

Der Einfluss verschiedener VEGF-Inhibitoren auf Therapieerfolg und Intervalldauer bei der Behandlung der neovaskulären AMD mittels Treat&Extend-Schema

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Von Lisa-Marie Bärthel geb. Fechner

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. habil. Thomas Hammer

Gutachter*innen:

apl Prof. Dr. Thomas Hammer

Prof. Dr. Frank Tost, Greifswald

apl Prof. Dr. Frank Wilhelm, Greifswald

Datum der Verteidigung: 26.01.2024

Referat

Die altersbedingte Makuladegeneration stellt auch heutzutage noch eine der häufigsten Ursachen für eine Neuerblindung und Sehbehinderung in Deutschland dar. Inhalt dieser retrospektiven Studie soll der Vergleich der einzelnen intravitreal applizierten Medikamente Aflibercept (Eylea®), Ranibizumab (Lucentis®) und Bevacizumab (Avastin®) im Rahmen des „Treat&Extend“-Schemas darstellen. Untersucht wurden insgesamt 116 Augen von 113 Patienten, wovon 10 Patienten ausschließlich mit Avastin®, 18 Patienten ausschließlich mit Lucentis® und 57 Patienten ausschließlich mit Eylea® behandelt wurden. Die restlichen 31 Patienten erhielten Kombinationsgaben und 2 Patienten erhielten alle drei Medikamente. Es konnte gezeigt werden, dass die Effektivität der einzelnen Medikamente sich bezüglich der Verringerung der Netzhautdicke und der Stabilität des Visus kaum untereinander unterscheiden. Die durchschnittliche zentrale Netzhautdicke konnte um 6,7% im Vergleich zum Startzeitpunkt reduziert werden. Zu Beginn ließ sich eine zentrale Netzhautdicke von 331,86µm messen. Bei der letzten Kontrolluntersuchung betrug diese nur noch 309,76 µm. Ebenso lässt sich eine Stabilität des Visus bzw. nur eine leichte Visusverschlechterung um 0,02 logMAR nachweisen. Zu Beginn zeigte sich ein durchschnittlicher Visuswert von 0,37 logMAR und zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle ein Wert von 0,35 logMAR. Da es sich in dieser Studie um keine gesonderten Studiendaten handelt, welche im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie erhoben wurden, sondern um „real life“ Daten wie sie dem Untersucher bzw. Behandler im täglichen beruflichen Alltag zur Verfügung stehen, zeigen sich in der statistischen Auswertung viele Störfaktoren, wie beispielsweise die unterschiedlichen Gruppengrößen, welche in der Beurteilung dieser Studie berücksichtigt wurden. Dennoch lässt sich die Effektivität der einzelnen Medikamente im Rahmen des „Treat&Extend“-Schemas im augenärztlichen Alltag gut veranschaulichen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das „Treat&Extend“-Schema eine gute Behandlungsstrategie darstellt zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration. Mit dieser Promotion lässt sich zeigen, dass durch die Therapie sowohl eine Stabilität des Visus also auch der Erhalt des Visus der Patienten stattfindet. Ebenso zeigte sich eine Verringerung der Netzhautdicke. Im Vergleich der einzelnen Medikamente untereinander lässt sich keine Präferenz für ein einzelnes Medikament feststellen. Alle Medikamente zeigen sowohl in der Visusstabilität und Verringerung der Netzhautdicke ähnliche Werte.

Bärthel, Lisa-Marie: Der Einfluss verschiedener VEGF-Inhibitoren auf Therapieerfolg und Intervalldauer bei der Behandlung der neovaskulären AMD mittels Treat&Extend-Schema, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 63 Seiten, 2022

Inhaltsverzeichnis

Referat	
Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie des Auges	2
1.2 Definition altersbedingte Makuladegeneration	5
1.2 Epidemiologische Aspekte der altersbedingten Makuladegeneration	9
1.3 Therapieoptionen der altersbedingten Makuladegeneration	10
1.4 VEGF- Inhibitoren	11
1.5 OCT (optical coherence tomography; optische Kohärenztomografie).....	13
1.6 IVOM (intravitreale operative Medikamenteneingabe).....	14
1.7 Pro Re Nata-Schema.....	15
1.8 Treat&Extend Schema.....	15
2 Zielstellung	16
3 Material und Methoden.....	17
4 Ergebnisse	18
5 Diskussion	41
6 Schlussfolgerung	46
7 Zusammenfassung	46
8 Literaturverzeichnis.....	47
9 Thesen.....	51
Anhang	III
Widmung	III
Danksagung	III
Erklärung	IV

Abkürzungsverzeichnis

AMD= altersbedingte Makuladegeneration

OCT= optische Kohärenztomografie

IVOM= intravitreale operative Medikamentengabe

VAV= Venenastverschluss

ZVV= Zentralvenenverschluss

VEGF= vascular endothial growth factor

VEGFR= vascular endothial growth factor -Rezeptor

VEGF-A Rezeptoren= vascular endothial growth factor –A Rezeptor

PIGF= placental growth factor

CNV= choroidale Neovaskularisation

CRT= zentralen Netzhautdicke

PRN= Pro Re Nata

A.= Arteria

M.= Musculus

N.= Nervus

Str.= Stratum

RPE= retinales Pigmentepithel Dpt= Dioptrien nAMD=

neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration SD-

OCT= Spectral Domain optische Kohärenztomografie

1 Einleitung

Trotz großer Fortschritte in Diagnostik und Therapie gibt es auch in Ländern mit einer anspruchsvollen medizinischen Versorgung ein Spektrum gravierender Erkrankungen, die bisher nicht beherrschbar sind. In der Augenheilkunde muss hier in erster Linie die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) genannt werden, die nach wie vor eine der häufigsten Ursachen (40,7 %) für Neuerblindungen und Sehbehinderungen in Deutschland neben dem Glaukom (15,4%) und der diabetischen Retinopathie (9,7%) darstellt. [1]

In der aktuellen Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) vom Februar 2020 wird die intravitreale Anti-VEGF-Therapie als etablierter Therapiestandard zur Behandlung der nAMD empfohlen. Die Diagnostik zur Indikationsstellung der intravitrealen Therapie beinhaltet eine augenärztliche Untersuchung mit bestkorrigiertem Visus, Funduskopie in Mydriasis, Makula-OCT und bei Erstindikation Fluoreszeinangiographie. Bei der Auswahl der Medikamente legt sie sich auf Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®) als gleichrangige Mittel der ersten Wahl fest, basierend auf Studienergebnissen eines Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren. Das auch bei unserer Studie zum Einsatz kommende Bevacizumab (Avastin®) wird als „off label use“ ebenfalls als gleichwertig bezüglich Effektivität und Nebenwirkungsprofil angesehen. Das ebenfalls zur Behandlung der nAMD seit 2019 bzw. 2020 zugelassene Brolucizumab (Beovu®) wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt. Zunächst wird mit einer initialen Therapie begonnen, welche aus 3 intravitrealen Medikamentengaben in 4-wöchentlichem Abstand besteht. Im Anschluss sollte eine Befundkontrolle mittels Visus, OCT und Funduskopie 4 Wochen nach der dritten Injektion erfolgen. In zahlreichen Studien zeigte sich bereits nach der initialen Therapie eine unterschiedliche Wirkdauer bei einzelnen Patienten unabhängig vom injizierten Medikament. Dies ließ die Schlussfolgerung zu, dass eine individualisierte, auf Krankheitsaktivität und Therapieansprechen abgestimmte Therapie notwendig ist. Hieraus ergeben sich verschiedenste Behandlungsstrategien, welche bei konsequenter Anwendung unabhängig vom verwendeten Medikament vergleichbare funktionelle und morphologische Ergebnisse erzielen. Zentraler Aspekt aller Strategien ist jedoch immer das Vermeiden einer Unter- bzw. Überbehandlung. Man unterscheidet folgende Behandlungsstrategien: feste Behandlungsintervalle als monatliche Therapie, zweimonatliche Therapie oder dreimonatliche Therapie mit Reduktionsmöglichkeit auf 2 Monate, Behandlungsserien in Abhängigkeit der Läsionsaktivität („Pro Re Nata“) und Modifikation des Behandlungsintervalls in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität („Treat&Extend“). Bei der Auswahl der individuellen Behandlungsstrategie spielen einige Kriterien eine entscheidende Rolle. So sind z.B. konsequente Kontrolluntersuchungen und eine Optimierung der individualisierten Therapie, auch oft über viele Jahre, sowie die Compliance der Patienten von zentraler Rolle. Regelmäßige Befund -und Verlaufskontrollen sind unverzichtbare Bestandteile der Behandlungsstrategie. Zur Beurteilung der Aktivität der AMD dienen folgende mittels SD-OCT-ermittelte Kriterien

- Präsenz von subretinaler Flüssigkeit
- Persistenz oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung • Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume
- Zunahme einer serösen Pigmentepithelabhebung.

Ein weiteres Kriterium, welches eine Behandlung erfordert, ist das Auftreten einer neuen Blutung in der Makula [2].

Ziel dieser Dissertation soll eine Gegenüberstellung der am häufigsten verwendeten Medikamente, Avastin, Eylea und Lucentis, im Rahmen des Treat&Extend-Schemas sein. Es sollen die Auswirkung auf den Visus und die Netzhautdicke vor und nach der Behandlung anhand von Real-life Daten innerhalb eines Jahres aufgezeigt werden. Dabei steht vor allem die Anzahl der Injektionen, die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke und des Visus im Mittelpunkt. Außerdem möchten wir im Rahmen dieser Untersuchungen die zwei aktuell gleichrangigen Behandlungsstrategien, das Pro Re Nata und das Treat&Extend-Schema, anhand von anderen Studien und Forschungen miteinander vergleichen.

1.1 Anatomie des Auges

Das Auge besteht aus lichtbrechenden und lichtwahrnehmenden Anteilen. Zu den lichtbrechenden Anteilen zählen die Kornea (Hornhaut), die Linse und der Glaskörper. Die Netzhaut (Retina) ist der lichtwahrnehmende Teil des Auges. Des Weiteren setzt sich unser Auge aus folgenden anderen Bestandteilen zusammen, welche im Nachfolgendem näher erläutert werden: der Augapfel, die Sklera, die Uvea, Augenkammern und Kammerwasser.

Augapfel (Bulbus oculi)

Der Augapfel (Bulbus oculi) besitzt eine annähernd kugelige Gestalt und besteht aus einem vorderen und hinteren Pol, welche durch den Äquator verbunden sind. Der Bulbus ist insgesamt ca. 7,5 g schwer. [3] Sein Querdurchmesser beträgt im Mittel 24 mm und sein Längsdurchmesser im Mittel 21 mm. [3] Die Bulbuswand wird von außen nach innen in folgende Schichten ausgegliedert: Tunica fibrosa bulbi, Tunica vasculosa bulbi und Tunica interna bulbi. Zur Tunica fibrosa bulbi zählen die Sklera und die Kornea. Zur Tunica vasculosa bulbi gehören die Uvea und die Tunica interna bulbi ist die Retina. [3–6]

Die Blutversorgung des Augapfels erfolgt über die A. ophthalmica, einem Ast der A. carotis interna, welche gemeinsam mit dem N. opticus durch den Canalis opticus des Os sphenoidale in die Augenhöhle gelangt und über die A. centralis retinae, welche von der A. ophthalmica abgeht und die Pars optica (innere Netzhautschicht) versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. ophthalmica superior durch die Fissura orbitalis superior in den Sinus cavernosus. [3–6]

Kornea (Hornhaut)

Die Kornea hat einen Durchmesser von ca. 11,5 mm. [3] Sie ist der stärker gebogene vordere Teil der Bulbuswand und geht in die Sklera über am Limbus corneae. Eine Funktion der Kornea besteht in der Lichtbrechung. Sie besitzt im Mittel eine Brechkraft von 43 Dioptrien und hat die Funktion einer Sammellinse. [3] Die Kornea ist lichtdurchlässig, da sie keine Blutgefäße enthält. Sie gehört zu den bradytrophen Geweben. Die Versorgung der Kornea mit Nährstoffen erfolgt über die Tränenflüssigkeit von außen und über das Kammerwasser von innen. Äste des N. trigeminus sorgen für die Innervation der Kornea. Diese ist sehr schmerzempfindlich. Mikroskopisch lässt sich die Kornea in folgende Schichten von außen nach innen aufteilen: Korneaepithel, Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior), Substantia propria, Descement-Membran (Lamina limitans posterior), Korneaendothel. [3–6]

Sklera (Lederhaut)

Die derbe, weiße Sklera ist formgebend für den Bulbus oculi. Sie enthält Blutgefäße. An der Bulbusrückwand steht sie in Kontakt zur Lamina cribrosa. An der Grenze zur Kornea ist das

Bindegewebe der Sklera in der Tiefe zum Reticulum trabeculare aufgelockert. An dieser Stelle verjüngt sie sich zum Sinus venosus sclerae (Schlemm-Kanal). Dieser Kanal ist wichtig für den Abfluss des Kammerwassers. [3–6]

Uvea (mittlere Augenhaut)

Sie besteht aus der Choroidea, der Iris und dem Corpus ciliare.

Die Choroidea (Aderhaut) befindet sich zwischen der Sklera und der Pars optica der Retina und hat eine Dicke von ca. 0,2 mm. [3] Sie ist stark vaskularisiert, pigmentiert und besteht aus lockerem Bindegewebe. Ihre Funktion besteht in der Blutversorgung der äußeren Netzhautschichten. Die Choroidea steht in enger funktioneller Beziehung mit der Retina. Durch den hohen Blutfluss sorgt die Choroidea außerdem für die Ernährung und Temperierung der Bulbuswand. [3–6]

Die Iris und das Corpus ciliare sind Derivate der Uvea und der Bulbuswand. Sie besitzen eine enge funktionelle Verbindung zur Linse und zu den Augenkammern. Die Iris (Regenbogenhaut) enthält eine kreisförmige Öffnung, die Pupille, und ist etwa 0,5 mm dick. [3] Auch sie besteht aus lockerem Bindegewebe und enthält Melanozyten, welche je nach Menge für die Augenfarbe des Menschen verantwortlich sind. Die Iris hat die Aufgabe einer Blende. Diese Aufgabe erfüllt sie mit Hilfe des M. dilatator pupillae (Innervation: sympathisch) und des M. sphincter pupillae (Innervation: parasympathisch). Das Corpus ciliare dient der Aufhängung der Linse mit Hilfe der Zonulafasern und besitzt eine zentrale Öffnung. Die Funktion des Corpus ciliare besteht in der Akkommodation und Kammerwasserproduktion. [3–6] *Linse*

Die Linse ist eine bikonvexe durchsichtige Struktur direkt hinter der Pupille. Sie ist gefäß- und nervenfrei und zählt zu den bradytrophen Geweben. Auf Grund ihrer passiven Verformbarkeit, lässt sich die Brechkraft der Linse verändern. Die Brechkraft der nichtakkommodierten Linse beträgt 19 dpt. Die Oberfläche besteht aus einer kohlenhydratreichen Linsenkapsel. Im Inneren der Linse befindet sich der Linsenkern (Nucleus lentis), welcher von der Linsenrinde (Cortex lentis) umgeben ist. [3–6]

Augenkammern und Kammerwasser

Man unterscheidet im Auge eine vordere und hintere Augenkammer. Beide Kammern kommunizieren im Bereich der Pupille miteinander. Die vordere Augenkammer befindet sich zwischen Kornea und Iris bzw. Linse. Die hintere Augenkammer befindet sich zwischen Irisrückfläche und Ziliarkörpervorderfläche bzw. vordere Grenzschicht des Glaskörpers. Die Kammern sind mit Kammerwasser gefüllt, welches in die hintere Augenkammer vom Oberflächenepithel des Ziliarkörpers aktiv sezerniert wird (etwa 2µl/min). Der hauptsächliche Abfluss des Kammerwassers erfolgt über die Pupillenöffnung in die vordere Augenkammer und weiter über den Schlemm-Kanal und den Iridokornealwinkel in das venöse Blutsystem. Darüber hinaus existiert auch noch der Uveo-Sklerale Abfluss. Das Gleichgewicht zwischen Kammerwasserproduktion und– abfluss ist entscheidend für den konstanten intraokulären Druck im Auge. Dieser sollte zwischen 10 und 21 mmHg liegen. [3–6]

Corpus vitreum (Glaskörper)

Das Corpus vitreum liegt im Glaskörperraum. Dieser befindet sich dorsal der Linse und des Corpus ciliare. Der Glaskörper ist eine gallertige Masse und füllt 75% des Augeninneren aus. Er besteht

zu 99 % aus Wasser und ist zell- und gefäßlos. Das Corpus vitreum gehört zu den lichtbrechenden Teilen des Auges und besitzt eine Brechkraft von 1,33 dpt. [3–6]

Retina (Netzhaut)

Die innerste Wandschicht des Auges, die Retina, stellt den lichtwahrnehmenden Teil des Auges dar. Lichtsignale werden in neuronale (elektrische) Impulse umgewandelt, welche bereits auf niedriger Ebene integrierend verarbeitet werden. Über den N. opticus werden sie an höhere visuelle Zentren weitergeleitet. Die Retina wird in zwei Bereiche gegliedert, den Pars optica mit dem Stratum pigmentosum außen und dem Stratum nervosum innen und der Pars caeca mit dem Pigmentepithel. Beide Bereiche gehen an der Ora serrata ineinander über. [3, 7]

Das Stratum pigmentosum (Pigmentepithel) besitzt ein einschichtiges kubisches Epithel, in dem melaninhaltige Pigmentkörnchen eingelagert sind. Es stellt die Verbindung zwischen Netzhaut und Aderhaut dar. Die Bruch-Membran, welche fest mit dem Pigmentepithel verbunden ist, stellt die Abgrenzung zur Aderhaut dar. Mit dem Stratum nervosum ist das Pigmentepithel nur fest über die Sehnervenaustrittsstelle und die Ora serrata verbunden. In den übrigen Abschnitten liegen die beiden Netzhautschichten nur locker übereinander. Die Funktion des Stratum pigmentosum besteht in der Netzhautversorgung, der Verarbeitung von Stoffwechselprodukten, der darunterliegenden Sinneszellschicht und der Phagozytose von abgestorbenen Zellmembrananteilen der Stäbchen und Zapfen. [3, 7]

Das Str. nervosum liegt dem Pigmentepithel innen an, ist nicht pigmentiert und bis zu 0,6 mm dick. [3] In seiner äußersten Schicht befinden sich die lichtwahrnehmenden Sinneszellen der Retina: die hell-dunkel wahrnehmenden Stäbchen und die farbwahrnehmenden Zapfen. Die darunterliegenden Zellschichten enthalten bipolare Zellen, amakrine Zellen, Horizontalzellen und Ganglienzellen. Die bipolaren, amakrinen und Horizontalzellen sind retinale Interneurone, die innerhalb der Retina Verschaltungen ausbilden. Die Ganglienzellen sind retinale Projektionsneurone, welche zu Kerngruppen außerhalb der Retina projizieren. Der Informationsfluss erfolgt von den Sinneszellen zu den bipolaren Zellen, dann zu den Ganglienzellen und über den N. opticus zu höheren visuellen Zentren im Gehirn. Die ersten drei Neurone der Sehbahn sind die Stäbchen- und Zapfenzellen, die bipolaren Zellen und die Ganglienzellen. Die amakrinen und Horizontalzellen dienen durch interneuronale Verschaltung zur Kontrastverstärkung und sind zum Teil auch für die Bewegungskdetektion zuständig. [3, 7] Mikroskopisch lässt sich die Retina in zehn Schichten einteilen, welche unterschiedliche Zellen beinhalten und damit auch unterschiedliche Funktionen. Im Folgenden sind die Schichten namentlich dargestellt:

