

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

Die Entwicklung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration vor dem Hintergrund einer Kataraktoperation

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Kerem Tahmaz
aus Erkelenz

promoviert am 04. Februar 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. R. Hörster

2. Gutachter: Professor Dr. med. R. Widder

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Untersuchungen sind nach entsprechender Anleitung durch PD. Dr. Hörster von mir selbst ausgeführt worden. Die erhobenen Daten wurden stichprobenartig durch PD. Dr. Hörster überprüft und kontrolliert.

Die OCT Befunde der Datenbank des MVZ Erkelenz/MG der Patienten wurden von mir jeweils auf den derzeitigen Krankheitsstatus untersucht und die dazugehörigen Daten wurden von mir in alleiniger Arbeit in die zugehörige Excel Tabelle übertragen. Die OCT Messungen wurden zu postoperativen Wiedervorstellungen von dem Praxispersonal durchgeführt.

Die Daten wurden von mir mit Excel, sowie mit SPSS analysiert. Die Analyse der Daten geschah in enger Rücksprache mit meinem Betreuer PD. Dr. Hörster.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 17.01.2024

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K. Meyer', written in a cursive style.

Danksagung

Mein Dank gilt allem voran PD. Dr. med. Hörster für die hervorragende Betreuung in meiner wissenschaftlichen Arbeit. Darüber hinaus bin ich meinen Geschwistern Volkan und Melis gegenüber zu tiefstem Dank verpflichtet. Weiterhin danke ich meinen Eltern, welche mich stets unterstützten und motivierten.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Das medizinische Problem	10
2.2. Der Aufbau der Ader- und Netzhaut	12
2.3. Die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration	15
2.4. Die Therapie der nAMD	17
2.5. Die Phakoemulsifikation	19
2.6. Die Phakoemulsifikation bei AMD-Patienten	20
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Datenerfassung	23
3.2. Spectral-Domain Optical Coherence-Tomography (SD-OCT)	24
3.3. Sehschärfe und Intraokulardruck	26
4. ERGEBNISSE	27
4.1. Patientencharakteristika bei Baseline	27
4.2. Übersicht Netzhautstrukturen und IVOM-Therapie	28
4.3. Übersicht Visusverlauf	31
4.4. Proportionsanalyse	32
5. DISKUSSION	35
5.1. Allgemein	35

5.2.	Visusverlauf im Patientenkollektiv	35
5.3.	Netzhautstrukturen und IVOM-Therapie	36
5.4.	Risikofaktoren für das Fortschreiten der nAMD	38
5.5.	Limitationen	39
6.	LITERATURVERZEICHNIS	40

Abkürzungsverzeichnis

AMD: altersbedingte Makuladegeneration

CNV: choroidale Neovaskularisation

FPED: fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung

IVOM: intravitreale operative Medikamentengabe

OCT: optische Kohärenztomographie

PRN: pro re nata

SD-OCT: spectral-domain optische Kohärenztomographie

SPED: seröse Pigmentepithelabhebung

SRF: subretinale Flüssigkeit

VEGF: vascular endothelial growth factor

1. Zusammenfassung

Das Sehen im höheren Alter wird in vielen Fällen von der Linsentrübung im vorderen Augenabschnitt und der Makuladegeneration im hinteren Abschnitt des Auges beeinträchtigt. Um einer deutlichen Sehverschlechterung und den damit einhergehenden alltäglichen Risiken vorzubeugen, bedarf es einer gründlichen Abwägung von Nutzen und Risiko der möglichen Behandlungen. Hierbei muss der Patient zusammen mit dem behandelnden Arzt die Kataraktoperation möglichst so vorausschauend planen, dass parallel eine ausreichende Therapie der Makuladegeneration gesichert ist.

In der industrialisierten Welt ist die neovaskuläre Form der altersbedingten Makuladegeneration die häufigste Ursache einer Erblindung. Die intravitreale Verabreichung eines VEGF-A-Hemmers gilt als Goldstandard der Therapie, während der Krankheitsverlaufs meist mithilfe der *spectral-domain optical coherence tomography* überwacht wird. In unserer Studie wurde der Krankheitsverlauf der nAMD durch vier verschiedene Netzhautstrukturen gekennzeichnet: eine fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung, seröse Pigmentepithelabhebung, subretinale Flüssigkeit und intraretinale Flüssigkeit. Hierbei war das Ziel, anhand der zuletzt erhobenen Sehschärfe einen Einfluss der Kataraktoperation auf die degenerative Erkrankung auszuschließen und die funktionellen Einbußen auf genauere Netzhautstrukturen zu beziehen.

Das Gesamtkollektiv umfasste 130 Augen von 121 Patienten. Die Daten zu der Sehstärke, dem Netzhautzustand inklusive der pathologischen Strukturen (SD-OCT), sowie der IVOM-Therapie wurden retrospektiv erhoben. Dabei wurden nach der unmittelbar präoperativen Baseline folgende Zeitpunkte postoperativ betrachtet: 1 Tag, 7 Tage, 21 Tage, 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate und 24 Monate. Anhand des funktionellen Ergebnisses über den Beobachtungszeitraum unterteilten wir das Patientenkollektiv in Gewinner, Stabilisierer und Verlierer. Patienten, die mehr als eine Zeile bei dem Snellen-Sehtest dazugewannen, galten als Gewinner. Patienten, die mehr als eine Zeile verloren galten als Verlierer, während Stabilisierer sich um ihre Baseline stabilisierten. Die jeweiligen Kategorien unterschieden sich nicht anhand ihres Alters, der Anzahl der IVOM-Spritzen oder der Krankheitsaktivität zur Baseline.

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs steigt der Visus unmittelbar nach der Kataraktoperation erst an, fällt nach 24 Monaten jedoch wieder auf das Ausgangsniveau. Dies ist vermutlich der irreversiblen Degeneration der Makula geschuldet. Der Anteil der Patienten, der über den Zeitraum weiterhin eine Verbesserung der Sehschärfe aufweist, nimmt ab. Bei Betrachtung der einzelnen Netzhautstrukturen zeichnet sich ein Trend aus, wobei Verlierer mehr subretinale Flüssigkeit und Gewinner mehr fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung

aufweisen. Dieser Trend ist jedoch nicht weitreichend genug, um statistisch signifikante Unterschiede unter den Gruppen zu etablieren.

2. Einleitung

2.1. Das medizinische Problem

Mit dem zunehmenden Alter der Bevölkerung in Industriestaaten spielen altersbezogene Veränderung des Auges sowie deren medizinische Behandlung eine immer größere Rolle in der Augenheilkunde. Bereits bei über 50-Jährigen ist die altersbedingte Makuladegeneration eine der führenden Ursachen einer Erblindung nach dem Gesetz (Jager, Mieler & Miller, 2008), während Prävalenzen in älteren Kollektiven rasch noch weiter ansteigen (Mehta, 2015). Mithilfe mathematischer Extrapolation wurde bereits aufgezeigt, dass die Prävalenzen voraussichtlich auch in Zukunft nicht abnehmen werden: zum Jahre 2040 hin wird erwartet, dass sich die Anzahl der Patienten mit frühen und späten Stadien der altersbedingten Makuladegeneration verdoppeln wird (Li et. al, 2020). Bis hierhin sind einige Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer altersbedingten Makuladegeneration definiert worden. Allem voran steht grundsätzlich das Alter des Patienten, welches als stärkster Risikofaktor fungiert. Eine erhebliche Rolle spielt außerdem das Rauchen, welches zuvor als wichtigster vermeidbarer Risikofaktor beschrieben wurde (Seddon et. al, 1996). Ein zunehmend starkes Rauchverhalten, gemessen in pack-years, schien mit einem zunehmenden Risiko einer altersbedingten Makuladegeneration einherzugehen. Im Rahmen der Prävention der AMD scheint die Ernährung von Patienten ebenfalls relevant zu sein. Die Literatur beschreibt, dass eine ausgewogene Ernährung mit hoher Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren und Antioxidantien das Risiko für die Entwicklung einer AMD reduzieren kann (Seddon, et. al, 1994).

Das Fortschreiten einer neovaskulären Form der AMD (nAMD) wurde zwar durch die Einführung der intra-vitrealen Verabreichung von VEGF-Hemmern entscheidend verlangsamt, doch verursacht die Behandlung aufgrund enormer Kosten eine erhebliche Belastung des Gesundheitssystems. Diese belaufen sich auf bis zu 1200€ pro Injektionsdosis (Steinbrook, 2006) bei bis zu monatlicher Applikationsfrequenz, je nach Schwere der Erkrankung. Neuere Literaturanalysen zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer schweren Sehverschlechterung aufgrund einer neovaskulären AMD seit der Entwicklung der Therapie mit VEGF-Hemmer um rund 41% gesunken ist (Finger et. al., 2020).

Eine nicht weniger erhebliche Rolle im Gesundheitsmanagement der älteren Bevölkerung spielt die Katarakt (Grauer Star). Die so bezeichnete Linsentrübung ist die führende Ursache der vermeidbaren Erblindungen weltweit (Pizzarello, 2004) und stellt gerade in nicht-industrialisierten Ländern eine große Herausforderung für die Gesundheitssysteme dar. Während die Kataraktoperation eine der meistdurchgeführten Operationen in Deutschland und anderen Industriestaaten ist, sorgt in vielen Entwicklungsländern die inadäquate

gesundheitliche Versorgung für eine hohe Prävalenz an Katarakt-bedingter Erblindung (Chan, Mahroo & Spalton, 2010). Das Risiko, an einer Katarakt zu erkranken, nimmt grundsätzlich mit dem Alter zu. Die sogenannte „Cataracta Senilis“, welche Patienten im fortgeschrittenen Alter betrifft und die Mehrheit aller Katarakte darstellt, spielt in Prävalenzstatistiken eine zentrale Rolle (Kini et. al., 1978). Insbesondere Altersgruppen über 60 Jahre sind hierbei betroffen. Außerdem sind Lifestyle-Faktoren von erheblicher Bedeutung, da beispielsweise übermäßige UV-Strahlung, welche bei Outdoor-Aktivitäten oder bei beruflicher UV-Exposition gegeben sein kann, das Risiko einer Katarakt ebenfalls erhöht. Erkrankungen, die die Durchblutung und/oder die Gefäßkompetenz beeinflussen sind auch hier von Relevanz: Diabetes, Bluthochdruck, und atherosklerotische Veränderungen zeigen sich bewiesenermaßen als Risikofaktoren der Katarakt (Shiels & Hejtmancik, 2007).

Die altersbedingte Makuladegeneration und die Katarakt weisen in der Ätiologie, Epidemiologie, und der Prävention Schnittstellen auf (Chew et. al, 2009). Trotzdem benötigt die momentan noch dürftige Studienlage weitere Untersuchungen in Bezug auf die Durchführung eines Katarakteingriffes in Anwesenheit einer neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration. Eine große epidemiologische Studie beispielsweise ließ potenzielle Auswirkungen der Kataraktoperation auf den Verlauf einer AMD vermuten (de Jong & Lubsen, 2004), während die Autoren der AREDS Studie entgegengesetzte Ergebnisse erzielten (Chew et. al, 2009). Eine ebenfalls auf OCT-Untersuchungen basierende Studie von Cagini et. al. beschrieb, wie Patienten trotz eines asymptomatischen Befundes und komplikationslosem Katarakteingriff eine Vergrößerung der Netzhautdicke 12 Wochen postoperativ aufwiesen. Die Netzhautdicke wird im Forschungsrahmen häufig stellvertretend dazu verwendet, um Gefäßneubildungen und/oder eine Flüssigkeitsansammlung innerhalb der Netzhaut zu kennzeichnen. Da Patienten jedoch zum Zeitpunkt der Messung beschwerdefrei waren, und eine deutliche Visussteigerung aufwiesen, sind die Ergebnisse allenfalls mit Hinblick auf Spätfolgen bedeutsam.

