Eine fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung zeigt in der OCT eine deutliche und gut quantifizierbare Abhebung der RPE-Choriokapillaris Bande (s. Abbildung 7) [19, 75].



**Abb.6:** OCT einer okkulten CNV.  
Die RPE-Choriokapillaris-Bande ist verbreitert und abgehoben.  
Übergang in eine nicht abgrenzbare CNV-Struktur.  
Aus Patientenkollektiv.



**Abb.7:** Deutliche Abhebung der RPE-Choriokapillaris-Bande.  
Darunter Areal inhomogener mittlerer Reflektivität.  
Typisches OCT-Bild einer serösen  
Pigmentepithelabhebung  
Aus Patientenkollektiv.

#### 1.7.4. Minimal klassische CNV

Die minimal klassische CNV ist eine Mischform aus okkulten und klassischer CNV, d.h. es haben bisher nur wenige Choriokapillaren das retinale Pigmentepithel durchbrochen, wobei der Anteil an klassischer CNV weniger als 50 % beträgt [32].

### 1.8. Aktuelle Therapierichtlinien und Therapieoptionen in der Behandlung der AMD

#### 1.8.1. Aktuelle Therapierichtlinien

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), die Retinologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte (BVA) haben unter Berücksichtigung der neuen Aspekte im März 2009 Richtlinie zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration herausgegeben [8].

In der Behandlung der extrafovealen CNV werden zum einen die thermische Laserkoagulation und zum anderen die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren empfohlen.

Auf Grund der guten Ergebnisse der Phase 3 Studie [72] wird für die Therapie der subfovealen CNV die intravitreale Injektion von Ranibizumab als „first-line“ Therapie genannt. Bei fehlendem Ansprechen der intravitrealen Injektion von Ranibizumab werden eine zusätzliche PDT oder die intravitreale Applikation von Pegaptanib empfohlen.

Bevacizumab, bei der AMD im „Off-Label“ Gebrauch, wird hier als rationale Behandlungsoption genannt, da diese durch zahlreiche Publikationen dokumentiert sei [33, 77].

Die einzelnen Therapieoptionen werden in den nächsten Abschnitten erläutert.

### **1.8.2. Thermische Laserkoagulation**

Grundlage der thermischen Laserkoagulation ist die Umwandlung der Laserstrahlung in thermische Energie. Je nach Wellenlänge erreicht das Licht eine bestimmte Eindringtiefe. Bei der retinalen Laserkoagulation wird ein Licht im Grünbereich des Argonlasers verwendet, da dieses die Retina durchdringt um von Pigmentepithel und Choroidea absorbiert zu werden.

Im absorbierenden Gewebe bewirkt dieses Laserlicht eine thermische Koagulation, was zur direkten Verschließung der choroidalen Neovaskularisationen führt.

Die thermische Laserkoagulation schädigt aber gleichzeitig auch die Photorezeptoren und das RPE.

Bei 2/3 der Patienten konnte mit dieser Therapie der Ausgangsvisus erhalten werden, ohne Therapie war dies nur in 20-25% der Fall.

Die Rezidivrate ist mit nahezu 50% sehr hoch [32].

An der koagulierten Stelle entsteht zwangsläufig ein Skotom. Daher kann dieses Verfahren nur bei extrafovealer Lage der choroidalen Neovaskularisationen zum Einsatz kommen [32].

Insgesamt ist die extrafoveoläre klassische CNV mit nur 5,8% sehr selten [81].

### **1.8.3. Photodynamische Therapie**

Diese Therapie wird vor allem bei der klassischen CNV eingesetzt, da diese Form am besten auf die photodynamische Therapie anspricht [88].

Gemäß den aktuellen Richtlinien wird diese Therapie als „second-line“ Therapie bei fehlendem Ansprechen auf die intravitreale Injektion von Ranibizumab in der Behandlung subfovealer choroidaler Neovaskularisationen [8].

Das Grundprinzip der photodynamischen Therapie ist die Inaktivierung und schnelle Vernarbung der CNV. Die Therapie besteht aus einem photosensibilisierendem, lichtsensitivem Farbstoff, Verteporfin, der dem Patienten intravenös injiziert wird und einer sekundären Aktivierung dieses Farbstoffes mittels Laserlicht.

Der Farbstoff sammelt sich in den Kapillaren der Choroidea an, die durch das Laserlicht aktivierte Substanz löst photochemische Prozesse aus, welche die endotheliale



Auskleidung der CNV schädigen und zu einer Photothrombose und somit zum Verschluss der CNV führen [59, 76].

Außerdem führen die sekundär auftretenden Reparaturvorgänge am geschädigten Endothel zu einer Verbesserung der Barrierefunktion des Endothels und verringern somit die für die CNV so typischen Leckagen [32].

Blutgefäße, die mit dieser Methode behandelt wurden, zeigen zunächst eine Occlusion. Der Entstehung von neuen Gefäßen kann dadurch jedoch nicht entgegengewirkt werden [5].

Nachteil dieser Therapie ist neben der vermehrten Freisetzung von VEGF und Entzündungsmediatoren, dass es zu einer Rekanalisation der CNV durch erneute Gefäßeinsprossung kommen kann.

Vorteil ist, die im Vergleich zur Lasertherapie fehlende Schädigung der Netzhaut. Dies ermöglicht den Einsatz dieses Verfahrens auch bei subfovealer Lage der CNV [56]. Jedoch konnten mit Verteporfin als Monotherapie nicht die Ergebnisse erreicht werden, wie es bei anderen Therapieformen der AMD möglich ist [89].

#### **1.8.4. Triamcinolon**

Ausgehend von der Erkenntnis, dass inflammatorische Prozesse eine wichtige Rolle bei der Entstehung von choroidalen Neovaskularisationen spielen, wurde die intravitreale Therapie der AMD mit Corticosteroiden entwickelt [5].

Die intravitreale Applikation von Triamcinolon hemmt die Entwicklung der CNV, hat eine entzündungshemmende und antiödematöse Wirkung, vermindert sowohl die Migration von Leukozyten als auch die Ausschüttung von VEGF.

Die Langzeitergebnisse der Monotherapie mit Triamcinolon sind jedoch nicht zufriedenstellend, da sich das Fortschreiten nicht aufhalten sondern lediglich verlangsamen lässt und die Wirksamkeit der Monotherapie nicht ausreichend belegt ist [23, 63]. Zudem entwickelt ein Teil der Patienten - so genannte Steroid-Responder - eine therapiebedürftige Steigerung des Augeninnendrucks [32].

Aktuell wird die intravitreale Injektion von Triamcinolon nicht mehr in der vom Berufsverband der Augenärzte, der Retinologischen Gesellschaft und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft herausgegebenen Stellungnahme zur Behandlung der exsudativen AMD empfohlen [8].

#### **1.8.5. Antiangiogene Therapie**

##### **1.8.5.1. Wirkprinzip der Antiangiogenen Therapie**

Das Prinzip der antiangiogenen Therapie wurde bereits in den 1970er Jahren als potentielle Therapie für maligne Tumoren, deren Wachstum und Bildung tumoreigener Gefäße man so hemmen wollte entwickelt [32].

Die antiangiogene Therapie kam erstmals in den 1990er Jahren in Form eines monoklonalen Anti-VEGF-Antikörpers bei VEGF-assoziierten Tumoren erfolgreich zum Einsatz [41].

Wie bereits im Abschnitt zur Pathogenese der exsudativen AMD erläutert, spielen im Entstehungsprozess der exsudativen AMD zahlreiche inhibierend und induzierend wirkende Faktoren eine Rolle, wobei dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) eine Schlüsselfunktion zukommt. Es handelt sich hierbei um einen selektiven Wachstumsfaktor für Gefäßendothelien, welcher von retinalen Zellen exprimiert wird und in Pigmentepithelzellen vorkommt [56].

Der enge Zusammenhang zwischen VEGF und der Entstehung choroidaler Neovaskularisationen führte zu dem Therapieansatz der antiangiogenen Therapie.

Ziel der antiangiogenen Therapie ist es VEGF mit Antikörpern (Pegaptanib) oder aber Antikörperfragmenten (Ranibizumab) zu binden und dadurch zu inaktivieren [80]. Anti-VEGF-Antikörper wurden erstmals 1993 bei VEGF-assoziierten Tumoren eingesetzt.

Im menschlichen Organismus gibt es mindestens 9 Isoformen von VEGF, die 4 wichtigsten Isoformen sind VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>189</sub> und VEGF<sub>206</sub>, wobei VEGF<sub>165</sub> die häufigste Form ist und für die CNV bei der AMD verantwortlich ist [80].

In der Augenheilkunde werden aktuell drei Anti-VEGF-Präparate zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration, zwei mit Zulassung und eines im Off-Label-Use, verwendet.

Ranibizumab (Lucentis®) und Pegaptanib (Macugen®), sind beide für die Behandlung der AMD zugelassen. Bevacizumab (Avastin®) hingegen, das aus der intravenösen Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms bekannt ist und weltweit keine Zulassung für die Behandlung der AMD besitzt, kommt dennoch weltweit in der Augenheilkunde im Off-Label-Use zum Einsatz [5, 80].

#### **1.8.5.2. Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, Schweiz)**

Ranibizumab ist ein rekombinant hergestelltes, humanisiertes Antikörperfragment (FAB), abgeleitet vom vollständigen Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®). Es verfügt über ein Molekulargewicht von 48 kd und ist in der Lage alle Schichten der Netzhaut zu penetrieren.

Die Zulassung für den Einsatz von Ranibizumab auf dem deutschen Markt für die Behandlung aller Formen der exsudativen AMD wurde im Januar 2007 erteilt. Phase-1 und 2 Studien ergaben ein gutes Sicherheitsprofil und deutlichen Nutzen in der Behandlung der AMD [73].

Entscheidend für die Zulassung von Ranibizumab als Monotherapie bei neovaskulärer AMD waren die Phase-3-Studien MARINA und ANCHOR.

#### **MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration)**

Die MARINA-Studie ist eine Phase-3-Studie, die mit 716 Patienten mit okkult oder minimal-klassischer CNV durchgeführt wurde.

Ein Drittel der Patienten wurde mit einer intravitrealen Scheininjektion, ein Drittel intravitreal mit 0.3 mg Ranibizumab und ein Drittel ebenfalls intravitreal mit 0.5 mg Ranibizumab behandelt.

Die intravitrealen Injektionen erfolgten über den gesamten Zeitraum in monatlichen Abständen. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Anzahl der Patienten, die nach einem Jahr weniger als 15 ETDRS-Buchstaben verloren.

95% der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden (in beiden Dosierungen mit 0.3 und 0.5 mg Ranibizumab) und 62% der Patienten aus der Placebogruppe mit monatlichen Scheininjektionen erreichten diesen Endpunkt.

Als sekundärer Endpunkt wurde die „mittlere Visusänderung über 12 Monate“ festgelegt.

In der Placebogruppe (n=238) zeigte sich ein mittlerer Verlust von -10.5 Buchstaben.

Die mit 0.3mg Ranibizumab behandelte Gruppe erreichte eine mittlere Visussteigerung um +6.2 Buchstaben und die mit 0.5mg Ranibizumab behandelte Patientengruppe verzeichnete einen mittleren Visusanstieg von + 7.2 Buchstaben [9, 14, 36, 48, 72].

### **ANCHOR ( Anti-VEGF-Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in AMD )**

In dieser Phase-3-Studie wurden insgesamt 423 Patienten mit vorwiegend klassischer AMD nach einer Randomisierung (1:1:1) mit monatlichen Injektionen von 0.3 mg oder 0.5 mg Ranibizumab oder einer Scheininjektion und einer Verteporfin + PDT Therapie behandelt. Die Therapie erfolgte über einen Zeitraum von insgesamt 24 Monaten.

Den primären Endpunkt (< 15 Buchstaben Verlust) erreichten 94.3% bzw. 96.4% der mit monatlich 0.3 mg bzw. 0.5mg intravitrealem Ranibizumab behandelten Patienten. Aus der Gruppe Verteporfin + PDT erreichten lediglich 64.3% diesen Endpunkt.

In der mit 0.3 mg Ranibizumab behandelten Gruppe zeigte sich eine durchschnittliche Visusverbesserung von +8.5 Buchstaben, die mit 0.5 mg behandelte Gruppe erreichte eine Verbesserung von +11.3 Buchstaben.

Die Patientengruppe, die mit Verteporfin + PDT behandelt wurde erlitt einen durchschnittlichen Verlust von -9.5 Buchstaben [11].

Im klinischen Alltag wird Ranibizumab folgendermaßen angewandt:

Zunächst erfolgt eine initiale Aufsättigungsphase, die aus 3 intravitrealen Injektionen Ranibizumab mit einer Einzeldosis von 0.5 mg besteht.

Vor Therapiebeginn sollten eine FLA und eine OCT durchgeführt und der beste korrigierte Visus erhoben werden, ebenso einen Monat nach Abschluss der Aufsättigungstherapie. Im Anschluss sollte, laut europäischer Fachinformation von Lucentis® für die europäische Zulassung eine individuelle, visusabhängige Erhaltungstherapie durchgeführt werden [66].

Klinische Studien haben bisher vor allem eine Visusstabilisierung gezeigt, bei einem deutlich geringeren Prozentsatz eine Visusverbesserung [54].

#### **1.8.5.3. Pegaptanib (Macugen®, Pfizer, New York, NY, USA)**

Neben Ranibizumab gibt es noch ein weiteres, für die exsudative Form der AMD zugelassenes Medikament: Pegaptanib (Macugen®). Es handelt sich hierbei um ein

Oligonukleotid, welches als Aptamer wie ein Antikörper wirkt und spezifisch die Isoform VEGF 165 blockiert.

In der so genannten VISION-Studie, einer multizentrischen Dosisfindungsstudie, wurde die Wirksamkeit von Pegaptanib untersucht. 70% der Patienten der Behandlungsgruppe erreichten den primären Endpunkt, der wie in der MARINA-Studie festgelegt wurde, also weniger als 15 Buchstaben/ 3 Zeilen Verlust ein Jahr nach Therapiebeginn. Im Vergleich dazu erreichten lediglich 55% der Kontrollgruppe diesen Punkt [24].

#### **1.8.5.4. Bevacizumab (Avastin®, Roche, Basel, Schweiz)**

Bevacizumab ist ein rekombinant hergestellter humanisierter anti-VEGF IgG Antikörper, welcher alle bekannten Isoformen von VEGF bindet und inhibiert. Bevacizumab wurde für die intravenöse antiangiogene Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms des Menschen entwickelt [47].

Es existieren zum jetzigen Zeitpunkt die 1-Jahres Ergebnisse einer groß angelegten multizentrischen klinischen Studie, welche den klinischen Effekt der Therapie der AMD mit Ranibizumab und Bevacizumab vergleicht. Bislang haben beide Präparate einen gleichwertigen Effekt auf den Visus gezeigt, wobei Ranibizumab in dieser Studie bisher eine stärkere Reduktion der Netzhautdicke bewirkt, bei nahezu gleichwertigem Risikoprofil [13].

Mehrere kleine Studien ergaben, dass die intravitreale Therapie mit Bevacizumab zu vernachlässigende unerwünschte systemische Nebeneffekte hat, erfolgreich Neovaskularisationen mindert und eine Visussteigerung bewirken kann.

In zwei dieser Studien konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Ranibizumab und Bevacizumab gezeigt werden [47, 87].

Unter ökonomischen Aspekten ist hierbei besonders relevant, dass eine Therapie mit Ranibizumab oder Pegaptanib ein Vielfaches kostet [71].

#### **1.8.6. Kombinationstherapie aus Photodynamischer Therapie und Antiangiogener Therapie/ Triamcinolon**

Die Photodynamische Therapie bewirkt gleichzeitig eine lokale Hypoxie und führt zur Entstehung freier Radikale, was eine gesteigerte Expression von VEGF und somit eine erneute Angiogenese zur Folge hat.

Aus diesem Grund gelangte man zu der Überlegung die photodynamische Therapie mit der intravitrealen antiangiogenen Therapie zu kombinieren und somit der durch die photodynamische Therapie zusätzlich induzierten und der bereits vorhandenen Angiogenese entgegen zu wirken [56].

Durch eine Kombinationstherapie aus PDT und Triamcinolon lässt sich der Visus zwar deutlich stabilisieren, dennoch sollte der Einsatz von Steroiden in der Behandlung der AMD mit Vorsicht geschehen, da diesbezüglich keine randomisierten Studien vorliegen [56].

Effektivität und Sicherheit der Kombinationstherapie aus PDT und Ranibizumab bei choroidaler Neovaskularisation des vorwiegend klassischen Typs wurden im Rahmen der klinischen randomisierten FOCUS-Studie untersucht [3, 27].

Die Kombinationstherapie aus PDT und Ranibizumab erwies sich als signifikant besser als die PDT Monotherapie [27].

In der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München werden im Untersuchungszeitraum Patienten mit vorwiegend klassischer CNV hauptsächlich mit dieser Kombinationstherapie behandelt, wodurch sich die verhältnismäßig geringe Anzahl an Patienten mit klassischer CNV in der Studienpopulation erklärt.

Bislang gibt es eine Pilotstudie zur kombinierten Behandlung der klassischen und okkulten CNV mit PDT und einer nach 12-24 h begonnenen Aufsättigungstherapie mit 3 intravitrealen Injektionen von Ranibizumab (0,5 mg) im Abstand von jeweils 1 Monat. Im Rahmen dieser Studie konnte eine signifikante Visusverbesserung erzielt werden, sowie eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke [55].

## 2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es den klinischen und morphologischen Effekt von Ranibizumab in der klinischen Routine zu erfassen. Es sollte gezeigt werden, ob es außerhalb der Rahmenbedingungen großer Studien möglich ist ähnliche Effekte durch die Aufsättigung mit Ranibizumab bei der Behandlung der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration zu erzielen.

Dafür wurden retrospektiv die klinischen und morphologischen Effekte der Aufsättigung mit Ranibizumab, also der ersten drei Injektionen im Zeitraum von 3 Monaten, ausgewertet und folgende Fragen gestellt:

Können im klinischen Einsatz durch die Aufsättigung mit Ranibizumab bei der altersabhängigen exsudativen Makuladegeneration ähnliche Ergebnisse erzielt werden, wie in den großen Phase-3-Studien?

Welchen klinischen Effekt hat die Aufsättigung mit Ranibizumab auf den Visus?

Welchen Effekt hat die Aufsättigung in Bezug auf morphologische Parameter, wie die zentrale Netzhautdicke, Läsionsgröße, PED, sub- und intraretinale Flüssigkeit und das Exsudationsverhalten?

Zudem wurde untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen Vorbefunden bzw. Vorbehandlung und den klinischen bzw. morphologischen Effekten der Aufsättigungstherapie gab.

Außerdem wurde geprüft, ob klinische und morphologische Effekte der Aufsättigung korrelieren.

Zuletzt wurde die Frage nach den Erfolgsaussichten der Aufsättigung mit Ranibizumab bei exsudativer AMD im klinischen Alltag gestellt, d.h. es wurde untersucht, welcher Anteil der Patienten nach der Aufsättigung eine sofortige Fortsetzung der Erhaltungstherapie benötigte.

### 3. Material und Methodik

#### 3.1. Studiendesign und Populationsbeschreibung

Im Zeitraum von März 2007 – März 2008 wurden insgesamt 225 Patienten mit AMD in diese retrospektive klinische Studie eingeschlossen, wovon 94.2 % eine okkulte CNV (n=212), 2.2 % eine minimal klassische CNV (n=5) und 3.6 % eine klassische CNV (n=8) aufwiesen.

64 % der Patienten waren noch nicht vorbehandelt (n=144), bei den bereits vorbehandelten Patienten (n=81) war eine Therapiekarenz von min. 3 Monaten Einschlusskriterium.

63.6 % der Patienten waren weiblich und 36.4 % der Patienten männlich, das Durchschnittsalter der Population lag bei 75.6 Jahren (SD  $\pm$ 8.2 Jahre). Die Patienten wurden jeweils nur für ein Auge in die Studie eingeschlossen (s. Tabelle 1).

<b><i>Baseline Charakteristika der Patienten</i></b>		
<b>Geschlecht n (%)</b>		
Männlich	82	(36.4)
Weiblich	143	(63.6)
<b>Alter –Jahre</b>		
Mittleres Alter (SD)	75.6	(8.2)
Range	50 - 90	
<b>Diagnose n (%)</b>		
Okkulte CNV	212	(94.2)
Klassische CNV	8	(3.6)
Minimal klassische CNV	5	(2.2)
<b>Vorbehandlung n (%)</b>		
Nicht vorbehandelt	144	(64.0)
Vorbehandelt	81	(36.0)
<b>Visus --Zeilen</b>		
Mittlere Sehschärfe (SD)	0.30	(0.20)
Range	0.02 - 0.8	
<b>Zentrale Netzhautdicke --<math>\mu</math>m</b>		
Mittlere Netzhautdicke (SD)	277.0	(88.0)
Range	130.0 – 709.0	
<b>Läsionsgröße --mm</b>		
Mittlere Läsionsgröße (SD)	2.99	(1.74)
Range	0.33 – 8.58	

**Tabelle 1:** Studienpopulation und Ausgangsbefunde der untersuchten Augen. SD = Standardabweichung

Es wurden Untersuchungen zu zwei Zeitpunkten ausgewertet.

Die Patienten wurden zunächst vor Beginn der Aufsättigungstherapie (Ausgangspunkt) und einen Monat nach Abschluss der Aufsättigungstherapie (Endpunkt) untersucht. Der zeitliche Abstand zwischen der ersten Untersuchung und der ersten Injektion war nicht festgelegt und hing vor allem von der Bearbeitungsdauer des Therapieantrages durch den medizinischen Dienst der Krankenkassen ab.

Es wurde an beiden Untersuchungsterminen jeweils ein Sehtest und eine Fundoskopie durchgeführt, sowie eine OCT und FLA mit vorherigem nativem Fundusfoto und einer Autofluoreszenzaufnahme.

Das Vorhandensein von Metamorphopsien wurde mittels eines Amsler-Netzes abgefragt, am zweiten Untersuchungstermin wurden die Patienten zusätzlich zu ihrem subjektiven Visuseindruck im Vergleich zu ihrem Ausgangsvisus vor Beginn der Aufsättigung befragt.

Außerdem wurde erfasst, ob bei den Patienten nach Abschluss der Aufsättigung die Indikation für ein Fortführen der Therapie gestellt wurde.

### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien:

- Diagnose AMD mit okkulten, klassischer oder minimal klassischer CNV
- Aufsättigungstherapie mit Ranibizumab im Zeitraum März 2007 bis März 2008
- Alter zum Ausgangszeitpunkt  $\geq 50$  Jahre
- Visus zum Ausgangszeitpunkt  $\leq 0.8$
- An beiden Untersuchungszeitpunkten erschienen

Ausschlusskriterien:

- Therapie weniger als drei Monate vor Aufsättigungsbeginn zurückliegend
- Nicht durchgeführte oder nicht dokumentierte Fluoreszenzangiographie zu einem der beiden untersuchten Zeitpunkte
- Nicht dokumentierte Visuswerte zu einem der beiden Untersuchungszeitpunkte
- Gleichzeitige, den Visus beeinflussende Krankheit

Systemische Erkrankungen kardiovaskulärer, cerebrovaskulärer oder peripher vaskulärer Art stellten kein Ausschlusskriterium dar.