- (1) Membrana limitans interna/ innere Grenzmembran
- (2) Optikus-Faserschicht
- (3) Ganglienzellschicht
- (4) Innere plexiforme Schicht
- (5) Innere Körnerschicht
- (6) Äußere plexiforme Schicht
- (7) Äußere Körnerschicht
- (8) Stäbchen und Zapfen
- (9) Pigmentepithel

(10)Membrana limitans externa/ äußere Grenzmembran

Macula lutea (Gelber Fleck) und Fovea centralis (Sehgrube)

Die Stäbchen- und Zapfenzellen sind regional unterschiedlich verteilt auf der Retina. Während sich die Stäbchenzellen fast überall finden lassen, befinden sich die meisten Zapfen in der Macula lutea. Die Macula lutea ist ein eng beschriebener Bereich in der zentralen Retina, durch den die optische Achse verläuft. Ihr Durchmesser beträgt etwa 3mm. Im Zentrum der Macula befindet sich eine trichterförmige Vertiefung, die Fovea centralis. Diese hat einen Durchmesser von ca. 1,5mm. Die Fovea centralis ist die Stelle des schärfsten Sehens. Die Trichterform entsteht, weil die inneren Retinaschichten nach peripher an den Trichterrand verlagert sind. Im Zentrum des Trichters, in der Foveola, werden die Sinneszellen lediglich von den MüllerZellen bedeckt, wodurch einfallendes Licht nicht durch darüber liegende Zellschichten gestreut wird. Die Foveola besitzt einen Durchmesser von etwa 0,35mm. In der Fovea centralis finden sich ausschließlich Zapfenzellen. Hier erfolgt eine 1:1 Verschaltung mit den Ganglienzellen. Die Foveola enthält besonders schlanke Zapfen. Hier befinden sich die höchste Packungsdichte sowie das höchste Auflösungsvermögen. In der Peripherie dieser kommen erste Stäbchen hinzu. In einem schmalen Ring um die Fovea herum, der parafovealen Retina, welche etwa der Peripherie der Macula entspricht, ist das Verhältnis von Stäbchen und Zapfen 1:1. Weiter peripher nimmt dann die Anzahl der Zapfen rasch ab. Viele kleine Blutgefäße aus der A. centralis retinae laufen radiär auf die Macula zu. Diese reichen bis an den Rand der Fovea. Das Zentrum der Macula und die Fovea selbst sind gefäßfrei. Die Versorgung der Macula mit Nährstoffen erfolgt über die Choriokapillaris durch die Bruch-Membran mit Hilfe von Diffusion.[3]

1.2 Definition altersbedingte Makuladegeneration

Bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) kommt es auf Grund von Anhäufungen verschiedener Stoffwechselprodukte zur Zerstörung des Netzhautzentrums. Es ist eine progrediente Erkrankung des zentralen Netzhaut-/Pigment-/Aderhaut-Komplexes. Eine exakte Definition der AMD fällt durch die verschiedenen Formen und Größen der altersabhängigen Drusen schwer. Die seit 1995 bestehende Klassifikation der AMD erfolgte auf Grundlage verschiedener epidemiologischer Studien. Diese basiert auf der Beurteilung von Farbfundusaufnahmen der Makula und berücksichtigt die Sehschärfe nicht mehr (Bird et al. 1995). Die internationale Klassifikation („Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (WARMGS)“; Klein K et al. 1991) definiert alle Manifestationen als altersabhängige Makulopathie (ARM) und nur die Endstadien (atrophische oder neovaskuläre Makuladegeneration) als AMD. [1, 6, 8–11]

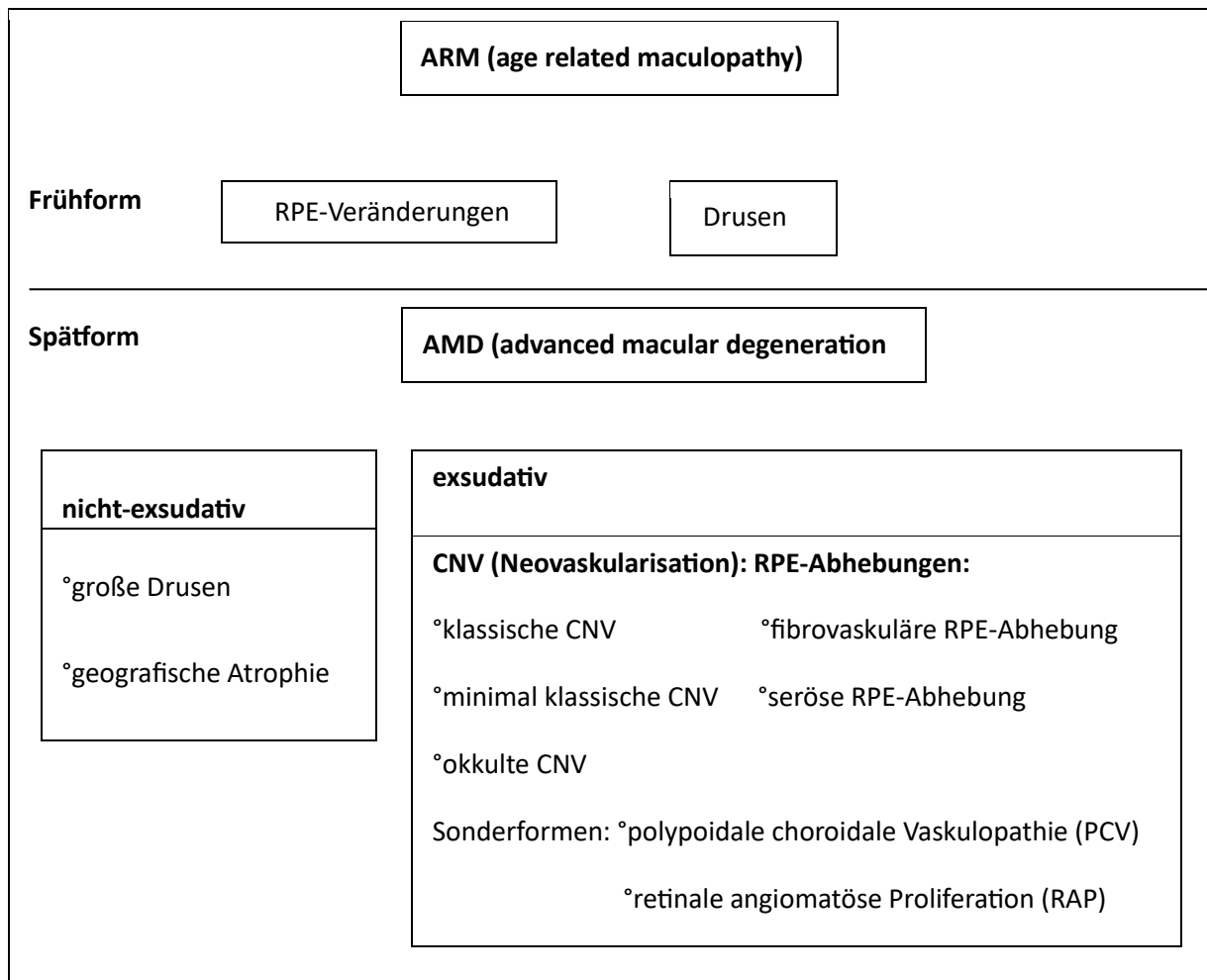


Abb.1: Klassifikation der altersabhängigen Makulopathie in epidemiologischen Studien, Abb. modifiziert nach Heimann, Heinrich; Bechrakis, Nikolaos E. (Hg.) (2010): Atlas des Augenhintergrundes. [Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall]. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-40807>

Für die Diagnosestellung müssen eine oder mehrere der folgenden Veränderungen im Bereich der Makula vorhanden sein:

- Weiche Drusen: gelbliche Ablagerungen; > 63 µm zwischen retinalem Pigmentepithel und der Bruch-Membran
- Hyper- oder Hypopigmentationen des retinalen Pigmentepithels
- Geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels: scharf begrenzte Gebiete einer Atrophie des retinalen Pigmentepithels und der Choriokapillaris
- Neovaskuläre Makuladegeneration mit choroidaler Neovaskularisation, seröser oder hämorrhagischer Abhebung des retinalen Pigmentepithels oder späterer Vernarbung der Makula in Form einer disziformen Narbe [10]

Ätiologie:

Als Ursachen der altersbedingten Makuladegeneration werden sowohl genetische Faktoren als auch bestimmte Umwelteinflüsse sowie eine hohe Lichtbelastung (fototoxischer Effekt) angenommen. Zu den bewiesenen Risikofaktoren zählt das Rauchen, der Komplementfaktor H

(CFH) sowie LOC 387715. Die zuletzt genannten stellen dabei wichtige prädisponierende genetische Faktoren dar.

Die AMD kann in zwei Formen unterteilt werden: die trockene Form, bei der die Atrophie des Pigmentepithels und der sensorischen Netzhaut im Vordergrund steht und die exsudative Form, bei der es zu subretinalen Exsudationen aus der Choriokapillaris durch Einwachsen pathologischer chorioidaler Gefäße unter die Netzhaut kommt. [6, 9–11]

Pathologie:

Man geht davon aus, dass die AMD eine Folge der kumulativen Überbelastung des retinalen Pigmentepithels im Alter darstellt. Die Aufgabe des Pigmentepithels ist der Abbau abgestoßener Scheibchen der Rezeptoraußenglieder. Bei einer Funktionsstörung des Pigmentepithels kommt es zu einer Anhäufung dieser Abbauprodukte in Form von sogenannten Drusen. Es handelt sich dabei um Ablagerungen hyalinen Materials. Diese Ablagerungen führen nun dazu, dass Pigmentepithelzellen zugrunde gehen, woraufhin Lücken in der Bruch-Membran entstehen. Folglich ist keine Abdichtung der Choriokapillaris mehr möglich und es kommt zu einer Hypoxie des Gewebes. Durch eine darauffolgende Stimulation der VEGF wachsen Gefäße aus der Choriokapillaris in die Netzhaut ein. [6, 9–11]

Symptome:

Ein Patient mit einer AMD berichtet als Symptom von einem grauen Schatten im Zentrum seiner Blickrichtung. Außerdem findet sich je nach Ausmaß der Erkrankung eine herabgesetzte Sehschärfe, die auch häufig unterhalb der Grenze der Lesefähigkeit liegt. Des Weiteren geben Patienten an, dass sie fixierte Objekte nur verzerrt wahrnehmen. Dieses Symptom bezeichnet man auch als Metamorphopsie und es entsteht durch ein Ödem der zentralen Netzhaut. Zur Prüfung der Metamorphopsie, kommen die Prüfkarten nach Amsler zum Einsatz. Tritt eine chorioidale Neovaskularisation und eine zentrale Blutung unter der Netzhaut auf, kann es zu einem plötzlichen Herabsetzen des Sehvermögens auf grobe Wahrnehmung von Umrissen kommen. [6, 9–11]

Befunde:

Die Vorstadien sind gekennzeichnet durch Pigmentverschiebungen und Drusen am hinteren Pol des Auges, jedoch ohne eine bestehende Sehstörung. Die Pigmentverschiebung entsteht durch eine Desintegration der Pigmentepithelschicht. Drusen sind gelblichweiße, dichtgepackte kleine Herde von der Größe eines Gefäßdurchmessers oder größer, die sich zu Beginn spärlich, später zahlreich über das Zentrum der Netzhaut verteilen und auch konfluieren können. Sie entstehen durch Ansammlungen hyalinen Materials im Bereich der Bruch-Membran aufgrund der Funktionsstörung des Pigmentepithels. [6, 9–12]

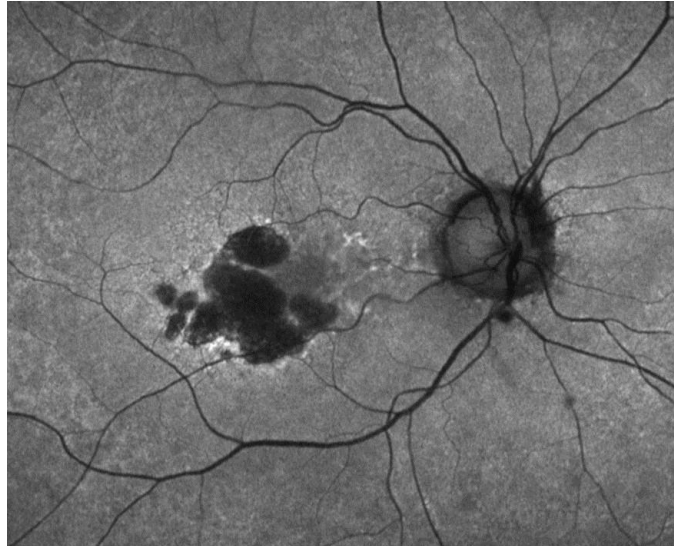


Abb. 2a: Fundusautofluoreszenz; Aufnahme bei ausgebreiteter geographischer Pigmentepithelatrophie

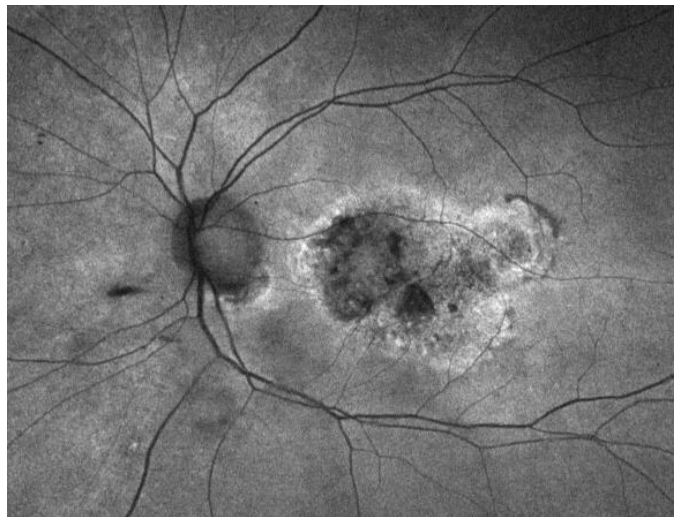


Abb. 2b: Spätphase einer fluoreszenzangiografischen Untersuchung bei neovaskulärer AMD

Abb.2a-b: Beispielbilder der altersbedingten Makuladegeneration; Bildmaterial wurde vom Universitätsklinikum Halle; Klinik für Augenheilkunde zur Verfügung gestellt

Die trockene Makuladegeneration weist diagnostisch eine Pigmentverschiebung im Zentrum der Netzhaut auf. Im Endstadium kommt es hier zentral zu einer areolären oder geographischen Atrophie, welche Netzhaut und Choroidea betrifft. [10–12]

Bei der exsudativen Makuladegeneration entsteht durch das Eindringen von Flüssigkeit unter das Pigmentepithel und die Netzhaut ein Ödem, welches sich als grau-braune rund begrenzte Vorwölbung (Pigmentepithelabhebung) oder seröse Netzhautabhebung darstellt. Kommt es durch Lücken im Pigmentepithel und der Bruch-Membran zum Einwachsen von Schlingen chorioidaler Gefäße, spricht man vom Stadium der exsudativen, auch „feuchten“ AMD mit chorioidaler Neovaskularisation (CNV). Diese Gefäßschlingen neigen aufgrund ihres schlechten Wandaufbaus zu Blutungen, was wiederum zur Zerstörung der zentralen Netzhaut führt. Ophthalmoskopisch sieht man unregelmäßig begrenzte, vorgewölbte grau grüne Bezirke, die man als subretinale Neovaskularisationen bezeichnet. Aus diesen können sich kleine spritzerartige oder größere Netzhautblutungen entwickeln oder sind bereits oft zeitgleich

vorhanden. Später kommt es zur Bildung einer fibrovaskulären Membran mit subretinaler Blutung von der Größe eines oder mehrerer Papillendurchmesser. Im Spätstadium der exsudativen AMD findet man eine weißliche scheibenförmige fibröse Narbe, sogenannte „disziforme Makulopathie“, die häufig auch mit kranzförmig angeordneten Lipidexsudationen (Junius-Kuhnt- Makulopathie) assoziiert ist. In diesem Stadium ist die zentrale Sehfähigkeit bereits deutlich herabgesetzt (Visus <1/50). [10–12]

Mit Hilfe der Fluoreszenzangiografie kann man gut unterscheiden, ob sich die Flüssigkeit nur unter dem Pigmentepithel befindet, also ob es nur zu einer Pigmentepithelabhebung gekommen ist, oder ob auch die sensorische Netzhaut mit betroffen ist. Zudem können zwei Formen der CNV unterschieden werden: die okkulte CNV, bei der chorioidale Neovaskularisationen unter dem Pigmentepithel liegen, welche nur schwer darstellbar sind, und die klassische CNV, bei den Gefäßschlingen durch das Pigmentepithel in den subretinalen Raum wachsen und durch die Fluoreszenzangiografie eindeutig darstellbar sind.