Die von uns durchgeführte Studie bietet einen Einblick in den Krankheitsverlauf einer neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration nach einer Phakoemulsifikation im Rahmen einer Kataraktoperation. Dank umfangreichem Patientenpool und sorgfältiger Dokumentation konnte der Verlauf der Krankheit unter Berücksichtigung vieler Drittfaktoren betrachtet werden. Außerdem konnte die Krankheitsaktivität in Bezug zu der jeweiligen pathologischen Netzhautstruktur (subretinale Flüssigkeit, intraretinale Flüssigkeit, Pigmentepithelabhebungen) bewertet werden. Dies könnte behandelnden Ärzten in Zukunft erlauben mögliche Erfolgchancen einer Therapie, abhängig von der Ausgangslage des Patienten, besser einschätzen zu können.

2.2. Der Aufbau der Ader- und Netzhaut

Die Innenseite des menschlichen Augapfels ist mit einer dünnen Netzhaut von etwa 0,1 bis 0,5 mm bedeckt. Der innere Bereich des Augapfels, bekannt als pars optica retinae, beginnt hinter dem Limbus und kann als die sehende Komponente der Netzhaut betrachtet werden. Im Gegensatz dazu findet sich im äußeren Bereich des Augapfels die pars caeca retinae, die den nicht-visuellen, oder „blinden“ Teil der Netzhaut präsentiert. Der Epithelübergang, der zwischen den beiden Abschnitten der Netzhaut besteht, kreiert eine unregelmäßige Grenzlinie namens „Ora Serrata“. In der Augenhintergrunduntersuchung (Funduskopie) durchblickt man die transparente Neuroretina – das heißt, die pars optica retinae - und betrachtet sowohl das darunter gelegene dunkle retinale Pigmentepithel als auch die Aderhaut (*Choroidea*). Inmitten der zentralen Netzhaut befindet sich der sogenannte gelbe Fleck (*Macula lutea*), ein Areal, welches die höchste Dichte an auflösungsspezialisierten Fotorezeptoren aufweist und somit den Punkt des schärfsten Sehens definiert. Die *Macula lutea* weist eine konzentrische anatomische Struktur auf, wobei die trichterförmige Sehgrube (*Fovea Centralis*) das Zentrum bildet, umgeben von der Foveola, Parafovea, und Perifovea (Grehn & Leydhecker, 2012).

Bei der Betrachtung des Augenhinterabschnitts in der Funduskopie ist vor allem die *Papilla nervi optici* als geografischer Anhaltspunkt dienlich, welche etwa 15 Grad nasal von der visuellen Achse den Austritt des Sehnervs kennzeichnet. Ebenso wie der Sehnerv treten auch die Zentralarterie und Zentralvene (*arteria et vena centralis retinae*) durch die Papille aus dem Augapfel aus (Grehn & Leydhecker, 2012).

Diese zentralen Netzhautgefäße und deren Zweige versorgen die inneren Schichten der Netzhaut, welche dem Glaskörper anliegen. Lediglich ein Viertel der Blutversorgung der Netzhaut wird durch diese netzhaut eigenen Blutgefäße gestellt, während der Großteil der restlichen Versorgung durch das Aderhautnetzwerk gestellt wird. Die Aderhaut, oder auch *Choroidea*, ist in Relation zu ihrer Fläche das am stärksten durchbluteten Gewebe des Körpers. Die hohen Sauerstoffanforderungen der für das Sehen essenziellen Fotorezeptoren in der aufliegenden Netzhaut werden durch einen entsprechenden Blutfluss erfüllt, während Verbrauchsstoffe ebenso abtransportiert werden können. Das Versorgungsnetzwerk der Aderhaut besteht dabei aus mehreren Schichten, welche in Richtung der Netzhaut sukzessiv feinere Gefäßverästelungen bilden. Während skleranahe Gefäße innerhalb der *lamina vasculosa* noch größere Durchmesser aufweisen, sind die retinanahen Gefäße der *choriocapillaris* nur noch gefensterte Kapillaren von weniger Mikrometerdicke. Die im Blut vorhandenen Nährstoffe werden schlussendlich durch die Bruch-Membran, welche die Grenze zwischen Ader- und Netzhaut ausmacht, zu den Epithelzellen des retinalen Pigmentepithels transportiert (Grehn & Leydhecker, 2012).

Die Netzhaut zeichnet sich durch einen geschichteten Aufbau aus. Bevor das durch die Pupille eintreffende Licht die invers situierte Fotorezeptorenschicht erreicht, durchtritt es acht andere Zellschichten. Die dem Glaskörper nächstgelegene Schicht ist die innere Grenzmembran. Die innere Grenzmembran wird von Gliazellen, genauer den Müllerschen Zellen gebildet und erreicht eine Dicke von knapp 2-3 Mikrometer. Die hierauf folgenden Schichten sind der anatomischen Anordnung nach von der glaskörpernahen zu der aderhautnahen Seite benannt (Jacobi et. al., 2006).

Die Nervenfaserschicht besteht aus Axonen der retinalen Ganglienzellen, welche jeweils die gebündelten Signale einer Gruppe von Fotorezeptoren an das visuelle Areal des Gehirns weiterleiten. Da die Gesamtheit der Axone als *Nervus Opticus* den Bulbus durch den Sehnervkopf verlässt, kann eine dementsprechende Dickenverteilung der Nervenfaserschicht im OCT erkannt werden. Somit ist die Nervenfaserschicht meist nahe des Sehnervkopfes am dicksten und nahe der Sehgrube am dünnsten. Die Nervenfasern, die die Reizsignale der Fotorezeptoren der Sehgrube weiterleiten, sind seitwärts verlagert, um die direkte Sinneswahrnehmung des einfallenden Lichts in der Sehgrube möglichst von übergeordneten Zellschichten freizulegen. Die durchschnittliche Dicke der Nervenfaserschicht beläuft sich auf 20-30 Mikrometer (Kandel et. al., 2012).

Die darunterliegende Schicht ist die Ganglienzellschicht. In der Ganglienzellschicht befinden sich multipolare Ganglienzellen, welche auf eine integrative Weise verschiedene Sehqualitäten wie Helligkeit, Kontrast, und Bewegung verbinden. Die Ganglienzellschicht folgt morphologisch dem gleichen Prinzip wie die Nervenfaserschicht und ist somit in dem Zentrum der Sehgrube nicht vorhanden, zeigt aber im parazentralen Umfeld des blinden Flecks einen großen Durchmesser. Die Ganglienzellschichtdicke beträgt ca. 20-30 Mikrometer (Lüllmann-Rauch et. al., 2013).

Die innere plexiforme Schicht ist gekennzeichnet durch die synaptische Vernetzung der Dendriten der Amakrin- und Ganglienzellen mit den Axonen der Bipolarzellen. Funktionell wird in der inneren plexiformen Schicht, sowie in den darunterliegenden Schichten, mithilfe der komplexen Aufgabenverteilung und der Zellkommunikation eine schärfere räumliche Wahrnehmung und ein klares Dämmerungssehen ermöglicht (Masland, 2012). Durch sogenannte Ribbon-Synapsen können Aktionspotenziale hierbei dynamisch erzeugt und tonisch erhalten werden. Die Konvergenz der Fotorezeptoren auf die Ganglienzellen stattet das menschliche Sehen außerdem mit einer empfindlicheren Bewegungswahrnehmung und einer Reduktion von Falschsignalen aus. Die innere plexiforme Schicht misst rund 50-70 Mikrometer (Lüllmann-Rauch et. al., 2013).

Die innere Körnerschicht ist reich an den Zellkörpern der zuvor genannten Interneuronen. Der größte Anteil der hier vorhandenen Zellkörper stammt von Bipolarzellen. Ähnlich wie die innere plexiforme Schicht ist auch die innere Körnerschicht im Zentrum des blinden Flecks nicht

vorhanden, während sie in dem umrundenden Wall sehr ausgeprägt erscheint. Die innere Körnerschicht misst einen Durchmesser von 30 Mikrometer (Lüllmann-Rauch et. al., 2013).

Die äußere plexiforme Schicht repräsentiert ähnlich wie die innere plexiforme Schicht eine Ansammlung synaptischer Vernetzungen. Im Gegensatz zu der inneren plexiformen Schicht erstrecken sich die Axone der Fotorezeptoren hierhin und kommunizieren mit den Dendriten der Interneuronen. Die Axone der Stäbchen formen in der Mitte der äußeren plexiformen Schicht Synapsen in Form von Endknöpfchen. Zäpfchen hingegen formen Endkolben. Sowohl Endkolben als auch Endknöpfchen weisen invaginierte Zellkontakte auf, welche die Kommunikation mit Interneuronen erlauben (Kolb, 2007). Die Dicke der äußeren plexiformen Schicht beträgt 20 Mikrometer.

Die Perikaryen der Stäbchen und Zapfen, also der Fotorezeptoren, bilden die äußere Körnerschicht. Die äußere Körnerschicht grenzt direkt an die daruntergelegene Fotorezeptorenschicht, welche sich in die jeweiligen Innen- und Außensegmente der Stäbchen und Zapfen aufteilen lässt. Die Innensegmente der Fotorezeptoren überspannen die nächstgelegene äußere Grenzmembran, welche mithilfe von Zelladhäsionen als strukturelle Unterstützung dient. Die Innensegmente beinhalten Zellorganellen wie den Golgi-Apparat, Mitochondrien und das endoplasmatische Retikulum. Daher sichern sie die Aufrechterhaltung und Erneuerung der Fotorezeptorzelle (Kandel, 2000). Während es in der Netzhaut rund 7 Millionen Zapfen gibt, sind Stäbchen mit 120 Millionen weitaus größer an der Zahl (Grehn & Leydhecker, 2012). Die Sehgrube enthält lediglich Zapfen und ist somit auf das Sehen mit hoher Auflösung spezialisiert. In der peripheren Netzhaut hingegen ist die Anzahl der Stäbchen ausgeprägter, welche das periphere Sehen optimal auf Bewegungswahrnehmung und Orientierung vorbereiten. Auch das Dämmerungssehen basiert auf den Stäbchen, da die Reizschwelle der Zapfen in schwacher Belichtung nicht erreicht wird.

Das letzte, äußerste Blatt der Netzhaut ist das retinale Pigmentepithel (RPE). Das RPE besteht aus einer einheitlichen Schicht von Epithelzellen. In erster Linie erfüllt es die Funktion das einfallende Licht nach hinten hin abzuschirmen und somit zu verhindern, dass ungewollte Reflexionen entstehen können. Weiterhin versorgt das RPE die Fotorezeptoren mit Nährstoffen und entfernt Abfallprodukte wie beispielsweise Sehpigmente, welche im Rahmen der Lichtabsorption in den Fotorezeptoren anfallen (Grehn & Leydhecker, 2012).