### **3.3. Behandlung –Intravitreale Injektion von Ranibizumab (Lucentis®)**

Die intravitreale Injektion (IVI) von Ranibizumab erfolgte entsprechend der Empfehlung der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und dem Berufsverband der Augenärzte in Deutschland aus dem Jahr 2007 [35].

Der Eingriff wurde durch Fachärzte vorgenommen, die über genaue Kenntnisse der intravitrealen Applikation von Medikamenten, Injektionstechniken und



Komplikationsmanagement verfügten. Gemäß dem Abschnitt C § 6.4 und 5 gemäß der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen bei ambulanten Operationen fand die IVI in einem für intraokulare Eingriffe geeigneten Raum statt.

Zunächst wurden die Patienten über mögliche Risiken einer IVI aufgeklärt (Endophthalmitis, Augeninnendruckanstieg, rhegmatogene Netzhautablösung und intraokulare Blutung).

Bei Anzeichen einer periokulären und/oder okulären Inflammation wurde diese nach Diagnosesicherung zunächst kausal therapiert und die IVI verschoben, um ein erhöhtes Endophthalmitisrisiko auszuschließen.

Im Anschluss wurde mit jeweils einem Tropfen Tropicamid (Mydriaticum-Stulln®) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS® 5 %) eine medikamentöse Mydriasis (Weitstellung der Pupillen) erzeugt, sowie eine topische Anästhesie mit 1-2 Tropfen des Lokalanästhetikums Proparacain-POS® 0,5 %. Die Augenoberfläche wurde nach ausreichender Einwirkzeit der Mydriatika und des Lokalanästhetikums mit einer 5%igen Povidon-Iod Lösung gespült (Braunol® Lösung 5%) eine Desinfektion der periokulären Haut, der Lider und der Zilien wurde mit einer 5%igen Povidon-Iod Lösung (Braunol® Lösung 5 %) erreicht.

Es wurde unter sterilen Bedingungen gearbeitet, welche die chirurgische Händedesinfektion, das Tragen steriler Handschuhe und Abdecken des Auges mit einem sterilen Lochtuch, die Verwendung steriler Medizinprodukte und Single-Dose Packungen des Medikamentes beinhalteteten.

Der Einstich erfolgte über die Pars Plana des Corpus Ciliare in 3,5 mm Limbusabstand, das Verschieben der Bindehaut mit einem Tupfer oder einer Pinzette ermöglichte eine Stufeninjektion durch Bindehaut und Sklera.

Die Injektion des Medikamentes (0.5 mg Ranibizumab in einem Gesamtvolumen von 0.05 ml) erfolgte in die Mitte des Glaskörpers. Hierbei wurde darauf geachtet mit der 12 mm langen, 30-Gauge –Nadel ca. 6 mm tief in den Glaskörper einzudringen und das Volumen langsam zu injizieren.

Beim Herausziehen der Nadel wurde mit einer Pinzette oder einem Tupfer Druck auf die Einstichstelle ausgeübt, um einen Reflux zu verhindern, danach wurde die Bindehaut wieder zurückgeschoben.

Direkt nach der Injektion wurde eine Lichtscheinwahrnehmung durchgeführt, um eine retinale Perfusionsstörung durch Anstieg des Augeninnendrucks auszuschließen bzw. gegebenenfalls eine sofortige drucksenkende medikamentöse Therapie einzuleiten und/oder eine Parazentese durchzuführen.

Als postoperative Endophthalmitisprophylaxe wurden für 3 Tage jeweils 4 mal täglich ein Kombinationspräparat aus Dexamethason (1mg/ml), Neomycinsulfat 3500 I.E./ml und Polymyxin-B-sulfat (6000I.E./ml) (Isopto-Max® Augentropfensuspension) verabreicht.

Die Patienten wurden angehalten, sich bei Symptomen einer Endophthalmitis (Visusverschlechterung, Schleiersehen, Rötung, Schwellung, Schmerzen und Brennen) sofort in der Klinik wiedervorzustellen. Am ersten postoperativen Tag erfolgte eine Kontrolle mit Tensiomessung und Fundoskopie.

Insgesamt erhielten die Patienten drei intravitreale Injektionen Ranibizumab (Lucentis®, Novartis), zwischen den einzelnen Injektionen wurde ein zeitlicher Abstand von einem Monat eingehalten.

In Abhängigkeit des Ergebnisses der kompletten klinischen Untersuchung inklusive FLA und OCT zum Endpunkt wurde über eine medizinisch sinnvolle Fortführung der Therapie mit Ranibizumab, also das Einleiten der so genannten Erhaltungstherapie, entschieden.

### **3.4. Klinische Parameter**

#### **3.4.1. Visus (Sehschärfe)**

Die Prüfung des Visus wurde mit numerischen Optotypen (Sehzeichen) durchgeführt. Zunächst wurde der sog. sc-Visus (sine correctione), d.h. ohne Korrektur geprüft. Im Anschluss daran erfolgte die subjektive Refraktionsbestimmung für die Ferne. Durch Vorsetzen verschiedener Gläser erreichte man die optimale Sehschärfe, den sog. cc-Visus (cum correctione).

In dieser Studie wurde ausschließlich mit dem bestkorrigierten Visus, also cc-Visus oder BCVA, gerechnet.

#### **3.4.2. Subjektiver Eindruck**

Die Patienten wurden bei dem Kontrolltermin nach Ende der Aufsättigung gebeten, ihren subjektiven Visuseindruck im Vergleich zum Visus vor der Aufsättigung einzuschätzen.

Der Untersucher gab dem Patienten drei Kategorien vor, in welche dieser die subjektive Veränderung seiner Sehschärfe einordnen sollte: besser, unverändert (idem) oder schlechter.

Im Fall, dass der Patient seinen subjektiven Visuseindruck zwischen zwei Kategorien ansiedelte, wurde in der statistischen Auswertung mit der schlechteren Kategorie gerechnet.

## **3.5. Morphologische Parameter**

### **3.5.1. Optische Kohärenztomographie**

Für die optische Kohärenztomographie wurden zwei Geräte verwendet, zum einen Spectralis®HRA+OCT der Firma Heidelberg Engineering und zum anderen Stratus™ OCT der Carl Zeiss Meditec AG. Es wurden sowohl vor Beginn, als auch nach Abschluss der Aufsättigung jeweils eine OCT angefertigt.

Die Patienten erhielten vor Untersuchungsbeginn je einen Tropfen Tropicamid (Mydriaticum-Stulln®) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS ® 5 %) zur Erzeugung einer Mydriasis.

Im abgedunkelten Raum wurde der Patient gebeten, mit dem zu untersuchenden Auge einen Punkt im Gerät oder mit dem kontralateralen Auge eine externe Lichtquelle zu fixieren.

Der Messstrahl wurde auf die Makula gerichtet um im Anschluss 6 hochauflösende radiale 6-mm-Scans im Winkel von jeweils 30° zu erstellen.

Alle Aufnahmen wurden digital im Gerät gespeichert.

Die optische Kohärenztomographie wurde vor Beginn und nach Abschluss der Aufsättigung durchgeführt.

#### **3.5.1.1. Zentrale Netzhautdicke**

Mit dem jeweiligen Rechenprogramm der OCT-Geräte (Spectralis®HRA+OCT, Heidelberg Engineering und Stratus™ III OCT, Carl Zeiss Meditec AG) konnte aus den Schnittbildern rückwirkend die zentrale Netzhautdicke zu den beiden Beobachtungszeitpunkten berechnet werden.

Das Gerät Stratus™ III OCT (Carl Zeiss Meditec AG) berechnet anhand der unterschiedlichen Anordnung der einzelnen Linienscans (Line, Crosshair, Fast Macula Scan) die Dicke der zentralen Netzhaut. (aus [www.zeiss.com](http://www.zeiss.com) Stand 08/2010)

Beim OCT-Gerät Spectralis®HRA+OCT (Heidelberg Engineering) wird die Dicke der Netzhaut automatisch an der Stelle berechnet, an welcher sich der Cursor befindet. Diese beiden Geräte benutzen jedoch unterschiedliche Referenzebenen zur Netzhautdicken-Messung. Um die Werte miteinander vergleichen zu können, wurden zu den mithilfe des Spectralis®HRA+OCT (Heidelberg Engineering) gewonnenen Werten 60 µm addiert [58].

#### **3.5.1.2. Intraretinale und subretinale Flüssigkeit, PED**

Es wurde eine qualitative Beurteilung der OCT auf das Vorhandensein von intra- und subretinaler Flüssigkeit und PEDs vorgenommen.

Hierbei erfolgte lediglich eine qualitative und keine quantitative Analyse.

Die Menge an sub- bzw. intraretinaler Flüssigkeit und die Höhe einer PED blieben somit unberücksichtigt.

Demnach wurden die Patienten für jeden dieser 3 Parameter in jeweils zwei dichotome Untergruppen eingeteilt.

### **3.5.2. Fluoreszenzangiographie**

Die Fluoreszenzangiographie wurde mit dem Heidelberg-Retina Angiographen (HRA) durchgeführt. Es wurde vor Beginn und nach Abschluss der Aufsättigung mit Ranibizumab eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt, sofern es keine medizinische Kontraindikation gab.

Der Erregungsfilter war für Licht der Wellenlänge 465-490 nm durchlässig, der Sperrfilter für eine Wellenlänge von 520-530 nm.

Für die Untersuchung wurde ein Bildfeld von 30° gewählt. Die gewonnenen Aufnahmen wurden digital gespeichert und im Anschluss mit der Software des Gerätes Heidelberg Eye Explorer Software Version 1.5.12.0 ausgewertet. Die Fotos hatten eine Auflösung von 256×256 oder 512×512 Pixel.

Dem Patienten wurde eine venöse Verweilkanüle gelegt und jeweils ein Tropfen Tropicamid (Mydriaticum-Stulln®) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS® 5%) zur Erzeugung einer Mydriasis in beide Augen appliziert. Zu Beginn wurde von beiden Augen mit der Zeiss® Funduskamera P450 eine farbige Fundusaufnahme zu Dokumentationszwecken erstellt. Danach erfolgte eine Nativaufnahme mit dem HRA, nach Vorschalten des Sperrfilters wurde eine Autofluoreszenzaufnahme gewonnen.

Im Anschluss wurden 5 ml der 10%igen Fluorescein-Natrium-Lösung (Fluorescein Alcon® 10% Injektionslösung) als Bolus über die venöse Verweilkanüle injiziert und zeitgleich der Heidelberg-Retina-Angiograph gestartet. Der HRA generierte Aufnahmen der Frühphase, der arteriellen Phase sowie der früh- und spätvenösen Phase.

Die Fluoreszenzangiographie erfolgte in Notfallbereitschaft, da bei dieser Untersuchung zu jedem Zeitpunkt schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock auftreten können.

#### **3.5.2.1. Läsionsgröße**

Mit dem Rechenprogramm Heidelberg Eye Explorer Software Version 1.5.12.0 des Heidelberg-Retina-Angiographen wurde die Größe der Läsion zu beiden Zeitpunkten ausgemessen.

Wobei jeweils der größte lineare Durchmesser der Läsion ausgemessen und mit diesem Wert gerechnet wurde.

#### **3.5.2.2. Exsudationsverhalten**

Mittels der FLA wurde auch eine qualitative Bewertung der Leckage durchgeführt. Diese erfolgte im direkten Vergleich der beiden Fluoreszenzangiographien, die zu beiden Beobachtungszeitpunkten angefertigt worden waren.

Es wurde eine Unterteilung in drei, sich jeweils ausschließende Untergruppen vorgenommen.

Das Exsudationsverhalten wurde nach Abschluss der Aufsättigung als besser, unverändert oder schlechter als vor Beginn der Aufsättigung bewertet.

### 3.6. Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm SPSS Version 17.0 durchgeführt, wobei  $p < 0,05$  als signifikant und  $p < 0,01$  als hoch signifikant definiert wurde.

Für die statistische Analyse der Änderung der Sehschärfe wurde die mittlere Visusänderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt erfasst, anschließend wurden die Patienten anhand ihrer Visusänderung in drei Gruppen eingeteilt.

In die Gewinngruppe kamen Patienten mit einer mittleren Visusverbesserung von 3 Zeilen oder mehr, die Stabilisierungsgruppe bestand aus Patienten mit einer mittleren Visusänderung von weniger als 3 Zeilen Verlust bis zu einem Gewinn von weniger als drei Zeilen. Die Verlustgruppe bestand aus Patienten, deren mittlere Sehkraft sich um 3 Zeilen oder mehr verschlechtert hatte.

Da die Sehschärfenmessung in dieser Studie mit der Dezimalskala erfolgte, wurden die Visuswerte für diese Einteilung zunächst in logMar-Werte umgerechnet, um diese mit anderen Studien vergleichen zu können [72]. Eine Visusänderung von 0.1 auf der logMar-Skala entspricht einer ETDRS-Zeile, so konnte eine Übertragung der Werte erfolgen.

Um Vergleiche mit den Ergebnissen der MARINA- und ANCHOR-Studien zu ermöglichen werden im Ergebnisteil die Gruppen „Stabilisierung“ und „Gewinn“ in einem Schaubild zusammengefasst.

Die Signifikanz der mittleren Visusänderung wurde mit dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben geprüft.

Die Signifikanz in der Entwicklung des subjektiven Visuseindrucks und bei der Verteilung der Indikationsstellung für die Erhaltungstherapie wurde mit dem Test auf Binomialverteilung geprüft.

Die Prüfung auf Signifikanz bei der Abnahme der zentralen Netzhautdicke in der OCT erfolgte mit dem Wilcoxon-Test.

Das Vorliegen einer statistischen Signifikanz der qualitativen Veränderungen im OCT, Permanenz, Verschwinden bzw. Auftreten von intraretinaler bzw. subretinaler Flüssigkeit oder einer PED wurde mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft.

Die Prüfung einer statistisch signifikanten Veränderung der Läsionsgröße erfolgte mit dem Wilcoxon-Test.

Das Vorhandensein einer statistischen Signifikanz der Änderungen im Exsudationsverhalten (besser, gleich bleibend, schlechter) wurde mit dem Test auf Binomialverteilung geprüft.

Alle Korrelationen klinischer und morphologischer Parameter wurden mit Spearman's Rho beschrieben und mit dem T-Test auf Signifikanz getestet.

Die Statistiken der Subgruppenanalysen in Bezug auf Exsudationsverhalten, Vorbehandlung, OCT Ausgangsbefund und Ausgangsvisus wurden mit dem Mann-Whitney-, Wilcoxon- und Chi-Quadrat-Test geprüft.

Bei der Auswertung der Indikationsstellungen für die Erhaltungstherapie wurde die statistische Signifikanz mit dem Test auf Binomialverteilung geprüft.

### **3.7. Fehlerquellen**

In dieser Studie gab es keine Kontrollgruppe, somit könnten die erzielten Ergebnisse in Frage gestellt werden, da sie unter Umständen auch mit einer Scheinaufsättigung hätten erzielt werden können. Da aber in mehreren Phase 3 Studien bewiesen wurde, dass die Therapie mit Ranibizumab gegenüber einer Therapie mit Scheininjektionen wirksam ist, kann in der vorliegenden Studie von dieser Tatsache ausgegangen werden [11, 72]. Zudem wäre aus oben genanntem Grund eine Kontrollgruppe ethisch nicht vertretbar, würde dies doch bedeuten, dass man Patienten eine bewiesene wirksame Therapie vorenthält.

Bei der Erhebung von subjektivem Visus muss sich der Untersucher auf die Aussagen des Patienten verlassen, wobei die Wahrnehmung und Bewertung durch den Patienten interindividuell sehr unterschiedlich sein können.

In dieser Studie liegt keine repräsentative Verteilung der Diagnosen klassische, okkulte und minimal klassische choroidale Neovaskularisation vor.

In der Augenklinik am Klinikum rechts der Isar, der Technischen Universität München werden Patienten mit klassischer und minimal klassischer CNV mit der Kombinationstherapie behandelt und konnten aus diesem Grund nicht in die Studie eingeschlossen werden.

### **3.8. Unvollständige Daten**

Bei einem Patienten fehlt zum Endzeitpunkt die optische Kohärenztomographie, da jedoch Visus und FLA zu beiden Zeitpunkten vorhanden waren wurde der Patient nicht aus der Studie ausgeschlossen.

In 5 Fällen war bei der optischen Kohärenztomographie die Auswertbarkeit hinsichtlich intraretinaler und subretinaler Flüssigkeit und PED nicht gegeben. Diese wurden für die Auswertung dieser Parameter aus dem Kollektiv herausgenommen, wodurch sich die Anzahl  $n=220$  erklärt.

## 4. Ergebnisse

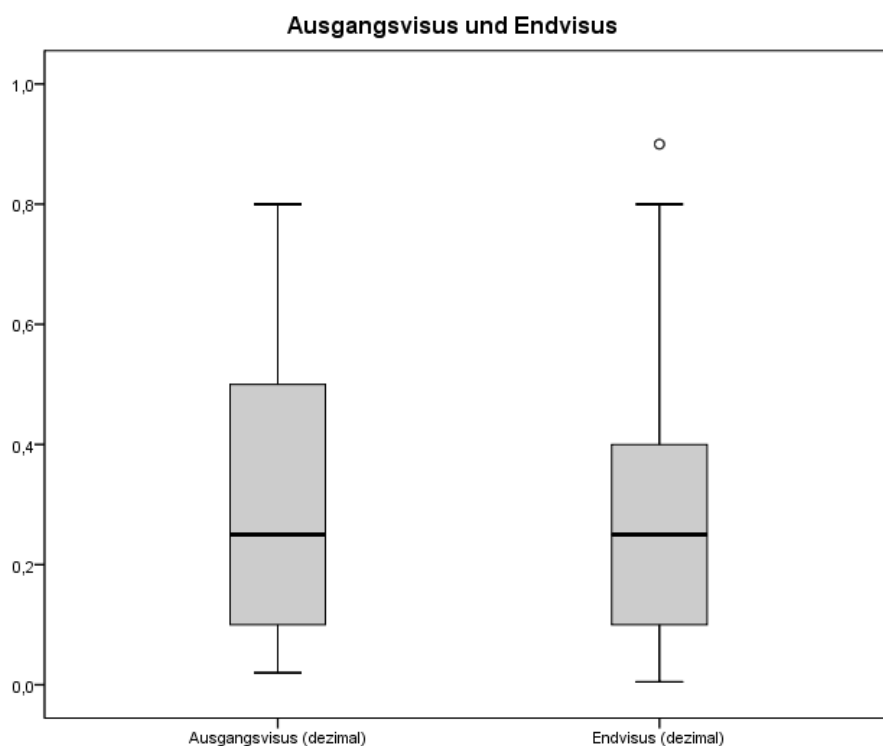
### 4.1. Klinische Parameter

#### 4.1.1. Visus

Die Aufsättigung bewirkte keine signifikante Verbesserung der Sehschärfe bei den Patienten.

Der mittlere Visus nahm im Laufe der Aufsättigung um 0.01 auf der Dezimalskala ab. Diese Visusänderung war allerdings ohne statistische Signifikanz.

Die nachfolgende Abbildung 8 veranschaulicht die Visusänderung.



**Abb.8:** mittlere Visusänderung im Verlauf der Aufsättigungstherapie mit Ranibizumab, keine signifikante Änderung des Visus durch Aufsättigungstherapie ( $p = 0.546$ ).

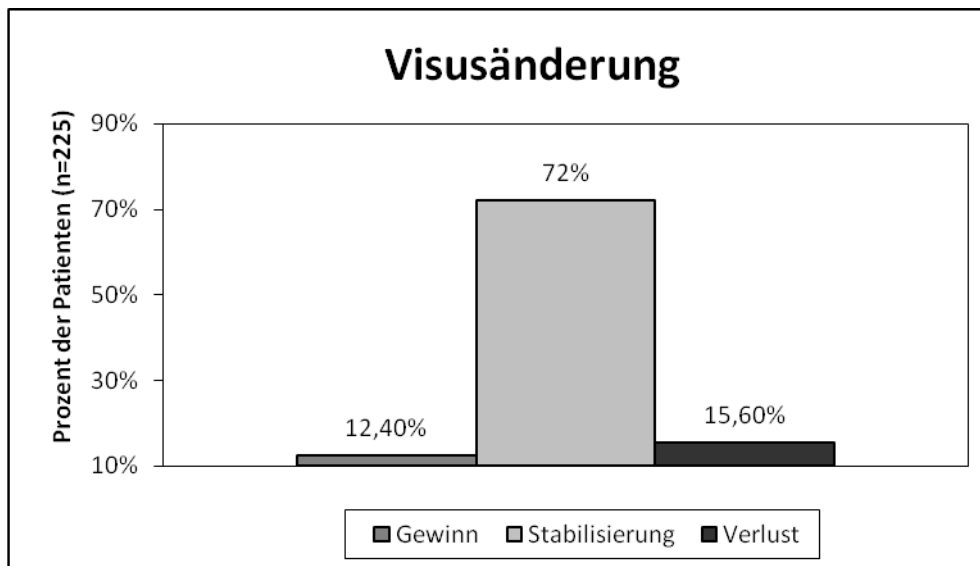
#### Statistik

	N	Mittel	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
	Gültig						25	75
Ausgangvisus (dezimal)	225	,30	,25	,20	,02	,80	,10	,50
Endvisus (dezimal)	225	,30	,25	,21	,01	,90	,10	,40
Visusänderung (dezimal)	225	-,01	,00	,15	-,59	,80	-,10	,10

Test für Statistik <sup>c</sup>	
	Visusänderung (dezimal)
Z	-,604 <sup>a</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,546

- a. Basiert auf positiven Rängen.
- b. Basiert auf negativen Rängen.
- c. Wilcoxon Signed Ranks Test

162 (72 %) Patienten erfüllten die Kriterien einer Stabilisierung, 28 (12.4 %) Patienten konnten der Gewinngruppe mit mindestens drei Zeilen Visusgewinn zugeordnet, bei 35 (15.6 %) Patienten kam es trotz Aufsättigung mit Ranibizumab zu einem Visusverlust von jeweils mehr als drei Zeilen Sehschärfe während des Untersuchungszeitraumes. Die Abbildung 9 verdeutlicht die Zuordnung der Patienten zu den drei o. erläuterten Gruppen.