Zur Kontrolle des Therapieeffektes hat sich die optische Kohärenztomografie (OCT) als Standardverfahren etabliert, da auch hiermit intraretinale Flüssigkeit nachgewiesen werden kann (siehe Material und Methoden). [10–12]

1.2 Epidemiologische Aspekte der altersbedingten Makuladegeneration

Heutzutage stellt die AMD die häufigste Erblindungsursache jenseits des 65. Lebensjahres dar. Bei ca. 30% der über 75-Jährigen lassen sich Fundusveränderungen im Sinne einer AMD nachweisen, wobei der Ausprägungsgrad oft an beiden Augen unterschiedlich ist. Bei der geschlechtsspezifischen Verteilung lassen sich zwischen Männern und Frauen keine Unterschiede feststellen (Männer: Frauen= 1:1). Die Prävalenz der frühen AMD unter Kaukasiern in der Altersgruppe 65-74 Jahre liegt bei ca.15% (speziell für Deutschland: 20%), in der Altersgruppe 75- 84 Jahre bei ca. 25% (speziell für Deutschland: 35%) und in der Altersgruppe über 85 Jahre bei 30%. Die Prävalenz der AMD in der Altersgruppe 65-74 Jahre beträgt 1%, in der Altersgruppe 75-84 Jahre: 5% und in der Altersgruppe über 85 Jahre: 13%. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass es zu einer exponentiellen Zunahme der AMD nach dem 70. Lebensjahr kommt. In drei bevölkerungsbasierten Studien wurde die Inzidenz der ARM (altersbedingten Makulopathie) in den USA untersucht. Ergebnis dieser Studien war eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz der frühen ARM von 4% bei Patienten, die jünger als 75 Jahre waren und 18% bei Patienten, die älter als 75 Jahre waren. Die kumulative 5Jahresinzidenz für die späte ARM lag bei 0,5% bei Patienten, die jünger als 75 Jahre waren und bei 2,4% bei Patienten, die älter als 75 Jahre waren. [10, 13]

Mögliche Risikofaktoren und Ursachen der AMD waren in den letzten 25 Jahren häufig Gegenstand zahlreicher Fallkontroll- und populationsbasierter Studien [14, 15], weshalb man hier auf eine reichhaltige Datensammlung zurückgreifen kann. Die auffälligsten Ergebnisse stellten hierbei die exponentielle Assoziation des Alters mit frühen und späten Stadien der AMD innerhalb der kaukasischen Bevölkerung, das seltene Auftreten des Spätstadiums der AMD bei der schwarzen Bevölkerung, der signifikante Einfluss familiärer Faktoren sowie das Rauchen in allen Stadien der AMD dar. Arteriosklerose, Lichtexposition und der Mangel an Antioxidanzien werden nach neusten Studien ebenfalls als signifikante Risikofaktoren für die Entstehung einer AMD gezählt, jedoch weniger eindeutig als die vorher genannten. Zu dem zeigten Studien eine Korrelation mit Progression und Entwicklung der neovaskulären AMD nach Kataraktoperationen, bei Therapie mit Antikoagulanzen und bei bestehender systemischer Hypertension. [10, 13]

Da sich der Anteil, der über 60-Jährigen in der Bevölkerung in den nächsten 2 Dekaden verdoppeln wird, ist es umso wichtiger, weitere Risikofaktoren der AMD aufzudecken. Deshalb werden sich zukünftige Studien mit genetischen Faktoren der AMD, mit der geografischen Verteilung und mit dem Einfluss der Ernährung beschäftigen. Ziel soll es dabei sein, mögliche therapeutische und protektive Maßnahmen zu identifizieren und so Langzeitschäden zu minimieren und die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern. [10, 13]

1.3 Therapieoptionen der altersbedingten Makuladegeneration

Die Therapiemöglichkeiten der AMD haben sich in den letzten 50 Jahren stark gewandelt. Als Goldstandard zählt aktuell die intravitreale Injektion mit VEGF-Inhibitoren. Die nachfolgenden Therapieoptionen haben eher historischen Charakter und werden heutzutage kaum noch angewandt.[10]

Laserkoagulation

Die Thermal Laser Treatment oder Laserkoagulation kam kurz nach Einführung der Lasertechnik in der Ophthalmologie 1960 zur Behandlung der AMD zum Einsatz und galt lange als Goldstandard bei der Behandlung der AMD. Durch die thermale Ablation mit Hilfe eines Argon-Grün-Lasers war es möglich, die chorioidalen Neovaskularisationen durch Verödung zu zerstören und ein Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen. Anschließende Studien zur Makulalaserkoagulation zeigten einen deutlichen Benefit bezüglich der Verlangsamung des Sehschärfenverlustes bei extrafovealen und juxtafovealen CNV sowie bei einer kleinen Gruppe der subfovealen CNV. Jedoch profitierte nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten von der Therapie mit der Laserkoagulation, da es zu einer hohen Rate von Rezidiven mit Wachstum in Richtung Zentrum der Makula kam. Außerdem verloren viele Patienten ihre Sehschärfe aufgrund der nachteiligen Effekte der thermalen Zerstörung der Photorezeptoren. Weiterer limitierender Faktor der Lasertherapie war die Voraussetzung, dass die Neovaskularisationen ausreichend weit entfernt(>200µm) von der Fovea sein mussten, damit das Verfahren angewendet werden konnte und es noch nicht zu Blutungen gekommen war.[10]

Photodynamische Therapie (PDT)

Bei der PDT injiziert man intravenös einen Porphyrin-Farbstoff (Verteporfin= Visudyne[®]), welcher sich im Gefäßendothel anreichert. Durch die anschließende Bestrahlung mit Laserlicht (Lichtdosis 50J/cm², Bestrahlungsstärke 600mW/cm²) kommt es zum Verschluss der klassischen chorioidalen Neovaskularisationen. Da die Wirksamkeit dieses Verfahrens bei der feuchten AMD geringer ist als die Wirksamkeit der intravitrealen Injektion von VEGFHemmern, wird diese Therapieoption heute nicht mehr routinemäßig durchgeführt und findet nur noch selten in Kombination mit VEGF-Inhibitoren Anwendung. [10, 16]

Makulachirurgie

Die Makulachirurgie umfasst verschiedene Therapiemöglichkeiten. Zum einen kann man durch Rotation der Netzhaut die Makula auf eine intakte Stelle des Pigmentepithels verlegen. Dieses Verfahren ist mit hohen Komplikationsraten assoziiert und wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Bei fortgeschrittenen subretinalen Neovaskularisationen, die unter die Netzhaut geblutet haben, besteht die Möglichkeit der chirurgischen Entfernung des Koagels. Über eine

Vitrektomie wird vom Glaskörper ausgehend ein künstliches Netzhautloch (chirurgische Retinotomie) angelegt. Durch diesen Zugang können Blut und subretinale Neovaskularisationsmembranen mit feinsten Instrumenten extrahiert werden. Da es hier bereits zu starken Veränderungen des Pigmentepithels und der sensorischen Netzhaut gekommen ist, zeigt sich nur selten eine Verbesserung der Sehschärfe.[10]

1.4 VEGF- Inhibitoren

Aflibercept – Eylea[®] 40mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Aflibercept ist ein Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 1 und 2 und dem Fc-Fragment des humanen IgG1. Es wird in den Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt. 1ml der Injektionslösung enthält 40mg Aflibercept.

Die Indikationen zur Verabreichung sind die neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration (AMD), die Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (VAV oder ZVV) und die Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) sowie Veränderungen auf Grund einer Diabeteserkrankung. Die Anwendung erfolgt als intravitreale Injektion. Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea[®] bei der Therapie der feuchten AMD wurden in den VIEW 1 und 2 Studien (VEGF Trap-Eye Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) bewiesen. Seit Ende 2012 ist Eylea[®] für die Behandlung der feuchten Makuladegeneration, der diabetischen Retinopathie, choroidalen Neovaskularisation aufgrund einer pathologischen Myopie sowie des Makulaödems bei Zentralvenenverschluss oder Diabetes in Deutschland zugelassen. [17–21]

Pharmakodynamische Eigenschaften:

Eylea[®] ist ein Ophthalmikum bzw. ein antineovaskuläres Medikament. Der lösliche Köderrezeptor der VEGF-A und PIGF besitzt eine höhere Affinität als deren natürliche Rezeptoren und dadurch kommt es zur Hemmung der Bindung und Aktivierung dieser artverwandten VEGF-Rezeptoren. VEGF-A und PIGF zählt man zu den VEGF-Rezeptoren mit angiogenen Eigenschaften. Sie wirken an Endothelzellen stark mitogen und chemotaktisch und steigern die vaskuläre Permeabilität der Zellen. VEGF-A bindet an die Rezeptor- Tyrosinkinasen VEGFR-1 und VEGFR-2, welche sich an der Endotheloberfläche befinden. PIGF wiederum bindet nur an VEGFR-1, welcher sich auch an der Oberfläche von Leukozyten auffinden lässt. Eine zu starke Aktivierung der VEGF-Rezeptoren durch VEGF-A führt zu einer pathologischen Neovaskularisation und einer erhöhten vaskulären Permeabilität. Des Weiteren bestehen zwischen VEGF-A und PIGF zahlreiche Synergieeffekte, die wiederum die Leukozyteninfiltration und damit die vaskuläre Entzündung fördern. [17–20]

Bei der feuchten AMD kommt es nun zu pathologischen choroidalen Neovaskularisationen (CNV). Das Austreten von Blut und Flüssigkeit aus den Neovaskularisationen kann nun zu einer Netzhautverdickung, einem Netzhautödem und/oder einer sub-bzw. intraretinalen Blutung führen. Die Folge ist in jedem Fall eine Reduzierung der Sehschärfe.

Bei Patienten, die mit Eylea[®] behandelt wurden, verringert sich die zentrale Netzhautdicke und die mittlere CNV-Läsion schon kurz nach Behandlungsbeginn, aufgrund der Hemmung der Bindung und Aktivierung von VEGF-A und PIGF. Es kommt zu einer Reduktion der

Neovaskularisationen und zu einer Senkung der vaskulären Permeabilität. Initial werden drei Injektionen im monatlichen Abstand verabreicht, im Anschluss erfolgt dann die Therapie nach dem Pro Re Nata- oder Treat&Extend- Schema. [17–20]

Pharmakokinetische Wirkung:

Eylea® wird direkt im Glaskörper angewendet. Es erfolgt eine langsame systemische Resorption aus dem Auge, jedoch keine Anreicherung im Plasma. Im Kreislauf befindet es sich überwiegend in inaktiven stabilen Komplexen mit VEGF. Systemische pharmakodynamische Wirkungen wie beispielsweise die Änderung des Blutdrucks sind eher unwahrscheinlich. [17– 20, 22]

Ranibizumab- Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung

Ranibizumab ist ein Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, welches mit Hilfe rekombinanter DNA- Technologie in E. coli hergestellt wird. 1ml Injektionslösung enthält 10 mg Ranibizumab. Die Indikationen zur Verabreichung von Lucentis® sind die gleichen wie bei Eylea® (siehe 2.1). Die Anwendung von Lucentis® erfolgt als intravitreale Injektion, wobei die empfohlene Dosis bei 0,5 mg liegt, was einem Injektionsvolumen von 0,05 ml entspricht. Das Zeitintervall zwischen den ersten drei Injektionen in dasselbe Auge sollte bei mindestens 4 Wochen liegen (laut Herstellerangaben), danach kann je nach Funktion oder Morphologie behandelt werden. Seit 2006 ist das Medikament für die Behandlung der feuchten Makuladegeneration (ANCHOR und MARINA Studie), der diabetischen Retinopathie, choroidalen Neovaskularisation aufgrund einer pathologischen Myopie sowie des Makulaödems bei Zentralvenenverschluss oder Diabetes in Deutschland zugelassen. [16–18, 20, 23, 24]

Pharmakodynamische Eigenschaften:

Lucentis® ist ein Ophthalmikum bzw. ein antineovaskuläres Medikament. Es ist gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet. Lucentis® bindet mit einer höheren Affinität als VEGF-A und dessen Isoformen (wie VEGF 110, 121, 165), dadurch können diese nicht an VEGFR-1 und VEGFR-2 binden. Dies wiederum verhindert so die durch die Bindung von VEGF-A induzierte Endothelzellproliferation, Neovaskularisation und vaskuläre Leckage.

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis® bei der Therapie der feuchten AMD wurde mittels randomisierten Doppelblind-Studien von 24 Monaten Dauer bewiesen (MARINA und ANCHOR Studie). [16–18, 20, 23, 24]

Pharmakokinetische Eigenschaften:

Es konnte keine systemische Wirksamkeit nachgewiesen werden. Ursache dafür ist der sehr niedrige maximale Serumspiegel von Lucentis®. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit aus dem Glaskörper liegt bei etwa 9 Tagen. Es gibt noch keine formalen Studien zur Pharmakokinetik bezüglich der Leberinsuffizienz oder Niereninsuffizienz. [17, 18, 20, 23]

Bevacizumab- Avastin® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen chinesischer Hamster gewonnen wird. 1 ml Konzentrat enthält 25 mg Bevacizumab. Ursprünglich findet Avastin® seine Anwendung in der Gastroenterologie, Pulmologie, Urologie und Gynäkologie zur Behandlung diverser metastasierter Karzinome. In der Augenheilkunde gibt es die Möglichkeit der „off-label-use“-Nutzung von Avastin® unter anderem bei der neovaskulären AMD, bei einem Makulaödem im Rahmen von Zentralvenenverschlüssen oder Diabetes mellitus. Die Bezeichnung „off-label-use“ steht hierbei für eine zulassungsüberschreitende Anwendung eines Medikaments und bedarf einer gesonderten Aufklärung des Patienten darüber.

Avastin ist ein antineoplastisches und immunmodulierendes Medikament. Es bindet an den Wachstumsfaktor VEGF und hemmt dadurch die Bindung an VEGFR-1 und VEGFR-2. Die Folge ist eine Reduktion der Vaskularisierung. [17, 18, 20, 25, 26]

1.5 OCT (optical coherence tomography; optische Kohärenztomografie)

Bei der optischen Kohärenztomografie handelt es sich um ein Untersuchungsverfahren, bei dem Licht geringer Kohärenzlänge mit Hilfe eines Interferometers zur Entfernungsmessung in streuenden Materialien eingesetzt wird. Hauptsächlich wird das OCT in der Medizin eingesetzt. Vorteile dieser Untersuchungsmethode liegen in der hohen Eindringtiefe (1-3 mm) bei gleichzeitig hoher axialer Auflösung (0,5-15 µm) und hoher Messgeschwindigkeit (20-300 kvoxel/s). Bei der optischen Kohärenztomografie handelt es sich um ein moderneres Verfahren, welches in den späten 1980er entwickelt wurde. [27, 28]

Der Anwendungsbereich des OCT liegt z.B. in der Untersuchung des Augenhintergrundes sowie des gesamten vorderen und hinteren Augenabschnittes. Mit dem OCT gelingt eine schärfere und genauere Darstellung der feinen Strukturen der Netzhaut. Zudem ist die OCT eine berührungslose Untersuchungstechnik, wodurch eine geringere Infektionsgefahr für den Patienten besteht und auch keine zusätzliche psychische Angstbelastung. [27, 28]

Das OCT-Bild wird aus seitlich benachbarten axialen Interferogrammen der Objektiefe zusammengesetzt. Dies geschieht durch punktweise Abtastung des zu untersuchenden Objekts. Die einzelnen axonalen Interferogramme basieren auf Weißlicht- oder Kohärenzinterferometrie. Dabei wird die Wegstrecke der Reflexe eines axial in die Objektiefe gerichteten Messstrahls mit der eines Referenzstrahls in einem Interferometer verglichen (meist Michelson-Interferometer). Die Interferogramme (optische Kreuzkorrelation) aus beiden Armen ergeben ein lineares Muster, welches eine Abbildung der Stärke lichtreflektierender Strukturen und deren relative optische Wegstrecke als axiales Rasterverfahren wird der Strahl dann transversal in eine oder zwei Richtungen geführt, wodurch die Aufnahme eines flächigen Tomogramms (brightness-mode scan) oder dreidimensionalen Volumens (c-mode scan) entsteht. Die Vorteile des OCT-Verfahrens liegen in der Entkopplung der Tiefenauflösung von der transversalen Auflösung, dem Wegfall der Dünnschnittmethode, wodurch die Möglichkeit von mikroskopischen Aufnahmen am lebendigen Organismus entsteht und das auch lichtempfindliche Gewebe gut untersuchbar sind, da das System sehr wenig Eigenenergie und damit keine energiereichen Lichtstrahlen benötigt. [27–29]

1.6 IVOM (intravitreale operative Medikamenteneingabe)

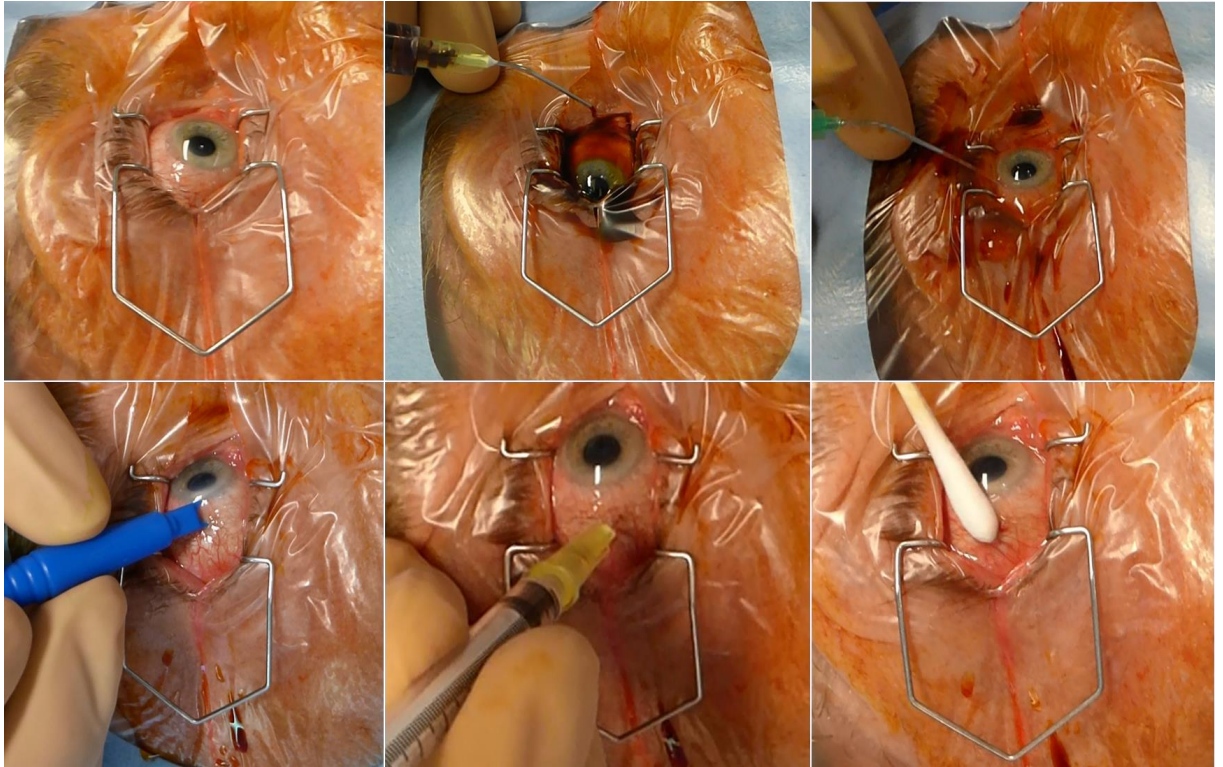


Abb.3: Fotodokumentation IVOM am Patienten; Bildmaterial wird vom Universitätsklinikum Halle; Klinik für Augenheilkunde zur Verfügung gestellt Bilderklärung

beginnend von links oben:

- 1) Das Auge wird mit einem Lidsperrer offengehalten.
- 2) und 3) Es erfolgt eine antiseptische Spülung und örtliche Betäubung.
- 4) und 5) Das Medikament wird durch eine feine Kanüle etwa 3,5 mm vom Limbus corneae entfernt seitlich in das Auge injiziert.
- 6) Am Ende des Eingriffes wird eine antibiotische Salbe aufgetragen.