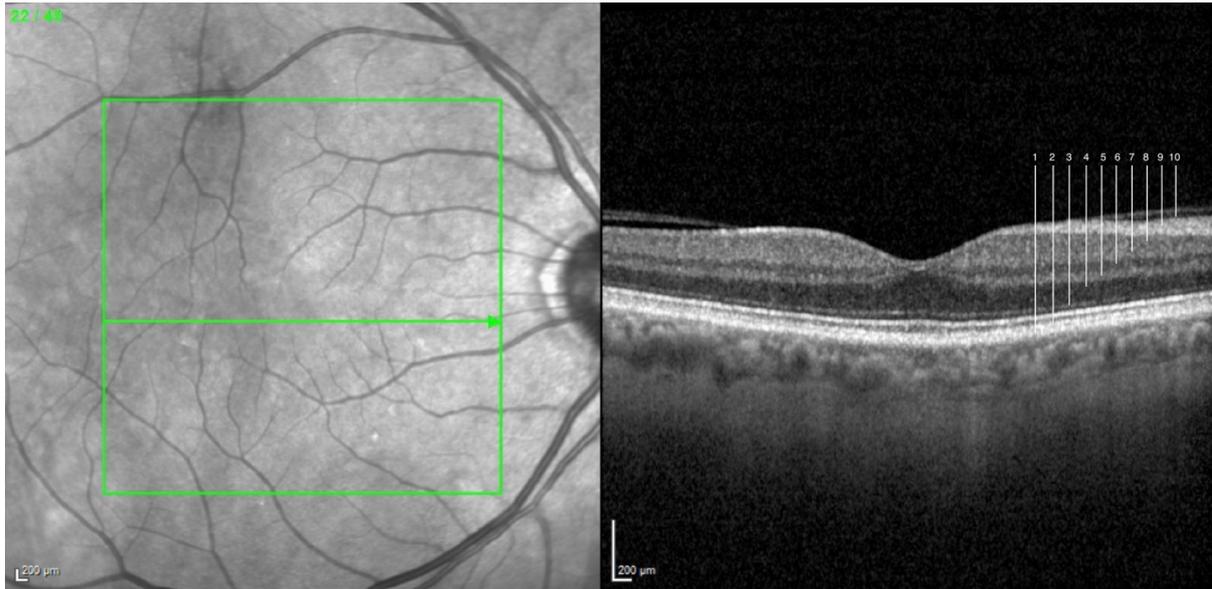


Abbildung 1: OCT-Scan einer gesunden Netzhaut auf schwarzem Hintergrund. Mittig im Bild ist die eingesenkte Sehgrube. Die Schichten sind von außen nach innen gekennzeichnet. 1- retinales Pigmentepithel, 2- Photorezeptorenschicht, 3- äußere limitierende Membran, 4- äußere Körnerschicht, 5- äußere plexiforme Schicht, 6- innere Körnerschicht, 7- innere plexiforme Schicht, 8- Ganglionzellschicht, 9- Nervenfaserschicht, 10- innere limitierende Membran.

2.3. Die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration

Der optische Apparat des Menschen umfasst anatomische Strukturen unterschiedlicher Art, die in ihrer jeweiligen Beschaffenheit zum Sehen des Menschen beitragen. Strukturen, die sich der Außenwelt näher befinden, tragen unter anderem dazu bei, das eintretende Licht und somit das zweidimensionale Bild der Außenwelt auf eine optisch konvergente Weise auf die Netzhaut zu projizieren. Wie zuvor beschrieben, spielt die Netzhaut hingegen die Rolle, optische Impulse in elektrochemische Nervensignale zu konversieren und somit die visuelle Wahrnehmung zu erlauben.

Altersbedingte Erkrankungen des visuellen Apparats spielen eine immer größere Rolle in der Augenheilkunde, und allem voran findet sich die altersbedingte Makuladegeneration. Diese betrifft den gelben Fleck der Netzhaut und macht sich meist mit einem Abfall der Sehgenauigkeit im zentralen oder parazentralen Sehen und vermindertem Kontrastsehen bemerkbar. Häufig äußert sich die zentrale Sehschwäche in Alltagsbeschwerden wie einer beeinträchtigten Lesefähigkeit. Die altersbedingte Makuladegeneration zeigt sich klinisch meist in ihrer trockenen oder feuchten Form. Während die trockene (atrophe) Form häufiger auftritt, ist die feuchte Form für weitaus mehr Erblindungen verantwortlich (Fleckenstein et. al, 2019). Die feuchte AMD zeichnet sich durch eine rasche Abnahme der Sehschärfe aus,

während die trockene AMD eine langsame progrediente Veränderung im Sehvermögen des Patienten verursacht.

Die feuchte AMD präsentiert sich mit Neovaskularisationen und damit einhergehenden Flüssigkeitsansammlungen innerhalb der Netzhautschichten, welchen unterschiedliche Ätiologien zu Grunde liegen. Die Konsequenz der Erkrankung ist dann die Beeinträchtigung der Struktur und Funktion der Makula.

Aufgrund von bestehenden Unstimmigkeiten innerhalb der AMD Klassifikation haben die Autoren der „Consensus on Neovascular AMD Nomenclature“ (CONAN) Arbeitsgruppe in ihrer gemeinsamen Forschungsarbeit eine standardisierte Nomenklatur vorgeschlagen. Unter anderem werden Neovaskularisation hierbei nach Ursprungsort typisiert. Die sogenannte Typ 1 Neovaskularisation beschreibt das Einwachsen choroidaler Kapillargefäße unter das retinale Pigmentepithel, was meist eine der unterschiedlichen Formen der retinalen Pigmentepithelabhebung zur Folge hat. Das Abheben des Pigmentepithels von der Bruch Membran aufgrund von serösem Exsudat (Abbildung 2), welches meist seinen Ursprung in den anliegenden Neovaskularisationen hat, ist hierbei von einer fibrovaskulären Abhebung zu unterscheiden. Der Aufbau einer fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung ist gekennzeichnet durch eine flach ansteigende Elevation mit hyperreflektiver, fibrotischer Binnenstruktur (Abbildung 3).

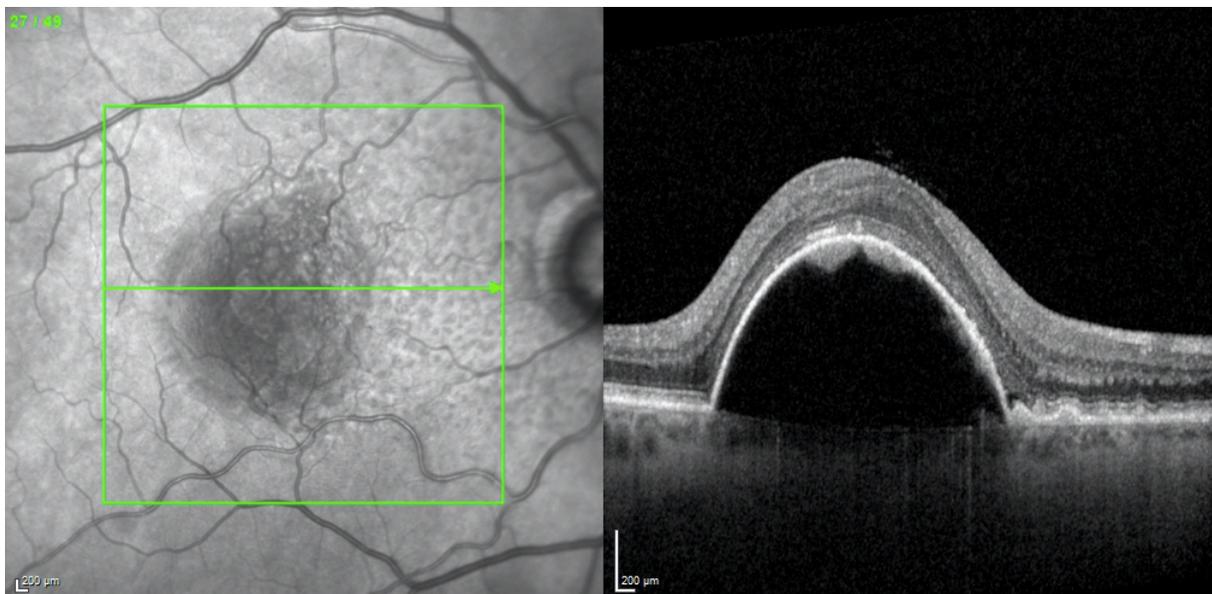


Abbildung 2: OCT-Scan einer serösen Pigmentepithelabhebung auf schwarzem Hintergrund. Die seröse Flüssigkeit sammelt sich zwischen der Aderhaut und dem retinalen Pigmentepithel.

2.4. Die Therapie der nAMD

Die neovaskuläre Form der altersbedingten Makuladegeneration wird inzwischen standardgemäß mit unterschiedlichen Hemmern des Gefäßwachstums therapiert. Der aktuelle Erkenntnisstand legt nahe, dass altersbedingte neovaskuläre Veränderungen zumeist durch den Einfluss des Zytokins „*vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)*“ entstehen. Dieses Zytokin regt die Angiogenese an und ermöglicht im selben Zuge eine erhöhte vaskuläre Permeabilität. Um dem entgegenzuwirken, umfassen momentane Therapiestandards eine Reihe monoklonaler Antikörper mit VEGF-hemmender Wirkung, die mithilfe einer minimalinvasiven Technik direkt in den Glaskörper appliziert werden.

Im aktuellen Therapierahmen befinden sich die Wirkstoffe Aflibercept (Handelsname Eylea®, Bayer, Leverkusen, Deutschland) und Ranibizumab (Handelsname Lucentis®, Novartis, Basel, Schweiz), während behandelnden Ärzten als Alternative außerdem die Off-Label-Behandlung mit kostengünstigerem Bevacizumab (Handelsname Avastin®, Roche, Basel, Schweiz) zur Verfügung steht. Während Bevacizumab ursprünglich seine Anwendung in der Behandlung von fortgeschrittenen Krebserkrankungen findet, erlaubt es in dem beschriebenen Therapiesetting eine rund 40-fach günstigere Alternative zu den zugelassenen Präparaten, ohne Einbußen in der therapeutischen Prognose zu verursachen (Moja et. al., 2014).

Die Autoren der MARINA Studiengruppe haben in einem klinischen Versuch prospektiv Evidenz für die Therapie der nAMD mit Ranibizumab hervorbringen können. Hierbei wurden Probanden über 2 Jahre hinweg monatlich mit intravitreal injiziertem Ranibizumab therapiert. Sowohl die niedrigdosierte (0,3 mg) als auch die hochdosierte (0,5mg) Therapieform zeigte einen erheblichen Therapieerfolg gegenüber der Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe unterlief dabei dem Verfahren einer Scheininjektion. Dieser Effekt erwies sich über 12 und 24 Monate hinweg als beständig, und untermalte somit den klinischen Nutzen des Medikaments in Patienten mit klassischen und okkulten Läsionen. Ferner merkten die Autoren an, dass die Ranibizumab Therapie in der vorliegenden Stichprobe nicht mit dem Auftreten einer Katarakt verbunden war (Rosenfeld et. al., 2006).

Des Weiteren wurde Ranibizumab gegen Bevacizumab in klinischen Versuchen untersucht: In der klinischen Studie des National Eye Instituts (CATT Study Group) konnte die Wirksamkeit und Nichtunterlegenheit des Off-Label-Präparats belegt werden. Hierbei wurde anhand einer großen Patientenstichprobe aufgezeigt, dass Bevacizumab in Bezug auf Sehschärfe (Zugewinn an Snellen Buchstaben) über unterschiedliche Zeiträume hinweg äquivalente Therapieresultate erzielen kann (CATT Research Group, 2011).