**Abb. 9** Klassifikation Visusänderung auf der ETDRS-Skala.

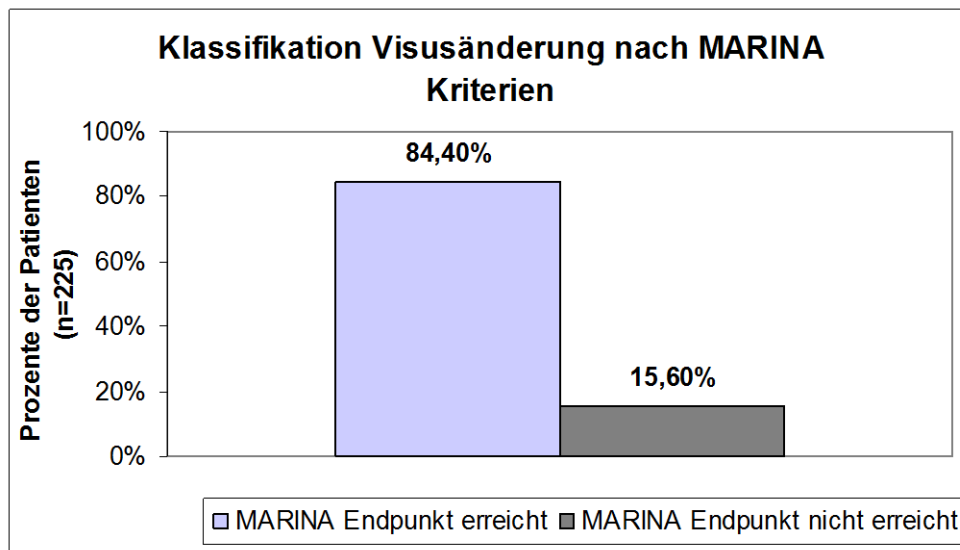
- Verlust: Visusverlust > 3 Zeilen
- Stabilisierung: Visusverlust ≤ 3 Zeilen bzw. Visusgewinn < 3 Zeilen
- Gewinn: Visusgewinn ≥ 3 Zeilen

Visusänderung Kategorien				
		Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Verlust	35	15.6	15.6
	Stabilisierung	162	72,0	87.6
	Gewinn	28	12.4	100.0
	Total	225	100.0	



Für das nachfolgende Schaubild wurden die Patienten nach den Kriterien des primären Endpunktes der MARINA-Studie in zwei Gruppen eingeteilt (Visusverlust geringer als 15 ETDRS Buchstaben (5 ETDRS Buchstaben entsprechen 0.1 auf der logMar Skala) und Visusverlust  $\geq$  15 ETDRS Buchstaben).

190 (84.4 %) der Patienten erreichten diesen Endpunkt, bei 35 (15.6 %) der Patienten war der Visusverlust größer als drei Zeilen, sie erreichten den Endpunkt somit nicht (s. Abbildung 10).



**Abb.10:** Anzahl der Patienten dieser Studie, die die Kriterien des primären Endpunktes der MARINA-Studie erfüllen [72].  
84.4 % erreichen den primären Endpunkt (12.4 % erreichten eine Visusverbesserung von  $\geq$  3 Zeilen). 15.6 % der Patienten erreichen den Endpunkt nicht.

#### 4.1.2. Subjektiver Eindruck des Patienten

162 der Patienten wurden bezüglich ihres subjektiven Visuseindrucks nach Abschluss der Aufsättigung im Vergleich mit dem Visuseindruck vor Therapiebeginn befragt und sollten diesen klassifizieren.

61 (37.7 %) der befragten Patienten gaben an, dass eine subjektive Verbesserung des Visus im Verlauf der Aufsättigung mit Ranibizumab stattgefunden hatte.

87 (53.7 %) gaben eine Stabilisierung des subjektiven Visus während der Aufsättigung an.

Lediglich 14 (8.6 %) der Patienten gaben an, nach Abschluss der Aufsättigung subjektiv schlechter zu sehen als zu Beginn.

Die Aufsättigung bewirkte in dieser Studie eine signifikante Verbesserung des subjektiven Visuseindrucks, welche in der nachfolgenden Abbildung 11 deutlich zu erkennen ist ( $p < 0.001$ ).

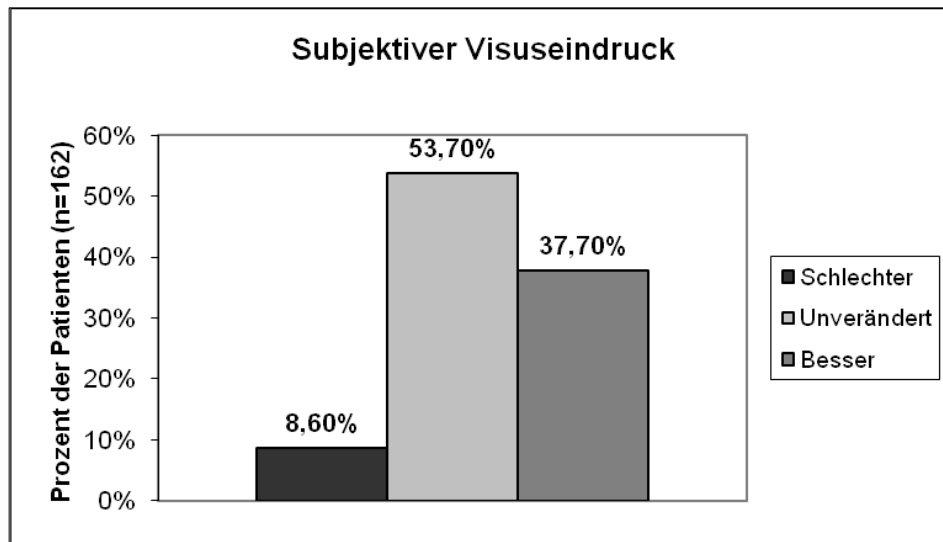


Abb.11: Subjektiver Visuseindruck: Signifikante Verbesserung durch Aufsättigung mit Ranibizumab ( $p < 0,001$ ).

#### Subjektive Visusänderung nach der Aufsättigung

		Häufigkeit	Gültige Prozen-te
Gültig	Schlechter	14	8,6
	Unverändert	87	53,7
	Besser	61	37,7
	Gesamt	162	100,0
Fehlend	System	63	
Gesamt		225	

#### Test auf Binomialverteilung

		Kategorie	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Subjektiver Visusänderung nach der Aufsättigung	Gruppe 1	Besser	61	,81	,50	,000 <sup>a</sup>
	Gruppe 2	Schlechter	14	,19		
	Gesamt		75	1,00		

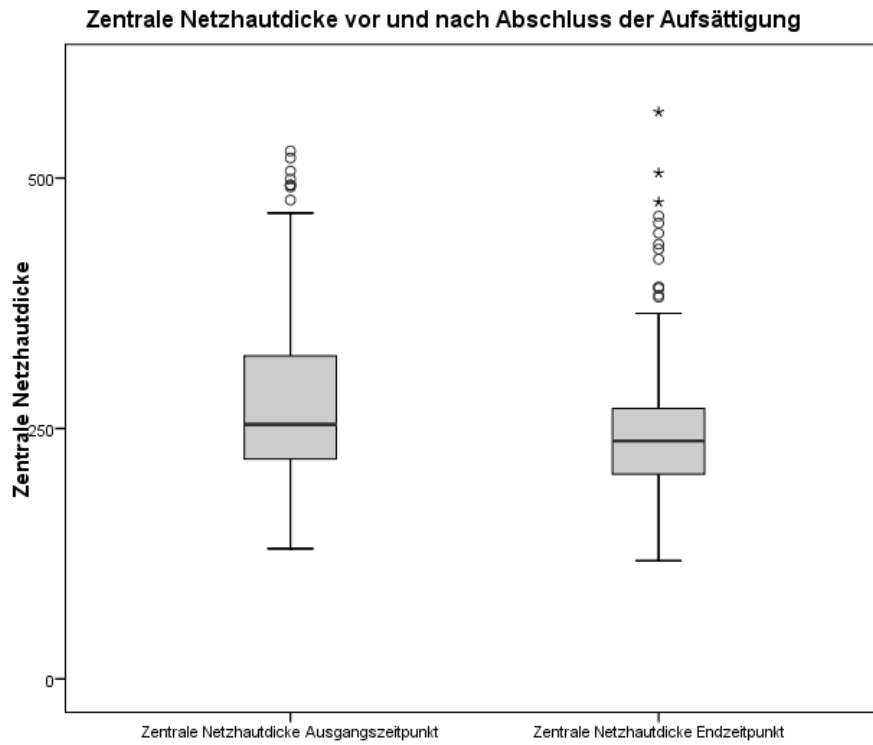
a. Basiert auf der Z-Approximation.

## 4.2. Morphologische Parameter

### 4.2.1. Zentrale Netzhautdicke

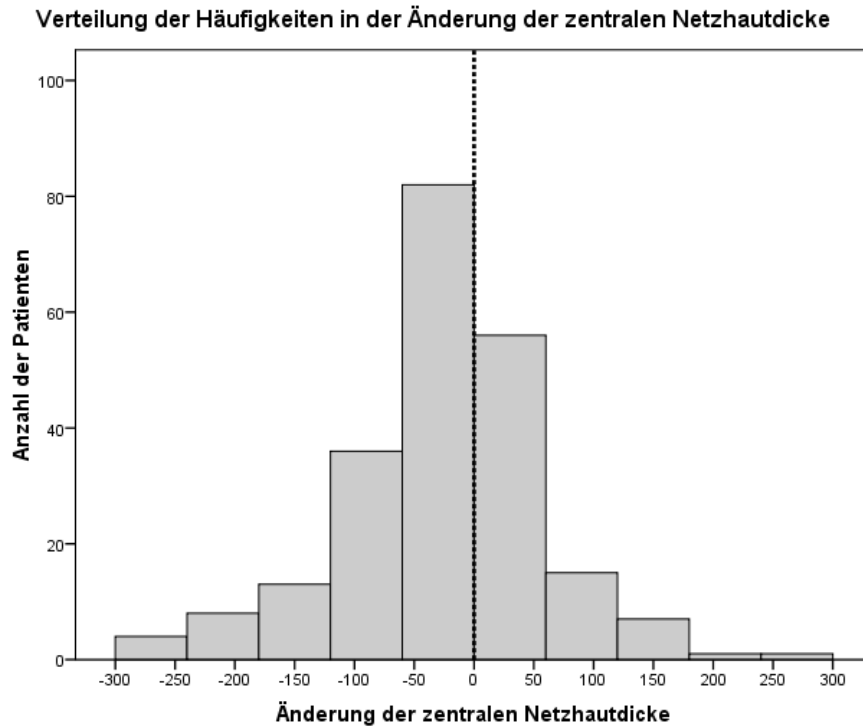
Die zentrale Netzhautdicke reduzierte sich statistisch signifikant im Verlauf der Aufsättigungstherapie um einen mittleren Wert von 23.0  $\mu\text{m}$  (Baseline: 277.0  $\mu\text{m}$  nach Abschluss der Aufsättigungstherapie 254.0  $\mu\text{m}$ ).

Diese Verringerung lässt sich sehr gut in Abbildung 12 erkennen.



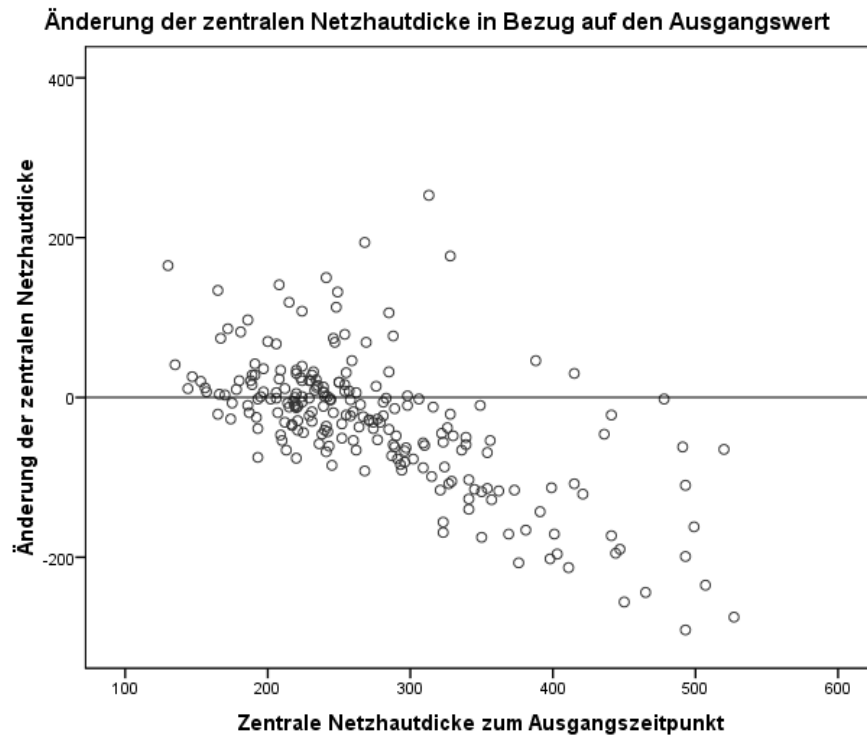
**Abb.12:** Mittlere Abnahme der zentralen Netzhautdicke um 23.0 µm (Baseline 277.0 µm, Endpunkt 254.0 µm,  $p < 0.001$ ,  $n=224$ ).

Bei 143 (63.8%) der Patienten reduzierte sich im Verlauf der Aufsättigung die zentrale Netzhautdicke. In der folgenden Abbildung 13 ist diese Verteilung veranschaulicht.



**Abb.13:** Histogramm zur Veranschaulichung der Verteilung der Änderungen der zentralen Netzhautdicke im Verlauf der Aufsättigung mit Ranibizumab. Links der Trennlinie befinden sich die Patienten, die eine Abnahme und rechts, diejenigen Patienten, die eine Zunahme der zentralen Netzhautdicke erfuhren. 143 (63.8 %) der Patienten hatten nach der Aufsättigung eine geringere zentrale Netzhautdicke als zu Beginn, 81(36.4 %) Patienten hatten eine im Vergleich zum Ausgangswert unveränderte oder größere zentrale Netzhautdicke nach Abschluss der Aufsättigung.

Das folgende Punktediagramm stellt die absolute Änderung der zentralen Netzhautdicke in Abhängigkeit des Ausgangswertes dar. Es lässt sich erkennen, dass hohe Ausgangswerte bei der zentralen Netzhautdicke tendenziell auch mit einer größeren Abnahme einhergehen (s. Abbildung 14).



**Abb.14:** Absolute Änderung der zentralen Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ ) in Abhängigkeit des Ausgangswertes( $\mu\text{m}$ ) dargestellt. Hohe Ausgangswerte gehen mit einer höheren absoluten Abnahme der zentralen Netzhautdicke einher.

**Statistiken Änderung der fovealen Netzhautdicke**

	N		Mittelwert	Median	Standard- Abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
	Gültig	Fehlend						25	75
Zentraler MM Ausgangs- wert	225	0	277	254	88	130	709	220	323
Zentraler MM Endwert	224	1	253	238	104	118	1258	204	270
Änderung Zentraler MM	224	1	-23	-19	108	-291	1021	-66	15

**Wilcoxon-Test**

<b>Ränge</b>		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Zentraler MM Endwert – Zentraler MM Ausgangswert	Negative Ränge	143 <sup>a</sup>	120,62	17249,00
	Positive Ränge	80 <sup>b</sup>	102,56	8820,50
	Bindungen	1 <sup>c</sup>		
	Gesamt	224		

a. Zentraler MM Endwert < Zentraler MM Ausgangswert

b. Zentraler MM Endwert > Zentraler MM Ausgangswert

c. Zentraler MM Endwert = Zentraler MM Ausgangswert

	Änderung der fovealen Netzhautdicke
Z	-4,936 <sup>a</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Basiert auf positiven Rängen.

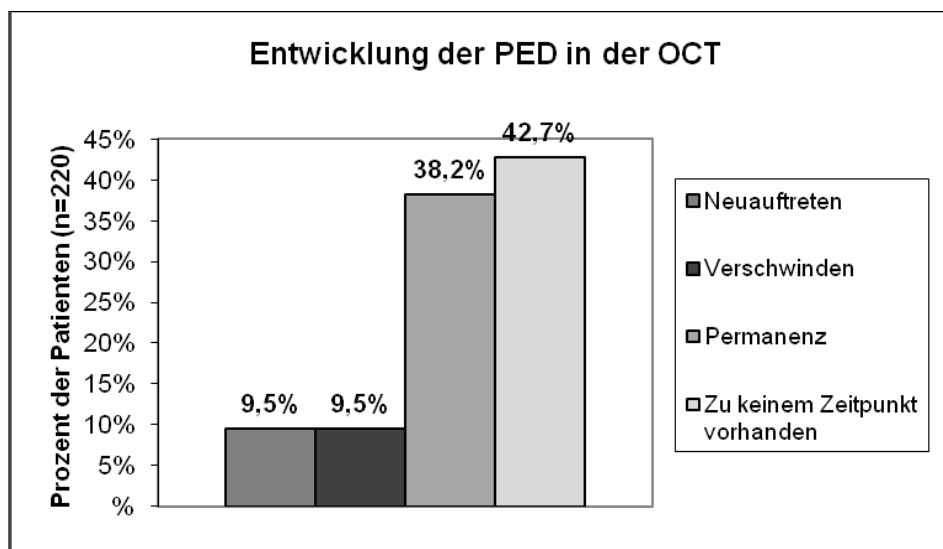
b. Wilcoxon-Test

#### 4.2.2. PED

Bei in der OCT nachgewiesener PED zeigte sich eine minimale, nicht signifikante Zunahme. Zum Ausgangszeitpunkt hatten 105 (47.7 %) der Patienten eine im OCT objektivierbare PED, im Zuge der Aufsättigung mit Ranibizumab verringerte sich der Anteil um 9.5 %, jedoch traten bei 9.5 % der Patienten eine PED neu auf.

Die Aufsättigung hatte in dieser Studie keine signifikanten Auswirkungen auf das Verschwinden und Neuauftreten von PED ( $p = 1.0$ ).

Die folgende Abbildung 15 veranschaulicht die einzelnen Veränderungen, welche während der Aufsättigung mit Ranibizumab stattgefunden haben.



**Abb.15:** Entwicklung der PED in der OCT.  
Zum Ausgangszeitpunkt waren in 47.7 % der Fälle eine PED im OCT nachweisbar (Permanenz + Verschwinden).  
52.2% der Patienten wiesen zum Ausgangszeitpunkt keine PED in der OCT auf (Zu keinem Zeitpunkt vorhanden + Neuauftreten).  
Nach Abschluss der Aufsättigung hatten 47.7 % der Patienten eine im OCT nachweisbare PED (Permanenz + Neuauftreten) und 52.2 % keine nachweisbare PED (Zu keinem Zeitpunkt vorhanden + Verschwinden).  
9.5 % der Patienten hatten nach der Aufsättigung keine nachweisbare PED mehr.  
Bei 9.5 % der Patienten trat eine PED neu auf.  
38.2 % der Patienten hatten auch nach Abschluss der Aufsättigung noch eine nachweisbare PED (n = 220,  $p = 1.0$ ).

**PED (Kreuztabelle)**

			PED nach Abschluss Aufsättigung		Total
			Nicht vorhanden	Vorhanden	
PED vor Beginn der Aufsättigung	Nicht vorhanden	Anzahl	94	21	115
		% of Total	42,7%	9,5%	52,3%
	Vorhanden	Anzahl	21	84	105
		% of Total	9,5%	38,2%	47,7%
Total		Anzahl	115	105	220
		% of Total	52,3%	47,7%	100,0%

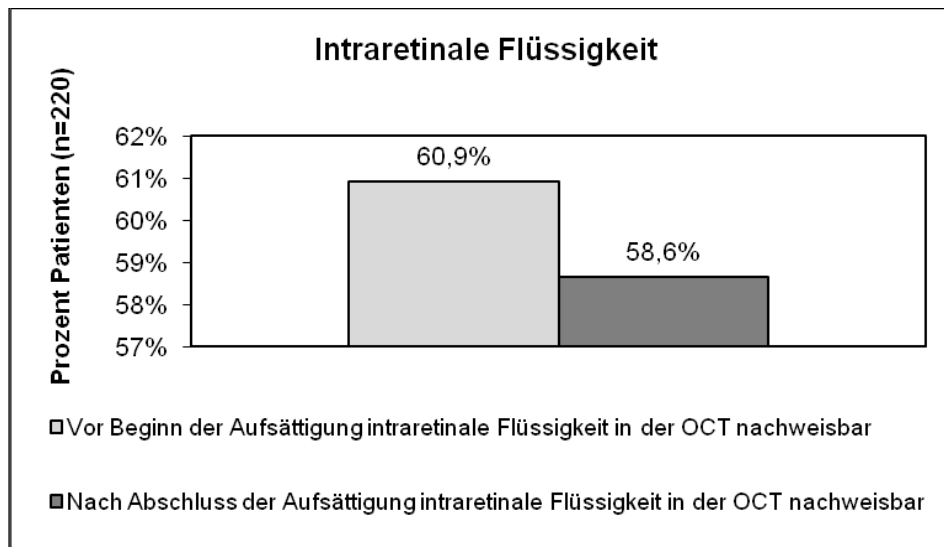
	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar Test	1,000 <sup>a</sup>

a. Verwendete Binomialverteilung.

### 4.2.3. Intraretinale Flüssigkeit

Vor Beginn der Aufsättigungstherapie mit Ranibizumab wiesen 134 (60.9 %) der Patienten in der OCT intraretinale Flüssigkeit auf, durch die 3 monatlichen intravitrealen Injektionen konnte der Anteil auf insgesamt 129 (58.6 %) Patienten reduziert werden (s. dazu Abbildung 16).

Durch die Aufsättigung konnte kein statistisch signifikanter Rückgang intraretinaler Flüssigkeit nachgewiesen werden ( $p = 0.522$ ).



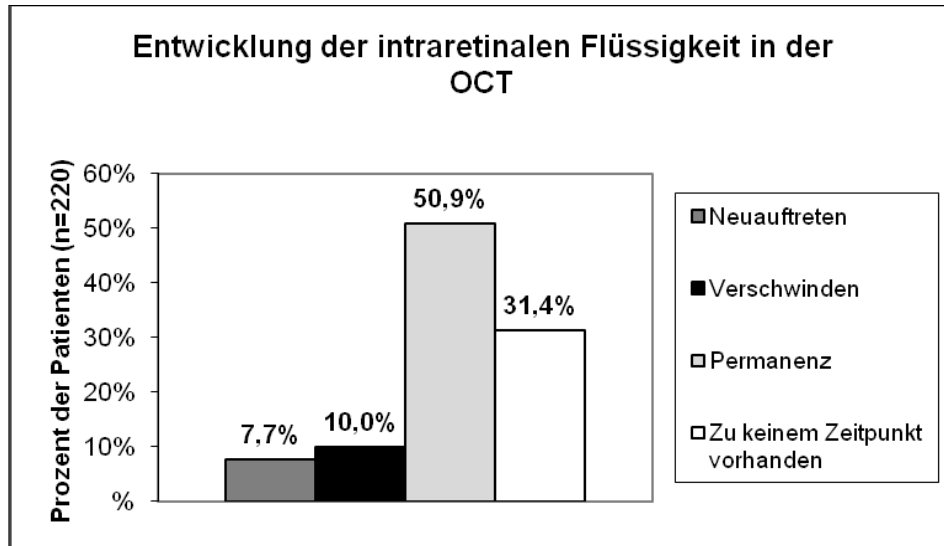
**Abb.16:** Entwicklung der intraretinalen Flüssigkeit in der OCT.

Vor Beginn der Aufsättigung ist bei 134 (60.9 %) Patienten in der OCT intraretinale Flüssigkeit nachweisbar, nach Abschluss der Aufsättigung sind nur noch bei 129 (58.6 %) der Patienten intraretinale Flüssigkeit nachweisbar.

Die Abnahme um 2.3 % ist statistisch jedoch nicht signifikant ( $n = 220$ ,  $p = 0.522$ ).



Die nachstehende Abbildung 17 veranschaulicht die Entwicklung der intraretinalen Flüssigkeit während der Aufsättigung und zeigt welche Veränderungen im Einzelnen stattgefunden haben.



**Abb.17:** Effekt der Aufsättigung mit Ranibizumab auf im OCT nachweisbare intraretinale Flüssigkeit (n = 220, p = 0.522).