Bei der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe handelt es sich um einen minimal invasiven Eingriff, bei dem flüssige Medikamente oder kleine Depotimplantate in den Glaskörper unter örtlicher Betäubung (Tropfanästhesie) injiziert werden. Dies hat den Vorteil, dass bei Erkrankungen der hinteren Teile des Auges die ausreichende Konzentrationsmenge zur Verfügung steht, welches bei Verabreichung in Tabletten- oder Tropfenform nicht ohne Nebenwirkungen möglich wäre. Die IVOM ist bei folgenden Krankheitsbildern indiziert: bei der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration, dem diabetischen Makulaödem, der myopen Makulopathie und dem Makulaödem nach Zentralvenenverschluss. Als Sonderfall gelten die nichtinfektiöse posteriore Uveitis, welche mit dem Medikament Ozurdex (Dexamethason) und die vitreomakuläre Traktion, welche mit dem Medikament Jetrea (Ocriplasmin) behandelt werden kann. Zu den Komplikationen der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe zählen Infektionen im Augeninneren (Endophthalmitis), Verletzungen der Augenlinse, Bildung von Netzhautlöchern, Netzhautablösungen, Anstieg des Augeninnendrucks oder Glaskörperblutungen. [18, 30, 31]

1.7 Pro Re Nata-Schema

Beim PRN- Schema wird nach Bedarf behandelt.

Am Anfang werden drei Injektionen appliziert im Abstand von 4 Wochen. Innerhalb der nächsten 6 Monate wird das betroffene Auge alle vier Wochen mit Hilfe des OCT untersucht. Wird bei der Untersuchung keine Aktivität der AMD festgestellt, wird keine weitere Therapie unternommen, und der Patient erscheint zur nächsten Kontrolle in vier Wochen. Lässt sich eine Aktivität der AMD nachweisen, folgen wieder drei Injektionen im Abstand von 4 Wochen. Zeigen sich innerhalb eines halben Jahres keine neuen Krankheitsanzeichen, können die Abstände der Kontrolluntersuchungen auf ein Vierteljahr oder ein halbes Jahr verlängert werden. [2, 13] Das Pro Re Nata-Schema wurde in zahlreichen Studien auf seine Wirksamkeit mit den einzelnen Medikamenten geprüft. Eine sehr bedeutende Studie ist hier die IVAN-Studie der Arbeitsgruppe um Chakravarthy et al. aus dem Jahr 2012.

Die IVAN-Studie zeigte in einer 1-Jahres-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab und Bevacizumab bei Patienten über 50 Jahren mit unbehandelter AMD. Es wurde eine kontinuierliche Gabe mit einer monatlichen Gabe nach Bedarf der einzelnen Medikamente verglichen. Geprüft wurden unter anderem folgende Kriterien: Fernvisus, arteriothrombotische Ereignisse, Herzinsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Kosten.[32]

1.8 Treat&Extend Schema

Beim Treat&Extend Schema steht das Behandeln und das Verlängern des Untersuchungsabstandes im Vordergrund.

Nach anfänglichen drei Injektionen erscheint der Patient nach vier (Lucentis®/Avastin®) bzw. acht (Eylea®) Wochen zum nächsten Untersuchungstermin. Lässt sich hier keine erneute Aktivität der AMD feststellen, wird der Behandlungsabstand um 2 Wochen verlängert. Das bedeutet, dass es bei jedem Arzttermin zu einer intravitrealen Injektion des Medikaments und zur anschließenden Untersuchung bezüglich der Entscheidung über den nächsten Arzttermin kommt. Lassen sich bei nachfolgenden Kontrollterminen Aktivitäten der AMD nachweisen, wird der Behandlungszeitraum wieder um 1-2 Wochen verkürzt. Wird bei einem Patienten bei einem Behandlungsabstand von drei Monaten keine Aktivität der AMD deutlich, kann die Behandlung beendet werden und der Patient zur vierteljährlichen Kontrolle einbestellt werden. [2, 13]

2 Zielstellung

Zielsetzung dieser Doktorarbeit war der Vergleich der verschiedenen intravitreal applizierten Medikamente Avastin®, Lucentis® und Eylea® untereinander. Dabei wurde vor allem die Anzahl der Injektionen, die Entwicklung der zentrale Netzhautdicke und die Verbesserung des Visus im Verlauf der Behandlung betrachtet. Die ermittelten Ergebnisse unter Verwendung des „Treat&Extend“ Verfahrens wurden mit den Ergebnissen der anderen Studien verglichen, die sich ebenfalls mit dem Behandlungskonzept der VEGF-Inhibitoren nach dem Treat&ExtendSchema befassten, sowie mit Studien, bei denen Patienten mit VEGF-Inhibitoren nach dem Pro Re Nata-Schema behandelt wurden.

3 Material und Methoden

In einer retrospektiven und explorativen Studie wurden die Daten von 116 Patienten ausgewertet, welche im Zeitraum vom 01.01.2015-30.9.2016 im Augenzentrum „Frohe Zukunft“ Halle/S.; Gemeinschaftspraxis Dr. med. Ute Hammer, Dr. med. Anke Habermann, Prof. Dr. med. habil. Thomas Hammer“ im Rahmen des „Treat&Extend“ Schemas zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration versorgt wurden. Die Daten wurden aus den Patientenakten und OP-Plänen des Augenzentrums entnommen.

Von den insgesamt 116 Patienten wurden 10 Patienten ausschließlich mit Bevacizumab (Avastin®), 18 Patienten ausschließlich mit Ranibizumab (Lucentis®) und 57 Patienten ausschließlich mit Aflibercept (Eylea®) behandelt. Von den restlichen 31 Patienten erhielten fünf Patienten sowohl Ranibizumab als auch Bevacizumab, sechs Patienten sowohl Aflibercept als auch Bevacizumab und 18 Patienten sowohl Ranibizumab als auch Aflibercept. Zwei Patienten wurden mit allen drei Medikamenten behandelt.[33] Die Medikamente wurden zu Beginn wie in den Herstellerangaben empfohlenen und angegebenen Intervallen appliziert. Untersucht wurden folgende Parameter: Behandlungsbeginn der altersbedingten Makuladegeneration im allgemeinen und speziell in Bezug auf das „Treat&Extend“ Schema. Die Angabe erfolgte in Wochen. Weiterhin wurde die Anzahl der Injektionen, das injizierte Medikament, der durchschnittliche Injektionsabstand sowie der individuell festgelegte „Treat&Extend“ Injektionsabstand angegeben. Besonderes Augenmerk lag auf der Visusveränderung vor, während und nach der Behandlung und der zentralen Netzhautdicke vor und nach der Behandlung im angegebenen Zeitraum (siehe Tabelle 1). Zur Bestimmung des Visus verwendeten wir die Snellen-Sehtafeln, welche ein im klinischen Alltag häufig angewendetes Verfahren zur Bestimmung der Visus-Stärke darstellt. Auf die Verwendung sogenannter ETDRS-Sehtafeln (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) wurde trotz verlässlicherer Ergebnisse auf Grund mangelnder Praktikabilität im Alltag verzichtet [34]. Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Office Excel 2007 tabellarisch erfasst und durch das Statistikprogramm SPSS 23.0 (Statistical Product and Service Solution) der Firma IBM (1968, Universität Stanford, CA, USA) für Windows ausgewertet. Bei dem in unserer retrospektiven Studie verwendeten OCT-Gerät handelte es sich um ein Spectralis® OCT 2 Module von 2017 der Firma Heidelberg Engineering.

Zur statistischen Berechnung der Ergebnisse verwendeten wir den Wilcoxon-Test. Man verwendet den Wilcoxon-Test, wenn es sich um ein nicht-parametrisches Verfahren handelt, bei dem der t-test für abhängige Stichproben nicht angewendet werden kann. Beeinflussen sich zwei Messwerte zweier unterschiedlicher Stichproben gegenseitig, spricht man von einer „abhängigen Stichprobe“. Dies trifft beispielsweise bei Messwiederholungen zu. In unserer Studie geht es dabei um den Vergleich vor und nach der Anwendung des „Treat&Extend“ Schemas. Nicht-parametrische Verfahren haben geringere Anforderungen an die Verteilung der Messwerte in der Grundgesamtheit. Die Daten müssen nicht normalverteilt sein, jedoch abhängig voneinander. [35, 36]. Auf Grund unserer unterschiedlichen Gruppengrößen und der fehlenden Normverteilung in der Grundgesamtheit wählten wir dieses Testverfahren zur Auswertung und statistischen Bearbeitung unserer Ergebnisse.

Alle Patienten haben ihre Daten für die anonymisierte Nutzung ihrer Daten für wissenschaftliche Belange in Form eines unterschriebenen Formulars freigegeben. In Absprache mit Prof. Dr. Hammer als Betreuer der Arbeit wurde auf das Einholen eines Votums der Ethikkommission verzichtet, da ein solches Votum zu Beginn der Studie formal nicht gefordert wurde.

4 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 116 Augen von 113 Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration untersucht. Davon waren 65 Patienten weiblich und 48 männlich. Das durchschnittliche Patientenalter betrug ca. 78 Jahre (43 - 92 Jahre). Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 78 Wochen. Tabelle 1 zeigt auf, wie viele Patientenaugen ausschließlich mit Ranibizumab (Lucentis®) (18 Patientenaugen), Bevacizumab (Avastin®) (10 Patientenaugen) und Aflibercept (Eylea®) (57 Patientenaugen) behandelt wurden, wie viele mit einer Kombination aus den Medikamenten behandelt wurden (31 Patientenaugen) und die Gesamtanzahl der behandelten Patientenaugen (116 Patientenaugen). Zusätzlich lässt sich aus dieser Tabelle das durchschnittliche Alter der Patienten und die Behandlungsdauer entnehmen. Bei Ranibizumab betrug das durchschnittliche Patientenalter 79 Jahre und die Behandlungsdauer 84 Wochen. Bei Bevacizumab betrug das durchschnittliche Patientenalter ebenfalls 79 Jahre und die Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei 71 Wochen. Bei Aflibercept betrug das durchschnittliche Patientenalter 76 Jahre und die Behandlungsdauer lag bei 74 Wochen und bei der gemischten Gruppe lag das durchschnittliche Patientenalter bei 80 Jahren und die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 85 Wochen.

Wir werteten auch die Anzahl der Injektionsabstände der einzelnen Medikamente aus, und stellten dies in Abbildung 4 und Abbildung 5 grafisch dar. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen erklären sich durch die verschiedenen Intervallangaben hervorgehend aus den Herstellerangaben für den Gebrauch von Ranibizumab (Lucentis®), Bevacizumab (Avastin®) und Aflibercept (Eylea®).

Tab. 1: Gegenüberstellung der Anzahl der Patienten, Alter und Behandlungsdauer (Medianwert und Mittelwert) der einzelnen Medikamente, in kombinierter Anwendung (gemischt) und insgesamt

	Anzahl der Patientenaugen	Patientenalter in Jahren Median (Mittelwert)	Behandlungsdauer in Wochen Median (Mittelwert)
Bevacizumab	10	79.0 (78.60)	84.0 (77.0)
Ranibizumab	18	79.0 (80.05)	71.0 (74.63)
Aflibercept	57	76.5 (75.65)	74.0 (72.03)
Gemischt	31	80.0 (78.48)	85.0 (81.48)
Insgesamt	116	78.0 (77.28)	78.0 (75.11)

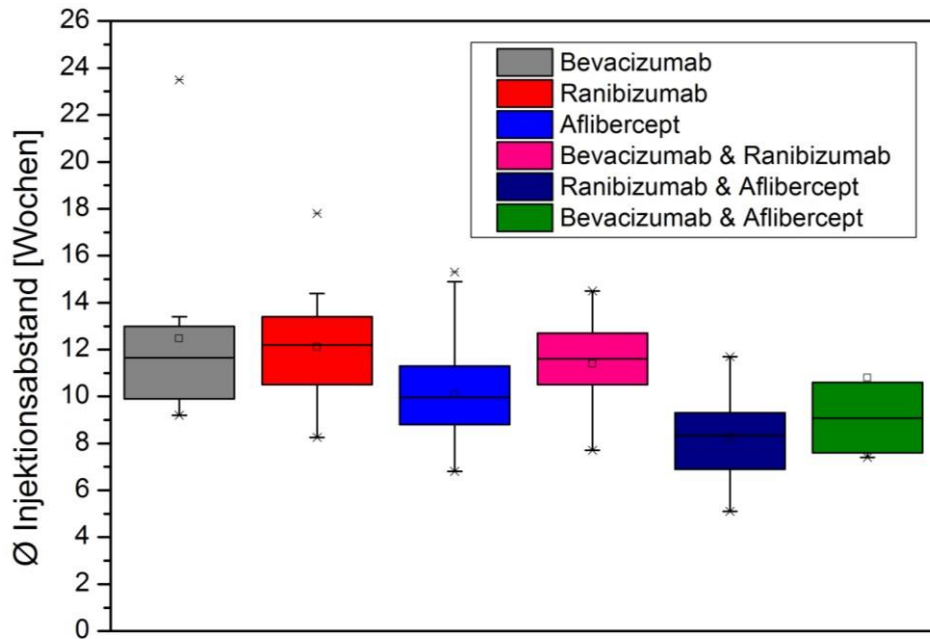


Abb.4: Gegenüberstellung der einzelnen Medikamente und Kombinationen in Bezug auf den Injektionsabstand in Wochen als Boxplot

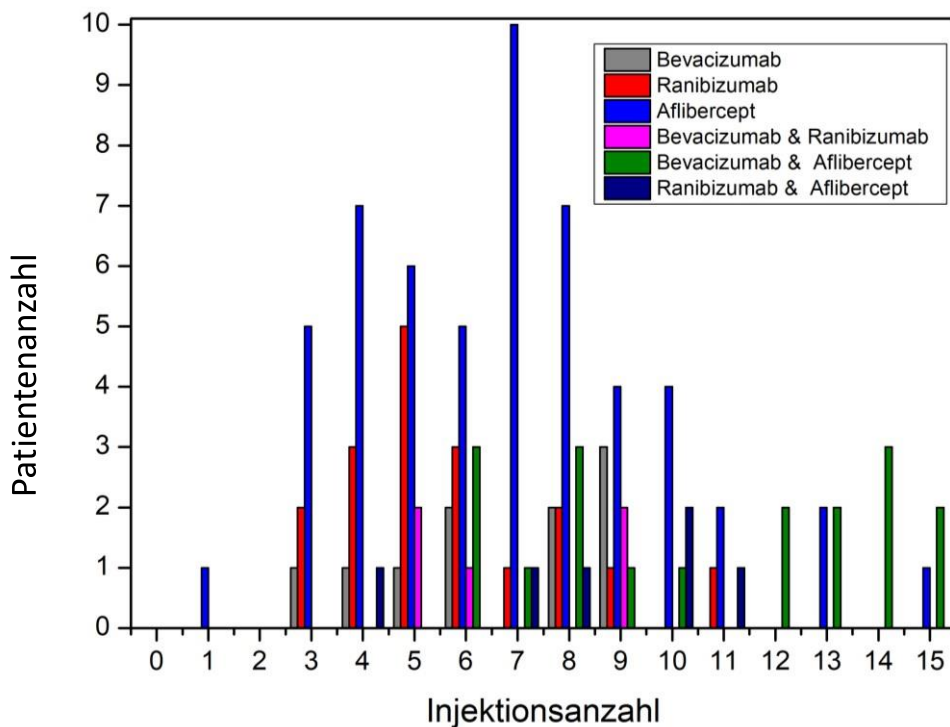


Abb. 5: Gegenüberstellung der Patientenanzahl und der Injektionsanzahl der einzelnen Medikamente und Kombinationen; dargestellt ist eine Übersicht der verabreichten Injektionen im Untersuchungszeitraum nach Untersuchungsgruppen aufgeteilt

In Abbildung 6 und Tabelle 2 wird die Gegenüberstellung der Netzhautdicke vor und nach der Behandlung mittels Aflibercept nach dem Treat&Extend-Schema dargestellt. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 337,61 μm und nach der Behandlung 304,98 μm . Im T-Test (Tabelle2) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p > 0,001$), weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p = 0,12$). [37]

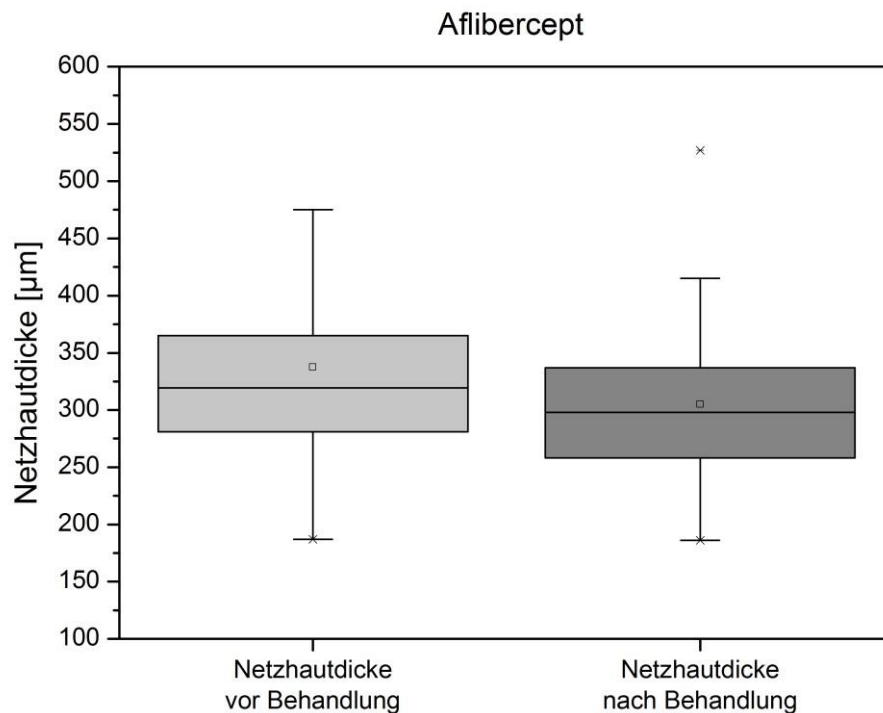


Abb. 6: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Aflibercept als Boxplot

Tab.2: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Aflibercept; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Netzhautdicke vor Behandlung	Netzhautdicke nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	337,61 μm	304,98 μm
Standardabweichung	92,22	69,31
t-test (p-Wert)	>0,001 ($1,42 \cdot 10^{-32}$)	>0,001 ($1,44 \cdot 10^{-36}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,12	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,12	

Die Abbildung 7 und Tabelle 3 zeigt die Gegenüberstellung der Netzhautdicke vor und nach der Behandlung mittels Bevacizumab nach dem Treat&Extend-Schema. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 318,6 μm und nach der Behandlung 307,7 μm . Im T-Test (Tabelle3) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p > 0,001$), weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Tests möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p = 0,32$).