In der Therapie mit anti-VEGF Hemmern entscheidet der behandelnde Arzt meist zwischen einem sogenannten *pro re nata* (PRN) und einem *treat & extend* (T&E) Therapieschema. Die monatliche Injektion von Ranibizumab scheint der Bedarfstherapie (PRN) gegenüber lediglich einen marginalen therapeutischen Mehrwert zu schaffen, und in der vorangehenden Studie der CATT Study Group wurden exzellente Ergebnisse mit nur 7 Ranibizumab-Injektionen innerhalb eines Jahres erreicht. Der Unterschied zwischen den Therapieschemata im 2-jährigen Follow-Up belief sich auf rund eine halbe Zeile auf der Sehtesttafel. Ebenfalls konnte Bevacizumab, ähnlich wie Ranibizumab, eine substanzielle Abnahme der intraretinalen und subretinalen Flüssigkeitsansammlungen erzielen (CATT Research Group, 2011).

Da bei degenerativen Erkrankungen eine Verschlechterung über die Zeit typisch und eine vollständige Heilung oft nicht möglich ist, dient die Behandlung mit VEGF-Hemmern eher einer Stabilisierung einer Erkrankung und der Vermeidung einer Verschlechterung. In einer 5-jährigen Follow-Up Studie zu dem nAMD Behandlungsverlauf wurde beschrieben, wie sich der Visusgewinn, der durch anti-VEGF Therapie anfänglich erreicht wurde, in vielen Fällen als nicht nachhaltig zeigte. Obwohl sich die Sehkraft der Augen generell in gutem Zustand befand, war der therapeutische Fortschritt, der innerhalb der 2 Jahre geschaffen wurde, nach 5 Jahren in einigen Fällen nichtig (Wecker et. al., 2017). In der „Seven-Up“ Studie wird eine 7-jährige Nachuntersuchung der Patienten der MARINA, ANCHOR und HORIZON Kohorte beschrieben. Lediglich ein Drittel der Patienten zeigten zu dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine verbesserte Sehstärke, während rund die Hälfte der Patienten sich seit der zuvor durchgeführten HORIZON Studie verschlechterten (Rofagha et. al., 2013).

In einem weiteren klinischen Versuch der CATT Research Group wurde aufgezeigt, dass in einem Großteil der Stichprobe sogenannte „persistierende intraretinale Flüssigkeit“ vorlag. Hierbei schien die intraretinale Flüssigkeitsansammlung trotz 2-jähriger Behandlung mit VEGF Hemmstoffen (Ranibizumab; Bevacizumab) nicht gänzlich reversibel. Weiterhin konnte für die Patienten, die persistente IRF aufwiesen, eine dementsprechend schlechtere Prognose der erreichten Sehstärke beschrieben werden (Core et. al., 2022). Diese Erkenntnisse untermalen den Stellenwert der therapeutischen Weitsicht eines behandelnden Augenarztes in der Planung der Therapie der nAMD.

Diesbezüglich beschäftigten sich neuere Studien mit dem „non-responder“ Phänomen, wobei es eine Population innerhalb der AMD-Patienten zu geben scheint, die einen geringeren Behandlungserfolg mit VEGF-Hemmern zeigen. So wurden beispielsweise in einer Studie von Krebs et. Al innerhalb eines 3-monatigen Therapieintervalls hinweg 14,37% der Patienten als sogenannte „non-responder“ identifiziert (Krebs, 2013). Erklärungsversuche für die Unterschiede im Behandlungserfolg der Therapie beinhalten genetische Unterschiede in der Pharmakokinetik (Medikamentenabsorption oder Distribution) des Patienten oder Behandelbarkeit des spezifischen Läsionstyp (Amoaku et. al, 2015). Um die genaue

Identifikation und damit einhergehend notwendigen Anpassungen im Behandlungsalgorithmus für „non- responder“ allseits im klinischen Alltag durchzusetzen, sind weitere belastbare Erkenntnisse aus der Forschung nötig.

2.5. Die Phakoemulsifikation

Die Phakoemulsifikation stellt den Grundstein der modernen Technik der Kataraktoperation dar. Mithilfe von Ultraschallenergie wird die natürliche Linse verflüssigt und anschließend mit abgesaugt. Die heutzutage gängige Verwendung der Phakoemulsifikation in der Behandlung des grauen Stars basiert auf den weitläufigen Vorteilen, die die Technik mit sich bringt. Im Gegensatz zu der im vorherigen Jahrhundert vorherrschenden Extraktion der Katarakt im Ganzen, kann die Operation seit der Einführung der Phakoemulsifikation mit weit kleineren Hornhautschnitten und dadurch schonender für die Gewebe des Auges durchgeführt werden. Dadurch kommt es zu geringeren intraoperativen Schwankungen des Augeninnendrucks und weniger zu einem durch Schnitte bzw. Nähte induzierten postoperativen Astigmatismus (Linebarger et. al., 1999).

Die Behandlung der Katarakt mithilfe der Phakoemulsifikation wird meist unter Tropfanästhesie durchgeführt. Im Laufe des Eingriffs wird durch injizierbare viskoelastische Substanzen die Stabilität der Vorderkammer sichergestellt, sowie das Risiko mechanischer und durch Ultraschallenergie verursachter Traumata an der Hornhaut reduziert.

Nachdem im ersten Schritt die Zugänge in Form eines größeren (ca. 2,5 mm) und zweier kleinerer (ca. 1,2 mm) Schnitte in die Hornhaut angelegt werden, eröffnet der Operateur die Kapsel der Linse mithilfe einer Kapsulorhexis. Die gängige Methode der Kapsulorhexis ist die „continuous curvilinear anterior capsulotomy“ Technik nach Gimbel & Neuhahn (Gimbel & Neuhahn, 1991), bei der unter Einsatz einer Pinzette oder eines Cystotoms eine kreisförmige Öffnung in die vordere Linsenkapsel gerissen wird. Anschließend kann unter kontrollierter Injektion steriler Kochsalzlösung unter den Rand der Kapsulorhexis die Kapsel rundherum vom Linsengewebe gelöst werden. Für die eigentliche Phakoemulsifikation stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Techniken zur Verfügung, von denen an dieser Stelle nur die bekanntesten vorgestellt werden: Die „divide and conquer“ Technik beschreibt das Graben einer Art Schneise entlang der Mittellinie der Linse, sowie ggf. einer weiteren rechtwinklig zur ersten, in ausreichender Tiefe. Dies erlaubt das Brechen der Linse in Hälften bzw. Quadranten, die dann emulsifiziert und abgesaugt werden können. Eine alternative Technik wird als „Phaco-Chop“ bezeichnet, wobei der harte Linsenkern unter lotrechter Einführung des Phako-Stiftes und Einsatz von Ansaugung fixiert wird, um dann mit einem zweiten Instrument in scherender Bewegung Fragmente des Kerns abzutrennen, die dann emulsifiziert und abgesaugt werden

können (Linebarger et. al., 1999). Die sogenannte „Stop-und-Chop Technik“ wiederum kombiniert Aspekte von „divide and conquer“ und „phaco chop“, um flexibler auf Besonderheiten in intraoperativen Gegebenheiten reagieren zu können. (Koch & Katzen, 1994). Gemeinsam ist allen genannten Techniken das Ziel, Kern und Rinde der Linse unter Schonung der Kapsel zu entfernen und daraufhin eine Intraokularlinse in den Kapselsack zu implantieren.

Trotz der insgesamt hohen Sicherheit der Phakoemulsifikation sind Komplikationen möglich, deren meistgefürchtete die Endophthalmitis darstellt. Eine solche fulminante intraokulare Infektion, welche meist durch Bakterien verursacht wird, kann schlimmstenfalls zu einer Erblindung des Auges führen. Die mittel- bis langfristig nach der Operation auftretende Trübung der hinteren Kapsel, der sogenannte Nachstar, hingegen ist häufiger anzutreffen und unkompliziert zu behandeln: mithilfe eines Neodym-YAG-Lasers wird die hintere Linsenkapsel Kreuz- oder Hufeisen-förmig eröffnet und die visuelle Beeinträchtigung behoben. Alles in allem hat die Phakoemulsifikation zu einer erheblichen Verbesserung der Sicherheit der Kataraktchirurgie und somit zu einem Anstieg visuellen Ergebnisse beigetragen.

2.6. Die Phakoemulsifikation bei AMD-Patienten

Obwohl die Phakoemulsifikation die chirurgische Behandlung der Katarakt revolutionierte, existieren zu einigen Bereichen der Indikationsstellung und Therapieplanung keine ausreichend evidenzbasierten Standards – insbesondere bei speziellen Fällen, in denen neben der Katarakt noch Komorbiditäten der Augen bestehen. Dies gilt nicht nur für Entscheidungen während und nach der Operation, sondern insbesondere auch für Abwägungen über das Nutzen-Risiko Verhältnis der Operation an sich.

Die moderne extrakapsulären Kataraktextraktion bedarf lediglich kleine Hornhautschnitte und nutzt die notwendige Ultraschallenergie äußerst sparsam, was im Vergleich zu historischen Techniken das Gesamtrisiko für Komplikationen zweifellos minimiert. Nichtsdestotrotz deuten Studien darauf hin, dass sogar eine komplikationslose Phakoemulsifikation Entzündungsprozesse in den hinteren Abschnitt des Auges auslösen kann. Die Aderhaut, welche sich zwischen der weißen Lederhaut und der Netzhaut befindet, ist eines der meistdurchbluteten Gewebe des menschlichen Körpers. Veränderungen der Aderhaut können durch verschiedene Parameter beschrieben werden, wie beispielsweise die „(subfoveal) choroidal thickness (SFCT)“ oder der „choroidal vascular index (CVI)“. Der CVI ist ein Parameter, welcher sich als robuster gegenüber physiologischer Fluktuation als die reine Aderhautdicke erweist. Eine Phakoemulsifikation scheint sowohl eine Erhöhung des CVI als auch eine Vergrößerung der Aderhautdicke (gemessen als SFCT) zu verursachen (Chen, 2018; Yilmaz, 2016). Dieser Effekt wurde bei postoperativen Follow-Up Messungen bis hin zur

3-Monatsmarke beschrieben. Hierbei wird angenommen, dass das chirurgische Trauma eine Ausschüttung von Prostaglandinen verursacht und somit Entzündungsprozesse fördert. Als alternative Ursache für eine Zunahme der Aderhautdicke und einer damit einhergehenden Angiogenese wird der ungefilterte Eintritt von Licht im peri- oder intraoperativen Setting vermutet. Eine Veränderung der Aderhautdicke kann durch unphysiologische Blutzirkulation und Exsudation im Hinterabschnitt in Bezug auf Makulaödeme eine Rolle spielen (Yilmaz, 2016). Die Studienergebnisse zu postoperativen Aderhautdickenveränderungen stellen beispielhaft eine Auswirkung der Phakoemulsifikation auf den hinteren Augenabschnitt dar. Es existieren Studien, die eine Kombination der Katarakt-OP mit einer zeitgleich durchgeführten intravitrealen Injektion von Bevacizumab beschreiben (Jonas et. al., 2007) Die Durchführung der Operation wurde durch die zusätzliche Injektion nicht erschwert, auch traten keine zusätzlichen Komplikationen auf. Insbesondere Wundheilungsstörungen, die durch die anti-angiogene Wirkung des Bevacizumab befürchtet worden waren, traten nicht auf. Die Hypothese hierfür ist, dass der grundsätzlich avaskuläre Aufbau der Hornhaut den Wundheilungsprozess weniger anfällig macht für anti-angiogene Faktoren. (Jonas et. al., 2007). Dong et. al. stellten fest, dass in einer prospektiven Studie zum Fortschreiten einer nAMD im Rahmen eines Katarakteingriffes 7 Tagen postoperativ Neovaskularisationen vorzuweisen waren. Die Autoren vermuteten hier jedoch, dass die nachgewiesenen Neovaskularisation vermutlich bereits präoperativ vorhanden, jedoch aufgrund der Linsentrübung nicht zu diagnostizieren war. Dies betont den Stellenwert besonderer Achtsamkeit bei Kataraktvoruntersuchungen, besonders bei Patienten mit Anzeichen einer nAMD im Partnerauge.