**Intraretinale Flüssigkeit (Kreuztabelle)**

			Intraretinale Flüssigkeit nach Abschluss der Aufsättigung		Total
			Nicht vorhanden	Vorhanden	
Intraretinale Flüssigkeit vor Beginn der Aufsättigung	Nicht vorhanden	Anzahl	69	17	86
		% of Total	31,4%	7,7%	39,1%
	Vorhanden	Anzahl	22	112	134
		% of Total	10,0%	50,9%	60,9%
Total		Anzahl	91	129	220
		% of Total	41,4%	58,6%	100,0%

	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar Test	,522 <sup>a</sup>

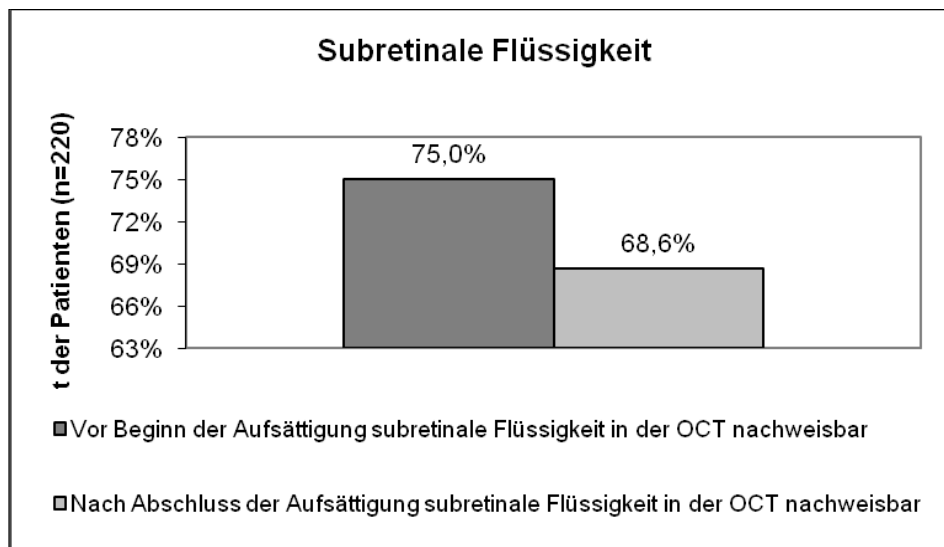
a. Verwendete Binomialverteilung.

#### 4.2.4. Subretinale Flüssigkeit

Zu Beginn der Studie waren bei 165 (75.0 %, n = 220) der Patienten in der OCT Flüssigkeit im subretinalen Raum nachweisbar.

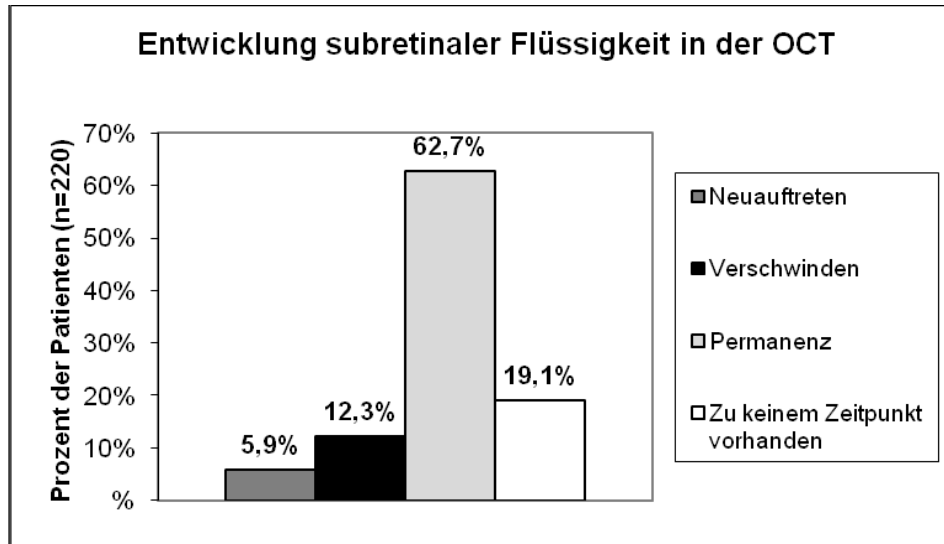
Nach Abschluss der Aufsättigung waren noch bei 151 (68.6 %) Patienten subretinale Flüssigkeit in der OCT nachweisbar.

Dies bedeutet eine signifikante Abnahme subretinaler Flüssigkeit um 6.4 % im Rahmen der Aufsättigung mit Ranibizumab, welche in der nachfolgenden Abbildung 18 veranschaulicht ist ( $p < 0.05$ ).



**Abb.18:** Vorkommen in der OCT nachweisbarer subretinaler Flüssigkeit. Vor Beginn der Aufsättigung konnten bei 165 (75 %) Patienten subretinale Flüssigkeit in der OCT nachgewiesen werden, nach Abschluss der Aufsättigung hatte sich dieser Anteil um 14 (6.4 %) Patienten verringert und betrug demnach noch 68.6 % ( $p < 0.05$ ).

Nach Abschluss der Aufsättigung waren bei 27 (12.3 %) Patienten keinerlei subretinale Flüssigkeit mehr in der OCT nachweisbar.  
 Gleichzeitig traten bei 13 (5.9 %) Patienten nach Abschluss der Aufsättigung subretinale Flüssigkeit neu auf.  
 Bei 138 (62.7 %) der Patienten war weiterhin subretinale Flüssigkeit vorhanden (s. Abbildung 19).



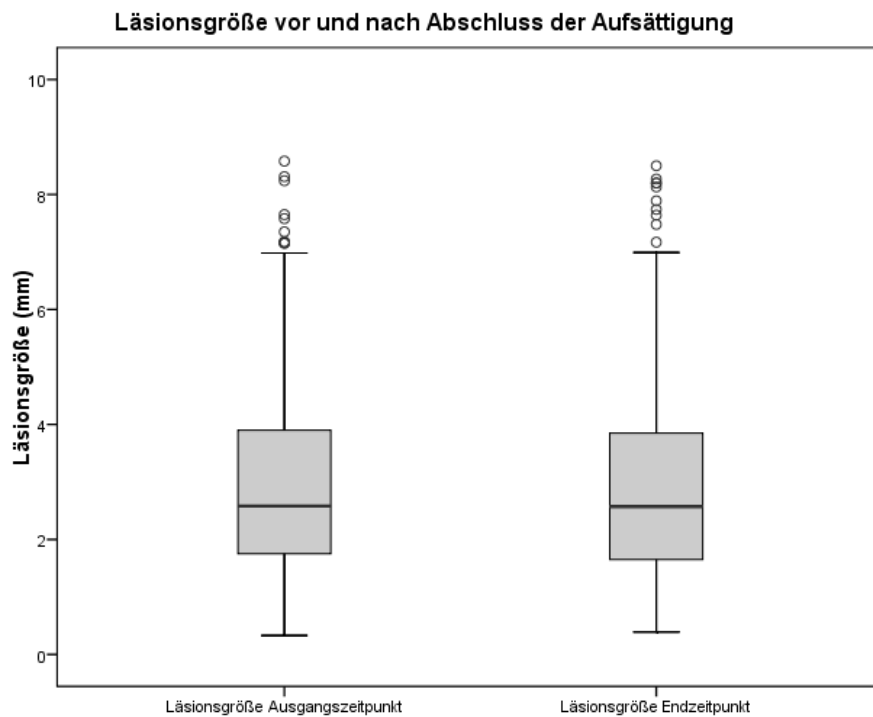
**Abb.19:** Effekt der Aufsättigung mit Ranibizumab auf im OCT nachweisbare subretinale Flüssigkeit (n=220, p < 0.05).

Subretinale Flüssigkeit					
			Subretinale Flüssigkeit nach Abschluss der Aufsättigung		Total
			Nicht vorhanden	Vorhanden	
Subretinale Flüssigkeit vor Beginn der Aufsättigung	Nicht vorhanden	Anzahl	42	13	55
		% of Total	19,1%	5,9%	25,0%
	Vorhanden	Anzahl	27	138	165
		% of Total	12,3%	62,7%	75,0%
Total			Anzahl	69	151
			% of Total	31,4%	68,6%
		Exakte Signifikanz (2-seitig)			
McNemar Test					,038 <sup>a</sup>
a. Verwendete Binomialverteilung.					

#### 4.2.5. Läsionsgröße

Die Läsionsgröße in der Fluoreszenzangiographie war über den Zeitraum der Aufsättigungstherapie und der anschließenden Abschlussuntersuchung stabil. Die mittlere Läsionsgröße stieg von 2.99 mm auf 3.03 mm, wobei diese Änderung keine statistische Signifikanz hatte ( $p = 0.487$ ).

Die Aufsättigung mit Ranibizumab konnte somit in dieser Studie die Läsion stabilisieren und ein weiteres Wachstum verhindern (s. Abbildung 20, Baseline 2,99 mm, nach Abschluss der Aufsättigung 3,03 mm,  $p = 0.487$ ).



**Abb.20:** Mittlere Änderung der Läsionsgröße im Verlauf der Aufsättigung mit Ranibizumab. Keine signifikante Änderung der Läsionsgröße nach Abschluss der Aufsättigung ( $n = 225$ ,  $p = 0.487$ ).

	Statistik							
	N	Mittel	Median	SD	Minimum	Maximum	Perzentile	
	Gültig						25	75
Läsionsgröße vor Beginn der Aufsättigung	225	2,99	2,58	1,74	,33	8,58	1,74	3,91
Läsionsgröße nach Abschluss der Aufsättigung	225	3,03	2,57	1,85	,39	8,50	1,64	3,87
Änderung der Läsionsgröße	225	,04	-,03	,63	-2,55	3,44	-,23	,21

**Test für Statistik<sup>b</sup>**

	Läsionsgröße Endpunkt – Läsionsgröße Ausgangspunkt
Z	-,696 <sup>a</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,487

a. Basiert auf positiven Rängen.

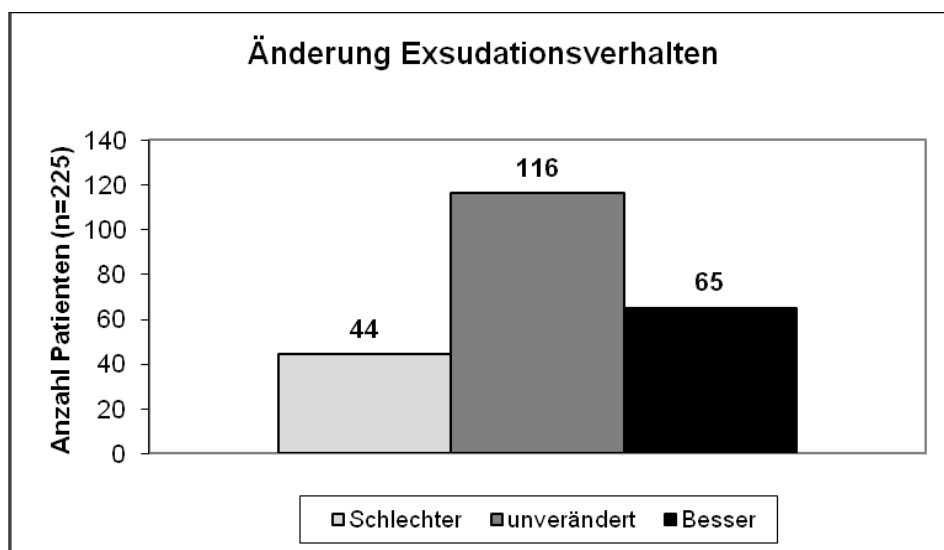
b. Wilcoxon Test

#### 4.2.6. Exsudationsverhalten

Bei der Beurteilung des Exsudationsverhaltens in der FLA konnte keine statistisch signifikante Verbesserung bzw. Stabilisierung nachgewiesen werden.

So war bei 65 (28.9%) Patienten eine Besserung im Exsudationsverhalten nach Abschluss der Aufsättigungsphase und bei insgesamt 116 (51.6%) Patienten eine Stabilisierung der Leckage zu sehen (s. dazu Abbildung 21).

Die Verbesserung des Exsudationsverhaltens war grenzwertig nicht signifikant ( $p = 0.05$ ).



**Abb.21:** Änderung des Exsudationsverhaltens, Einteilung der Patienten in drei Untergruppen (n= 225). Bei 116 (51.6 %) Patienten konnte das Exsudationsverhalten im Verlauf der Aufsättigung stabilisiert werden. 44 ( 19.6 %) Patienten verschlechterten sich unter der Aufsättigung bezüglich der Exsudation ihrer Läsion. Bei 65 (28.9 %) Patienten verbesserte sich das Exsudationsverhalten durch die Aufsättigung ( $p = 0.05$ ).

### Exsudationsverhalten

		Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Schlechter	44	19,6	19,6
	Unverändert	116	51,6	71,1
	Besser	65	28,9	100,0
	Total	225	100,0	

### Test auf Binomialverteilung

		Kategorie	N	Beobachtete Proportione n	Test Proportionen	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Exsudationsverhalten	Group 1	Besser	65	,60	,50	,055 <sup>a</sup>
	Group 2	Schlechter	44	,40		
	Total		109	1,00		

a. Basiert auf Z-Approximation.

## 4.3. Korrelation morphologischer Effekte und Visusänderung

### 4.3.1. Zentrale Netzhautdicken- und Visusänderung

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Visusänderung und Abnahme der zentralen Netzhautdicke nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient betrug hierbei  $-0.035$ , d.h. es liegt eine minimale negative Korrelation vor, die jedoch statistisch nicht signifikant und demnach zu vernachlässigen ist ( $p = 0.601$ ,  $n = 224$ ).

### Korrelationen

			Visusänderung (dezimal)	Änderung der zentrale Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ )
Spearman- Rho	Visusänderung (dezimal)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0.035
		Signifikanz (2-seitig)		0.601
		N	225	224
	Änderung der zentralen Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ )	Korrelationskoeffizient	0.035	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0.601	
		N	224	224

### 4.3.2. Läsionsgrößen- und Visusänderung

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer Abnahme der Läsionsgröße und einer Verbesserung des Visus nachgewiesen werden.

Es ergab sich vielmehr eine negative Korrelation, die jedoch statistisch nicht signifikant war. (Korrelationskoeffizient: -0.066,  $p=0.325$ )

			Visusänderung (dez.)	Änderung Läsionsgröße (mm)
Spearman- Rho	Visusänderung (dez.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0.066
		Signifikanz (2-seitig)		0.325
		N	225	225
	Änderung Läsionsgröße (mm)	Korrelationskoeffizient	-0.066	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0.325	
		N	225	225

## 4.4. Subgruppenanalyse anhand der Entwicklung des Exsudationsverhaltens in der Fluoreszenzangiographie

### 4.4.1. Visus

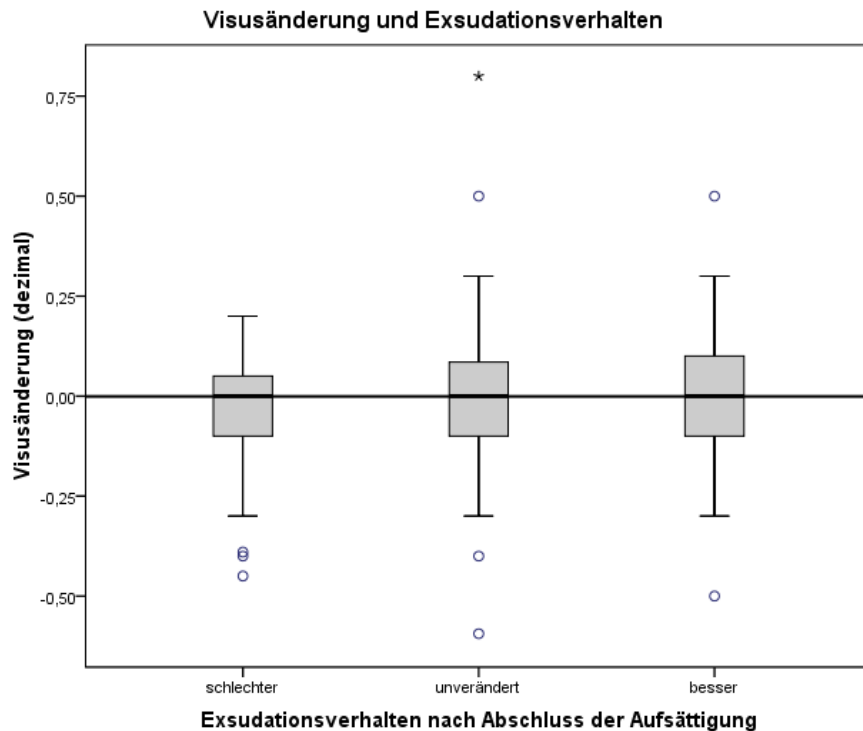
Bei der Analyse der Subgruppen, die entsprechend der Entwicklung des Exsudationsverhaltens eingeteilt worden waren, wurde die jeweilige Visusänderung betrachtet.

Zwischen den einzelnen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede in der Visusänderung beobachtet werden.

Es konnte also kein direkter Zusammenhang zwischen Entwicklung des Exsudationsverhaltens der Läsion und der Visusänderung im Zuge der Aufsättigung mit Ranibizumab hergestellt werden.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 22 dargestellt.

		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Visusänderung (dezimal)	schlechter	44	100%	0	,0%	44	100%
	unverändert	116	100%	0	,0%	116	100%
	besser	65	100%	0	,0%	65	100%



**Abb.22:** Absolute Visusänderung der 3 Subgruppen, eingeteilt nach Entwicklung des Exsudationsverhaltens während der Aufsättigung.  
Es konnte kein signifikanter Unterschied bei der Visusänderung innerhalb der drei Subgruppen nachgewiesen werden ( $p=0.357$ ).

**Verarbeitete Fälle**

Exsudationsverhalten		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Visusänderung (dezimal)	schlechter	44	100%	0	,0%	44	100%
	unverändert	116	100%	0	,0%	116	100%
	besser	65	100%	0	,0%	65	100%

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	Visusänderung (dez.)
Chi-Quadrat	3.083
Df	2
Asymptotische Signifikanz	0.214

a. Kruskal-Wallis-Test

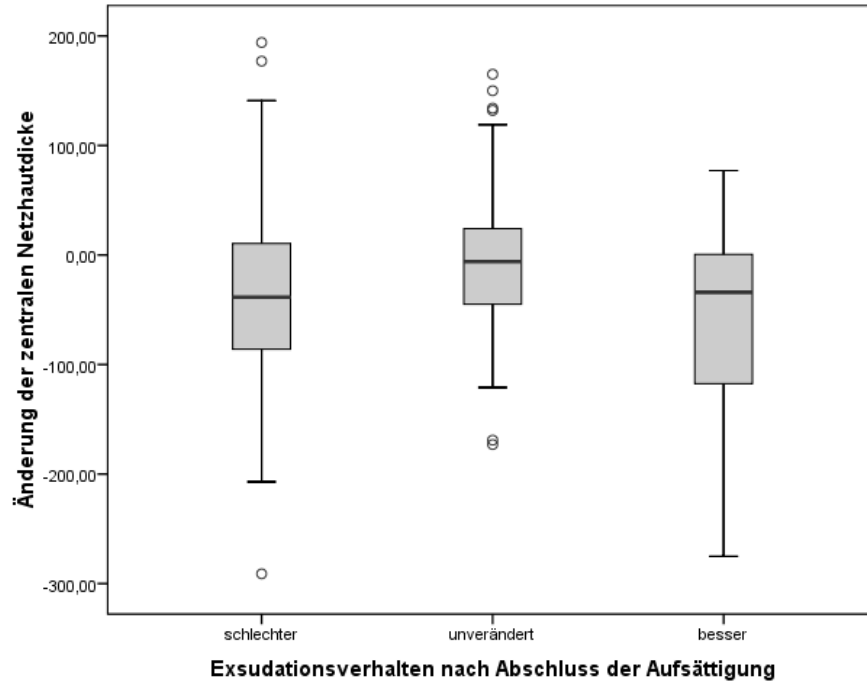
b. Gruppenvariable: Exsudationsverhalten Endpunkt

#### 4.4.2. Änderung der zentralen Netzhautdicke

Die drei Untergruppen wurden auch auf die Änderung der zentralen Netzhautdicke hin betrachtet. Patienten, deren Exsudationsverhalten sich im Verlauf der Aufsättigung verbessert hatte, reduzierten die zentrale Dicke ihrer Netzhaut signifikant stärker als Patienten mit schlechterem oder unverändertem Exsudationsverhalten ( $p = 0.001$ ). Die Abbildung veranschaulicht die unterschiedlichen Änderung der zentralen Netzhautdicke in den drei Gruppen.



### Änderung der zentralen Netzhautdicke und Exsudationsverhalten



**Abb.23:** Absolute Änderung der zentralen Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ ) der drei Untergruppen. Signifikant höhere Abnahme bei der Gruppe mit verbessertem Exsudationsverhalten ( $p = 0.001$ ).

### Verarbeitete Fälle

Exsudationsverhalten		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Änderung der Zentralen Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ )	schlechter	44	100%	0	,0%	44	100%
	unverändert	116	100%	0	,0%	116	100%
	besser	65	100%	0	,0%	65	100%

### Statistik für Test<sup>a,b</sup>

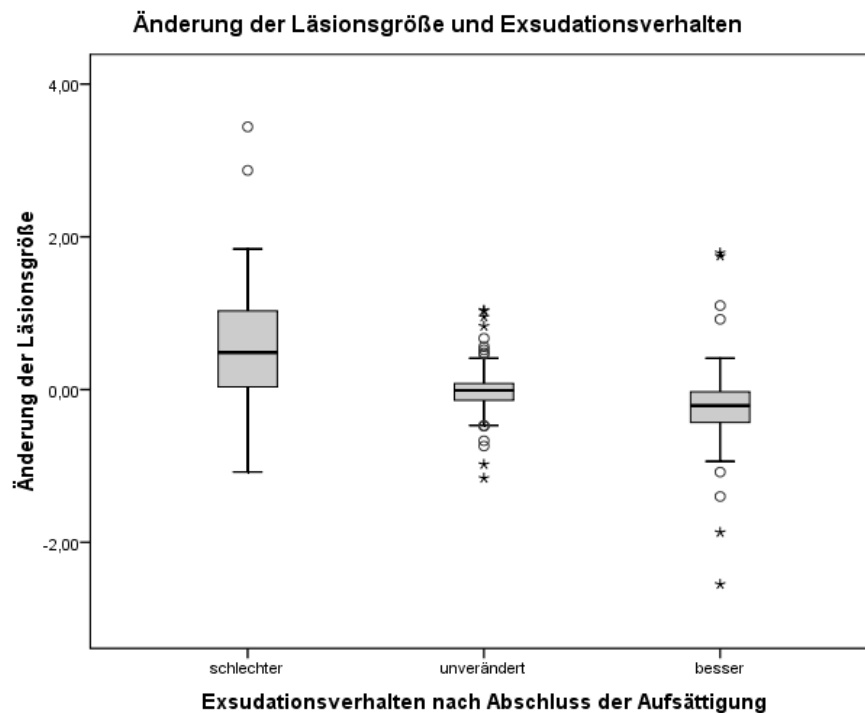
	Änderung der zentralen Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ )
Chi-Quadrat	15.042
Df	2
Asymptotische Signifikanz	0.001

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Exsudationsverhalten Endpunkt

### 4.4.3. Änderung der Läsionsgröße

Die drei Untergruppen zeigten signifikante Unterschiede bei der absoluten Änderung der Läsionsgröße. Bei Patienten mit einem nach Abschluss der Aufsättigung verbesserten Exsudationsverhalten nahm die Größe der Läsion signifikant stärker ab, als bei den anderen beiden Untergruppen, siehe dazu Abbildung 24 ( $p < 0.001$ ).