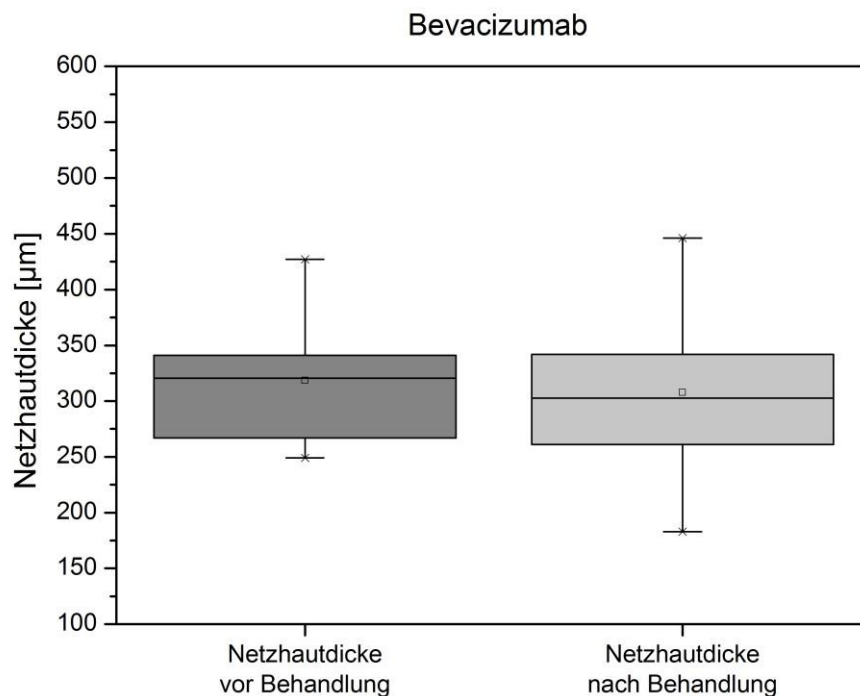


Abb.7: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab als Boxplot

Tab.3: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Netzhautdicke vor Behandlung	Netzhautdicke nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	318,6 μm	307,7 μm
Standardabweichung	53,9 8	76,64
t-test (p-Wert)	>0,001 ($1,67 \cdot 10^{-8}$)	>0,001 ($4,76 \cdot 10^{-7}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,32	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,31	

In Abbildung 8 und Tabelle 4 wird die Gegenüberstellung der Netzhautdicke vor und nach der Behandlung mittels Bevacizumab und Aflibercept nach dem Treat&Extend-Schema aufgezeigt. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 367,83 μm und nach der Behandlung 355,33 μm . Im T-Test (Tabelle 4) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p > 0,001$), weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p = 0,31$).

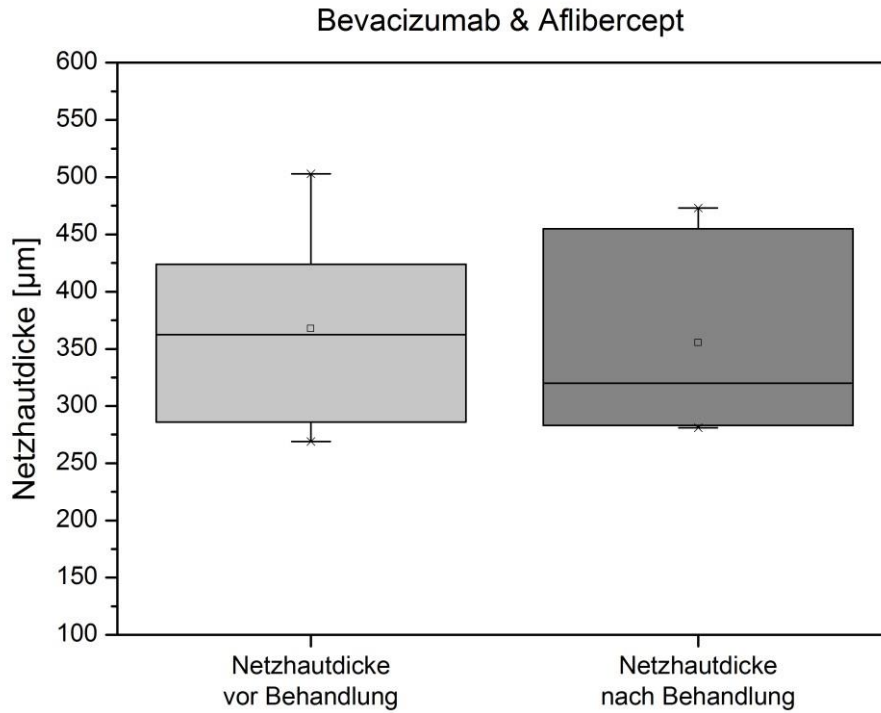


Abb.8: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab und Aflibercept als Boxplot

Tab.4: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab und Aflibercept; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Netzhautdicke vor Behandlung	Netzhautdicke nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	367,83 μm	355,33 μm
Standardabweichung	90,12	86,15
t-test (p-Wert)	>0,001 ($1,71 \cdot 10^{-4}$)	>0,001 ($1,63 \cdot 10^{-4}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,31	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,28	

In Abbildung 9 und Tabelle 5 wird die Gegenüberstellung der Netzhautdicke vor und nach der Behandlung mittels Bevacizumab und Ranibizumab nach dem Treat&Extend-Schema dargestellt. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 335,8 μm und nach der Behandlung 299,2 μm . Im T-Test (Tabelle 5) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p > 0,001$), weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Tests möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p = 0,99$). Das statistische Ergebnis beruht auf der zu geringen Patientenzahl in dieser Untersuchungsgruppe.

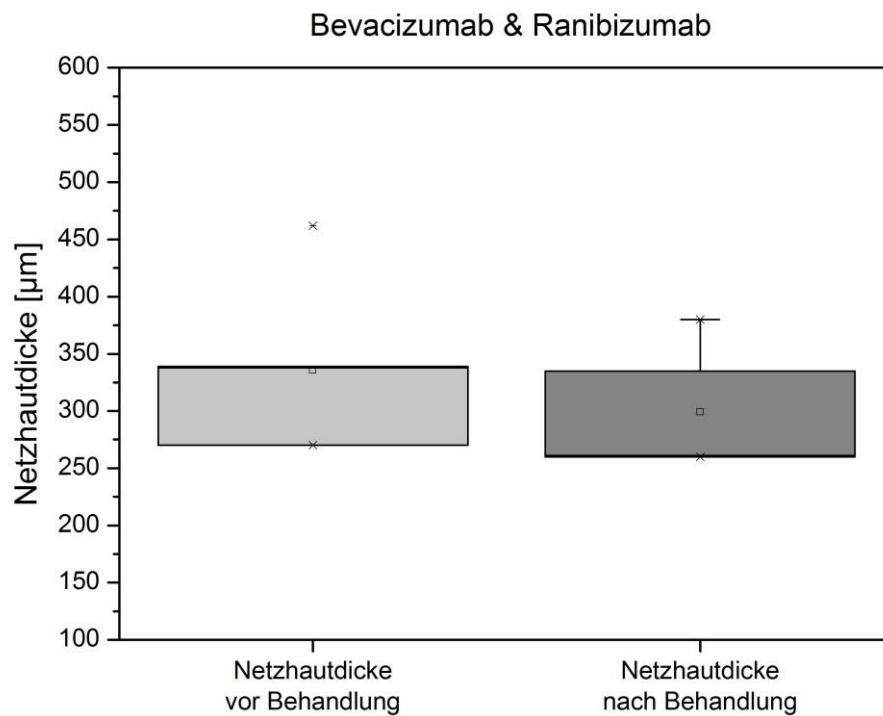


Abb.9: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab und Ranibizumab als Boxplot

Tab.5: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab und Ranibizumab; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Netzhautdicke vor Behandlung	Netzhautdicke nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	335,8 μm	299,2 μm
Standardabweichung	78,42	55,55
t-test (p-Wert)	>0,001 ($6,65 \cdot 10^{-4}$)	>0,001 ($2,73 \cdot 10^{-4}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,99	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,99	

Die Abbildung 10 und Tabelle 6 zeigt die Gegenüberstellung der Netzhautdicke vor und nach der Behandlung mittels Ranibizumab nach dem Treat&Extend-Schema. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 287,78 μm und nach der Behandlung 282,83 μm . Im TTest (Tabelle 6) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p > 0,001$), weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Tests möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p = 0,12$).

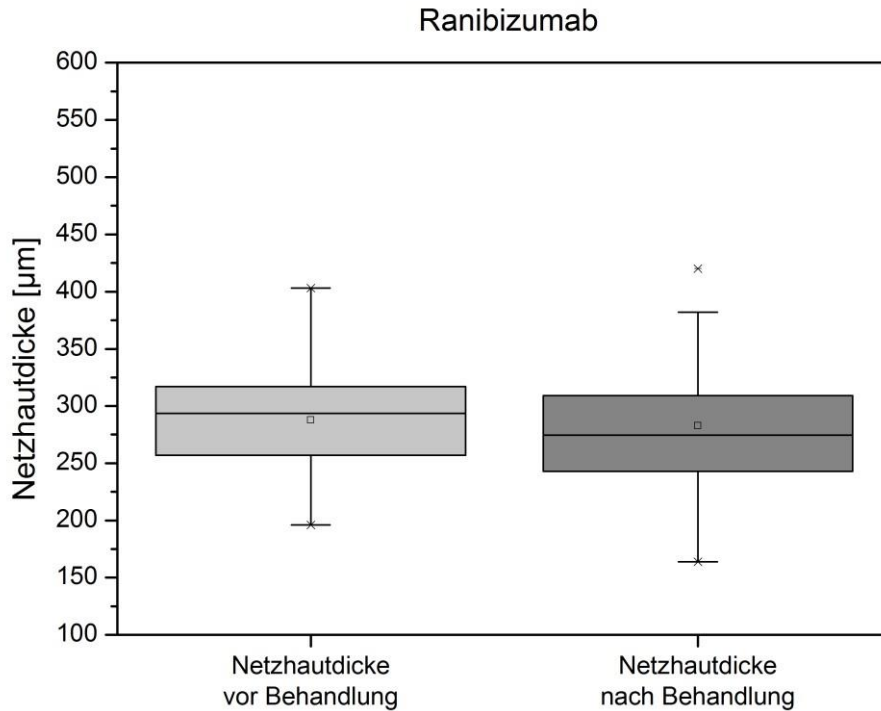


Abb.10.: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhaudicke in μm vor und nach der Behandlung mit Ranibizumab als Boxplot

Tab.6: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhaudicke in μm vor und nach der Behandlung mit Ranibizumab; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Netzhaudicke vor Behandlung	Netzhaudicke nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	287,78 μm	282,83 μm
Standardabweichung	57,71	64,97
t-test (p-Wert)	>0,001 ($1,19 \cdot 10^{-13}$)	>0,001 ($1,10 \cdot 10^{-12}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,12	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,12	

In Abbildung 11 und Tabelle 7 wird die Gegenüberstellung der Netzhautdicke vor und nach der Behandlung mittels Ranibizumab und Aflibercept nach dem Treat&Extend-Schema aufgezeigt. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 346,89 μm und nach der Behandlung 324,11 μm . Im T-Test (Tabelle 7) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p > 0,001$), weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Tests möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p = 0,35$).

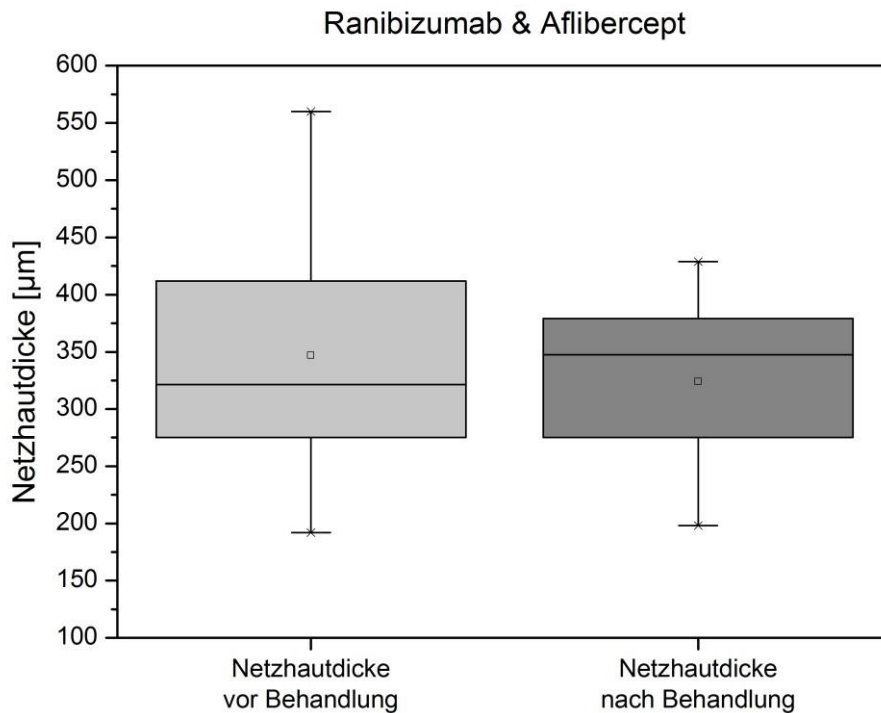


Abb.11: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Ranibizumab und Aflibercept als Boxplot

Tab.7: Gegenüberstellung der Veränderung der Netzhautdicke in μm vor und nach der Behandlung mit Ranibizumab und Aflibercept; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Netzhautdicke vor Behandlung	Netzhautdicke nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	346,89 μm	324,11 μm
Standardabweichung	103,46	69,75
t-test (p-Wert)	>0,001 ($7,16 \cdot 10^{-11}$)	>0,001 ($3,79 \cdot 10^{-13}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,35	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,34	

Zusammenfassend ist in Abbildung 12 nochmals grafisch mittels Boxplot dargestellt wie sich der Mittelwert der Netzhautdicke aller Patienten, aufgeteilt in die einzelnen Präparate und Kombinationen, nach der Behandlung gegenüber vor der Behandlung verändert hat.

Der in Tabelle 9 aufgeführte durchschnittliche Mittelwert der Netzhautdicke betrug zu Beginn der Treat&Extend Behandlung 331,86 μm und bei der letzten Kontrolle 309,76 μm . Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen signifikanten Unterschied ($p= 0,001$) beim Vergleich der zentralen Netzhautdicke vor Behandlungsbeginn und bei der letzten Kontrolle.

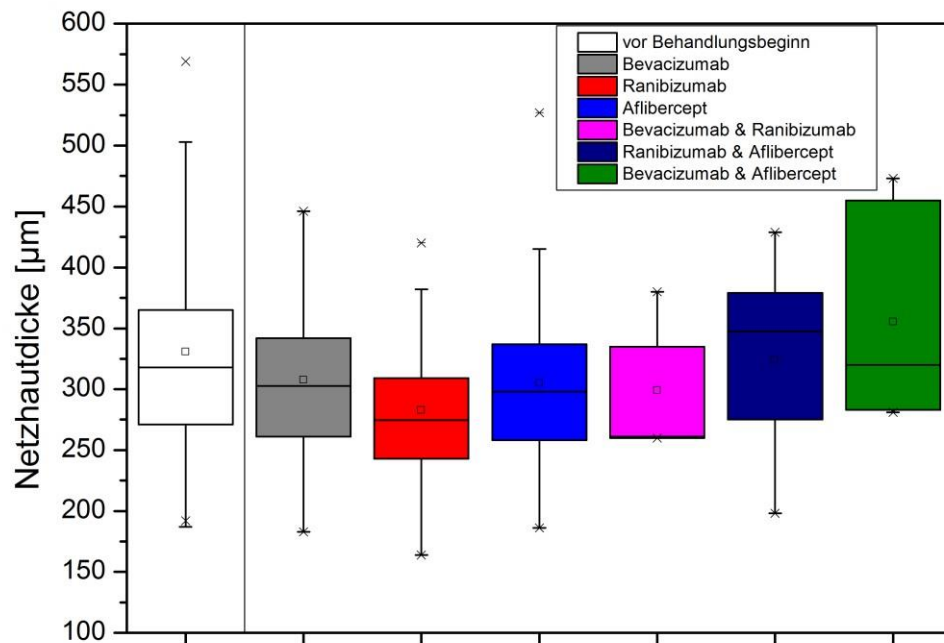


Abb.12: Gegenüberstellung der einzelnen Präparate und Kombinationen als Boxplot in Bezug auf die Veränderung der Netzhautdicke in µm aller Patienten vor Behandlungsbeginn (weiß gekennzeichnet) und jeweils nach der Behandlung (farbig gekennzeichnet; siehe Legende in der Grafik).

Tab. 8: Ergebnisse des t-test und Wilcoxon-Test in Bezug auf die zentrale Netzhautdicke vor Beginn mit Treat&Extend und bei der letzten Kontrolle

	Vergleich zentrale Netzhautdicke vor Beginn mit "Treat&Extend" und bei der letzten Kontrolle
t-test (p-Wert)	p= 0,005
Wilcoxon Test	p= 0,001

Tab. 9: Ergebnisse (Mittelwert und Standardabweichung) in Bezug auf die zentrale Netzhautdicke vor Beginn mit Treat&Extend und bei der letzten Kontrolle

	Durchschnittlicher Mittelwert in µm	Standardabweichung
Zentrale Netzhautdicke vor Beginn mit "Treat&Extend"	331,86	8,17
Zentrale Netzhautdicke bei der letzten Kontrolle	309,76	6,70

In Abbildung 13 und Tabelle 10 wird die Gegenüberstellung des Visus vor und nach der Behandlung mittels Aflibercept nach dem Treat&Extend-Schema dargestellt. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 0,40 logMAR und nach der Behandlung 0,39 logMAR. Im T-Test (Tabelle 10) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p > 0,001$), weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Tests möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p = 0,82$). [37]

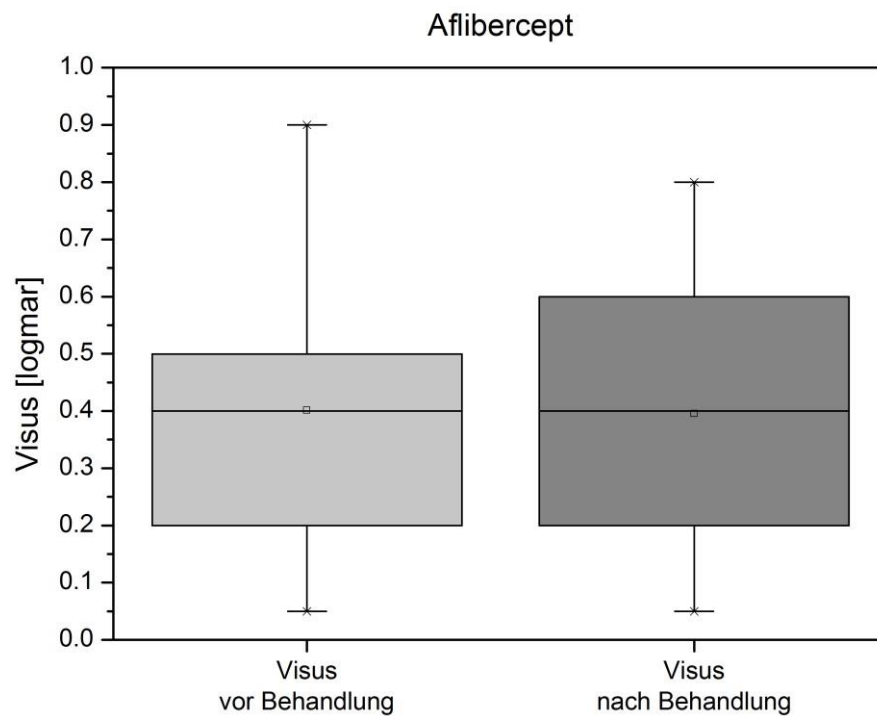


Abb.13: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Aflibercept als Boxplot