Zwei fundamentale Studien, die die Forschungsdebatte rund um die Einflüsse der Kataraktoperation auf eine nAMD prägten, waren die Blue Mountain Eye Studie und die Beaver Dam Eye Study im Jahr 1990. Die Studien beinhalteten jeweils eine Längsschnittkohorte von über 600 Patienten im Alter von mindestens 49 Jahren. Um das Risiko einer AMD innerhalb von 5 Jahren nach einer Kataraktoperation einschätzen zu können, wurden die Teilnehmer über einen entsprechenden Zeitraum verfolgt und die Netzhaut regelmäßig mithilfe einer Funduskamera untersucht. Die kombinierten Ergebnisse beider Studien legten nahe, dass das Risiko für das Auftreten einer AMD innerhalb von 5 Jahren durch eine Kataraktoperation signifikant erhöht wurde. Wie zu erwarten, war das Risiko für die Entwicklung einer vollausgeprägten neovaskulären AMD am höchsten bei Patienten, die vorbestehende AMD-Symptome aufwiesen. Demnach schlussfolgerten die Autoren, dass eine sorgfältige funduskopische Überwachung von Kataraktpatienten indiziert wäre, besonders in den Fällen, bei denen vorbestehende neovaskuläre Anzeichen zu finden sind (Wang et. al., 2003). Dem entgegengestellt präsentierten Hooper et. al. in einer randomisierten klinischen Studie anhand von 60 Augen, wie Patienten, welche ein hohes Risiko für eine progrediente nAMD aufwiesen,

durch Kataraktchirurgie sowohl einen Visus als auch einen „Quality of Life“ Zuwachs innerhalb von 6 Monaten erfuhren (Hooper et. al., 2009). Diese, auf den ersten Blick widersprüchlich scheinenden Studienergebnisse sind dennoch durchaus vertretbar, da grundlegenden Unterschiede im Studiendesign und der Durchführung dieser Studien bestehen. Da Patienten innerhalb der Blue Mountain Eye Study und Beaver Dam Eye Study lediglich nach ihrem Linsenstatus (Pseudophakie, Aphakie, Phakie) eingeteilt wurden, und die genaue Durchführung der Kataraktoperation nicht erfasst ist, ist anzunehmen, dass eine Modernisierung der Kataraktchirurgie eine erhebliche Rolle in dem scheinbaren Unterschied spielen könnte. Wie Hooper et. al. im Zusammenhang der Interpretation der Ergebnisse erwähnt, ist die extrakapsuläre Kataraktextraktion mit einer weitaus größeren Entzündungsreaktion verbunden als die heutzutage geläufigere Phakoemulsifikation. Des Weiteren ermöglichen die randomisierten und prospektiven Eigenschaften der von Hooper et. al. durchgeführten Studie eine stärkere Kontrolle der Störfaktoren und somit eine höhere Evidenzstufe.

Die zuvor genannten „MARINA“ und „ANCHOR“ Studien umfassten Patienten, welche nachweislich eine erfolgreiche Behandlung der nAMD mit intravitrealen Ranibizumab Injektionen erhielten. Die Forscher führten daraufhin eine retrospektive Überprüfung der Sehverbesserung, und daher des Nutzens einer Kataraktoperation im Rahmen einer nAMD durch. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Patienten, die sich in andauernder Ranibizumab Behandlung befinden, eine Verbesserung der Sehschärfe durch den Katarakteingriff erfuhren. (Rosenfeld et. al., 2006). Ebenso konnten Gixti et. al. in einem weiteren Ansatz aufzeigen, wie Patienten, die sich in einer pro re nata anti-VEGF Behandlung befinden, durch Phakoemulsifikation-vermittelte Kataraktextraktion eine verbesserte Sehschärfe erreichten, während die Notwendigkeit für intravitreal Injektionen nicht weiter anstieg (Gixti et. al., 2014).

3. Material und Methoden

Wir untersuchten retrospektiv die klinischen Daten von Patienten, die im Medizinischen Versorgungszentrum „Augendiagnostik und Therapiezentrum“ (MVZ ADTC) Mönchengladbach/Erkelenz sowohl mit intravitrealen Injektionen als auch einer Kataraktoperation behandelt wurden. Das Einzugsgebiet des ambulanten Versorgungszentrums umfasst einen zum Großteil ländlichen Raum im Niederrhein und weist jährlich bis zu 5000 Kataraktoperationen vor.

Der Behandlungszeitraum der Katarakte umfasst die Jahre 2017 bis 2021. Alle Patienten durchliefen neben der Kataraktoperation, welche innerhalb dieses Zeitraums durchgeführt wurde, ebenfalls eine Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration durch intravitreale Injektionen von VEGF-Hemmern. Das damalige Standardverfahren der IVOM-Therapie in dem MVZ Erkelenz/Mönchengladbach war das pro re nata (PRN) Schema: Nach Diagnosestellung mittels Angiografie und SD-OCT erfolgt hierbei eine Serie von 3 konsekutiven monatlichen Injektionen. Danach wird der Netzhautbefund mittels SD-OCT kontrolliert. Wenn weitere Krankheitsaktivität erkennbar ist, wird mit einer weiteren 3er Serie behandelt. Wenn keine weitere Krankheitsaktivität nachzuweisen ist, wird die Therapie unter monatlicher SD-OCT Kontrolle pausiert, bis neue Flüssigkeitsherde in der Netzhaut entdeckt werden. In diesem Fall wird mit einer weiteren 3er Serie von Anti-VEGF-Injektionen therapiert. Die Erstdiagnosestellung einer nAMD beinhaltete bei allen Patienten die Durchführung einer Fluoreszenzangiographie. Außerdem wurde die nAMD durch regelmäßige OCT Untersuchungen dokumentiert.

3.1. Datenerfassung

Die Patientendaten wurden einerseits aus der praxiseigenen Datenbank (*Duria, Duria eG*) und andererseits aus der OCT-Datenbank (*Heidelberg Explorer, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland*) ausgelesen und für die Verarbeitung in eine *Microsoft Excel Tabelle* eingetragen.

Verschiedene Daten wurden entlang definierter Zeitabschnitte dokumentiert. Als Baseline der Sehstärke eines Auges wurde die nächstgelegene subjektive Refraktion genommen, welche kürzlich vor der Kataraktoperation gemessen wurde. Weiterhin wurde die Sehschärfe für die Zeitpunkte 1, 7, und 21 Tage sowie 3, 6, 12, und 24 Monate postoperativ dokumentiert. Alle Visuswerte wurden für die statistische Auswertung in logMAR umgerechnet ($\text{logMAR} = -\log\{\text{visus}\}$). Der intraokulare Druck wurde für dieselben Zeitpunkte erhoben. Die OCT-Befunde

wurden individuell begutachtet, und für den jeweiligen Grad der Krankheitsaktivität kodiert. Hierbei wurde nicht das Ausmaß der Ödeme oder der Neovaskularisation im Sinne einer volumetrischen Analyse betrachtet. Die Gesamtheit der im OCT bewerteten pathologischen Strukturen umfasst fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebungen, seröse Pigmentepithelabhebungen, intraretinale Flüssigkeit, subretinale Flüssigkeit, Gliosen, und Pigmentepithelatrophien. Da die Patienten über den Studienzeitraum eine IVOM Therapie durchliefen, wurde in der Übersicht ebenfalls die Anzahl der intravitrealen Spritzen festgehalten. Hierbei wurde festgehalten, welches der drei Präparate Ranibizumab, Bevacizumab oder Aflibercept prä- oder postoperativ verwendet wurde, ebenso wie die Gesamtanzahl der Injektionen. Die Betrachtung und Bewertung der OCT-Befunde wurden zunächst durch einen Doktoranden, und in strittigen Fällen durch Fachärzte der Augenheilkunde gestellt.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der IBM SPSS-Software durchgeführt. Um anfänglich einen Überblick über die erhobenen Daten zu erhalten, wurde für jede Struktur ein Histogramm erstellt, welches die jeweilige Frequenz über die Zeitpunkte hinweg darstellte. Außerdem wurden ein Graph zur Visualisierung des Visus- und Druckverlaufes erstellt. Die absoluten Visuswerte wurden betrachtet, um den generellen Trend über den Studienzeitraum zu beurteilen. Die Patienten wurden in Untergruppen mit Visusgewinn, Visusverlust und Visusstabilisierung aufgeteilt und im Einzelnen betrachtet, um die möglichen prognostischen Unterschiede in den Strukturen zu betrachten. In die Untergruppe des Visusgewinns fielen Patienten dann, wenn sie zum Ende des Studienzeitraums hin mehr als eine Zeile auf der Lesetafel dazugewonnen hatten. Ein Visusverlust wurde durch den Verlust von mehr als einer Zeile gekennzeichnet. Die Patienten, die eine Visusstabilisierung aufzeigten, bewegten sich zwischen den beiden Kategorien. Somit wurde für jede Kategorie das Ausmaß der Visusveränderung über den Studienzeitraum grafisch beurteilt. Das prozentuale Vorkommen der spezifischen Netzhautpathologien wurde für Visusgewinn, Visusverlust und Visusstabilisierung festgestellt. Weiterhin wurde die Injektionszahl für jede der Kategorien betrachtet.

3.2. Spectral-Domain Optical Coherence-Tomography (SD-OCT)

Spectral-Domain Optical Coherence Tomography ist eine moderne, bildgebende Technologie, die in der Augenheilkunde mittlerweile als Standardverfahren zur Diagnostik pathologischer Veränderungen im Vorder- und Hinterabschnitt des Auges verwendet wird. Das dreidimensionale Bild des Auges, welches der behandelnde Arzt beispielsweise zur

Überprüfung der Krankheitsaktivität innerhalb der Netzhautschichten verwenden kann, wird mittels Interferometrie erstellt.

Im Kontext der altersbezogenen Makuladegeneration spielt das OCT sowohl in Diagnostik als auch in der Kontrolle eine wichtige Rolle. Ärzte können hierbei Veränderungen in der Makula frühzeitig erkennen und überwachen, was für eine zügige Diagnosestellung und darauffolgende Behandlung von entscheidender Bedeutung ist. Das Verfahren kann innerhalb weniger Minuten sicher und schmerzfrei durchgeführt werden. Als unverzichtbarer Bestandteil der Augendiagnostik bietet es Ärzten ein detailliertes Bild der Abschnitte des Auges im klinischen Alltag.