**Abb.24:** Absolute Änderung der Läsionsgröße (mm) der drei Untergruppen. Signifikant höhere Abnahme bei der Gruppe mit verbessertem Exsudationsverhalten ( $p < 0.001$ ).

#### Verarbeitete Fälle

Exsudationsverhalten		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Änderung der Läsionsgröße (mm)	schlechter	44	100%	0	,0%	44	100%
	unverändert	116	100%	0	,0%	116	100%
	besser	65	100%	0	,0%	65	100%

#### Statistik für Test<sup>a,b</sup>

	Änderung der Läsionsgröße (mm)
Chi-Quadrat	46.194
Df	2
Asymptotische Signifikanz	0.000

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Exsudationsverhalten Endpunkt

## 4.5. Subgruppenanalyse anhand des OCT-Ausgangsbefundes

### 4.5.1. PED

Anhand des Ausgangsbefundes in der OCT wurden zwei Untergruppen gebildet: Die eine Gruppe bestand aus insgesamt 105 Patienten, die am Ausgangszeitpunkt eine in der OCT nachweisbare PED hatten, die andere aus insgesamt 117 Patienten, bei denen initial keine PED nachweisbar war.

#### 4.5.1.1. Visus

Es gab zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Änderung des Visus während der Aufsättigung mit Ranibizumab ( $p = 0.187$ ).

	PED Ausgangszeitpunkt	N		Mittel	Median
		Gültig	Fehlend		
Visusänderung (dezimal)	Nicht vorhanden	117	0	,005	,000
	Vorhanden	105	0	-,018	,000
Prozentuale Visusänderung	Nicht vorhanden	117	0	,212	,000
	Vorhanden	105	0	,090	,000

Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
			25	75
,176	-,594	,800	-,100	,100
,129	-,450	,300	-,100	,050
1,071	-,900	8,000	-,333	,400
,644	-,975	3,167	-,250	,333

#### Test für Statistik<sup>a</sup>

	Visusänderung (dezimal)
Mann-Whitney U	5519,500
Wilcoxon W	11084,500
Z	-1,320
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,187

a. Gruppenvariable: PED Ausgangszeitpunkt

#### 4.5.1.2. Zentrale Netzhautdicke

Auch bei der zentralen Netzhautdicke konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, bei welchen zu Beginn eine PED nachweisbar war und denjenigen, die keine PED aufwiesen festgestellt werden ( $p = 0.222$ ).

	PED Ausgangszeitpunkt	N		Mittel	Median
		Gültig	Fehlend		
Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm)	Nicht vorhanden	117	0	-22,9060	-21,0000
	Vorhanden	104	1	-21,6250	-8,0000
Prozentuale Änderung der zentralen Netzhautdicke	Nicht vorhanden	117	0	-,0456	-,0918
	vorhanden	104	1	-,0249	-,0250

Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
			25	75
119,10427	-256,00	1021,00	-61,5000	6,5000
95,64185	-291,00	253,00	-73,5000	25,0000
,47039	-,57	4,31	-,2133	,0267
,30534	-,59	,81	-,2260	,1073

**Test für Statistik<sup>a</sup>**

	Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm)	Prozentuale Änderung der zentralen Netzhautdicke
Mann-Whitney U	5583,500	5502,500
Wilcoxon W	12486,500	12405,500
Z	-1,055	-1,226
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,291	,220

a. Gruppenvariable: PED Ausgangszeitpunkt

#### 4.5.2. Intraretinale Flüssigkeit

Anhand des Nachweises intraretinaler Flüssigkeit in der OCT wurden zwei Untergruppen gebildet:

Die eine Gruppe bestand aus insgesamt 136 Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt nachweisbare intraretinale Flüssigkeit hatten, die andere aus insgesamt 86 Patienten, bei denen initial keine intraretinale Flüssigkeit nachweisbar war.

#### 4.5.2.1. Visus

Bei der Änderung des Visus konnte zwischen den beiden Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 0.396$ ).

	Intraretinale Flüssigkeit Ausgangszeitpunkt	N		Mittel	Median
		Gültig	Fehlend		
Visusänderung (dezimal)	Nicht vorhanden	86	0	-,0231	,0000
	vorhanden	136	0	,0048	,0000
Prozentuale Visusänderung (dezimal)	Nicht vorhanden	86	0	,0385	,0000
	Vorhanden	136	0	,2272	,0000

Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
			25	75
,14102	-,59	,30	-,1000	,0753
,16335	-,45	,80	-,1000	,1000
,56559	-,90	3,00	-,2500	,2125
1,04680	-,98	8,00	-,3333	,5000

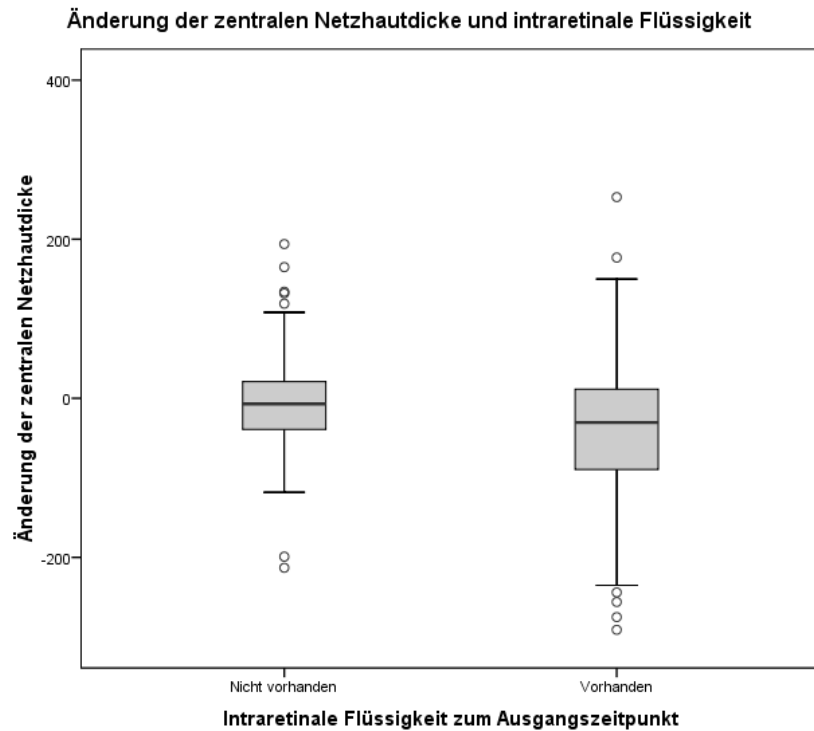
#### Test für Statistik<sup>a</sup>

	Visusänderung (dezimal)
Mann-Whitney U	5457,500
Wilcoxon W	9198,500
Z	-,848
Asymptotische Signifikanz (2-tseitig)	,396

a. Gruppenvariable: Intraretinale Flüssigkeit Ausgangszeitpunkt

#### 4.5.2.2. Zentrale Netzhautdicke

Bei der Änderung der zentralen Netzhautdicke zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, welcher eindrücklich in der nachfolgenden Graphik veranschaulicht ist. Bei Patienten mit intraretinaler Flüssigkeit nahm die zentrale Netzhautdicke im Schnitt um  $39.58 \mu\text{m}$  (9.18 %) ab, bei Patienten ohne nachgewiesene intraretinale Flüssigkeit nahm sie durchschnittlich um  $5.35 \mu\text{m}$  (5.36 %) zu (s. Abbildung 25,  $p < 0.05$  (für absolute und prozentuale Änderung)).



**Abb.25:** Darstellung der absoluten Änderung der zentralen Netzhautdicke der beiden Untergruppen. Die größere Abnahme in der Subgruppe mit intraretinaler Flüssigkeit zum Ausgangszeitpunkt ist statistisch signifikant ( $p < 0.05$ )

	Intraretinale Flüssigkeit Ausgangszeitpunkt	N		Mittel	Median
		Gültig	Fehlend		
Änderung der zentralen Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ )	Nicht vorhanden	85	1	5.3529	-7.0000
	Vorhanden	136	0	-39.5882	-30.5000
Prozentuale Änderung der zentralen Netzhautdicke	Nicht vorhanden	85	1	.0536	-.0327
	Vorhanden	136	0	-.0918	-.1256

Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
			25	75
128.70	-213.00	1021.0	-40.0	21.00
89.88	-291.00	253.0	-90.25	12.25
.54	-.52	4.31	-.1634	.1023
.26	-.59	.81	-.2844	.0543

**Test für Statistik<sup>a</sup>**

	Änderung der zentralen Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ )	Prozentuale Änderung der zentralen Netzhautdicke
Mann-Whitney U	4507,000	4609,000
Wilcoxon W	13823,000	13925,000
Z	-2,753	-2,532
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,006	,011

a. Gruppenvariable: Intraretinale Flüssigkeit Ausgangszeitpunkt

### 4.5.3. Subretinale Flüssigkeit

Im Sinne der Bildung der anderen beiden Subgruppen erfolgte auch entsprechend des Nachweises subretinaler Flüssigkeit in der OCT zum Ausgangszeitpunkt die Einteilung in zwei Untergruppen.

Die erste Gruppe bestand aus insgesamt 136 Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt nachweisbare subretinale Flüssigkeit hatten, die zweite aus insgesamt 86 Patienten, bei denen keine subretinale Flüssigkeit nachweisbar gewesen war.

#### 4.5.3.1. Visus

Zwischen den beiden Gruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Visusänderung nachgewiesen werden ( $p = 0.410$ ).

	Subretinale Flüssigkeit Ausgangszeitpunkt	N		Mittel	Median
		Gültig	Fehlend		
Visusänderung (dezimal)	Nicht vorhanden	55	0	-,0165	,0000
	Vorhanden	167	0	-,0026	,0000
Prozentuale Visusänderung (dezimal)	Nicht vorhanden	55	0	-,0061	,0000
	Vorhanden	167	0	,2069	,0000

Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
			25	75
,12707	-,40	,30	-,1000	,0250
,16379	-,59	,80	-,1000	,1000
,47970	-,75	2,00	-,3333	,2500
,99000	-,98	8,00	-,2500	,4000

#### Test für Statistik<sup>a</sup>

	Visusänderung (dezimal)
Mann-Whitney U	4256,000
Wilcoxon W	5796,000
Z	-,825
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,410

a. Gruppenvariable: Subretinale Flüssigkeit Ausgangszeitpunkt

#### 4.5.3.2. Zentrale Netzhautdicke

Sowohl bei der absoluten, als auch der prozentualen Abnahme der zentralen Netzhautdicke konnten zwischen diesen beiden Subgruppen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden ( $p = 0.343$ ).

	Subretinale Flüssigkeit Ausgangszeitpunkt	N		Mittel	Median
		Gültig	Fehlend		
Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm)	Nicht vorhanden	55	0	-19,0545	-11,0000
	Vorhanden	166	1	-23,3795	-21,0000
Prozentuale Änderung der zentralen Netzhautdicke	Nicht vorhanden	55	0	-,0423	-,0498
	Vorhanden	166	1	-,0337	-,0799

Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile	
			25	75
72,33114	-244,00	177,00	-54,0000	16,0000
118,18155	-291,00	1021,00	-66,0000	15,2500
,24853	-,52	,81	-,2077	,0847
,44008	-,59	4,31	-,2252	,0632

#### Test für Statistik<sup>a</sup>

	Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm)	Prozentuale Änderung der zentralen Netzhautdicke
Mann-Whitney U	4175,500	4241,000
Wilcoxon W	18036,500	18102,000
Z	-,948	-,788
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,343	,430

a. Gruppenvariable: Subretinale Flüssigkeit Ausgangszeitpunkt

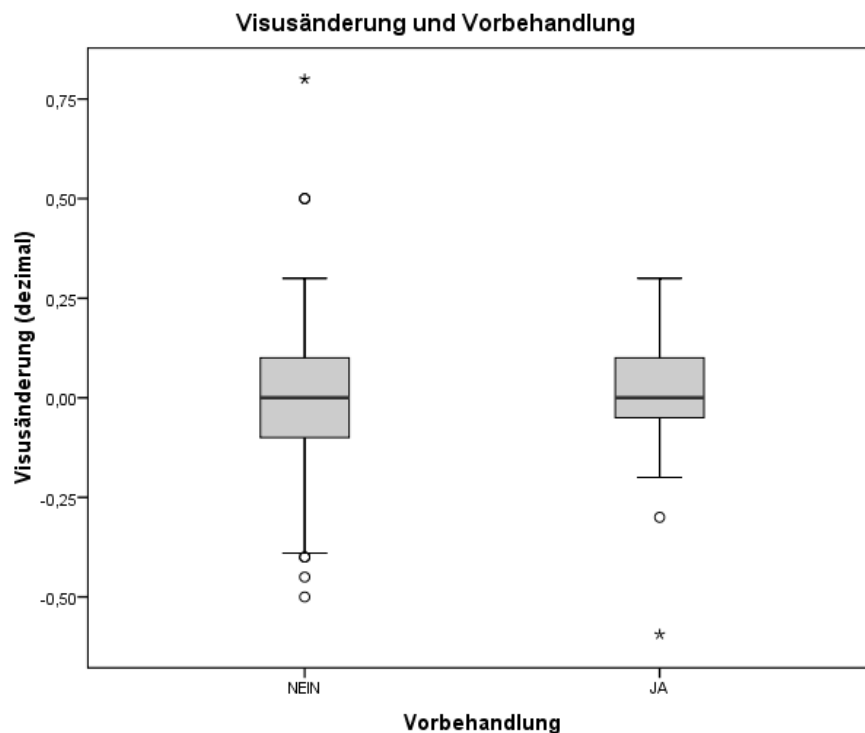
## 4.6. Subgruppenanalyse anhand der Vorbehandlung

### 4.6.1. Visus

Die 144 vorbehandelten Patienten verbesserten ihren Visus im Schnitt um 0.006 auf der Dezimalskala, bei nicht vorbehandelten Patienten fand eine durchschnittliche Verschlechterung um 0.01 auf der Dezimalskala statt. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant.

In dieser Studie konnte somit kein Zusammenhang zwischen einer bereits stattgefundenen Therapie und dem Effekt der Aufsättigung bezüglich des Visus hergestellt werden. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied der Visusänderung zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten ( $p = 0.177$ ).





**Abb.26:** Mittlere Visusänderung bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten. Kein statistisch signifikanter Unterschied bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten in Bezug auf die Änderung des Visus ( $p = 0.177$ ). Keine der beiden Gruppen profitierte mehr als die andere von der Aufsättigungstherapie hinsichtlich einer Verbesserung des Visus.

	Vorbehandlung	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung
		Gültig	Fehlend			
Visusänderung (dezimal)	Nein	144	0	-0,013	,00	,17
	Ja	81	0	0,0059	,00	,13

Min.	Max.	Perzentile	
		25	75
-,50	,80	-,10	,10
-,59	,30	-,05	,10

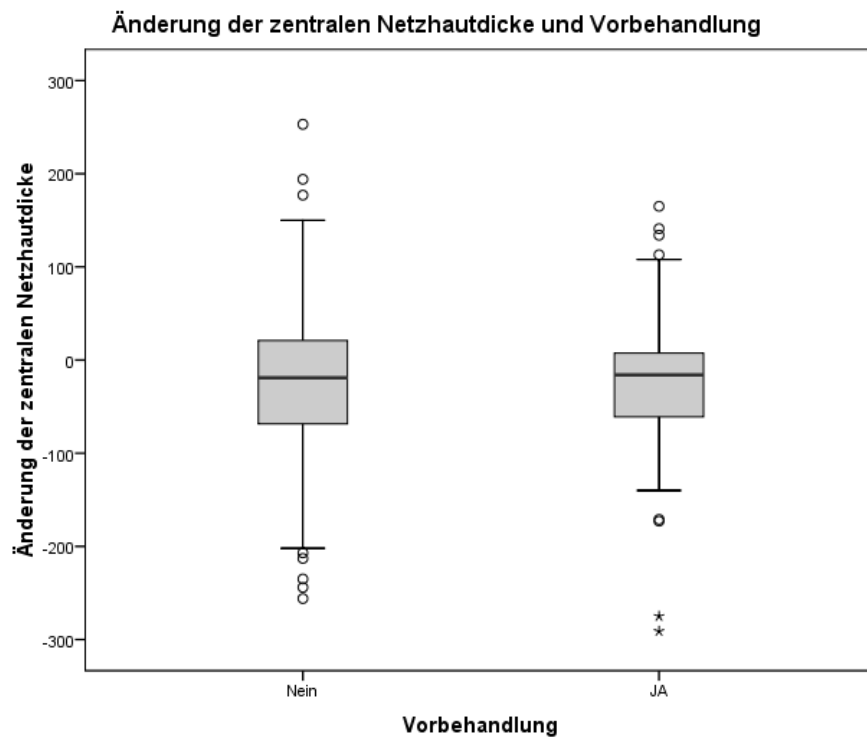
**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Visusänderung (dez.)
Mann-Whitney-U	5206,500
Wilcoxon-W	15646,500
Z	-1,351
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,177

a. Gruppenvariable: Vorbehandlung

#### 4.6.2. Zentrale Netzhautdicke

Nicht vorbehandelte Patienten verringerten ihre zentrale Netzhautdicke im Mittel um 22,0  $\mu\text{m}$ , bereits behandelte Patienten im Durchschnitt um 25,8  $\mu\text{m}$  (s. dazu Abbildung 27). Es konnte aber kein signifikanter Unterschied in der Abnahme der zentralen Netzhautdicke zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden ( $p = 0.955$ ).



**Abb.27:** Absolute Änderung der Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ ) dargestellt in Abhängigkeit der Vorbehandlung. Kein signifikanter Unterschied zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten ( $p = 0.955$ ).

#### Statistiken

	Vorbehandlung	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung
		Gültig	Fehlend			
Änderung zentrale Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ )	Nein	144	0	-22,0	-19,0	122,8
	Ja	80	1	-25,8	-16,0	76,9

Minimum	Maximum	Perzentile	
		25	75
-256,0	1021,0	-68,8	21,0
-291,0	165,0	-61,5	7,8

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Änderung der zentralen Netzhautdicke
Mann-Whitney-U	5734,000
Wilcoxon-W	16174,000
Z	-0,056
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,955

a. Gruppenvariable: Vorbehandlung

**4.6.3. Läsionsgröße in der Fluoreszenzangiographie**

Die Änderung der Läsionsgröße ergab bei den nicht vorbehandelten Patienten eine mittlere Zunahme des größten Durchmessers der Läsion um 0.045 mm und bei den bereits vorbehandelten Patienten eine mittlere Zunahme der Läsion um 0.032 mm. Die Unterschiede in der Änderung der Läsionsgröße bei den beiden Gruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant ( $p= 0.835$ ).

**Statistiken**

		N		Mittelwert	Median	Standardabweichung
		Gültig	Fehlend			
Änderung der Läsionsgröße (mm)	Vorbehandlung Nein	144	0	0,046	-,03	,69
	Ja	81	0	0,032	-,03	,50

Min.	Max.	Perzentile	
		25	75
-2,55	3,44	-,25	,25
-1,08	1,54	-,21	,19

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Änderung der Läsionsgröße (mm)
Mann-Whitney-U	5734,500
Wilcoxon-W	16174,500
Z	-,208
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,835

a. Gruppenvariable: Vorbehandlung

#### 4.7. Subgruppenanalyse anhand des Ausgangsvisus

Für diese Subgruppenanalyse wurden die Patienten anhand ihres Ausgangsvisus in drei Gruppen eingeteilt.

Die erste Gruppe bildeten diejenigen Patienten, deren Visus zum Ausgangszeitpunkt kleiner als 0.25 auf der Dezimalskala war, die mittlere Gruppe bestand aus Patienten deren Ausgangsvisus mindestens 0.25 aber schlechter als 0.5 war.

Der dritten Gruppe wurden Patienten mit einem Ausgangsvisus von mindestens 0.5 zugeordnet.

Zwischen den drei Gruppen gab es signifikante Unterschiede in der Visusänderung, die Patienten mit einem Ausgangsvisus von mindestens 0.5 erzielten schlechtere Ergebnisse als Patienten mit einem Ausgangsvisus schlechter als 0.25 (s. Abbildung 28).

Der Unterschied in der Visusänderung zwischen diesen beiden Gruppen war hoch signifikant ( $p < 0.001$ ).

In der Änderung der Läsionsgröße und der zentralen Netzhautdicke ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen.

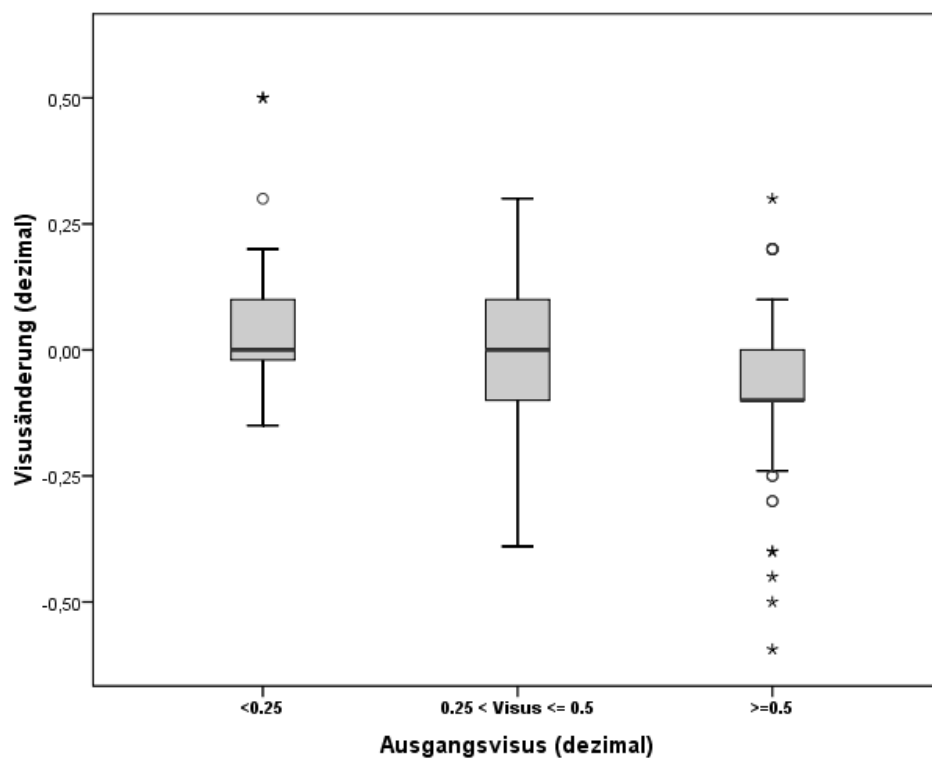


Abb.28: Während der Aufsättigung stattgefundene Visusänderung in den 3 Subgruppen.