Tab. 10: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Aflibercept; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Visus vor Behandlung	Visus nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	0,40 logMAR	0,40 logMAR
Standardabweichung	0,23	0,23
t-test (p-Wert)	>0,001 ($6,34 \cdot 10^{-18}$)	>0,001 ($7,11 \cdot 10^{-18}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,82	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,82	

Die Abbildung 14 und Tabelle 11 zeigt die Gegenüberstellung des Visus vor und nach der Behandlung mittels Bevacizumab nach dem Treat&Extend-Schema. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 0,37 logMAR und nach der Behandlung 0,39 logMAR. Im T-Test (Tabelle 11) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p > 0,001$), weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Tests möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p = 0,66$). [37]

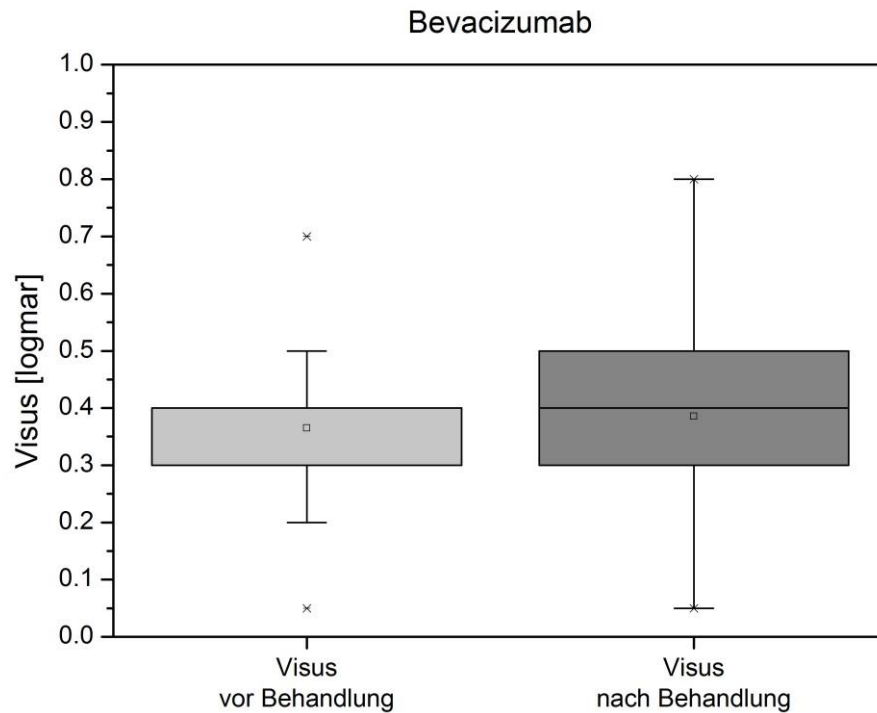


Abb.14: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab als Boxplot

Tab.11: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Visus vor Behandlung	Visus nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	0,37 logMAR	0,39 logMAR
Standardabweichung	0,17	0,22
t-test (p-Wert)	>0,001 ($9,26 \cdot 10^{-5}$)	>0,001 ($3,20 \cdot 10^{-4}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,66	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,60	

In Abbildung 15 und Tabelle 12 wird die Gegenüberstellung des Visus vor und nach der Behandlung mittels Bevacizumab und Aflibercept nach dem Treat&Extend-Schema aufgezeigt. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 0,26 logMAR und nach der Behandlung 0,18 logMAR. Im T-Test (Tabelle 12) lässt sich keine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p=0,02$ vor Behandlung und $p=0,04$ nach Behandlung). Ursache hierfür ist die zu geringe Patientenanzahl der Gruppe. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p= 0,06$).

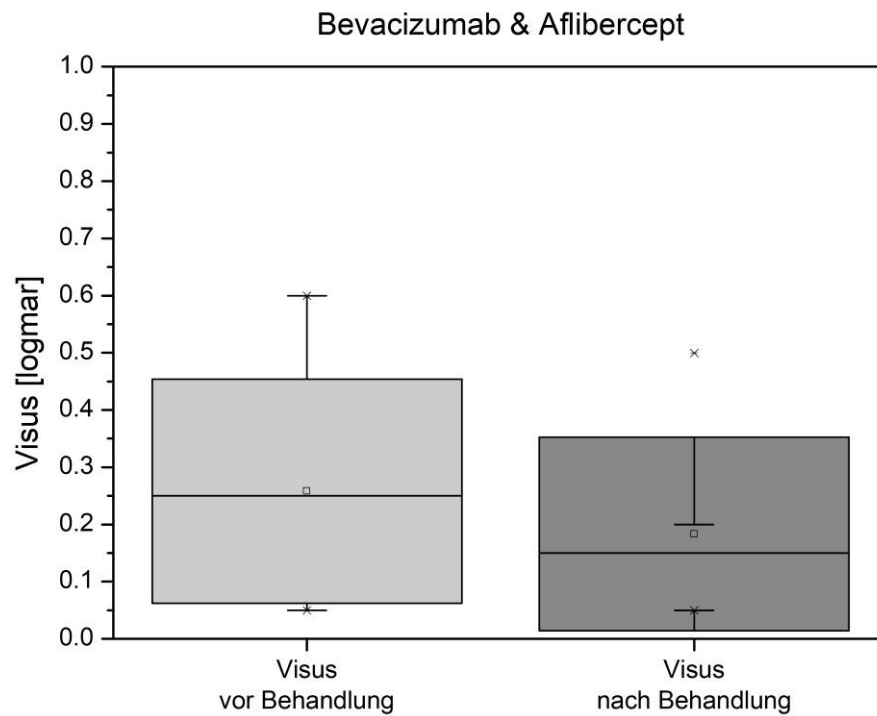


Abb.15: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab und Aflibercept als Boxplot

Tab.12: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab und Aflibercept; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Visus vor Behandlung	Visus nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	0,26 logMAR	0,18 logMAR
Standardabweichung	0,20	0,17
t-test (p-Wert)	0,02	0,04
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,06	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,06	

In Abbildung 16 und Tabelle 13 wird die Gegenüberstellung des Visus vor und nach der Behandlung mittels Bevacizumab und Ranibizumab nach dem Treat&Extend-Schema dargestellt. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 0,4 logMAR und nach der Behandlung 0,44 logMAR. Im T-Test (Tabelle 13) lässt sich keine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p= 0,02$ vor Behandlung und $p= 0,01$ nach Behandlung). Auch hier liegt die Ursache in der zu geringen Patientenzahl. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p= 0,86$).

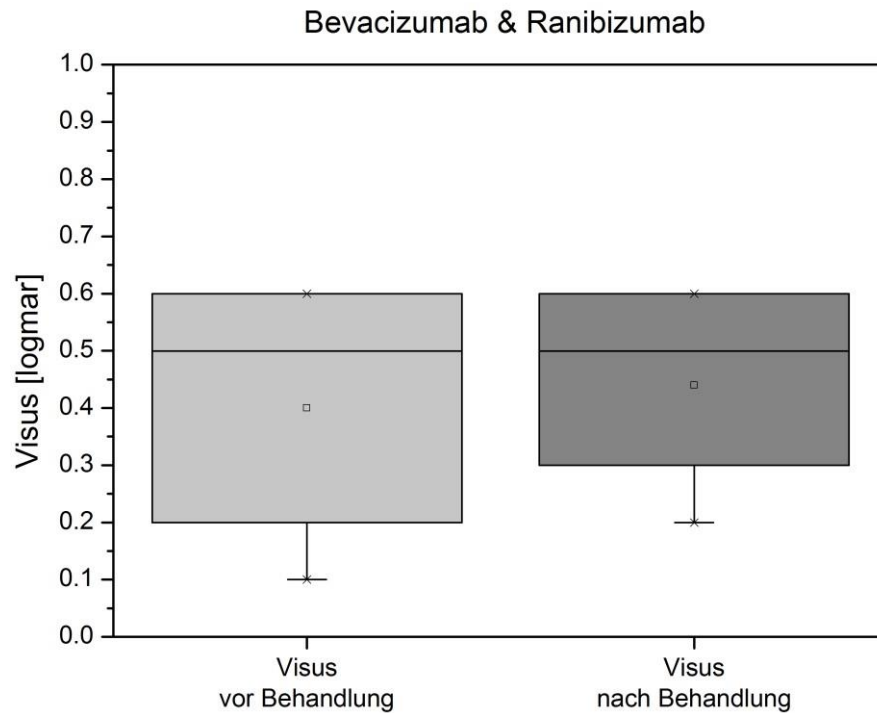


Abb.16: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab und Ranibizumab als Boxplot

Tab.13: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Bevacizumab und Ranibizumab; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Visus vor Behandlung	Visus nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	0,4 logMAR	0,44 logMAR
Standardabweichung	0,23	0,18
t-test (p-Wert)	0,02	0,01
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,88	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,89	

Die Abbildung 17 und Tabelle 14 zeigt die Gegenüberstellung des Visus vor und nach der Behandlung mittels Ranibizumab nach dem Treat&Extend-Schema. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 0,36 logMAR und nach der Behandlung 0,35 logMAR. Im T-Test (Tabelle 14) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe veranschaulichen ($p > 0,001$),

weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Tests möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p=0,99$).

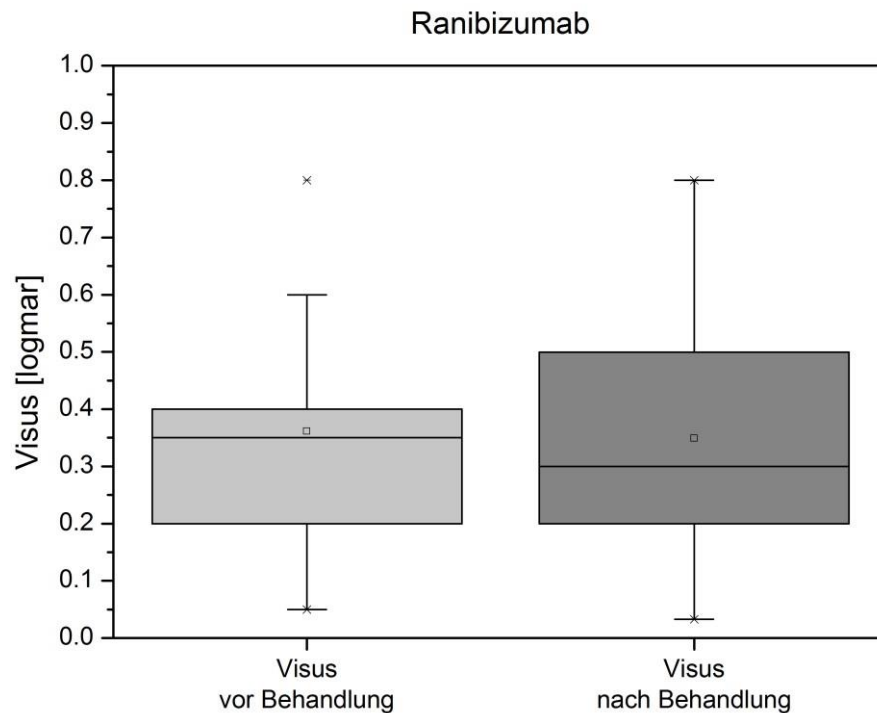


Abb.17: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Ranibizumab als Boxplot

Tab.14: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Ranibizumab; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Visus vor Behandlung	Visus nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	0,36 logMAR	0,35 logMAR
Standardabweichung	0,22	0,26
t-test (p-Wert)	>0,001 ($1,87 \cdot 10^{-6}$)	>0,001 ($2,16 \cdot 10^{-5}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,99	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,99	

In Abbildung 18 und Tabelle 15 wird die Gegenüberstellung des Visus vor und nach der Behandlung mittels Ranibizumab und Aflibercept nach dem Treat&Extend-Schema dargestellt. Der durchschnittliche Mittelwert vor der Behandlung betrug 0,37 logMAR und nach der Behandlung 0,35 logMAR. Im T-Test (Tabelle 15) lässt sich eine Normalverteilung der Gruppe

veranschaulichen ($p > 0,001$), weshalb eine statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Tests möglich ist. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p = 0,99$).

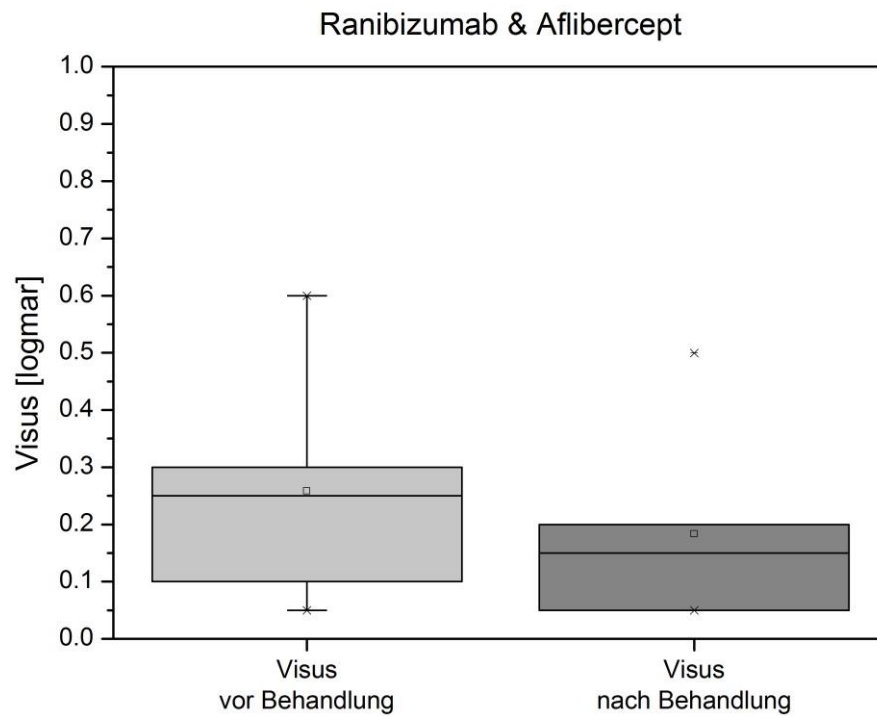


Abb.18: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Ranibizumab und Aflibercept als Boxplot

Tab.15: Gegenüberstellung der Veränderung des Visus in logMAR vor und nach der Behandlung mit Ranibizumab und Aflibercept; Ergebnisse des Wilcoxon Test und des t-test

	Visus vor Behandlung	Visus nach Behandlung
Durchschnittlicher Mittelwert	0,37 logMAR	0,35 logMAR
Standardabweichung	0,2	0,17
t-test (p-Wert)	>0,001 ($5,34 \cdot 10^{-7}$)	>0,001 ($9,17 \cdot 10^{-8}$)
Wilcoxon Test (genaue Wahrscheinlichkeit)	0,99	
Wilcoxon Test (Asymp.Wahrscheinlichkeit)	0,99	

Die Veränderung des Visus aller Patienten, aufgeteilt in die einzelnen Medikamente und Medikamentenkombinationen, wird mittels Boxplot in Abbildung 19 nochmals als Gegenüberstellung gezeigt. Der durchschnittliche Mittelwert des Visus zu Beginn der Treat&Extend Behandlung lag bei 0,37 logMAR und bei der letzten Kontrolle 0,35 logMAR. Dies wird in Tabelle 16 dargestellt. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test, welche aus Tabelle 17 hervorgeht, ergab einen nicht-signifikanten Unterschied ($p=0,31$) beim Vergleich des Visus vor Behandlungsbeginn und bei der letzten Kontrolle.

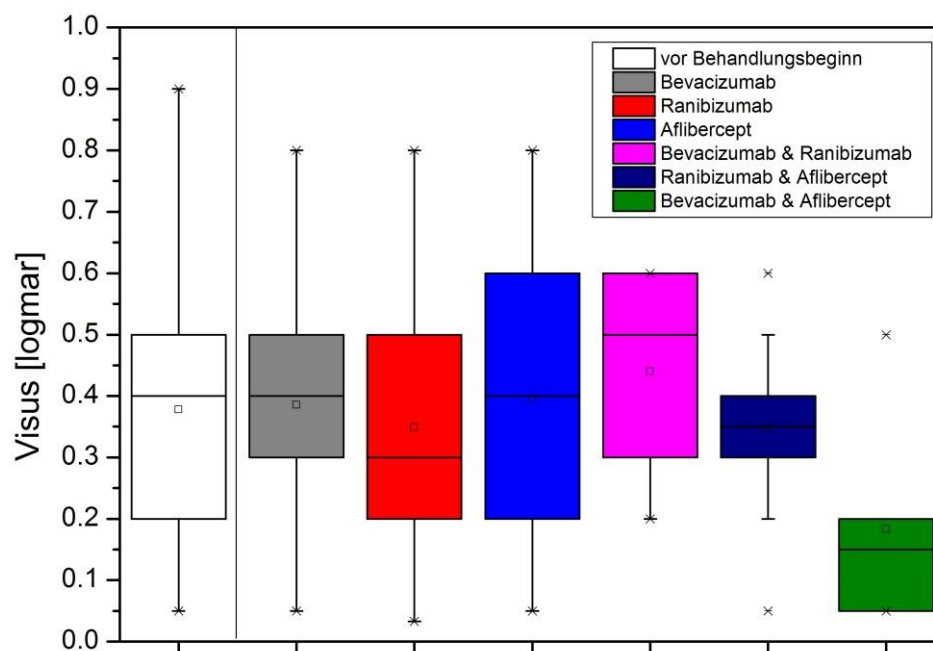


Abb.19: Gegenüberstellung der einzelnen Medikamente und Kombinationen in Bezug auf die Veränderung des Visus in logMAR als Boxplot vor Behandlungsbeginn (weiß gekennzeichnet) und jeweils nach der Behandlung (farbig gekennzeichnet; siehe Legende in der Grafik).

Tab. 16: Ergebnisse (Mittelwert und Standardabweichung) in Bezug auf den Visus in logMAR vor Beginn mit Treat&Extend und bei der letzten Kontrolle

	Durchschnittlicher Mittelwert	Standardabweichung
Visus in logMAR vor Beginn mit "Treat&Extend"	0,37	0,19
Visus in logMAR bei der letzten Kontrolle	0,35	0,20

Tab. 17: Ergebnisse des t-test und Wilcoxon-Test in Bezug auf den Visus in logMAR vor Beginn mit Treat&Extend und bei der letzten Kontrolle

	Vergleich des Visus in logMAR vor Beginn mit "Treat&Extend" und bei der letzten Kontrolle
t-test	p= 0,31
Wilcoxon Test	p= 0,26

Abbildung 20 zeigt eine Gegenüberstellung des individuellen mit dem durchschnittlichen „Treat&Extend“-Injektionsabstandes mittels Box Plot-Darstellung. Mit dem individuellen „Treat&Extend“ Abstand wird die unterschiedliche Wochenanzahl zwischen den Injektionen bezogen auf den einzelnen Patienten bezeichnet. Der durchschnittliche „Treat&Extend“-Abstand soll die Wochenabstände aller Patienten, aufgeteilt in die einzelnen Medikamente darstellen. Der durchschnittliche Behandlungszeitraum aller eingeschlossenen Patienten ohne Einbezug der Upload Periode von drei Wochen betrug 9 Wochen (5-16 Wochen, Mittelwert 9,27 Wochen).