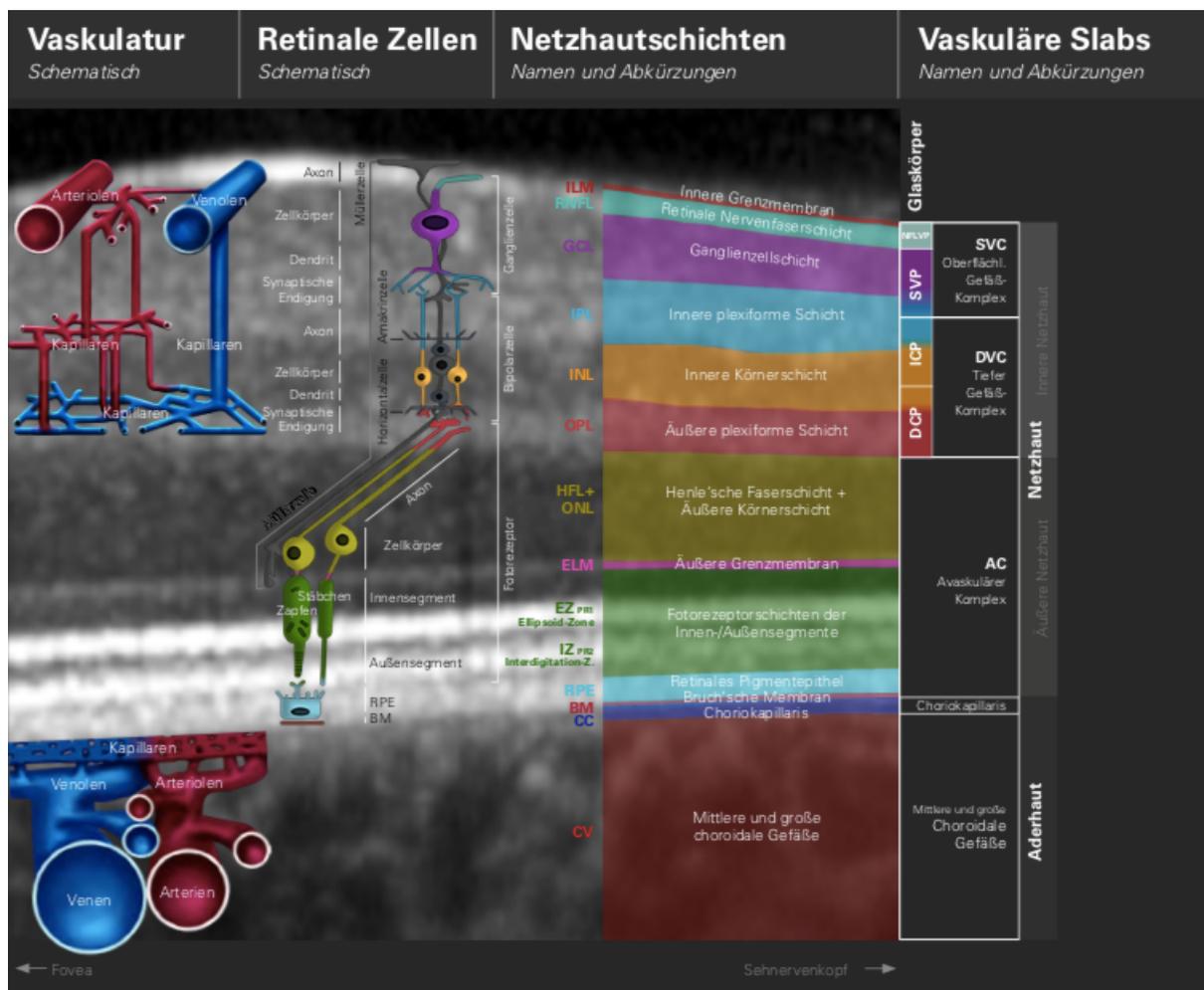


Abbildung 6: Eine schematische Darstellung der Netzhautschichten. Diese Darstellung wurde zur Verfügung gestellt von Heidelberg Engineering GmbH und ist Teil der Heidelberg Engineering Academy: <https://academy.heidelbergengineering.com/course/view.php?id=464>. Die jeweiligen Abkürzungen sind ins Deutsche übersetzt und annotiert.

3.3. Sehschärfe und Intraokulardruck

Die Sehschärfe wird in allen Einrichtungen des MVZs mithilfe des gängigen Sehtests bestimmt. Die Patienten werden dabei gebeten, unter Beobachtung des Augenarztes Buchstaben aus einer standardisierten Entfernung auf einer geeichten Sehprobentafel zu lesen. In unserer Studie wurde stets der bestkorrigierte Visus (BCVA) verwendet.

Die Messung des Augeninnendrucks wird im klinischen Alltag des MVZs mittels Applanationstonometrie nach Goldmann durchgeführt. Hierbei wird aufgrund der minimal invasiven Eigenschaften des Verfahrens zunächst ein Oberflächenanästhetikum appliziert. Das Prinzip des Verfahrens basiert auf der Applanation der Hornhaut durch eine Tonometersonde (Durchmesser 3,06 mm). Die bei der Applanation verwendete Kraft entspricht bei korrekter Anwendung dem Augeninnendruck, welcher in dem Falle als Gegendruck agiert. Die Regulation der Druckmenge wird von dem durchführenden Arzt mithilfe des Tonometers, welches an der Spaltlampe montiert ist, bestimmt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika bei Baseline

Die Stichprobe umfasste rund 130 Augen von 121 Patienten in der statistischen Auswertung. In der folgenden deskriptiven Statistik wurde das Patientengut den Ergebnissen entsprechend in Visusgewinner, Visusstabilisierer und Visusverlierer eingeteilt. 31 Patienten gehörten hierbei zu der Sehstärke-gewinnenden Gruppe, 50 zu den Stabilisierern und 49 zu den Verlierern. Ein Gewinn an Sehstärke wurde durch eine Verbesserung der Sehleistung von mehr als einer Zeile auf der Lesetafel im Sehtest definiert. Das Verlieren von Sehstärke wurde durch einen Verlust der Sehleistung von mehr als einer Zeile definiert. Das Alter der Patienten zur Baseline wird in der folgenden Tabelle beschrieben:

Tabelle 1: Statistische Auswertung des Alters der Patienten.

Untergruppen	n	Alter der Patienten [MW ± STBW (Range)]	Median
>1 Zeile Gewinn	31	80,19 ± 5,958 (71,0—98,0)	81,00
+/- 1 Zeile	50	80,52 ± 6,885 (65,0—93,0)	81,50
>1 Zeile Verlust	49	80,78 ± 6,299 (60,0—89,0)	81,00

N: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; STBW: Standardabweichung

Das durchschnittliche Alter bewegt sich in jeder der Kategorien zwischen 80 und 81 Jahren, wobei die jüngste Patientin innerhalb der ganzen Stichprobe 60 Jahre und der älteste Patient 98 Jahre alt ist. Die Altersreichweite zwischen den Patienten in der jeweiligen Kategorie ist mit 27, 28 und 29 Jahren in allen Kategorien vergleichbar groß. In der Stichprobe wurden 70 rechte Augen und 60 linke Augen untersucht. Das Patientengut beinhaltet 54 Männer und 76 Frauen. Patienten, die im OCT ein Makulaödem anderer Ursache oder unkontrollierte andere okuläre Pathologien (z.B. Diabetische Retinopathie, Uveitis posterior, Irvin-Gass Syndrom etc.). Patienten, die weniger als 3 intravitreale Injektionen erhielten, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, wenn nicht für jede IVI-Therapiesitzung eine OCT Dokumentation vorhanden war. Somit erhielten alle Augen, die in der Stichprobe beinhaltet wurden, mehr als 3 intravitreale Injektionen von VEGF Hemmstoffen. Außerdem wurden Patientendaten ausgeschlossen, wenn Patientenakten lückenhafte oder unschlüssige Dokumentation aufwiesen. Die früheste Kataraktoperation innerhalb der Stichprobe war im

April 2017, während die letzte Kataraktoperation im Juni 2021 war. Die Operationsberichte dokumentierten in 2 Fällen eine Hinterkapselruptur und bei 5 Patienten den Einsatz von Adrenalin in der Operation. Die postoperative Therapie bestand in den allermeisten Fällen aus Floxal und Prednisolon Augentropfen. In dem MVZ Augenzentrum Erkelenz wird diese Kombination standardgemäß für die postoperative Behandlung nach der Kataraktoperation verwendet.

Die vorbestehenden Erkrankungen innerhalb der Stichprobe verteilten sich wie folgt:

Tabelle 2: Grunderkrankungen in der Stichprobe.

	Anzahl
Diabetes Mellitus Typ II	3
Fundus Hypertonicus	4
Bluthochdruck	13
Glaukom	9
Sicca-Syndrom	19
Cornea Guttata	4
Glaskörperdestruktion	4
Tumor/Chemotherapie	2

Mit Hinblick auf den Therapieverlauf der nAMD Behandlung wurde die erste intravitreale Injektion unter den Patienten im November 2016 verabreicht, während die letzte Sitzung im April 2023 stattfand. In der Stichprobe wurden durchschnittlich 11 intravitreale Injektionen im präoperativen Zeitraum gegeben. Diese 11 intravitreale Injektionen teilten sich in sieben Bevacizumab-, eine Ranibizumab- und drei Aflibercept-Injektionen auf. Postoperativ wurden im Durchschnitt 9 intravitreale Injektionen verabreicht. Von den 9 Injektionen wurde fünfmal Bevacizumab, einmal Ranibizumab und dreimal Aflibercept verwendet. Das meistverwendete Präparat in der gesamten Stichprobe war somit Bevacizumab.

4.2. Übersicht Netzhautstrukturen und IVOM-Therapie

Tabelle 3: die deskriptive Übersicht der Anzahl der verabreichten Injektionen sowie die Aufteilung in das jeweilige Präparat im Studienzeitraum.

n	Verabreichte Injektionen [MW ± STBW (Range)]	Davon Bevacizumab	Davon Ranibizumab	Davon Aflibercept

Injektionen prä- OP >1 Zeile gewonnen	31	13,64 ± 17,02 (0— 72)	7,22	1,48	4,61
Injektionen gesamt >1 Zeile gewonnen	31	22,55 ± 20,83 (3— 89)	11,26	2,54	7,19
Injektionen post- OP >1 Zeile gewonnen	31	9,935 ± 7,028 (0— 29)	4,17	1,06	2,58
Injektionen prä- OP ±1 Zeile	50	11,22 ± 12,80 (0— 56)	7,42	1,18	2,62
Injektionen gesamt ±1 Zeile	50	21,76 ± 15,72 (0— 65)	13,40	2,04	4,96
Injektionen post- OP ±1 Zeile	50	10,36 ± 6,420 (0— 24)	5,98	0,86	2,34
Injektionen prä- OP >1 Zeile verloren	49	9,59 ± 14,66 (0— 72)	5,28	1,67	2,63
Injektionen gesamt >1 Zeile verloren	49	20,47 ± 17,72 (0— 90)	10,02	3,16	6,59
Injektionen post- OP >1 Zeile verloren	49	10,57 ± 7,074 (0— 30)	4,73	1,49	3,96

N: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; STBW: Standardabweichung

Die Übersicht beschreibt die Anzahl der Injektionen aufgeteilt in sehstärke-gewinnende, -stabilisierende und -verlierende Gruppen. Die Reihenüberschrift gibt die präoperative, postoperative und die gesamte Anzahl der Spritzen für jede der drei Subgruppen an. Die Gewinner zeigen hierbei mit $22,55 \pm 20,83$ Spritzen im gesamten Zeitraum die höchste Anzahl an intravitrealen Injektionen, gefolgt von den Stabilisierern mit $21,76 \pm 15,72$ Spritzen und den Verlierern mit $20,47 \pm 17,72$ Spritzen. Eine ähnliche Verteilung ist in dem präoperativen Zeitraum zu sehen. Bei Betrachtung des postoperativen Intervalls allein zeigt sich mit $10,57 \pm 7,07$ Spritzen die höchste Anzahl bei den Verlierern, während die Stabilisierer $10,36 \pm 6,42$ und Gewinner $9,9 \pm 7,03$ Spritzen aufzeigten.