### Ranks

	Ausgangsvisus	Anzahl n	Mittlere Ränge
Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm)	< 0.25	108	109,34
	0.25 ≤ Visus < 0.5	55	122,15
	≥ 0.5	61	109,39
	Total	224	
Änderung der Läsionsgröße (mm)	< 0.25	109	122,26
	0.25 ≤ Visus < 0.5	55	102,15
	≥ 0.5	61	106,23
	Total	225	
Änderung des Visus (dezimal)	< 0.25	109	128,22
	0.25 ≤ Visus < 0.5	55	107,16
	≥ 0.5	61	91,07
	Total	225	

### Test für Statistik<sup>a,b</sup>

	Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm)	Änderung der Läsionsgröße (mm)	Änderung des Visus (dezimal)
Chi-Quadrat	1,615	4,394	13,659
df	2	2	2
Asymptotische Signifikanz	,446	,111	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Gruppenvariable: Ausgangsvisus

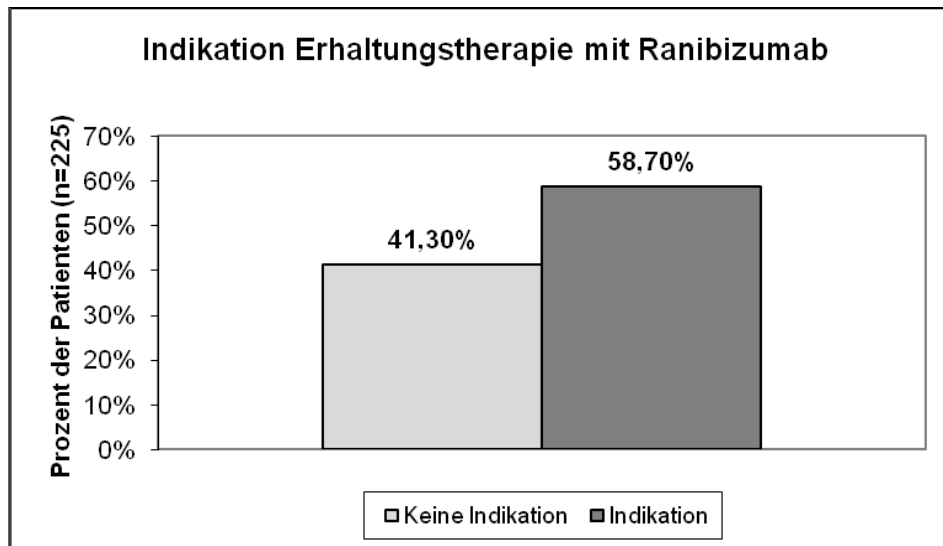
## 4.8. Erfolg der Aufsättigung im klinischen Alltag

Nach der abschließenden Untersuchung wurde über eine Fortführung der Therapie mit Ranibizumab in Form der Erhaltungstherapie entschieden.

Für die Indikationsstellung entscheidend war zu diesem Zeitpunkt der klinische und morphologische Zustand des betroffenen Auges.

Bei 93 (41.3 %) der Patienten bestand nach Abschluss der Aufsättigung keine Indikation für eine Erhaltungstherapie, 132 (58.7 %) der Patienten boten klinisch und/oder morphologisch eine Indikation für die Fortführung der Therapie mit Ranibizumab. In der Abbildung 29 ist dies veranschaulicht.

Es wurde bei signifikant mehr Patienten die Indikation zur Erhaltung gestellt als nicht gestellt ( $p < 0.05$ ).



**Abb.29:** Indikationsstellung für Erhaltungstherapie.

41,3 % der Patienten benötigen direkt nach der Aufsättigung keine weitere Therapie mit Ranibizumab.

In 58,7 % der Fälle wird die Indikation für eine Erhaltungstherapie mit Ranibizumab gestellt.

Nach Abschluss der Aufsättigung ist der Anteil der Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Ranibizumab benötigen signifikant höher ( $p < 0,05$ ).

**Indikationsstellung Erhaltung**

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Nein	93	41,3
	Ja	132	58,7
	Total	225	100,0

**Test auf Binomialverteilung**

		Kategorie	N	Beobachtete Prozenze	Test Proportionen	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Indikationsstellung Erhaltung	Gruppe 1	Ja	132	,59	,50	,011 <sup>a</sup>
	Gruppe 2	Nein	93	,41		
	Total		225	1,00		

## 5. Diskussion

### 5.1. Klinische Parameter

#### 5.1.1. Visus

Die Aufsättigung mit Ranibizumab hatte in dieser Studie einen stabilisierenden Effekt auf den Visus, konnte jedoch keine signifikante Verbesserung des Visus erreichen. Eine Stabilisierung des Visus kann bei dieser Erkrankung und ihrem natürlichen Verlauf jedoch durchaus als Therapieerfolg gewertet werden.

Die mittlere Visusänderung (-0.01) bei den Patienten dieser Studie war deutlich geringer als in den bisher zur Therapie der exsudativen AMD veröffentlichten Phase 3 Studien [21, 37, 69, 72].

In diesen Studien konnte der Visus der Patienten im Schnitt um 0.1 auf der Dezimalskala verbessert werden. Es muss beachtet werden, dass es sich bei den Daten der ANCHOR- und MARINA-Studien in der Regel um Daten handelt, welche nach einer 12-monatigen Therapie bzw. fixen Studienschemata erhoben wurden. Dabei wurden die Patienten nach der erfolgten Aufsättigung entweder mit monatlichen oder dreimonatlichen Injektionen von Ranibizumab behandelt oder erhielten zumindest monatliche Kontrolluntersuchungen und gegebenenfalls Nachinjektionen. Die Daten dieser Studie sind insofern von großem Interesse, weil sie in einem Zeitraum von einem Monat nach Abschluss der Aufsättigung mit Ranibizumab, also nach nur drei intravitrealen Injektionen erhoben wurden. Zudem handelt es sich bei dieser Studie um eine retrospektive und nicht, wie es bei oben genannten Studien der Fall ist, um eine prospektive Studie.

Wenn man die Studienpopulationen vergleicht, so weisen die Verteilungen in Bezug auf Alter, Geschlecht [21, 37, 69, 72] und Diagnose [72] nur geringe Abweichungen auf. Der Anteil der vorbehandelten Patienten unterscheidet sich zwar deutlich, jedoch konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten bezüglich des Visus festgestellt werden.

Ein bedeutender Unterschied hinsichtlich der Einschlusskriterien bei den bezüglich der Therapie vergleichbaren Studien sollte berücksichtigt werden [11, 21, 37, 69, 72].

Bei jeder dieser Studien war ein Ausgangsvisus von höchstens 20/40 (Snellen, entspricht 0.5 auf der Dezimalskala) erforderlich, um in die Studie eingeschlossen zu werden. In dieser Studie war der Ausgangsvisus bis zu einem Maximalwert von 0.8 (20/25 auf der Snellen Skala) zulässig.

Demnach unterschied sich die Population dieser Studie bezüglich des mittleren Ausgangsvisus deutlich von den anderen Studien (0.3 in dieser Studie vs. 0.2-0.25 bei den oben genannten Studien).

27.1% der Patienten hatten einen Ausgangsvisus  $\geq 0.5$  und wären demnach nicht in die oben genannten Studien eingeschlossen worden.

Diese Patienten schnitten beim Visus signifikant schlechter ab, als die Patienten mit einem niedrigeren Ausgangsvisus (s. dazu auch Subgruppenanalyse anhand des Ausgangsvisus).

In einer Subgruppenanalyse der MARINA Studie wurde der Zusammenhang zwischen Ausgangsvisus und Visusänderung belegt. Patienten mit einem schlechteren

Ausgangsvisus verbessern ihren Visus signifikant häufiger und um einen größeren Wert, als Patienten mit einem höheren Ausgangsvisus. Somit könnte der in dieser Studie bessere Ausgangsvisus und der große Anteil an Patienten mit einem Ausgangsvisus  $\geq 0.5$  eine der Ursachen für das schlechtere Abschneiden bezüglich der Visusänderung sein.

Die Subgruppenanalyse der MARINA Studie ergab zudem einen Zusammenhang zwischen Visusänderung und der Größe der Läsion zum Ausgangszeitpunkt. Und zwar in der Hinsicht, dass Patienten mit einer kleineren Läsion häufiger eine Visusverbesserung erfahren.

Dieser Zusammenhang bestätigte sich in dieser Studie nicht und kann somit auch nicht als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse herangezogen werden. Die Patienten in dieser Studie hatten im Durchschnitt eine etwas kleinere Läsionsgröße, als die Patienten der MARINA Studie.

Zudem handelt es sich beim Ausgangsvisus in dieser Studie um den Visus, der bei Indikationsstellung zur Aufsättigungsbehandlung mit Ranibizumab erhoben wurde. Der Abstand zwischen Indikationsstellung und erster Injektion war variabel, es konnte somit in diesem Zeitraum zu einer weiteren Visusverschlechterung kommen, welche jedoch aus logistischen Gründen nicht dokumentiert werden konnte. Es ist dadurch möglich, dass die Werte des Ausgangsvisus zu hoch sind und dem eigentlichen Visus zu Behandlungsbeginn nicht entsprechen, da die Indikation zur Aufsättigungsbehandlung nur bei Patienten mit akuter Verschlechterung -des Visus, in der FLA oder OCT- gestellt wird. Dadurch würde die Visusänderung negativ beeinflusst und könnte demnach eine plausible Erklärung für das schlechtere Abschneiden dieser Studie sein, da bei den oben genannten Studien der Ausgangsvisus dem Visus, der direkt vor der ersten Injektion erhoben wurde, entspricht.

Da es sich bei den oben genannten Studien um Phase 3 Studien handelt, müssen die Daten, die in dieser Studie im klinischen Alltag erhoben wurden in jedem Fall mit anderen, ebenfalls im klinischen Alltag erhobenen Daten verglichen werden um die unterschiedlichen Rahmenbedingungen als Ursache für das schlechtere Abschneiden zu belegen oder zu widerlegen.

In einer klinischen, retrospektiven Studie [15] wurde ebenfalls der klinische Effekt der Behandlung mit Ranibizumab in der Therapie der exsudativen AMD untersucht. Allerdings wurden die Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr beobachtet und erhielten gegebenenfalls weitere intravitreale Injektionen mit Ranibizumab nach Abschluss der Aufsättigung.

Cohen et al. [15] beobachteten, entsprechend den Ergebnissen dieser Studie, eine Stabilisierung des Visus und keine signifikante Verbesserung, obwohl die Patienten einen schlechteren Ausgangsvisus vorwiesen und die Population sich nicht deutlich von den Populationen der großen Studien unterschied.

Eine weitere klinische, jedoch prospektiv angelegte Studie von Kang et al. zeigte ebenfalls, dass im klinischen Alltag eher eine Stabilisierung als eine Verbesserung des Visus erreicht werden kann [38].

Dadurch wird die These unterstützt, dass im klinischen Alltag die Ergebnisse der großen Phase 3 Studien schlechter reproduzierbar sind.

Die Überwachung der Patienten folgt im klinischen Alltag natürlich einem etwas weniger strengen Rhythmus, Termine werden auf Grund von Wochenenden und Feiertagen um einige Tage verschoben, dadurch ist es möglich, dass die Abstände



zwischen den einzelnen Injektionen unter Umständen mehr als einen Monat betragen oder der Abstand zwischen letzter Injektion und abschließender Kontrolluntersuchung mehr als einen Monat beträgt.

Eine große Rolle müssen jedoch die Charakteristika der behandelten Patienten spielen. Im klinischen Alltag werden zu behandelnde Patienten nicht bezüglich der im Vorfeld festgelegten Einschlusskriterien ausgewählt und entsprechen somit nicht unbedingt dem Profil des optimal auf die Aufsättigungsbehandlung ansprechenden Patienten. Sie entsprechen dafür aber umso mehr dem durchschnittlichen Patienten, der sich in einer augenärztlichen Makulasprechstunde vorstellt.

All diese Faktoren zu untersuchen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, es besteht daher ein Forschungsbedarf diese Problematik zu ergründen und dadurch Strategien zu entwickeln um dies zu minimieren, um in der Folge mehr Patienten zu einer Verbesserung des Visus zu verhelfen, als diesen nur zu stabilisieren.

### **5.1.2. Subjektiver Visuseindruck des Patienten**

Mit der Aufsättigung durch Ranibizumab konnte in dieser Studie eine signifikante Verbesserung des subjektiven Visuseindrucks des Patienten erreicht werden. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass nicht von allen Patienten eine Einschätzung zu ihrem subjektiven Visus vorlag. Es könnte daher möglich sein, dass der Anteil an Patienten mit einem besseren subjektiven Visuseindruck überproportional hoch war und somit zu einer Verfälschung in Richtung eines positiven Ergebnisses geführt hat. Zudem ist die Einschätzung des subjektiven Visuseindrucks vom Patienten, seinem Temperament, seinen Erwartungen, seinen Definitionen und seinem Empfinden einer Visusänderung abhängig.

Da es in dieser Studie keine Kontrollgruppe gibt, stellt sich hier zudem die Frage, ob diese Verbesserung ebenfalls durch eine Scheininjektion hätte erzielt werden können. Eine Subgruppenanalyse der MARINA Studie [14] hat sich mit eben dieser Frage befasst und einen Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Einschätzung des Therapieerfolgs durch den Patienten ausgewertet. Unter anderem sollten die Patienten eine Einschätzung ihres allgemeinen Visus abgeben.

Die Patienten der Kontrollgruppe schnitten signifikant schlechter ab, als die mit Ranibizumab behandelten Patienten.

Dies kann zu dem Schluss führen, dass sich auch in dieser Studie der subjektive Visus auf Grund der Aufsättigung mit Ranibizumab verbessert hat.

## **5.2. Morphologischer Parameter**

### **5.2.1. Zentrale Netzhautdicke**

Während der Aufsättigung verringerte sich die zentrale Netzhautdicke signifikant, es kann somit von einem positiven Effekt der Aufsättigung mit Ranibizumab auf die Reduktion der zentralen Netzhautdicke ausgegangen werden.

Die klinischen Studien MARINA, PrONTO, PIER, Kang et al. und Rothenbuehler et al., welche sich unter anderem mit dem Effekt von Ranibizumab auf die zentrale Netzhautdicke beschäftigten, untermauern diesen positiven Effekt der Therapie mit

Ranibizumab auf die zentrale Netzhautdicke, jedoch wurden in diesen prospektiven Studien stärkere Reduktionen erreicht [9, 21, 38, 69, 74].

Beim Vergleich der genannten Studien mit dieser Studie, ergaben sich bezüglich der Ausgangswerte der zentralen Netzhautdicke und der Häufigkeiten der Diagnosen Unterschiede.

In 3 der 5 [21, 38, 74] Studien war die zentrale Netzhautdicke zum Ausgangszeitpunkt wesentlich höher (Zentrale Netzhautdicke Baseline: 277.0 µm, nach Abschluss der Aufsättigung 254.0 µm)

Der PIER und MARINA Studien [9, 69] lassen sich keine Daten zum Ausgangswert der zentralen Netzhautdicke entnehmen. Keine dieser 5 Studien untersuchte, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert der zentralen Netzhautdicke und der Änderung der zentralen Netzhautdicke besteht. Bei den Patienten dieser Studie zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert und der Änderung der zentralen Netzhautdicke, Patienten mit hohen Ausgangswerten verringerten häufiger ihre zentralen Netzhautdicke als Patienten mit niedrigeren Ausgangswerten.

Damit ließe sich das schlechtere Abschneiden der Patienten dieser Studie durchaus plausibel erklären. Zumal in dieser Studie neben der signifikanten absoluten Reduktion der zentralen Netzhautdicke auch eine signifikante prozentuale Reduktion erreicht werden konnte.

Die Vergleichsstudien geben nur die absolute Reduktion der zentralen Netzhautdicke an, jedoch nicht die dazugehörigen prozentualen Änderungen, somit ist der Vergleich zwischen den Studien in Anbetracht der deutlichen Unterschiede der Ausgangswerte problematisch.

Analog zum Visus wurde auch der Ausgangswert der zentralen Netzhautdicke zum Zeitpunkt der Indikationsstellung erhoben und nicht unmittelbar vor der ersten Injektion. Es kann also zu einer weiteren Zunahme der zentralen Netzhautdicke in dem Zeitraum zwischen Indikationsstellung und erster Injektion gekommen sein, die nicht erfasst und damit nicht berücksichtigt werden konnte.

Die PrONTO Studie, sowie Rothenbuehler et al. haben ebenfalls die Häufigkeit des Auftretens intraretinaler Flüssigkeit untersucht, welche in dieser Studie mit einer signifikant höheren Reduktion verbunden war. In der PrONTO Studie war der Anteil an Patienten mit intraretinaler Flüssigkeit 30% höher [21], bei Rothenbuehler et al hatte jedoch derselbe Anteil an Patienten intraretinale Flüssigkeit [74], wobei sich die Ergebnisse zwischen den beiden Studien kaum unterscheiden. Der Anteil an Patienten mit intraretinaler Flüssigkeit kann somit nicht als Erklärung für die geringere absolute Änderung der zentralen Netzhautdicke in dieser Studie dienen.

Wie im ersten Abschnitt bereits angedeutet, unterscheidet sich diese Studie von 4 der 5 Vergleichsstudien [21, 38, 69, 74] hinsichtlich der Häufigkeiten der Diagnosen, also der Art der choroidalen Neovaskularisationen. In dieser Studie haben 94.2 % der Patienten okkulte choroidale Neovaskularisationen, in den 4 Vergleichsstudien hingegen beträgt dieser Anteil zwischen 25 und 65 % und ist somit deutlich kleiner. Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen der Art der choroidalen Neovaskularisation und der Reduktion der zentralen Netzhautdicke besteht. Kang et al. prüften in einer Subgruppenanalyse ob dieser Zusammenhang besteht, konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Reduktion der zentralen Netzhautdicke zwischen den einzelnen Diagnosen nachweisen. Die MARINA Studie [72] weist eine nahezu identische Verteilung der Diagnosen auf, es konnten auch in dieser Studie bessere Ergebnisse erzielt werden, was gegen die oben aufgestellte These spricht. In dieser Studie ist eine solche Subgruppenanalyse nicht sinnvoll, da der Anteil an Patienten mit minimal klassischer und klassischer choroidaler Neovaskularisationen

eine zu kleine Stichprobengröße darstellt um eine aussagekräftige statistische Auswertung zu erhalten.

Der Anteil an Patienten mit klassischer oder minimal klassischer CNV ist in dieser Studie so gering, weil im Untersuchungszeitraum Patienten mit diesen Diagnosen vorwiegend mit der Kombinationstherapie aus PDT und Ranibizumab behandelt wurden.

Es sollte bei den zum Vergleich herangezogenen Studien stets beachtet werden, dass es sich hierbei ausschließlich um prospektive Studien handelt, während deren Verlauf Patienten aus multiplen Gründen ausgeschlossen wurden. Eine vergleichbare Studie, die retrospektiv die Reduktion der zentralen Netzhautdicke durch die Aufsättigungsbehandlung mit Ranibizumab untersucht, gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht.

Es stellt sich nun wieder die Frage, ob das schlechtere Abschneiden dieser Studie bezüglich der absoluten Änderung der zentralen Netzhautdicke auf die klinische Routine zurückzuführen ist und welche Aspekte der klinischen Routine einen Einfluss auf die Reduktion der zentralen Netzhautdicke im Rahmen der Aufsättigungsbehandlung mit Ranibizumab hatten.

Bezüglich der Identifizierung und dadurch möglichen Beseitigung dieser Aspekte besteht ein Forschungsbedarf um die in der klinischen Routine erzielten Ergebnisse verbessern zu können.

### **5.2.2. PED**

In dieser Studie konnte durch die Aufsättigungsbehandlung mit Ranibizumab keine signifikante Abnahme an nachweisbaren PEDs erzielt werden. Die Aufsättigung hatte vielmehr keinen Effekt, der Anteil an Patienten mit PED veränderte sich nicht.

In der PrONTO Studie wurde ebenfalls das Vorkommen von PED in der OCT vor Beginn der Therapie und einen Monat nach Abschluss der Aufsättigung erfasst.

Es konnte eine Reduktion des Anteils der Patienten von 75.2 auf 57.5 % nachgewiesen werden, jedoch ohne Angaben zur Signifikanz dieses Unterschiedes [21].

Als mögliche Ursachen für diese unterschiedlichen Ergebnisse muss die unterschiedliche Verteilung der Arten choroidaler Neovaskularisationen angeführt werden, da in der PrONTO Studie lediglich 25 % der Neovaskularisationen okkult waren, wohingegen sich der Anteil in dieser Studie auf 94.2 % beläuft.

Es stellt sich somit die Frage, ob eine PED, die im Rahmen einer okkulten CNV entsteht, schlechter auf Ranibizumab anspricht, als eine PED, die im Zusammenhang mit einer klassischen oder minimal klassischen CNV entstanden ist.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein.

Im vorherigen Abschnitt wurde auf das eventuelle Bestehen eines Zusammenhangs zwischen einem hohen Ausgangswert der zentralen Netzhautdicke und deren Reduktion hingewiesen. Da dieser Unterschied zwischen der PrONTO Studie und dieser Studie besteht, muss die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Ausgangswert der zentralen Netzhautdicke und Verschwinden einer PED gestellt werden.

Bei der Erfassung einer PED handelt es sich in beiden Studien um eine qualitative Auswertung, die Entscheidung über das Vorhandensein einer PED und besonders bei sehr kleinen PEDs liegt somit im Ermessen der auswertenden Person und hängt stark von ihren oder seinen Erfahrungen in der Befundung optischer Kohärenztomographien

ab. Zudem gibt es qualitative Unterschiede beim Vergleich des Stratus™ III OCT (Zeiss Meditec AG) mit dem Spectralis® HRA+OCT (Heidelberg Engineering). Hinzu kommt, dass der Vergleich zwischen einer prospektiven [21] und einer retrospektiven Studie gezogen wird und diese Tatsache, wie schon in den vorherigen Abschnitten beschrieben, bei der Bewertung berücksichtigt werden sollte.

### **5.2.3. Intraretinale Flüssigkeit**

Im Nachweis intraretinaler Flüssigkeit beobachteten wir einen leichten, nicht signifikanten Rückgang im Rahmen der Aufsättigung.

Die Aufsättigungsbehandlung mit Ranibizumab hatte keinen signifikant reduzierenden Effekt auf die intraretinale Flüssigkeit, konnte also nicht zur vollständigen Resorption vorhandener intraretinaler Flüssigkeit führen.

Da es sich hierbei um eine qualitative Erfassung handelt, könnte ein reduzierender, jedoch nicht bis zum kompletten Verschwinden führender Effekt durchaus möglich sein. Wofür die Tatsache spricht, dass sich bei Patienten mit intraretinaler Flüssigkeit die zentrale Netzhautdicke um durchschnittlich 39.58 µm verringerte, wohingegen sie bei Patienten ohne intraretinale Flüssigkeit durchschnittlich um 5.35 µm zunahm.

In Bezug auf das Verschwinden intraretinaler Flüssigkeit durch die Aufsättigungsbehandlung mit Ranibizumab sind die Unterschiede der Ergebnisse dieser Studie und der PrONTO Studie noch eklatanter. In dieser Studie konnte der Anteil um 2 % verringert werden, in der PrONTO Studie gelang eine Verringerung um 75 %.

Rothenbuehler et al. [74] untersuchten in ihrer prospektiven Studie ebenfalls den Effekt von Ranibizumab auf intraretinale Flüssigkeit, allerdings erst nach 12 Monaten. Doch auch hier gelang eine signifikante Verminderung des Anteils an Patienten mit intraretinaler Flüssigkeit von 59 auf 9 %.