Der durchschnittliche "Treat&Extend" Abstand betrug 10,2 Wochen (Median 10 Wochen; Minimum 5,1 Wochen; Maximum 21 Wochen).

Der individuelle "Treat&Extend" Abstand betrug 9,4 Wochen (Median 9 Wochen; Minimum 5 Wochen; Maximum 16 Wochen). Während sich die einzelnen Medikamente im individuellen „Treat&Extend“-Abstand kaum voneinander unterscheiden, zeigt sich eine Verkürzung des Abstandes bei der gemischten Gruppe. Beim durchschnittlichen „Treat&Extend“-Abstand hingegen sieht man einen deutlich kürzeren Abstand bei Eylea® und in der gemischten Gruppe im Vergleich zu Lucentis® und Avastin®.

Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$) zwischen dem durchschnittlichen und individuellen Injektionsabstand.

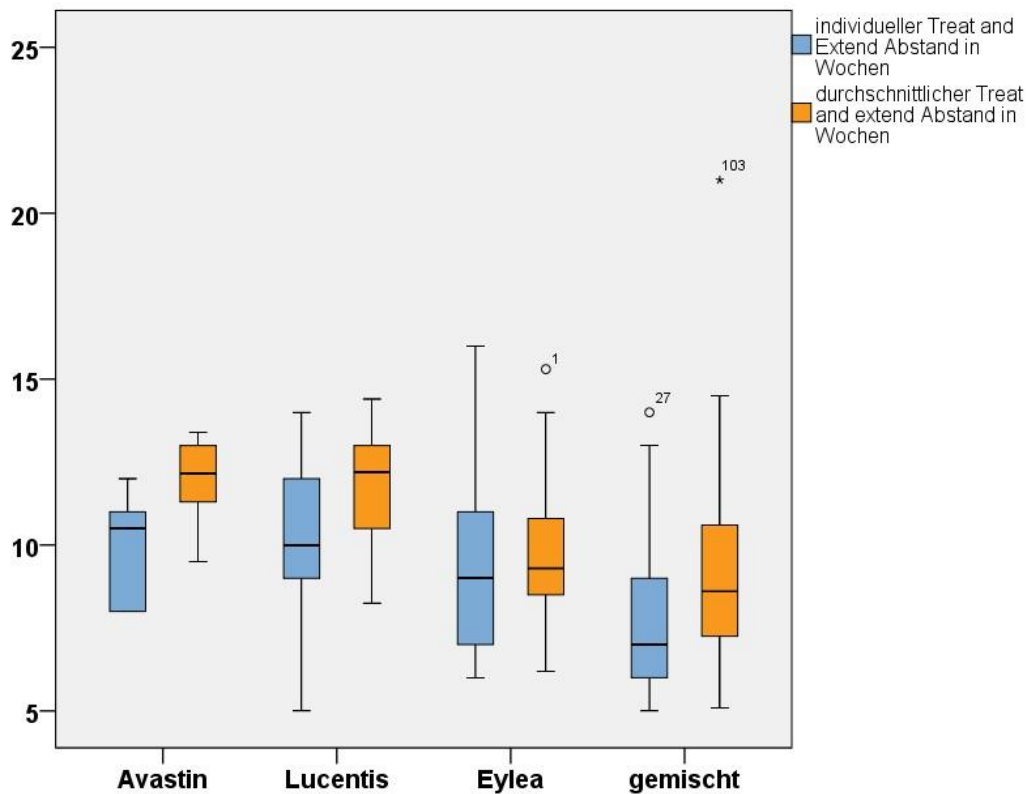


Abb.20: Gegenüberstellung des durchschnittlichen "Treat&Extend" Abstandes mit dem individuellen "Treat&Extend" Abstand mittels Boxplot

Tab.18: Ergebnisse des t-test und Wilcoxon Test in Bezug auf den durchschnittlichen und individuellen Abstand

	Vergleich des durchschnittlichen mit dem individuellen Abstand
t-test	$p = 0,003$
Wilcoxon Test	$p = 0,001$

5 Diskussion

Wie bereits anhand der Ergebnisse sichtbar wird, handelt es sich bei den oben genannten Daten um keine randomisierten Studiendaten, sondern um „real life“ Daten wie sie dem Untersucher bzw. Behandler im täglichen beruflichen Alltag zur Verfügung stehen. Dennoch soll anhand dieser Datenlage die Effektivität des „Treat&Extend“-Schemas im augenärztlichen Alltag zur Behandlung der nAMD veranschaulicht werden.

In der Untersuchung wird deutlich, dass sich die Effektivität der einzelnen Medikamente untereinander kaum unterscheidet (Abb.14 und Abb.19). Alle Medikamente und Kombinationen erzielen ähnliche Ergebnisse bezüglich der Veränderung der zentralen Netzhautdicke und des Visus (Abb. 14 bis 19). Dieses Ergebnis wird durch zahlreiche vorherige Studien und Veröffentlichungen bestätigt. [24, 38–43]

Die zentrale Netzhautdicke bzw. deren Verhalten stellt eine zentrale Rolle in der Beurteilung der „Aktivität“ der CNV dar, welche man mit Hilfe des SD-OCTs bestimmen kann. [2] Demzufolge bewirkte die Behandlung einen Rückgang bzw. ein Stagnieren der „Aktivität“ der CNV. [44]

Durch die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren mittels des „Treat&Extend“ Schemas deutet sich ein Einfluss auf die Reduktion der zentralen Netzhautdicke an. Es zeigte sich zu Beginn eine durchschnittliche zentrale Netzhautdicke von 331,86µm. Bei der letzten Kontrolle konnten wir eine Reduktion der durchschnittlichen zentralen Netzhautdicke auf 309,76 µm feststellen (Tab.8+9). Dies ergibt eine Reduktion der zentralen Netzhautdicke um 6,7%.

Eine Signifikanz für die untersuchten Gruppen lässt sich jedoch nicht darstellen. Ursache hierfür ist die geringe Anzahl an Personen pro Untersuchungsgruppe. Beispielsweise befinden sich in der Gruppe „Bevacizumab und Ranibizumab“ nur 3 Personen. Um diesbezüglich aussagekräftiger Ergebnisse zu erzielen, müsste man mehr Patienten pro Gruppe zur Verfügung haben. Um einen Vergleich unter den einzelnen Medikamenten herstellen zu können wäre zudem eine Normalverteilung der Gruppe notwendig, sowie eine einheitliche Gruppenstärke der einzelnen Gruppen.

Die Verbesserung des Visus stellt nicht nur für den Arzt ein wichtiges Ziel dar, sondern auch für jeden einzelnen Patienten und sorgt zudem für eine Verbesserung der Lebensqualität. Unsere Werte bezüglich des durchschnittlichen Visus zeigten zu Beginn einen Wert von 0,37 logMAR an und zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle einen Wert von 0,35 logMAR (Tab. 16+17). Dies ergibt eine leichte Visusverschlechterung um 0,02 logMAR. Insgesamt kann man jedoch von einer Stabilität des Visus sprechen. Ein signifikanter Unterschied mittels Wilcoxon-Tests konnte jedoch nicht festgestellt werden. Der Wert lag hier bei $p = 0,26$ (Tabelle 17). Auch hier ist die Ursache in der geringen Patientenzahl und unterschiedlichen Gruppenstärke der einzelnen Untersuchungsgruppen zu suchen. Dies wird auch deutlich, wenn man sich die Medikamente und Kombinationen im Einzelnen anschaut. Auch andere Studien [45], wie beispielsweise die Studie von Rosenfeld und Brown „Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration“ aus dem Jahr 2006 [24], kamen zu einem ähnlichen zufriedenstellenden Ergebnis. Dass es nicht zu einer Verbesserung des Visus kommt, liegt zum einen daran, dass es sich bei den meisten Patienten um ältere Menschen handelt, welche schon eine beträchtliche Vorschädigung des Visus vorweisen. [5, 6, 10] Ein anderer Grund besteht darin, dass fast alle unserer Patienten bereits vorbehandelt sind und es durch die Vorbehandlungen schon zu einer Beeinflussung des Visus gekommen ist. Prinzipiell lässt sich aber sagen, dass die Therapie nicht

zu einer Verschlechterung des Visus insgesamt führt, wie es der Fall wäre, wenn man keine Therapie durchführen würde. Ziel ist die Stabilität und der Erhalt des noch vorhandenen Visus. [2, 19, 23] Die Vergleichbarkeit der Effektivität unserer Studie auf den Visus mit anderen Studien gestaltet sich schwierig. Zur Erhebung des Visus in anderen klinischen Studien, vor allem in den Zulassungsstudien der einzelnen Medikamente, erfolgte ein nach definierten und standardisierten Kriterien erhobener ETDRS-Visus. Im alltäglichen Praxisalltag findet die Erhebung von ETDRS-Visus auf Grund des zeitlichen Mehraufwandes kaum Anwendung, weshalb auch die hier verwendeten Daten nicht diesen Kriterien entsprechen. [2, 19, 23]

Ein weiterer Störfaktor stellt auch der Messzeitpunkt dar. Die Datenerhebung der einzelnen Messwerte erfolgte im Rahmen der Kontrolluntersuchungen jeweils nach den intravitrealen Injektionen, um die weitere Therapie entscheiden zu können und nicht zum Zeitpunkt des größten Effektes.

Da mit steigender Injektionszahl das Endophthalmitisrisiko und das Risiko geografischer Atrophien steigt, ist es naheliegend, die Anzahl der intravitrealen Injektionen so gering wie möglich zu halten. [2, 46] Durch die Reduktion der Anzahl der Injektionen verringern sich auch die Krankenhaus- bzw. Arztbesuche, was wiederum einen positiven Effekt auf die Lebensqualität hat, welche durch zahlreiche Arztbesuche eingeschränkt sein kann. Dies wurde auch schon in anderen Fallstudien dargelegt. [47–49] Die Behandlung mit Aflibercept zeigte eine erhöhte Anzahl an Injektionen als bei den beiden anderen Medikamenten, wie man im Ergebnisteil auf Abbildung 5 und 6 erkennen kann. Ursache hierfür ist, dass von Seiten des Herstellers eine Initialphase von 3 Injektionen im monatlichen Abstand empfohlen wird. [19] Weitere Faktoren, die zu einer erhöhten intravitrealen Behandlung führen können, liegt in der Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft einen Medikamentenwechsel durchzuführen bei nicht zufriedenstellendem Ergebnis bezüglich der zentralen Netzhautdicke und der Stabilisierung des Visus. [2]

Es zeigt sich also eine individuelle Behandlungsfrequenz abhängig vom Krankheitsstand des jeweiligen Patienten, welche wiederum Einfluss auf die Anzahl der Injektionen, die Veränderung des Visus und der zentralen Netzhautdicke hat. Dies wird auch in unserer Studie deutlich anhand des Vergleichs des durchschnittlichen mit dem individuellen „Treat&Extend“ Behandlungsabstand. Der durchschnittliche „Treat&Extend“- Abstand beträgt in unserer Studie 10,2 Wochen und der individuelle „Treat&Extend“ Abstand 9,4 Wochen (Abb.20). Insgesamt wurde ein durchschnittlicher Behandlungszeitraum ohne die Einbeziehung der Up-LoadPeriode von 9 Wochen ermittelt (Abb.20). Eine ähnliche Studie aus Australien [50] kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis. In dieser Studie wurden zwischen Januar 2012 und Juni 2016 Ranibizumab, Aflibercept oder Bevacizumab unter Verwendung des „Treat&Extend“-Schemas untersucht. Es wurden 523 verschiedene Behandlungsintervallsequenzen gefunden, von denen die größte Gruppe ein Behandlungsintervall von 8 Wochen erreichte. Es verdeutlicht sich ein hochindividuelles Behandlungsmuster im ersten Jahr der Anti-VEGF-Therapie unter Verwendung des „Treat&Extend“ Schemas, wobei die Mehrheit der Patienten häufiger als alle 8 Wochen Injektionen benötigten. [50]

Die Unterschiede in der Behandlungsdauer lassen sich wie folgt erklären: Zum einen könnte die Adhärenz der einzelnen Patienten einen Einfluss auf die Behandlungsdauer haben. Dies spiegelte sich in unserer Untersuchung in der Wahrnehmung der vereinbarten Termine wider. Es lassen sich vereinzelt Einträge über versäumte oder verschobene Termine finden, die zu längeren Intervalldauern führten und damit letztendlich einen Einfluss auf die weitere

Behandlungsdauer und die damit verbundenen Veränderungen der morphologischen Strukturen haben könnten. Ein weiterer Faktor liegt in der zeitlich versetzten Zulassung der Medikamente zur Behandlung der AMD: während Ranibizumab bereits seit Mitte 2007 für die Therapie der exsudativen AMD zugelassen ist, steht das Medikament Eylea® der Firma Bayer erst seit Ende 2012 für die Therapie zur Verfügung. Damit erklärt sich auch die längere Vorbehandlung mit Ranibizumab. Avastin®, welches den Wirkstoff Bevacizumab enthält, findet wie bereits erwähnt, nur in der „off label use“ Therapie Anwendung. [32] Außerdem spielt natürlich auch der individuelle Krankheitsverlauf jedes einzelnen Patienten eine entscheidende Rolle, weshalb eine bessere Vergleichbarkeit lediglich durch normverteilte, randomisierte Gruppen von etwa der gleichen Gruppenstärke erreicht werden kann.

Wie auch in der aktuellen Stellungnahme zur Therapie der exsudativen AMD aufgeführt, gibt es zwei Behandlungsstrategien, die in Abhängigkeit der Läsionsaktivität erfolgen und als gleichwertig angesehen werden können: das Pro Re Nata- Schema (kurz: PRN-Schema) und das „Treat&Extend“-Schema. [2]

Die Effektivität der Therapie mittels Pro Re Nata-Schema wurde in zahlreichen Studien bewiesen [2, 44, 45, 51–54]. Hier zeigt sich ein positiver Einfluss auf die zentrale Netzhautdicke der behandelten Patientenaugen. Zudem konnte die Anzahl der Injektionen reduziert werden im Vergleich zur kontinuierlichen VEGF-Behandlung, was wiederum zu einer Minimierung des Endophthalmitisrisikos führte. Eine ausreichende Behandlungsintensität und -kontinuität zu erzielen kann jedoch durch die weiterhin hohe Behandlungslast für den Patienten und seine Angehörigen erschwert werden. Außerdem findet eine Weiterbehandlung immer dann erst statt, wenn es bereits zu einer Rezidivsituation gekommen ist. [2, 13, 45, 54]

Wendet man das wie bei unserer Untersuchung durchgeführte „Treat&Extend“-Schema an, dann steht das Behandeln und das Verlängern des Untersuchungsabstandes im Vordergrund. Hier erfolgt eine monatliche Behandlung bis zum Erreichen einer inaktiven Läsion. Ist dieser Zustand eingetroffen, wird das Behandlungs- bzw. Kontrollintervall um 2 Wochen verlängert. Besteht die Inaktivität weiterhin, wird das Intervall um weitere 2 Wochen verlängert. Zeigt sich eine Läsionsaktivität, wird das Intervall um 2 Wochen verkürzt. Damit bedient das „Treat&Extend“-Schema 4 Prinzipien eines idealen Behandlungsregimes:

- 1) Sehschärfe maximieren und erhalten 2) Vorausplanung der Folgebehandlung
- 3) Anpassung der Behandlungsintervalle an individuelle Bedürfnisse
- 4) Behandlung bei jeder Kontrolluntersuchung [53]

Die Wirksamkeit des „Treat&Extend“-Schema ist in vielen Studien belegt und findet beispielweise in den USA und in der Schweiz schon regelmäßige Anwendung. [2, 44, 47, 51, 53, 55] Auch hier zeigte sich hinsichtlich der zentralen Netzhautdicke ein positiver Effekt. Auch in unserer Untersuchung konnten wir dies bei allen zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren bestätigen. Die folgende Tabelle soll noch einmal die beiden Behandlungsschemata gegenüberstellen:

Tabelle 9: Gegenüberstellung des PRN-Schemas und des „Treat&Extend“-Schemas [2]

PRN	T&E
-----	-----

Individualisierung über jeweils aktuelle Prüfung der Wiederbehandlungsnotwendigkeit	Individualisierung über Kontroll- und Behandlungsintervall
Reaktion nach der morphologischen Verschlechterung (Aktivität)	Behandlung mit der Absicht, Aktivität durch regelmäßige Wiederbehandlung zu verhindern
Reduktion der notwendigen Behandlungen und damit des Endophthalmitis- Risikos	Reduktion der Anzahl von Kontrollen (CAVE: gilt nur bei einseitiger Erkrankung)
Identifikation von Patienten mit geringer Behandlungsnotwendigkeit	Identifikation von Patienten mit geringer Behandlungsnotwendigkeit

Im Case Report „Therapie mit Aflibercept nach Treat&Extend“ des Thieme Verlags von September 2019 werden mehrere Fallbeispiele mit Real-Life Daten aufgezeigt. [56] Wie auch in unserer Arbeit, wird die individuelle Therapiegestaltung durch das „Treat&Extend“-Schema hervorgehoben. Ein Fazit dieses Berichtes ist, dass für ein gutes Behandlungsergebnis eine kontinuierliche Behandlung gewährleistet sein muss. Des Weiteren kommen die Autoren zu dem Schluss, dass das „Treat&Extend“-Schema gute funktionelle Ergebnisse erzielt und gleichzeitig die Behandlungslast minimiert sowie durch die individuelle Therapieanpassung Unter- als auch Überbehandlungen vermieden werden können. [56]

Studien, wie die ALTAIR-Studie aus dem Jahr 2018, zeigen positive Ergebnisse bezüglich der Visussteigerung und der Erhaltung dieser im Rahmen einer „Treat&Extend“-Behandlung mit VEGF-Inhibitoren. [57] Es handelt sich dabei um eine Phase-III-Studie. Als Phase-III-Studien werden Studien bezeichnet, bei denen Untersuchungen mit bekannten Wirkstoffen in einer neuen Darreichungsform, in unserem Beispiel das „Treat&Extend“-Schema, oder neuen Kombination getestet werden. [58]

In der Studie „Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results“ von 2012 wurden die beiden Behandlungsregime unter Nutzung der Medikamente Lucentis® und Avastin® miteinander verglichen. [40] Eine Zunahme der Netzhautdicke und der retinalen Restflüssigkeit zeigte sich bei Patienten, bei denen es zu einem Wechsel von der monatlichen Behandlung im Sinne der „Treat&Extend“-Behandlung zur Bedarfsbehandlung im Sinne der PRN-Behandlung kam. Dies wurde auch in den OCT-Befunden der Patienten durch eine deutliche Reduktion der retinalen Flüssigkeit in den Untersuchungsgruppen der monatlichen Behandlung sichtbar. Des Weiteren stellte man ein geringeres Wachstum der choroidalen Neovaskularisation fest im Vergleich zur bedarfsorientierten Behandlung. Als eher kritisch anzusehen ist die in der Studie gezeigte Zunahme der geografischen Atrophie bei der monatlichen Behandlung. Diese lokalisierte sich zwar außerhalb der Fovea centralis, lässt aber trotzdem auf negative Auswirkungen hindeuten bezüglich der Sehfunktion, einer niedrigeren Lesegeschwindigkeit und einer tendenziellen Ausdehnung der Atrophie. Prinzipiell veranschaulichte dieser Studie jedoch ein beeindruckendes Ausmaß und eine beeindruckende Dauerhaftigkeit der therapeutischen Wirkung bei beiden Medikamenten und Therapiestrategien im Vergleich zum unbehandelten Verlauf.