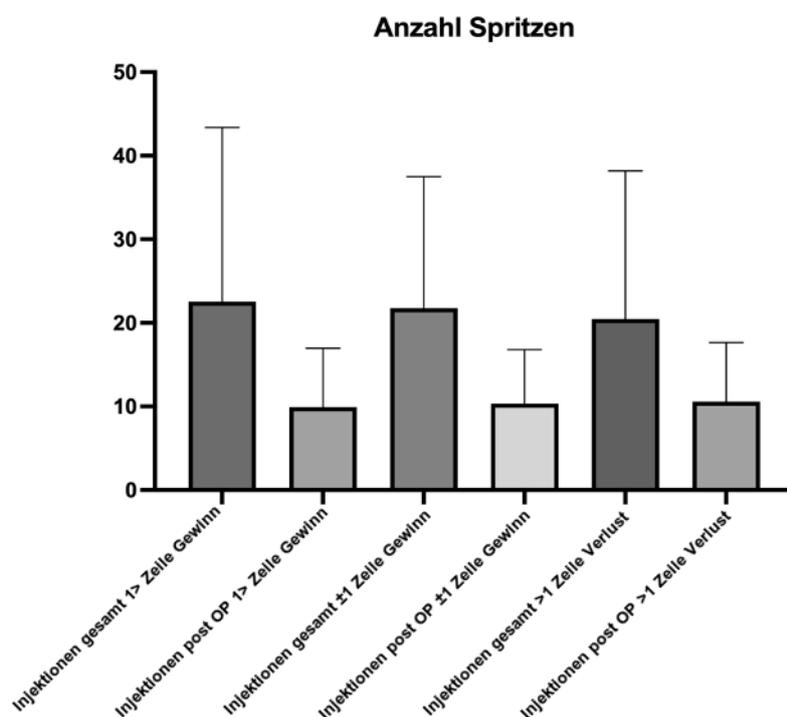


Abbildung 7: Anzahl der Spritzen im Gesamtzeitraum versus postoperativ für Gewinner, Stabilisierer und Verlierer.

Der Baseline-Status der Netzhaut wurde anhand eines OCT-Befundes im präoperativen Intervall bestimmt. Innerhalb der Stichprobe wiesen 52 der Patienten eine fibrotische Pigmentepithelabhebung, und 34 der Patienten eine seröse Pigmentepithelabhebung zur Baseline auf. 46 Patienten wiesen intraretinale Flüssigkeit auf, während 51 Patienten subretinale Flüssigkeit in der Baseline zeigten.

Tabelle 4: eine Übersicht der Anzahl aller betrachteten Netzhautstrukturen.

	Anzahl
fPED	52
sPED	34
IRF	46
SRF	51
Gliose	7
Drusen	34
Pigmentverschiebung	5
Pigmentatrophie	7

Abkürzungen: fPED – fibrotische Pigmentepithelabhebung; sPED – seröse Pigmentepithelabhebung; IRF – intraretinal Flüssigkeit; SRF – subretinale Flüssigkeit.

4.3. Übersicht Visusverlauf

Der Verlauf der Sehstärke über den Studienzeitraum wurde ebenfalls dokumentiert und den zuvor beschriebenen Kategorien entsprechend beschrieben:

Die mittlere Sehstärke lag bei Baseline bei einem Wert von rund $0,54 \pm 0,31$. Er stieg auf einen Höchstwert von rund $0,55 \pm 0,31$ einen Tag postoperativ und fiel 7 Tage später auf einen Wert von $0,47 \pm 0,30$. 21 Tage postoperativ fiel der mittlere Visus auf $0,44 \pm 0,31$ und erreichte dann nach 3 Monaten seinen Tiefstand von $0,42 \pm 0,32$. Nach 6 Monaten stieg der mittlere Visus auf $0,42 \pm 0,31$. Daraufhin steigerte der mittlere Visus sich nach 12 Monaten auf rund $0,48 \pm 0,34$ und erreichte letztlich nach 24 Monaten wieder einen mittleren Visus von $0,54 \pm 0,35$ (Abbildung 2).

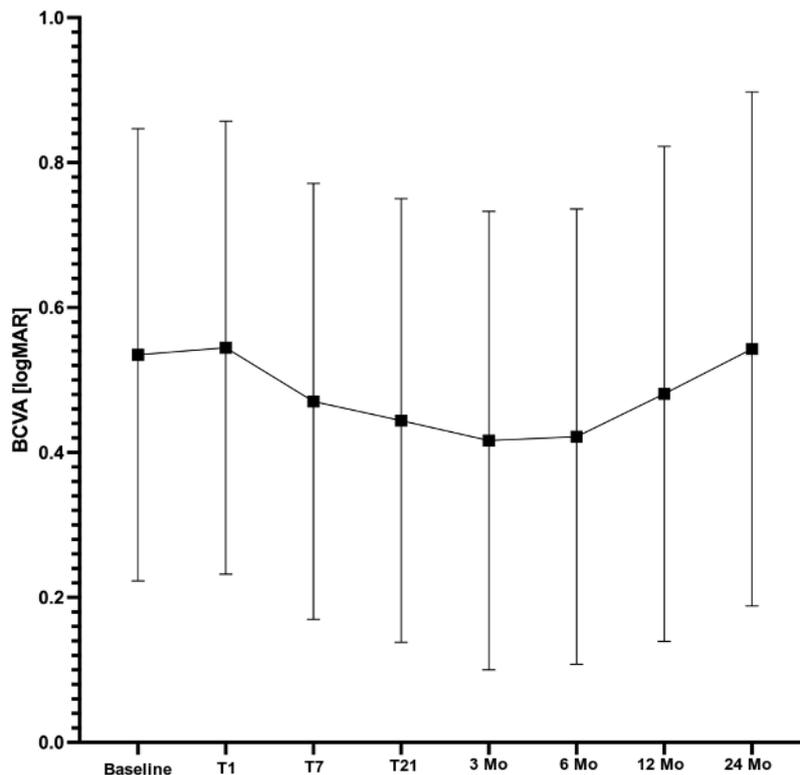


Abbildung 8: Visusverlauf (BCVA) in logMAR über 24 Monate hinweg in der gesamten Stichprobe. BCVA – best corrected visual acuity.

Der Verlauf der Sehschärfe wurde über die gegebenen Zeitpunkte hinweg für Gewinner, Verlierer und Stabilisierer individuell betrachtet. In Abbildung 3 wird der dazugehörige Visus (BCVA, in logMAR) gezeigt. Es gibt Patienten, die einen stabil guten Visus erlangen und welche, die lediglich einen stabilen Visus erlangen. Weiterhin gibt es Patienten deren Visus sich massiv verschlechtert (Abb. 3). Die Patienten, die einen stabil guten Visus über den

Studienzeitraum entwickelten präsentierten sich vor der Kataraktoperation mit einer durchschnittlichen Sehschärfe von rund 0,3 (0,500 in *logMAR*), verschlechterten sich im direkten Follow-up bis hin zu einer Sehstärke von 0,25 (0,614 in *logMAR*) um sich dann ab 3 Monaten post-operativ über die Baselinewerte hinweg zu verbessern. Letztendlich erreichten diese Patienten eine Sehschärfe von 0,4-0,5 (0,357 in *logMAR*). Die Patienten, die ihre Sehschärfe über den Studienzeitraum hinweg stabilisierten zeigten zur Baseline eine Sehschärfe von 0,3 (0,530 in *logMAR*) auf. Im Verlauf stabilisierten sich diese Patienten dann bei einer Sehschärfe von rund 0,4 (0,418-0,45 in *logMAR*). Die Verlierer wiesen zur Baseline eine Sehschärfe von 0,25-0,3 (0,562 in *logMAR*) auf. Die Patienten verbesserten sich 3 Monate post-operativ bis hin zu einer Sehschärfe von 0,4 (0,395 in *logMAR*) um dann bei 24 Monate post-operativ lediglich eine Sehschärfe von 0,16-0,2 (0,756 in *logMAR*) aufzuweisen.

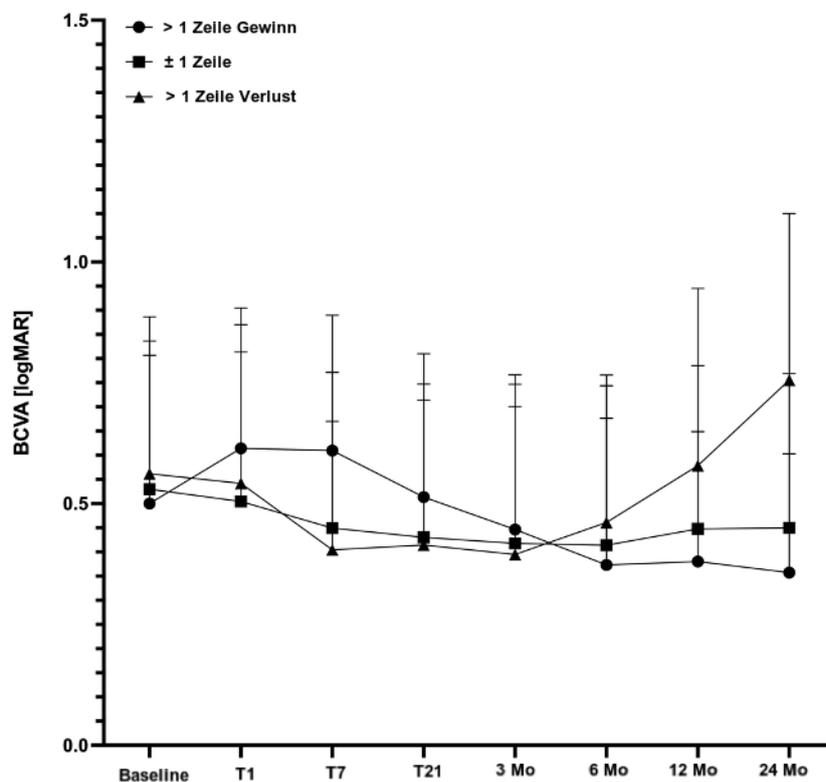


Abbildung 9: Visusverlauf über 24 Monate in *logMAR* eingeteilt nach Gewinnern, Stabilisierern und Verlierern. BCVA – best corrected visual acuity.