Als Ursachen für diese Unterschiede können die im vorherigen Abschnitt bereits aufgezeigten Aspekte in Betracht kommen, da sich die Populationen der Studie von Rothenbuehler et al und der PrONTO Studie gleichen, lediglich okkulte choroidale Neovaskularisationen waren bei Rothenbuehler et al. mit 60 % häufiger, aber noch immer deutlich seltener als in dieser Studie vertreten.

Diese Aspekte wurden im vorherigen Abschnitt bereits ausführlich dargelegt.

### **5.2.4. Subretinale Flüssigkeit**

Die Aufsättigungsbehandlung mit Ranibizumab bewirkte einen signifikanten Rückgang der subretinalen Flüssigkeit. Der Anteil an Patienten konnte von 75 % auf 68.6 % reduziert werden, somit hatte die Aufsättigung einen positiven morphologischen Effekt bezüglich subretinaler Flüssigkeit.

In den Vergleichsstudien konnte mit der Aufsättigung [21] oder der Aufsättigung gefolgt von einer individuellen Erhaltung über 12 Monate [74] ebenfalls ein signifikantes Verschwinden subretinaler Flüssigkeit nachgewiesen werden. Allerdings konnte dies bei einem viel größeren Anteil an Patienten erreicht werden.

Es stellt sich demnach die Frage, aus welchen Gründen die Effekte von Ranibizumab auf subretinale Flüssigkeit in den beiden Vergleichsstudien stärker ausgeprägt waren.

Angeführt werden können alle Aspekte, welche in den oberen Abschnitten als mögliche

Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf vorhandene PEDs und intraretinale Flüssigkeit dargelegt wurden, da diese ebenso den Effekt der Aufsättigung auf subretinale Flüssigkeit beeinflussen könnten.

### **5.2.5. Läsionsgröße**

Die Läsionsgröße blieb während der Aufsättigungsbehandlung stabil, es ergab sich keine signifikante Änderung der Läsionsgröße. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass ein positiver Zusammenhang zwischen der Aufsättigung und der Stabilisierung der Läsionsgröße besteht.

In der ANCHOR und der PIER Studie wurde jeweils eine Zunahme der Läsionsgröße nachgewiesen [21, 37], die MARINA Studie konnte, wie diese Studie auch, eine Stabilisierung der Läsionsgröße nachweisen [36].

Ein Zusammenhang der Abnahme der Läsionsgröße mit der Ausgangsgröße der Läsion erscheint nicht sehr wahrscheinlich, da die mittlere Läsionsgröße der Patienten dieser Studie zwischen den Werten der Vergleichsstudien liegt.

Lediglich die Tatsache, dass sowohl in der MARINA als auch in dieser Studie der Anteil an Patienten mit okkulten Neovaskularisationen deutlich höher ist, als den beiden anderen Studien lässt die Vermutung über einen Zusammenhang zwischen Art der Neovaskularisation und einem besseren Ansprechen auf die Therapie mit Ranibizumab bezüglich der Läsionsgröße zu.

### **5.2.6. Exsudationsverhalten**

Das Exsudationsverhalten konnte mit der Aufsättigungsbehandlung effektiv stabilisiert werden, eine signifikante Verbesserung ließ sich nicht nachweisen ( $p = 0.055$ ).

Die Einschätzung des Exsudationsverhaltens nach der Aufsättigung verglichen mit vor der Aufsättigung stellt eine qualitative Auswertung dar, es wurde nur die Veränderung im Exsudationsverhalten, also der Leckage, bewertet, nicht aber ihre Größe ausgemessen.

Bei MARINA, ANCHOR und PIER wurde eine quantitative Erfassung der Leckage durchgeführt und eine deutliche Verkleinerung des Leckage-Areals nachgewiesen.

Die Tatsache, dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine qualitative Datenerhebung handelt, macht den Vergleich der Ergebnisse daher nicht möglich.

## **5.3. Korrelation morphologischer Effekte und Visusänderung**

Es konnte keine Korrelation zwischen Visusänderung und morphologischen Effekten nachgewiesen werden. Die Visusänderung hing in dieser Studie nicht mit der Abnahme der zentralen Netzhautdicke, der Läsionsgröße oder der Änderung des Exsudationsverhaltens zusammen.

Lediglich die PrONTO Studie prüfte, ob eine Korrelation zwischen Visusänderung und Abnahme bzw. Zunahme der zentralen Netzhautdicke besteht, konnte dies aber zum vergleichbaren Zeitpunkt nicht nachweisen. Erst zum Zeitpunkt 3 Monate nach Abschluss der Aufsättigung konnte der Nachweis für eine signifikante Korrelation

zwischen Visusverbesserung und Abnahme der zentralen Netzhautdicke erbracht werden.

Somit scheint der zunächst angenommene starke Zusammenhang zwischen klinischem und morphologischem Effekt sich nicht zu bestätigen. Der klinische Effekt hängt eventuell nicht nur von der Entwicklung eines einzelnen morphologischen Parameters ab, sondern ist vielmehr Ergebnis des Zusammenspiels vieler Änderungen.

Es gilt jedoch in Zukunft herauszufinden, welche den größten Effekt auf den Visus ausüben.

#### **5.4. Subgruppenanalyse anhand des Exsudationsverhaltens**

Bei der Subgruppenanalyse anhand des Exsudationsverhaltens konnte kein signifikanter Unterschied der Visusänderung nachgewiesen werden, dies entspricht den im vorherigen Abschnitt diskutierten Ergebnissen, wonach keine Korrelation zwischen klinischen und morphologischen Effekten nachgewiesen werden konnte.

Jedoch zeigten sich in der Abnahme der zentralen Netzhautdicke und der Läsionsgröße deutliche, signifikante Unterschiede zwischen den 3 Gruppen.

Eine Besserung des Exsudationsverhaltens ging häufiger mit einer Abnahme der zentralen Netzhautdicke und der Läsionsgröße einher.

Dies belegt das enge Zusammenspiel der morphologischen Effekte: spricht die Aufsättigung gut auf die Exsudation der Läsion an, so kann eine Abnahme der Läsionsgröße und der zentralen Netzhautdicke erwartet werden.

#### **5.5. Subgruppenanalyse anhand des Ausgangsbefundes in der OCT**

##### **5.5.1. PED**

Patienten mit und Patienten ohne PED im Ausgangsbefund der OCT sprachen hinsichtlich Visusänderung und Abnahme der zentralen Netzhautdicke ähnlich auf die Aufsättigungsbehandlung an.

Keine der beiden Gruppen profitierte mehr von der Therapie, somit kann eine zu Therapiebeginn vorhandene PED weder als prognostisch günstiger, noch als ungünstiger Faktor gewertet werden.

##### **5.5.2. Intraretinale Flüssigkeit**

Bezüglich der Visusänderung gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Patienten mit und ohne intraretinale Flüssigkeit zum Ausgangszeitpunkt profitierten gleichermaßen von der Aufsättigungsbehandlung.

Hinsichtlich der zentralen Netzhautdicke jedoch, gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Intraretinale Flüssigkeit schien in dieser Studie besonders gut auf die Aufsättigungsbehandlung mit Ranibizumab anzusprechen. Da es auch bei der prozentualen Abnahme der Netzhautdicke signifikante Unterschiede gibt, kann der Einwand, dass die Patientengruppe mit intraretinaler Flüssigkeit eventuell zum

Ausgangszeitpunkt viel höhere Werte der zentralen Netzhautdicke besitzt und aus diesem Grund auch eine größere Abnahme zu verzeichnen hat, nicht gelten. Es kann somit die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Ranibizumab in der Aufsättigung besonders gut intraretinale Flüssigkeit vermindert und das Vorhandensein intraretinaler Flüssigkeit als prognostisch günstiger Faktor für die Abnahme der zentralen Netzhautdicke gewertet werden kann.

### **5.5.3. Subretinale Flüssigkeit**

Visusänderung und Abnahme der zentralen Netzhautdicke waren bei Patienten mit und ohne subretinale Flüssigkeit im Ausgangsbefund der OCT nicht signifikant unterschiedlich.

Demnach kann, entsprechend der PED, die subretinale Flüssigkeit, nach den Ergebnissen dieser Studie, nicht als prognostischer Faktor weder für Visusänderung noch für die Änderung der zentralen Netzhautdicke herangezogen werden kann.

### **5.6. Subgruppenanalyse anhand der Vorbehandlung**

Ob ein Patient zu Beginn der Aufsättigungsbehandlung wegen seiner exsudativen AMD bereits vorbehandelt war oder nicht, hatte hier keinen signifikanten Einfluss auf den Effekt der Aufsättigung auf Visus, zentrale Netzhautdicke und Läsionsgröße.

Vorbehandelte und noch nicht behandelte Patienten profitieren demnach gleichermaßen von der Aufsättigungstherapie, was bei der großen Anzahl an Patienten, die in der Vergangenheit bereits wegen ihrer exsudativen AMD in Behandlung waren, von großer Bedeutung ist.

Die Vorbehandlung kann somit auch nicht als prognostischer Faktor für Visusänderung, Änderung der zentralen Netzhautdicke und Läsionsgröße angewandt werden.

### **5.7. Subgruppenanalyse anhand des Ausgangsvisus**

Auch in dieser Studie ergab sich, den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen entsprechend ein enger Zusammenhang zwischen dem Ausgangsvisus und der Änderung des Visus [9, 21, 37, 38, 69].

Patienten mit einem schlechteren Ausgangsvisus profitierten signifikant mehr von der Aufsättigungsbehandlung in Bezug auf die Verbesserung des Visus. Ein schlechter Ausgangsvisus ist somit ein für die Visusverbesserung prognostisch günstiger Faktor. Bei der Änderung der zentralen Netzhautdicke oder der Läsionsgröße gab es zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Der klinische Nutzen dieser Erkenntnis ist jedoch nur von theoretischer Bedeutung, da man Patienten mit einem höheren Ausgangsvisus bei akuter Verschlechterung oder Neuauftreten der exsudativen AMD ebenso schnell behandeln wird, als Patienten mit einem schlechteren Ausgangsvisus. Das Ziel wird bei solchen Patienten vielmehr die Stabilisierung des noch guten Visus sein.

## **5.8. Erfolg der Aufsättigung im klinischen Alltag**

Nach Abschluss der Aufsättigungsbehandlung war bei einem signifikant größeren Anteil die Indikation zur Erhaltungstherapie gegeben, als nicht gegeben.

Studien haben gezeigt, dass auch noch in der Erhaltungstherapie mit Ranibizumab Verbesserungen erzielt werden können [12, 72], wobei jedoch in den meisten Fällen eine Stabilisierung der in der Aufsättigungsbehandlung erzielten Effekte erfolgt.

Es konnte aber auch gezeigt werden, dass eine Vergrößerung des Abstandes zwischen den einzelnen Injektionen der Erhaltungstherapie eine Visusverschlechterung zur Folge hat [69].

Aus diesem Grund kann der Anteil an Patienten, die weiterbehandelt werden nicht als Parameter für den Erfolg der Aufsättigung gewertet werden. Die mit der Aufsättigungsbehandlung erreichte Stabilisierung der exsudativen AMD soll durch die Erhaltungstherapie erhalten bleiben.



## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser klinischen retrospektiven Studie, für die im Zeitraum von März 2007 bis März 2008 insgesamt 225 Patienten mit exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration eingeschlossen wurden, war es zu prüfen, in wie weit die in den Phase 3 Studien zur Therapie mit Ranibizumab erzielten Ergebnisse im klinischen Alltag reproduzierbar sind.

Außerdem wurden nach Korrelationen klinischer und morphologischer Effekte, sowie möglicher weiterer prognostischer Faktoren für das Ansprechen auf die Therapie mit Ranibizumab gesucht.

Eingeschlossen wurden insgesamt 225 Patienten, davon 8 mit einer klassischen CNV (3.6 %), 212 mit einer okkulten CNV (94.2 %) und 5 Patienten mit einer minimal klassischen CNV (2.2 %).

81 (36.0 %) der Patienten waren bereits vorbehandelt, wobei eine vorherige Therapiekarenz von mindestens 3 Monaten zu Beginn der Studie Einschlusskriterium war.

Das Durchschnittsalter lag bei 75.6 Jahren zum Ausgangszeitpunkt, der Ausgangsvisus bei 0.3.

Durch die Aufsättigungsbehandlung mit Ranibizumab, bestehend aus drei intravitrealen Injektionen im Abstand von einem Monat, konnten die Stabilisierung des Visus, eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke, die Stabilisierung der Läsionsgröße und des Exsudationsverhaltens und eine signifikante Abnahme subretinaler Flüssigkeit erreicht werden.

Zudem konnte der subjektive Visus der Patienten signifikant verbessert werden.

Korrelationen zwischen morphologischen und klinischen Effekten konnten zum untersuchten Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden.

Bei den zahlreichen Analysen von Subgruppen, die anhand von Vorbehandlung, Ausgangsbefunden in der OCT und Ausgangsvisus gebildet wurden, zeigte sich, dass vor allem intraretinale Flüssigkeit besonders gut auf die Aufsättigung anspricht, was sich in einer größeren Abnahme der zentralen Netzhautdicke äußerte.

Somit konnte die intraretinale Flüssigkeit als ein neuer prognostischer Faktor für die Änderung der zentralen Netzhautdicke gefunden werden.

Die durch die klinischen Phase 3 Studien geschaffenen hohen Erwartungen an die Therapie der exsudativen AMD mit Ranibizumab konnten im klinischen Alltag nicht reproduziert werden, dennoch sind die in dieser Studie erzielten Ergebnisse als Erfolg zu werten, da ein Voranschreiten der AMD und der mittlere Visusverlust aufgehalten werden konnten.

Die Patienten profitierten von dieser Aufsättigungsbehandlung, ihr subjektiver Visuseindruck stabilisierte oder verbesserte sich.

In der MARINA Studie konnten 33.8 % der Patienten ihren Visus verbessern, bei 60.8 % der Patienten konnte eine Stabilisierung erreicht werden und bei lediglich 5.4 % der Patienten wurde ein Visusverlust von 3 oder mehr Zeilen beobachtet.

In dieser Studie konnten 12.4 % der Patienten ihren Visus um 3 Zeilen oder mehr verbessern, bei 72.0 % konnte eine Stabilisierung erzielt werden und 15.6 % der Patienten verloren im Untersuchungszeitraum 3 Zeilen oder mehr.

Es ergeben sich jedoch Einschränkungen der Beurteilbarkeit bzw. Vergleichbarkeit u.a. durch:

- Unterschiedliche Studienpopulationen in Bezug auf Vorbehandlung, Zeitpunkt der Diagnosestellung hinsichtlich Therapiebeginn
- Unterschiedliche Ausgangswerte bezüglich Visus und zentraler Netzhautdicke
- Zeitpunkt der erhobenen Daten (MARINA nach 12 Monaten mit insgesamt 12 intravitrealen Injektionen von Ranibizumab, bei dieser Studie nach Abschluss der Aufsättigungstherapie mit 3 intravitrealen Injektionen von Ranibizumab)

Im klinischen Alltag ist die „Auswahl“ der Patienten in Form von Ein- und Ausschlusskriterien einer Studie nicht möglich –es werden diejenigen Patienten behandelt, bei welchen auf Grund einer exsudativen AMD die Indikation für eine Therapie mit Ranibizumab besteht.

Vom Zeitpunkt der Indikationsstellung bis zum Beginn der Behandlung vergehen mehrere Wochen. In dieser Zeit kann es zu einer Verschlechterung des Visus und der Morphologie kommen, die durch die Therapie nur noch partiell rückgängig gemacht werden kann.

Diese Studie zeigt welche Ergebnisse im klinischen Alltag realisierbar und realistisch sind. Sie trägt somit dazu bei die Erwartungen an eine Therapie mit Ranibizumab, sowohl von Seiten der Ärzte, als auch der Patienten auf einem realistischen und erreichbaren Niveau zu halten.

In Anbetracht des natürlichen Verlaufs der exsudativen AMD kann und sollte eine Stabilisierung der Sehschärfe und des subjektiven Visuseindrucks zum jetzigen Zeitpunkt als großer Erfolg gewertet werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. A.R.E.D.StudyResearchGroup, *Risk factors associated with age-related macular degeneration : A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3*. Ophthalmology, 2000. **107**: p. 2224-2232.
2. Ambati, J., Ambati, B., Yoo, S., Ianchulev, S., Adamis, A.P., *Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies*. Surv Ophthalmol, 2003. **48**: p. 257-298.
3. Antoszyk, A., Tuomi, L., Chung CY, Singh A, on behalf of the FOCUS Study Group, *Ranibizumab Combined with Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration ( FOCUS ) : Year 2 Results*. Am J Ophthalmol, 2008. **145**: p. 862-874.
4. Augustin, A., *Augenheilkunde*. 3. Auflage. 2007, Berlin Heidelberg New York: Springer.
5. Augustin, A., Scholl, S., Kirchof, J., *Treatment of neovascular age-related macular degeneration: Current therapies*. Clin Ophthalmol, 2009. **3**: p. 175-182.
6. Bernatchez, P., Rollin, S., Soker, S., Sirois, MG., *Relative effects of VEGF-A and VEGF-C on endothelial cell proliferation, migration and PAF synthesis: Role of neuropillin-1*. J Cell Biochem, 2002. **85**: p. 629-639.
7. Bird, A., *Age-related macular disease*. Br J Ophthalmol, 1996. **80**: p. 2-3.
8. Bornfeld, N., Pauleikhoff, D., Bartz-Schmidt, U., Bertram, B., Bresgen, M., Holz, F., Kampik, A., Kirchhof, B., Lemmen, K.D., Roider, J., *Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration Stand März 2009*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2009. **226**: p. 388-395.
9. Boyer, D., Antoszyk, NA., Awh, CC., Bhitsikul, RB., Shapiro, H., Acharya, NR. for the MARINA Study Group, *Subgroup Analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. Ophthalmology, 2007. **114**: p. 246-252.
10. Bressler, N., *Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness*. JAMA, 2004. **291**: p. 1900-1901.
11. Brown, D., Kaiser, PK., Michels, M., Soubrane, G., Heier, JS., Kim, RY., Sy, JP., Schneider, S. for the ANCHOR Study Group, *Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. N Engl J Med, 2006. **355**: p. 1432-1444.
12. Brown, D., Michels, M., Kaiser, PK., Heier, JS., Sy, JP., Ianchulev, T.; ANCHOR Study Group., *Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study*. Ophthalmology, 2009. **116**: p. 57-65.
13. CATT Research Group; Martin, D., Maquire, MG., Ying, GS., Grunwald, JF., Fine, SL., Jaffe, GJ., *Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med, 2011. **364**: p. 1897-1908.
14. Chang, T.S., Bressler, NM., Fine, JT., Dolan, CM., Ward, J., Klesert, TR., for the MARINA Study Group, *Improved Vision-Related Function After Ranibizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Results of a Randomized Clinical Trial*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**: p. 1460-1469.

15. Cohen, S., Dubois, L., Tadayoni, R., Fajnkuchen, F., Nghiem-Buffer, S., Delahaye-Mazza, C., Guiberteau, B., Quentel, G., *Results of One-Year's Treatment with Ranibizumab for Exudative Age-related Macular Degeneration in a Clinical Setting*. Am J Ophthalmol, 2009. **148**: p. 409-413.
16. Cohen, S.Y., Desmettre, Th., ed. *Dégénérescence maculaire liée à l'âge*. Vol. 1. 2003, Elsevier: Paris. 232.
17. D'Amico, D., *Results of the second year of Macugen for the treatment of neovascular AMD ( V.I.S.I.O.N.)*, in *American Society of Retinal Specialists Meeting*. 2005: Montreal, Canada.
18. Edwards, A., Ritter, R III., Abel, KJ., Manning, A., Panhuysen, C., Farrer, LA., *Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration*. Science, 2005. **308**: p. 421-424.
19. Eter, N., Bindewald, A., Roth, F., Holz, FG., *OCT bei altersabhängiger Makuladegeneration Befunde, Einsatz in der klinischen Routine, Beurteilung des Therapieverlaufs*. Ophthalmologe, 2004. **101**: p. 794–803.
20. Ferrara, N., *Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress*. Endocr Rev, 2004. **24**: p. 581-611.
21. Fung, A., Lalwani, G., Rosenfeld, PJ., Dubovy, S., Michels, S., Feuer, W., Puliafito, C., Davis, J., Flynn, JRH., Esquiabro, M. , *An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**: p. 566 –583.
22. Gass, J., *Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium 3 senile disciform macular degeneration*. Am J Ophthalmol, 1967. **63**: p. 617-644.
23. Gillies, M., Simpson, JM., Luo ,W., Penfold, P., Hunyor, AB., Chua, W., Mitchell, P., Billson, F., *A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetone for neovascular age-related macular degeneration : one year results*. Arch Ophthalmol, 2003. **121**: p. 667-673.
24. Gragoudas, E., Adamis, AP., Cunnigham, ET Jr., Feinsod, M., Guyer, DR., *VEGF-Inhibitor Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med, 2004. **351**: p. 2805-2816.
25. Haines, J., Hauser, MA., Schmidt, S., Scott, WK., Olson, LM., Gallins, P., Spencer, KL., Kwan, SY., Noureddine, M., Gilbert, JR., Schmetz-Boutaud, N., Agarwal, A., Postel, EA., Pericak-Vance, MA., *Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration*. Science, 2005. **308**: p. 419-421.
26. Hao, W., Wenzel, A., Obin, M., Chen, CK., Krasnoperova, NV., Eversole-Cire, P., Kleyner, Y., Taylor, A., Simon, MI., Grimm, C., Remé, CE., Lem, J., *Evidence for two apoptotic pathways in light-induced retinal degeneration*. Nat Genet, 2002. **32**: p. 254-260.
27. Heier, J., Boyer, DS., Ciulla, TA., Ferrone, PJ., Jumper, JM., Gentile, RC., Kotlovker, D., Chung, CY., Kim, RY., for the FOCUS Study Group, *Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Year 1 Results of the FOCUS Study*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**: p. 1532-1542.
28. Hick, C., Hick, A., *Kurzlehrbuch Physiologie*. Vol. 4. 2002, München Jena: Urban&Fischer. 356-364.
29. Holekamp, N., Bouck, N., Volpert, O., *Pigment epithelium-derived factor is deficient in the vitreous of patients with choroideal neovascularization due to age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol, 2002. **134**: p. 220-227.