Mit unserer Studie wollten wir die Vorteile der „Treat&Extend“-Therapie aufzeigen und, dass es zu einer Reduktion der zentralen Netzhautdicke und Stabilität des Visus kam. Anhand solcher Studien wäre die Erstellung eines Behandlungskonzeptes mittels „Treat&Extend“-Schemas für die

einzelnen Medikamente und Kombinationen möglich. Ansätze für solche Konzepte wurden bereits in der Studie „Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration“ von 2020 in Großbritannien gefunden. [59]

Fragliche Nebenwirkung der „Treat&Extend“ Therapie, wie die Zunahme der geografischen Atrophie, wurden bei uns nicht näher untersucht. Eine Endophthalmitis trat bei unseren untersuchten Patienten nicht auf.

6 Schlussfolgerung

Abschließend lässt sich schlussfolgern, dass sich die Hypothese der Effektivität des „Treat&Extend“-Schemas im augenärztlichen Praxisalltag bestätigen lässt. Diese Promotion stellt eine Art Pilotstudie dar, bei der „real life“ Daten des Augenzentrum „Frohe Zukunft“ Halle/S.; Gemeinschaftspraxis Dr. med. Ute Hammer, Dr. med. Anke Habermann, Prof. Dr. med. habil. Thomas Hammer“ in einem großen Datenpool für zukünftige Auswertungen gesammelt werden. Man kann sie als eine Art Vorstudie werten, auf der detaillierte Studien zum Medikamentenvergleich im Rahmen des „Treat&Extend“-Schemas aufbauen können.

Die Umsetzung des „Treat&Extend“-Schemas findet im alltäglichen Praxisgeschäft bereits viele Befürworter. Im Vergleich mit anderen Studien, in welchen das Pro Re Nata Schema angewandt wurde, wie in den Studien von Augsburger, Sarra und Imesch aus dem 2019 [44] und Airody, Venugopal, Allgar und Gale aus dem Jahr 2015 [45], konnten wir in unserer Studie vergleichbar gute Werte bezüglich der Wirksamkeit von Ranibizumab und Aflibercept auf die Reduktion der Netzhautdicke und die Stabilität des Visus im Rahmen des „Treat&Extend“-Schemas erzielt. Eine Gleichstellung der beiden Behandlungsschemata wie sie bereits in der aktuellen Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft von Februar 2020 [2] Anklang findet, ist durchaus vertretbar und wird in den Praxisalltag bereits integriert.

7 Zusammenfassung

Die altersbedingte Makuladegeneration ist auch heutzutage Inhalt vieler interessanter Untersuchungen und Forschungen. In dieser Arbeit wurden die verschiedenen Medikamente im Rahmen des „Treat&Extend“-Schemas auf ihre Wirksamkeit bezüglich der Netzhautdicke und der Visusstabilität untersucht. Ausschlaggebend für die Effektivität der Therapie sind hier eine Reduktion der Netzhautdicke als Zeichen des Rückgangs des Makulaödems sowie die Stabilisierung des bereits eingeschränkten Visus zur Verbesserung der Lebensqualität. Grundlage dieser Dissertation waren „real-life“-Daten, welche im Rahmen der alltäglichen Praxisarbeit im Augenzentrum „Frohe Zukunft“ Halle/S.; Gemeinschaftspraxis Dr. med. Ute Hammer, Dr. med. Anke Habermann, Prof. Dr. med. habil. Thomas Hammer“ im Zeitraum vom 01.01.2015-30.9.2016 erhoben wurden. Insgesamt wurden dabei 116 Augen von 113 Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration untersucht. Bei den verwendeten Medikamenten handelte es sich um Aflibercept (Eylea®), Ranibizumab (Lucentis®) und Bevacizumab (Avastin®), welche sowohl einzeln als auch in Kombination appliziert wurden. Es zeigte sich bei fast allen Medikamenten sowohl einzeln als auch in verschiedenen Kombinationen eine Reduktion der Netzhautdicke und eine Stabilität des Visus, was auf ein gutes Ansprechen der Therapie hinweist. Einzelne Abweichungen sind auf Grund der geringen Patientenzahl in einzelnen Gruppen zu erklären. Auch im Vergleich zu anderen Studien erwies sich die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren im Rahmen des „Treat&Extend“-Schemas als eine sehr gute Therapieoption und Behandlungsalternative zum Pro Re Nata Schema. Kritisch zu betrachten bei dieser Arbeit ist jedoch die unterschiedliche Gruppenstärke der einzelnen Untersuchungsgruppen sowie die fehlende Randomisierung. Diese Dissertation soll als eine Art Pilotstudie dienen, um auch zukünftig „real life“-Daten im Rahmen der alltäglichen Praxisarbeit sammeln zu können und diese als Grundlage für detailliertere Studien verwenden zu können.

8 Literaturverzeichnis

1. McCannel CA. 2020-2021 Basic and clinical science course (BCSC), section 12: Retina and vitreous. [S.l.]: American Academy of Ophthalmology; 2020.
2. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Stand Februar 2020. [Statement of the German Ophthalmological Society (DOG), the Retinological Society (RG) and the Professional Association of German Ophthalmologists (BVA) on anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: Status February 2020]. *Ophthalmologie*. 2020; 117:746–54.
3. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
4. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 7th ed. München: Elsevier; 2017.
5. Amrhein P, Ziemssen F. HNO, Augenheilkunde. 3rd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2021.
6. Burk A, Burk R, Kanski JJ. Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 6th ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2009.
7. Schiebler TH. Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen; unter Berücksichtigung der Histophysiologie; mit 21 Tabellen. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 1996.
8. Wikipedia.Makuladegeneration.2021.
<https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Makuladegeneration&oldid=209635836>.
Accessed 17 Oct 2022.
9. Grehn F. Augenheilkunde. 31st ed. : Springer Berlin, Heidelberg; 2012.
10. Holz F.G. Altersabhängige Makuladegeneration: Mit 21 Tabellen. 3rd ed. Berlin: Springer; 2011.
11. Penfold PL, editor. Macular degeneration: With 14 tables. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2005.
12. Kellner U, Heimann H, Wachtlin J, Lommatzsch AP, editors. Atlas des Augenhintergrundes. 2nd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2021.
13. Leben mit der Chronischen AMD | PRO RETINA Deutschland e. V. 31.03.2021.
<https://www.pro-retina.de/oeffentlichkeit/leben-mit-der-chronischen-amd/therapie-deramd>. Accessed 17 Oct 2022.
14. Wachter A, Sun Y, Dasch B, Krause K, Pauleikhoff D, Hense HW. Münsteraner Altern- und Retinastudie (MARS). Zusammenhang zwischen Risikofaktoren der Arteriosklerose und der altersabhängigen Makuladegeneration. [Münster age- and retina study (MARS). Association between risk factors for arteriosclerosis and age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie*. 2004; 101:50–3.
15. Dietzel M, Farwick A, Hense H-W. Genetik und Risikofaktoren der exsudativen AMD. [Genetic and risk factors for exudative AMD]. *Ophthalmologie*. 2010; 107:1103–8.
16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355:1432–44.
17. SOS Augenlicht e.V. Altersbedingte Makuladegeneration - VEGF-Hemmer Überblick. 2016.
<https://www.makuladegeneration.org/amd-therapien/VEGF-Hemmer/>. Accessed 17 Oct 2022.
18. Erb C, Medikamentöse Augentherapie: 97 Tabellen. 5th ed. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2011.

- 19.->Online GL. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche. Medizinische Medien Informations GmbH. 15.03.2021. Online verfügbar unter https://www.gelbeliste.de/produkte/Eylea-40-mg-ml-Injektionsloesung-in-einer-Durchstechflasche_546619/fachinformation, zuletzt geprüft am 31.03.2021
20. AMD-Netz. Die Erkrankung AMD. 2020. <https://www.amd-netz.de/makuladegeneration>. Accessed 17 Oct 2022.
21. Garweg JG. Twelve-week dosing with Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13:1289–95.
22. Makri OE, Tsapardon FN, Tsekouras IK, Lagogiannis AP, Chairas N, Pallikari A, et al. Visual and anatomic outcomes of aflibercept treatment in treatment-naive patients with neovascular age-related macular degeneration; real-life data over 24 months. *Hell J Nucl Med.* 2019;22 Suppl 2:55–62.
23. Fachinformation der Lucentis® Injektionslösung der Firma Novartis Pharma <https://www.fachinfo.de/pdf/010065>, zuletzt geprüft am 17.10.2022.
24. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355:1419–31.
25. Avastin® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [file:///C:/Users/lisaf/Downloads/Fachinformation-Avastin-25-mgml-Konzentrat-zurHerstellung-einer-Infusionsloesung-012021%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/lisaf/Downloads/Fachinformation-Avastin-25-mgml-Konzentrat-zurHerstellung-einer-Infusionsloesung-012021%20(1).pdf).
26. Wikipedia. Off-Label-Use. 2021. <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Off-LabelUse&oldid=207805697>. Accessed 17 Oct 2022.
27. DocCheck Medical Services GmbH. Optische Kohärenztomografie - DocCheck Flexikon. 31.03.2021. https://flexikon.doccheck.com/de/Optische_Koh%C3%A4renztomografie. Accessed 17 Oct 2022.
28. Wikipedia.OptischeKohärenztomografie.2021. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Optische_Kohärenztomografie&oldid=207601838. Accessed 17 Oct 2022.
29. Uchida A, Hu M, Babiuch A, Srivastava SK, Singh RP, Kaiser PK, et al. Optical coherence tomography angiography characteristics of choroidal neovascularization requiring varied dosing frequencies in treat-and-extend management: An analysis of the AVATAR study. *PLoS One.* 2019;14: e0218889.
30. Werdermann D. Intravitreale Injektion | Auge Online. 31.03.2021. https://www.augeonline.de/erkrankungen/makulopathie/intravitreale_injektion. Accessed 31 Mar 2021.
31. intravitreal – Wikipedia. 10.05.2021. <https://de.wikipedia.org/wiki/Intravitreal>. Accessed 17 Oct 2022.
32. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology.* 2012; 119:1399–411.
33. Apitzsch,B, Fechner,L, Bormann,C, Habermann,A, Hammer,U, Hammer,T. Treat and Extend in the treatment of exudative age related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58:3197.
34. Visus-Test – Sehtest für die Sehschärfe Landolt-Ring, ETDRS-Sehtafel usw. 2019. <https://visusapp.com/blog/visus-test-sehtest-fuer-die-sehschaerfe-ladolt-ring-etdrssehtafel-usw/>. Accessed 17 Oct 2022.

35. Universität Zürich. t-Test für unabhängige Stichproben. 05.12.2021.
https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/ttes_tunabh.html. Accessed 17 Oct 2022.
36. Universität Zürich. UZH - Methodenberatung - Wilcoxon-Test. 05.12.2021.
https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/wilcox.html. Accessed 17 Oct 2022.
37. Apitzsch, B Fechner, L. Treat and Extend in the treatment of exsudative age related macular degeneration. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2640578>. Accessed 17 Oct 2022.
38. Gayadine-Harricham Y, Rufin V, Law-Koune S, Tran THC. Four-Year Outcome of Aflibercept Treatment-Naïve Patients for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Clinical Setting. *J Ophthalmol*. 2020; 2020:7465270.
39. Gillies M, Arnold J, Bhandari S, Essex RW, Young S, Squirrell D, et al. Ten-Year Treatment Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration from Two Regions. *Am J Ophthalmol*. 2020; 210:116–24.
40. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119:1388–98.
41. Resch MD, Balogh A, Deák GG, Nagy ZZ, Papp A. Vascular density in age-related macular degeneration after one year of antiVEGF treatment with treat-and-extend and fixed regimens. *PLoS One*. 2020;15: e0229388.
42. Yang BC-L, Chou TY-H, Chen S-N. Real-world outcomes of intravitreal antivascular endothelial growth factors for neovascular age-related macular degeneration in Taiwan: A 4-year longitudinal study. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019; 9:249–54.
43. Gillies MC, Nguyen V, Daien V, Arnold JJ, Morlet N, Barthelmes D. Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2016; 123:2545–53.
44. Augsburger M, Sarra G-M, Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257:1889–95.
45. Airody A, Venugopal D, Allgar V, Gale RP. Clinical characteristics and outcomes after 5 years pro re nata treatment of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Acta Ophthalmol*. 2015;93: e511-2.
46. Singh SR, Chattannavar G, Ayachit A, Pimentel MC, Alfaro A, Tiwari S, et al. Intravitreal ZivAflibercept: Safety Analysis in Eyes Receiving More Than Ten Intravitreal Injections. *Semin Ophthalmol*. 2020; 35:2–6.
47. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Guymer RH, Hunyor AP, et al. Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015; 122:1212–9.
48. Holekamp NM. Review of neovascular age-related macular degeneration treatment options. *Am J Manag Care*. 2019;25: S172-S181.
49. Kaya C, Pfister IB, Gerhardt C, Garweg JG. Outcome of treatment for neovascular age-related macular degeneration by practice-based ophthalmologists compared with a macula clinic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020; 258:1405–10.
50. Skelly A, Bezlyak V, Liew G, Kap E, Sagkriotis A. Treat and Extend Treatment Interval Patterns with Anti-VEGF Therapy in nAMD Patients. *Vision* 2019, 3, 41

51. Karaçorlu M, Hocaoğlu M, Arf S, Ersöz MG, Sayman Muslubaş I. Risk-based Algorithm-guided Treatment Protocol for the Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol.* 2019; 49:258–69.
52. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams G, Baker J, Lahaie M, Sheidow T. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138:244–50.
53. López Gálvez MI, Arias Barquet L, S Figueroa M, García-Layana A, Ruiz Moreno JM. Bimonthly, treat-and-extend and as-needed ranibizumab in naïve neovascular age-related macular degeneration patients: 12-month outcomes of a randomized study. *Acta Ophthalmol.* 2020;98: e820-e829.
54. Muftuoglu IK, Arcinue CA, Tsai FF, Alam M, Gaber R, Camacho N, et al. Long-Term Results of Pro Re Nata Regimen of Aflibercept Treatment in Persistent Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2016; 167:1–9.
55. Essex RW, Nguyen V, Walton R, Arnold JJ, McAllister IL, Guymer RH, et al. Treatment Patterns and Visual Outcomes during the Maintenance Phase of Treat-and-Extend Therapy for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2016; 123:2393–400.
56. Altay, Lebritz, Ayertey H.D., Hellmund K, Khoramnia R. Therapie mit Aflibercept nach Treat& Extend: Fallbeispiele aus der ophthalmologischen Praxis zur Therapie mit Eylea® September 2019;11. Jahrgang. Stuttgart: Thieme.
57. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020; 37:1173–87.
58. DocCheck Medical Services GmbH. Phase-III-Studie - DocCheck Flexikon. 31.03.2021. <https://flexikon.doccheck.com/de/Phase-III-Studie>. Accessed 17 Oct 2022.
59. Ross AH, Downey L, Devonport H, Gale RP, Kotagiri A, Mahmood S, et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2020; 34:1825–34.

9 Thesen

1. Ein individualisiertes Behandlungsschema mit festen Kontrollintervallen unter Verwendung morphologischer Beurteilungskriterien der Läsionsaktivität, wie beispielsweise das „Pro Re Nata“ oder „Treat&Extend-Schema“, ist eine mögliche Behandlungsstrategie der AMD.
2. Die Effektivität der einzelnen Medikamente in Bezug auf die Reduktion der Netzhautdicke und die Stabilisierung des Visus unterscheidet sich kaum voneinander.
3. Fast alle Medikamente erzielen vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Netzhautdicke und des Visus.
4. Die Reduktion der zentrale Netzhautdicke ist ein Indikator für die Aktivität der CNV.
5. Die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren mittels „Treat&Extend-Schema“ führte im besten Fall zu einer Stabilisierung des Visus der Patienten.
6. Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab erzielen eine Reduktion der zentralen Netzhautdicke und eine Stabilität des Visus. Laut Wilcoxon-Test waren jedoch keine signifikanten Unterschiede sichtbar.
7. Verwendet man die Medikamente Eylea®, Avastin® und Lucentis® jeweils einzeln zeigt sich eine vergleichbare Wochenanzahl des individuellen „Treat&Extend“-Abstandes. In der gemischten Gruppe ist die Wochenanzahl geringer.
8. Der durchschnittliche „Treat&Extend“-Abstand bei Eylea® ist im Mittel geringer als bei Avastin® oder Lucentis®. Die gemischte Gruppe kommt auf einen vergleichbaren Wert.

Anhang:

Nach § 60c des Urheberrechts-Wissensgesellschafts-Gesetzes (UrhWissG) ist Ihnen die Nutzung einzelner Abbildungen zur eigenen nicht-kommerziellen Forschung auch ohne Lizenz durch den Verlag in den Grenzen dieses Gesetzes gestattet.

Widmung:

Für Inge Adele Beuthner

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Prof. Dr. med. habil. Thomas Hammer, der mir ,durch die Überlassung des Themas, diese Dissertation ermöglicht hat. Ganz besonders danke ich ihm für seine Hilfestellung, seinen Rat und Zuspruch und nicht zuletzt für seine Geduld.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. med. A. Viestenz in dessen Klinik ich meine Dissertation schreiben durfte.

Ebenso danke ich Dr.med. Ute Hammer, Dr. med. Anke Habermann und Dr.med. Bianca Apitzsch für die Mithilfe bei der Beschaffung der Patientendaten und Unterstützung bei der Auswertung.

Dr.-Ing. Stefan Schwan gilt mein Dank für die Beratung in statistischen Fragen und Durchführung dieser sowie Prof. Dr. Dr. med. Felix Göhre für die tatkräftige Unterstützung beim Formulieren und Korrigieren

Johannes Zawatzki möchte ich danken für seine Unterstützung bei der Formatierung und Erstellung des Layouts dieser Arbeit.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und meinem Mann André, die mich jederzeit unterstützten und meiner Arbeit viel Verständnis und Geduld entgegenbrachten und mir stets den Rücken gestärkt haben.

Erklärung:

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben:

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Eidesstaatliche Erklärung:

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Unterschrift