30. Holz, F., Jorzik, J., Schutt, F., Flach, U., Unnebrink, K., *Agreement among ophthalmologists in evaluating fluorescein angiograms in patients with neovascular age-related macular degeneration for photodynamic therapy eligibility (FLAP-study)*. *Ophthalmology*, 2003. **110**: p. 400-405.
31. Holz, F., Pauleikoff, D., Klein, R., Bird, AC., *Pathogenesis of Lesions in Late Age-related Macular Disease*. *Am J Ophthalmol*, 2004. **137**: p. 504-510.
32. Holz, F., Pauleikoff, D., Spaide, RF., Bird, AC., *Altersabhängige Makuladegeneration*. 2.Auflage. 2003, Berlin Heidelberg New York: Springer.
33. Ip, M., Scott, IU., Brown, GC., Brown, M., Ho, AC., Huang, S., Recchia, FM., *Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacotherapy for Age-Related Macular Degeneration: A Report by the American Academy of Ophthalmology*. *Ophthalmology*, 2008. **115**: p. 1837-1846.
34. Jager, R., Mieler, M., Miller, JW., *Age-Related Macular Degeneration*. *N Engl J Med*, 2008. **358**: p. 2606-2617.
35. Jaissle, G., Bartz-Schmidt, KU. , *Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI)*. 2007.
36. Kaiser, P., Blodi, B., Shapiro, H., Acharya, NR., for the MARINA Study Group *Angiographic and Optical Coherence Tomographic Results of the MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*, 2007. **114**: p. 1868-1875.
37. Kaiser, P., Brown, DM., Zhang, K., Hudson, HL., Holz, FG., Shapiro, H., Schneider, S., Acharya, NR., *Ranibizumab for Predominantly Classic Neovascular Age-related Macular Degeneration: Subgroup Analysis of First-year ANCHOR Results*. *Am J Ophthalmol*, 2007. **144**: p. 850-857.e4.
38. Kang, S., Roh, YJ., *One-Year Results of Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Clinical Responses of Various Subgroups*. *Jpn J Ophthalmol*, 2009. **53**: p. 389-395.
39. Kanski, J., *Altersabhängige Makuladegeneration*. In *"Klinische Ophthalmologie.Lehrbuch und Atlas"*. 6. Auflage, 645-660 ed. 2008, München: Elsevier Urban&Fischer.
40. Killingworth, M., Sarks, JP., Sarks, SH., *Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration*. *Eye*, 1990. **4**: p. 613-621.
41. Kim, K., Li, B., Winer, J., Armanini, M., Gillett, N., Phillips, H., Ferrara, N., *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo*. *Nature*, 1993. **362**: p. 841-844.
42. Klaver, C., Pauleikhoff, D., Holz, FG., Spaide, RF., Bird, AC., *Epidemiology of age-related maculopathy*. *Age-related macular degeneration*. 2003, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer.
43. Klein, R., Klein, BE., Jensen, SC., Meuer, SM., *The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology*, 1997. **104**: p. 7-21.
44. Klein, R., Zeiss, C., Chew, EY., Tsai, JY., Sackler, RS., Haynes, C., Henning, AK., SanGiovanni, JP., Mane, SM., Mayne, ST., Bracken, MB., Ferris, FL., Ott, J., Barnsable, C., Hoh, J., *Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration*. *Science*, 2005. **308**: p. 385-389.
45. Knauer, C., Pfeiffer, N., *Erblindung in Deutschland – heute und 2030*. *Ophthalmologie*, 2006. **103**: p. 735-741.

46. Kvanta, A., Algvare, PV., Berglin, L., Seregard, S., *Subfoveal Fibrovascular Membranes in Age-Related Macular Degeneration Express Vascular Endothelial Growth Factor*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996. **37**: p. 1929-1934.
47. Landa, G., Amde, W., Doshi, V., Ali, A., McGevna, L., Gentile, R., Muldoon, T., Walsh, J., Rosen, R., *Comparative Study of Intravitreal Bevacizumab (Avastin) versus Ranibizumab (Lucentis) in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. Ophthalmologica, 2009. **223**: p. 370-375.
48. Liew, G., Mitchell, P., Gillies, MC., Wong, TY., Rosenfeld, PJ., Brown, DM., Schneider, S. for the MARINA and ANCHOR Study Groups, *Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. N Engl J Med, 2007. **356**: p. 747-750.
49. Lippert, H., *Lehrbuch Anatomie*. Vol. 6. 2003, München Jena: Urban&Fischer. 574-586.
50. Macular Photocoagulation Study Group, *Subfoveal Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Evaluation and Treatment in the Macular Photocoagulation Study*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**: p. 1242-1257.
51. Macular Photocoagulation Study Group, *Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroideal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity*. Arch Ophthalmol, 1994. **112**: p. 480-488.
52. Macular Photocoagulation Study Group, *Laser photocoagulation for juxtafoveal choroideal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials*. Arch Ophthalmol, 1994. **112**: p. 500-509.
53. Macular Photocoagulation Study Group, *Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**: p. 1109-1114.
54. Maier, M., Feucht, N., Fegert, C., Fiore, B., Winkler von Mohrenfels, C., Lohmann, C., *Ranibizumab intravitreal zur Behandlung okkult und klassischer choroidealer Neovaskularisation (CNV) bei AMD* Klin Monatsbl Augenheilkd, 2011. **228**: p. 161-167.
55. Maier, M., Feucht, N., Fiore, B., Winkler von Mohrenfels, C., Kook, P., Fegert, C., Lohmann, C., *Photodynamische Therapie mit Verteporfin kombiniert mit intravitrealer Injektion von Ranibizumab zur Behandlung okkult und klassischer choroidealer Neovaskularisationen bei AMD*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2009. **226**: p. 496-502.
56. Maier, M., Fischer, E., Winkler von Mohrenfels, C., Lohmann, C., *Intravitreale Medikamente bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2007. **224**: p. R1-R27.
57. Michels, S., Rosenfeld, PJ., *Therapie der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration mit Ranibizumab/Lucentis* Klin Monatsbl Augenheilkd, 2005. **222**: p. 480-484.
58. Miedl, R., Winkler von Mohrenfels, C., Maier, M., Kook, P., Lohmann, C.P., *Comparison of Central Retinal Thickness Measured With Zeiss OCT II and Heidelberg Spectralis OCT*, in ARVO 2008: Fort Lauderdale, Florida, USA.
59. Miller, J., Walsh, AW., Kramer, M., Hasan, T., Michaud, N., Flotte TJ., Haimovici, R., Gragoudas, ES., *Photodynamic therapy of experimental choroideal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**: p. 810-818.
60. Mullins, R., Aptisauri, N., Hagemann, GS., *Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: implications for the role of complement activation in drusen biogenesis*. Eye, 2001. **15**: p. 390-395.

61. Oh, H., Takagi, H., Suzuma, K., Otani, A., Matsumura, M., Honda, Y., *Hypoxia and vascular endothelial growth factor selectively up-regulate angiopoetin-2 in bovine microvascular endothelial cells.* J Biol Chem 1999. **274**: p. 15732-15739.
62. Okamoto, N., Tobe, T., Hackett, SF., Ozaki, H., Vinoses, MA., Zack, DJ., Campochiaro, PA., *Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in th retina: a new model of intraretinal and subretinal neovascularization.* Am J Pathol, 1997(151): p. 281-291.
63. Pauleikhoff, D., Bornfeld, N., Gabel, VP., Holz, FG., Roeder, H. , *Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft , der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte: Stellungnahme zur aktuellen Therapie der neovaskulären AMD.* Klin Monatsbl Augenheilkd, 2005. **222**: p. 381-388.
64. Pauleikhoff, D., Löffert, D., Spital G., Radermacher, M., Dohrmann, J., Lommatzsch, A., Bird, AC., *Pigment epithelial detachment in the elderly Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2002. **240**: p. 533-538.
65. Penfold, P., Killingworth, MC., Sarks, SH., *Senile macular degeneration: the involmvent of immunocompetent cells.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1985. **223**: p. 69-76.
66. Novartis Pharma, *Lucentis® Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)* 2011. **MS 05/11 V 002**: p. 1-8.
67. Pierce, E., Foley, ED., Smith, LD., *Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathie of prematurity.* Arch Ophthalmol, 1996. **114**: p. 1219-1228.
68. Pournaras, C., Miller, JW., Gragoudas, ES., Husain, D., Munoz, JL., Tolentino, MJ., Kuroki, M., Adamis, AP., *Systemic hyperoxia decreases vascular endothelial growth factor gene expression in ischemic primate retina.* Arch Ophthalmol, 1997. **115**: p. 1553-1558.
69. Regillo, C., Brown, DM., Abraham P., Yue H., Ianchulev T., Schneider S., Shams N., on behalf of the PIER Study Group, *Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1.* Am J Ophthalmol, 2008. **145**: p. 239-248.
70. Resnikoff, S., Pascolini, D., Etay'ale, D., Kocur, I., Pararajasegaram, R., Pokharel, GP., Mariotti, SP., *Global data on visual impairment in the year 2002.* Bull World Health Organ, 2004. **82**: p. 844-851.
71. Rosenfeld, P., *Avastin for AMD, in American Academy Retina Subspeciality Day.* 2005: Chicago, USA.
72. Rosenfeld, P., Brown, DM., Heier, JS., Boyer, DS., Kaiser, PK., Chung, CY., Kim, RY. for the MARINA Study Group, *Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.* N Engl J Med, 2006. **355**: p. 1419-1431.
73. Rosenfeld, P., Schwartz, SD., Blumenkranz, MS., Miller, JW., Haller, JA., Reinmann, JD., Greene, WL., Shams, N., *Maximum Tolerated Dose of a Humanized Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody Fragment for Treating Neovascular Age-Related Macular Degeneration.* Ophthalmology, 2005. **112**: p. 1048-53.
74. Rothenbuehler, S., Waeber, D., Brinkmann, C., Wolf, S., Wolf-Schnurrbusch, U., *Effects of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Attributable to Age-related Macular Degeneration.* Am J Ophthalmol, 2009. **147**: p. 831-837.
75. Schaudig, U., *Optische Kohärenztomographie.* Ophthalmologe, 2001. **98**: p. 26-34.

76. Schmidt-Erfurth, U., Hasan, T., Gragoudas, E., Michaud, N., Flotte, T.J., Birngruber, R., *Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels*. *Ophthalmology*, 1994. **101**: p. 1953-1961.
77. Schouten, J., La Heij, EC., Webers, CA., Lundqvist, IJ., Hendrikse, F., *A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009. **247**: p. 1-11.
78. Schwesinger, G., Yee, C., Rohan, RM., Jousseaume, AM., Meyer, TN., Poulaki, V., Ma, JJ., Redmond, TM., Liu, S., Adamis, AP., D'Amato, RJ., *Intrachoroideal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium*. *Am J Pathol*, 2001(158): p. 1161-1172.
79. Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., Keshet, E. , *Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis*. *Nature*, 1992. **359**: p. 843-845.
80. Singh, R., Kaiser, PK., *Role of ranibizumab in management of macular degeneration*. *Indian J Ophthalmol*, 2007. **55**: p. 421-425.
81. Slakter, J., Yannuzzi, LA., Sorenson, JA., Guyer, DR., Ho, AC., Orlock, DA., *A pilot study of indocyanine green videoangiography-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. *Arch Ophthalmol*, 1994. **112**: p. 465-472.
82. Spaide, R., Ho-Spaide, C., Browne, R., Armstrong, D., *Characterization of Peroxidized Lipids in Bruch's Membrane*. *Retina* 1999. **19**(2): p. 141-147.
83. Spalton, D., Hitchings, RA., Hunter PA., ed. *Atlas d' Ophthalmologie clinique*. 3ème Edition ed. Atlas en Ophthalmologie. 2005, Elsevier: Paris.
84. Spilisbury, K., Garrett, K.L., Shen WY., Constable, IJ., Rakoczy, PE. , *Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization*. *Am J Pathol*, 2000(157): p. 135-144.
85. Spraul, C., Lang, GE., Grossniklaus, H., Lang, GK., *Charakteristika von Drusen und Veränderungen der Bruch-Membran in Augen mit altersabhängiger Makuladegeneration*. *Ophthalmologe*, 1998. **95**: p. 73-79.
86. Stur, M., *Stellungnahme 2006 der Netzhautkommission der ÖOG zur AMD-Diagnostik*. *Spektrum Augenheilkd*, 2006. **20**: p. 167-168.
87. Subramanian, M., Ness, S., Abedi, G., Ahmed, E., Daly, M., Feinberg, E., Bhatia, S., Patel, P., Nguyen, M., Houranieh, A., *Bevacizumab vs Ranibizumab for Age-related Macular Degeneration: Early Results of a Prospective Double-Masked, Randomized Clinical Trial*. *Am J Ophthalmol*, 2009. **148**: p. 875-882.
88. TAP Study Group, *Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials—TAP Report 1*. *Arch Ophthalmol*, 1999. **117**: p. 1329-1345.
89. TAP Study Group, *Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials—TAP Report 2*. *Arch Ophthalmol*, 2001. **119**: p. 198-207.
90. Thakker, G., Hajjar, DP., Muller, WA., Rosengart, TK., *The Role of phosphatidylinositol 3-kinase in vascular endothelial growth factor signaling*. *J Biol Chem*, 1999. **274**: p. 10002-10007.
91. The Eye Diseases Prevalence Research, G., *Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States*. 2004. p. 564-572.



92. Tilton, R., Chang, KC., LeJeune, WS., Stephan, CC., Brock, TA., Williamson, JR. , *Role for nitric oxide in the hyperpermeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999. **40**: p. 689-696.
93. Völcker, M., Peters, S., Inhoffen, W., Ziemssen, F., *Früher antioxidativer Effekt -OCT Monitoring nach intravitrealer Bevacizumab-Applikation*. Ophthalmologe, 2006. **103**: p. 476-483.
94. Wachtlin, J., Kellner, U., Gelissen, F., *Altersabhängige Makuladegeneration und choroidale Neovaskularisation anderer Genese*. In " Atlas des Augenhintergrundes. Angiographie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall." ed. H. Heimann, Kellner, U. Vol. 1. Auflage, 38-72. 2009, Stuttgart: Thieme Verlag.
95. Welsch, U., *Lehrbuch Histologie*. Sobotta. Vol. 1. 2003: Urban&Fischer. 516-531.
96. Witzenbichler, B., Maisonpierre, PC., Jones, P., Yancopoulos, GD., Isner, JM., *Chemotactic properties of angiopoietin-1 and -2, ligands for the endothelial-specific receptor tyrosine kinase Tie2*. J Biol Chem, 1998. **273**: p. 18514-18521.
97. Yamada, H., Yamada, E., Hackett, SF., Ozaki, H., Okamoto, N., Campochiaro, PA., *Hyperoxia causes decreased expression of vascular endothelial growth factor and endothelial cell apoptosis in adult retina*. . J Cell Physiol, 1999. **179**: p. 149-56.

## 8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: Prävalenz der AMD in den verschiedenen Altersgruppen. Modifiziert nach [32].
- Abbildung 2: Klassische CNV in der Frühphase (links) und in der Spätphase der FLA.  
Aus Patientenkollektiv.
- Abbildung 3 : OCT einer klassischen CNV. Aus Patientenkollektiv.
- Abbildung 4: OCT einer okkulten CNV vom „Late-Leakage“-Typ. Aus Patientenkollektiv.
- Abbildung 5: OCT einer okkulten CNV vom Typ „fibrovaskuläre“ Pigmentepithelabhebung“. Aus Patientenkollektiv.
- Abbildung 6: OCT einer okkulten CNV. Aus Patientenkollektiv.
- Abbildung 7: Typisches OCT-Bild einer serösen Pigmentepithelabhebung. Aus Patientenkollektiv.
- Abbildung 8: mittlere Visusänderung im Verlauf der Aufsättigungstherapie mit Ranibizumab. Eigene Darstellung.
- Abbildung 9: Klassifikation Visusänderung auf der ETDRS-Skala. Eigene Darstellung
- Abbildung 10: Anzahl der Patienten dieser Studie, die die Kriterien des primären Endpunktes der MARINA-Studie erfüllen. Eigene Darstellung.
- Abbildung 11: Subjektiver Visuseindruck. Eigene Darstellung.
- Abbildung 12: Mittlere Abnahme der zentralen Netzhautdicke. Eigene Darstellung.
- Abbildung 13: Histogramm zur Veranschaulichung der Verteilung der Änderungen der zentralen Netzhautdicke im Verlauf der Aufsättigung mit Ranibizumab. Eigene Darstellung.
- Abbildung 14: Absolute Änderung der zentralen Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ ) in Abhängigkeit des Ausgangswertes( $\mu\text{m}$ ) dargestellt. Eigene Darstellung.
- Abbildung 15: Entwicklung der PED in der OCT. Eigene Darstellung.
- Abbildung 16: Entwicklung der intraretinalen Flüssigkeit in der OCT. Eigene Darstellung.
- Abbildung 17: Effekt der Aufsättigung mit Ranibizumab auf im OCT nachweisbare intraretinale Flüssigkeit. Eigene Darstellung.
- Abbildung 18: Vorkommen in der OCT nachweisbarer subretinaler Flüssigkeit. Eigene Darstellung.
- Abbildung 19: Effekt der Aufsättigung mit Ranibizumab auf im OCT nachweisbare subretinale Flüssigkeit. Eigene Darstellung.
- Abbildung 20: Mittlere Änderung der Läsionsgröße im Verlauf der Aufsättigung mit Ranibizumab. Eigene Darstellung.
- Abbildung 21: Änderung des Exsudationsverhaltens. Eigene Darstellung.
- Abbildung 22: Absolute Visusänderung der 3 Subgruppen, eingeteilt nach Entwicklung des Exsudationsverhaltens während der Aufsättigung. Eigene Darstellung.
- Abbildung 23: Absolute Änderung der zentralen Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ ) der drei Untergruppen. Eigene Darstellung.
- Abbildung 24: Absolute Änderung der Läsionsgröße (mm) der drei Untergruppen. Eigene Darstellung.
- Abbildung 25: Darstellung der absoluten Änderung der zentralen Netzhautdicke der beiden Untergruppen. Eigene Darstellung.

- Abbildung 26: Mittlere Visusänderung bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten. Eigene Darstellung.
- Abbildung 27: Absolute Änderung der Netzhautdicke ( $\mu\text{m}$ ) dargestellt in Abhängigkeit der Vorbehandlung. Eigene Darstellung.
- Abbildung 28: Während der Aufsättigung stattgefundenene Visusänderung in den 3 Subgruppen. Eigene Darstellung.
- Abbildung 29: Indikationsstellung für Erhaltungstherapie. Eigene Darstellung.
- Tabelle 1: Studienpopulation und Ausgangsbefunde der untersuchten Augen. Eigene Darstellung.

## **9. Abkürzungsverzeichnis**

**ANCHOR:** Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration

**AMD:** Altersabhängige Makuladegeneration

**ARED:** Age Related Eye Disease

**BCVA:** Best Corrected Visual Acuity

**BVA:** Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

**CRT:** Central Retinal Thickness

**CNV:** Choroidale Neovaskularisation

**DOG:** Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

**ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

**FLA:** Fluoreszenzangiographie

**FOCUS:** RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to evaluate Safety

**HRA:** Heidelberg Retina Angiograph

**IVI:** Intravitreale Injektion

**OCT:** Optical coherence Tomographie (Optische Kohärenztomographie)

**MARINA:** Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

**MPS:** Macular Photocoagulation Study

**PDT:** Photodynamische Therapie

**PED:** Pigment Epithelial Detachment

**PEDF:** Pigment Epithelial Derived Factor

**PrONTO:** Prospective OCT Study With Lucentis for Neovascular AMD

**RPE:** Retinales Pigmentepithel

**VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor

**VISION:** VEGF-Inhibition Study in Ocular Neovascularization

## 10. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chris Lohmann bedanken, in dessen Augenklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München ich diese Arbeit absolvieren durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Mathias Maier, für seine umfangreiche, kompetente Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Er stand mir bei fachlichen Fragen immer mit Rat und Tat zur Seite, gab mir für die Arbeit wichtige Denkanstöße und fungierte in vielerlei Hinsicht für mich als Mentor, dafür möchte ich ihm an dieser Stelle meinen größten Dank aussprechen.

Herrn Dr. med. Nikolaus Feucht, meinem Betreuer, möchte ich an dieser Stelle danken. Für den unermüdlichen Einsatz, die Anleitung bei der Durchführung der Arbeit und das zu jedem Zeitpunkt vorhandene Verständnis bei fachlichen Fragen. Ohne ihn wäre eine so rasche Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für ihre Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Großen Dank Herrn Dr. Tibor Schuster vom Institut für medizinische Statistik der Technischen Universität München, der mir bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit Hilfestellung gab und nicht müde wurde mir statistische Zusammenhänge zu erläutern.

Meinen Eltern Isabelle Devaux-Rathscheck und Dr. Rainer Rathscheck möchte ich für ihre großartige Unterstützung und ihr Vertrauen danken, die für mich so wichtig waren, sind und immer sein werden.

Meinem Freund Bastian Kopp an dieser Stelle Danke – für Alles.

## **11. Lebenslauf**

### **Amélie Jeanne Elisabeth Rathscheck**

geboren am 11.03.1984 in Hanau  
deutsche und französische Staatsbürgerschaft  
Familienstand: ledig

Sonnenallee 77  
12045 Berlin  
Tel.: 0176 22 33 07 93  
@ : [amelie.rathscheck@googlemail.com](mailto:amelie.rathscheck@googlemail.com)

### **Schulbildung**

**09/94 – 06/03** Besuch des deutsch-französischen Wagenburg-Gymnasiums  
Stuttgart mit Erwerb der allgemeinen Hochschulreife und des  
französischen Baccalauréats

### **Hochschulstudium**

**10/03 – 09/05** Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-  
Universität München

**08/05** Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**10/05-06/10** Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität  
München

**06/10** Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Abschluss mit der Note „gut“

**07/10** Erteilung der Approbation

### **Praktische Erfahrungen**

**08/04 – 09/04** Orthopädische Klinik Stuttgart-Botnang  
Dres. R. Rathscheck, W. Hey, J. Kolbe  
- Krankenpflegepraktikum -

**02/05 – 03/05** Marienhospital Stuttgart  
Abteilung für Kardiologie  
Dr. med. E. Silberer  
- Krankenpflegepraktikum -

- 08/06 – 09/06** Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart  
Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen  
Abteilung für Nephrologie und allg. Innere Medizin  
Prof. Dr. Ulrich Kuhlmann  
- 4-wöchige Famulatur -
- 09/07 – 10/07** Frauenklinik vom Roten Kreuz, München,  
Lehrkrankenhaus der TU München  
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Dr. med. Nikolaus von Obernitz  
- 4-wöchige Famulatur -
- 08/07 – 09/07** Centre Hospitalier Regional Universitaire, Lille, France  
Département d'Anesthésie et Réanimation  
Prof. Benoit Vallet  
- 4-wöchige Famulatur -
- 02/08 – 03/08** Hôpital Notre-Dame  
Centre Hospitalier de l'Université de Montréal  
Montréal, Canada  
Département d'Ophthalmologie  
- 4-wöchige Famulatur -  
Stipendium der Bundesvertretung der Medizinstudierenden in  
Deutschland e.V.
- 08/08– 12/08** Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der  
Isar, München  
Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann  
- 1. Tertial des Praktischen Jahres Wahlfach -
- 12/08 – 02/09** Singapore General Hospital, Singapore  
Department of General Surgery  
Prof. Wong Wai Keong  
- 2. Tertial des Praktischen Jahres Chirurgie -
- 02/09– 04/09** Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia  
Department of Cardiothoracic Surgery  
Dr. David Marshmann  
- 2.Tertial des Praktischen Jahres Chirurgie -

- 04/09– 07/09** Hopital Saint-Antoine,  
Centre Hospitalier de l'Université Paris VI  
Paris, France  
Departement de Cardiologie  
Prof. A. Cohen  
- 3. Tertial des Praktischen Jahres Innere Medizin -
- 10/2010** Tätigkeit als Assistenzärztin im MVZ Augenärzte an der Oper  
Dr. med. Tobias Neuhann und Kollegen
- 11/10 – 12/11** Tätigkeit als Assistenzärztin in der Weiterbildung an der  
Augenklinik Berlin Marzahn  
Doz. Dr. med. Ulrich Dietze
- Seit 12/2011** Tätigkeit als Assistenzärztin in der Weiterbildung an der  
Augenklinik des Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin  
Prof. Dr. Duy – Thoai Pham