4.4. Proportionsanalyse

Weiterhin wurde die prozentuale Verteilung der Stichprobe in die zuvor genannten drei Kategorien über die Zeitpunkte hinweg beschrieben:

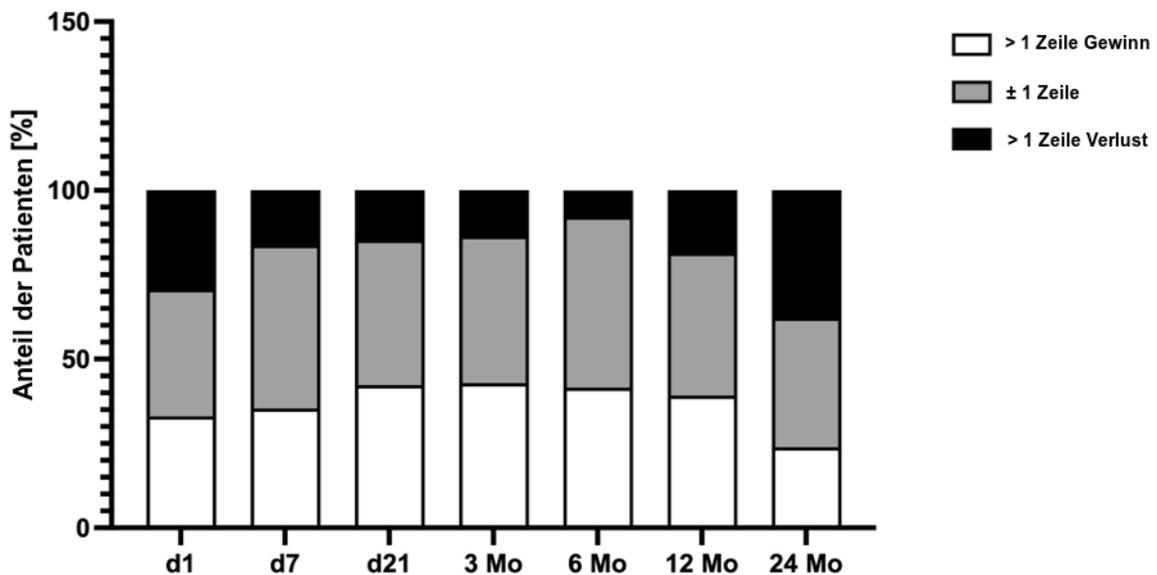


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der Gewinner (weiß), Stabilisierer (grau) und Verlierer (schwarz) über 24 Monate hinweg.

Der Anteil der Patienten, deren Sehleistung sich stabil verhält, veränderte sich über den Studienzeitraum nicht erheblich. Den kleinsten Anteil machte die Gruppe der Stabilisierer mit 38% zu Zeitpunkt 1 (d= 1) aus, während sie nach 6 Monaten knapp 51% ausmachten. Der Gewinneranteil der Patienten nimmt über den Studienzeitraum ab. Den proportionalen Höchststand erreichen die Gewinner nach 3 Monaten mit 43%, fallen nach 24 Monaten jedoch auf 24% herab. Der Anteil echter Verlierer nimmt zu. Nach 6 Monaten galten lediglich 8% der Stichprobe als Verlierer, nach 24 Monaten stieg die Proportion auf 38% (Abbildung 4).

Neben dem absoluten Vorkommen der pathologischen Strukturen in der Netzhaut wurde außerdem auch eine prozentuale Übersicht erstellt, welche die relative Häufigkeit in den Gewinner, Stabilisierer und Verlierer Kategorien aufzeigt:

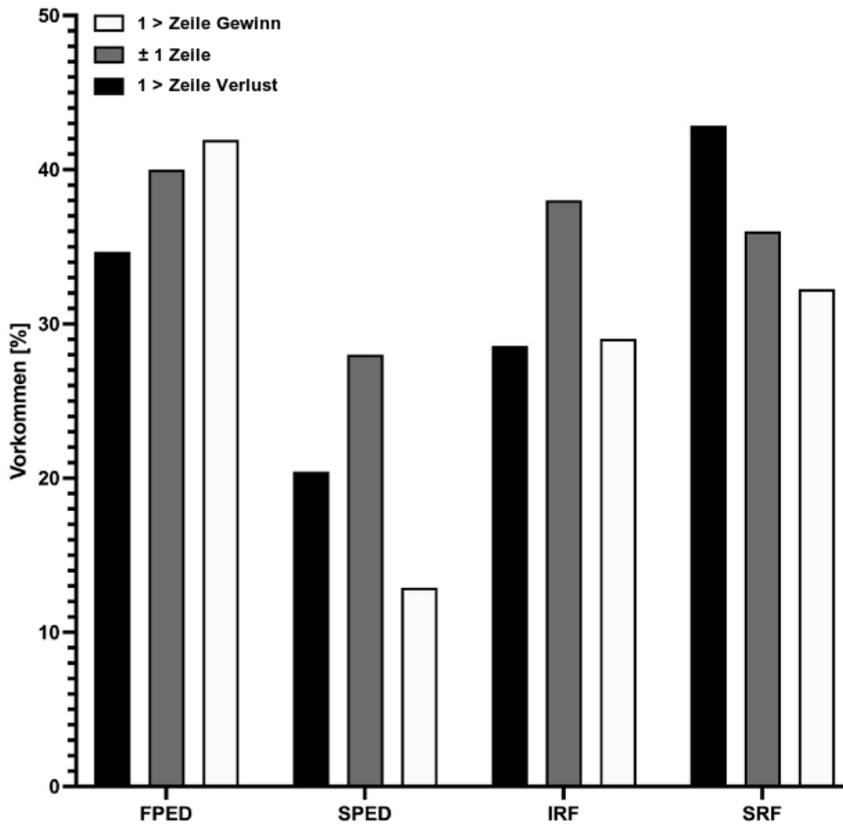


Abbildung 11: das relative Vorkommen der Netzhautveränderungen in den Gewinner-, Stabilisierer- und Verlierer-Gruppen. Abkürzungen: fPED – fibrotische Pigmentepithelabhebung; sPED – seröse Pigmentepithelabhebung; IRF – intraretinale Flüssigkeit; SRF – subretinale Flüssigkeit.

Die fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung (fPED) ist bei rund 41% der Gewinner zu finden. Unter den Stabilisierern zeigen sich 40%, unter den Verlierern knapp 35% mit einer fibrotischen Pigmentepithelabhebung. Die seröse Pigmentepithelabhebung (sPED) ist im Gesamtkollektiv weniger aufgetreten. Lediglich 13% der Gewinner und 28% der Stabilisierer zeigten eine sPED. Außerdem präsentierten sich 20% der Verlierer mit einer sPED. Intraretinale Flüssigkeit, meist in zystoider Form, zeigte sich bei 29% der Gewinner und der Verlierer, sowie bei 38% der Stabilisierer. Subretinale Flüssigkeit fand sich zumeist bei den Verlierern (mit 42%). Stabilisierer wiesen in 36% der Fälle subretinale Flüssigkeit auf und Gewinner in 32% der Fälle.

5. Diskussion

5.1. Allgemein

Das gleichzeitige Auftreten einer altersbezogenen Makuladegeneration und einer Katarakt ist keine Seltenheit im klinischen Alltag und stellt hinsichtlich der Abwägung von Risiko und Nutzen einer Operation eine therapeutische Herausforderung dar. Anhand unserer erhobenen Daten lässt sich abschätzen, welche Patienten die größten Einbußen in der Sehkraft im späteren Verlauf machen. Zu Beginn einer nAMD-Therapie ist es nach wie vor nicht möglich, die individuell erreichbaren funktionellen Ergebnisse zuverlässig vorherzusagen. Eine begleitende Katarakt erschwert die Vorhersage zusätzlich. Unter der Betrachtung verschiedener Parameter wie dem Verlauf der Anti-VEGF Spritztherapie und dem Krankheitsverlauf der nAMD im SD-OCT wird überprüft, ob Patienten mit schlechteren Endergebnissen früher identifiziert werden können.

5.2. Visusverlauf im Patientenkollektiv

Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs bessert sich die Sehstärke über die ersten Monate hinweg stetig und verbleibt auf einem verbesserten Stand bis hin zum Ende des Beobachtungszeitraums. Die anfängliche Verbesserung ist in dem Kontext einer Kataraktoperation zu erwarten, da die getrübte Linse entfernt wird und das Licht somit wieder ungehindert auf die Netzhaut treffen kann. Das Zurückkehren zu dem Ausgangsniveau ist am ehesten der degenerativen Erkrankung geschuldet. Auch das Therapieregime kann maßgeblich eine Erklärung für den Visusabfall in späteren Verlaufskontrollen bieten. Eine Studie aus dem Moorfields Eye Hospital in London beschreibt mithilfe eines prospektiven Studiendesigns wie der Visuserhalt eines proaktiven Therapieschema (z.B. das *T&E* Konzept) den eines reaktiven PRN Schemas übertreffen kann. Da die Therapie hierbei lediglich nach der entsprechenden Diagnostik eingeleitet wird, entsteht in der Regel eine Latenz zwischen Indikation und der tatsächlichen Behandlung. In dieser Latenz kommt es zum irreversiblen Visusverlust (Hörster & Müther, 2013). Außerdem ist es anfällig für eine fehlende Therapieadhärenz oder terminliche Ausfälle (Eleftheriadou et. al., 2017). Dazu wird in der deutschen *PONS* Studie 24 Monate retrospektiv und weitere 12 Monate prospektiv das Therapiemanagement von 480 Patienten in 23 Zentren beurteilt. Hierbei kann gezeigt werden, dass bei etwa 2/3 der Patienten die mangelnde therapeutischen Persistenz oder Adhärenz zu funktionellen Einbußen führt (Ehlken et. al., 2018). In Bezug auf die Visusabnahme ist somit

zu unterstreichen, dass nicht die Behandlung der Katarakt, sondern eine Kombination aus dem degenerativen Verlauf der AMD und dem PRN Schema verantwortlich ist. Der anfängliche Anstieg des Visus⁴ ist vermutlich durch die Implantation der intraokularen Linse gegeben, kann jedoch nicht die funktionellen Einbußen im späteren Verlauf der Netzhauterkrankung verhindern.

Innerhalb des Studienzeitraums zeichnen sich trotzdem Patienten aus, die ihre Sehschärfe über den Beobachtungszeitraum erhalten oder sogar verbessern konnten. Das Gesamtkollektiv wurde dafür basierend auf ihrer Sehschärfe am Ende des Studienzeitraums in drei Gruppen eingeteilt: Patienten, die mehr als eine Zeile auf der Lesetafel verloren, gewannen, oder Patienten, die ihre Sehleistung ungefähr beibehielten.

Bei Betrachtung der Sehschärfen der einzelnen Gruppen fällt auf, dass die Sehstärke-verlierende Gruppe zu Beginn schon eine marginal schlechtere Sehstärke aufweist. Somit verbessert die Kataraktoperation zwar zunächst die Sehschärfe, kann aber besonders bei den Patienten mit einem schlechteren Ausgangsniveau nur mittelfristig helfen, den Rückgang der Sehschärfe zu verhindern. Dieses Ergebnis bestätigt die momentane Annahme, dass ein besserer Visus bei VEGF-Hemmer Therapiebeginn meist auch mit einem besseren Endvisus einhergeht. Auch die Autoren der *HARBOR* Studie aus 2018 untersuchten anhand funktioneller und morphologischer Daten von nAMD Patienten die prognostische Relevanz verschiedener Faktoren für den Therapieerfolg. Patienten unterliefen hierbei eine Anti-VEGF-Therapie mit 0,5 mg Ranibizumab nach dem PRN Schema oder mit monatlicher Injektion. Mithilfe einer trainierten, auf künstlicher Intelligenz basierten Bildanalyse wurde auch hier festgestellt, dass der bestkorrigierte Visus zu Anfang der stärkste Prädiktor für einen späteren Therapieerfolg galt (Schmidt-Erfurth, 2018).

Der Anteil der Patienten, die über den Studienzeitraum hinweg mehr als eine Zeile auf der Sehtafel dazugewinnen, nimmt über den Studienzeitraum prozentual ab. Der Anteil der Patienten, die mehr als eine Zeile auf der Sehtafel verlieren, nimmt hingegen zu. Hierbei ist allerdings nicht anzunehmen, dass ehemalige Gewinner innerhalb der unterschiedlichen Zeitpunkte erhebliche Visusverluste erleben und somit in die verlierende Gruppe wechseln. Da die Stabilisierer-Gruppe durchweg eine ähnliche Proportion einnimmt, wandern scheinbar Teile der Gewinner in die Stabilisierer Gruppe und die Stabilisierer zu den Verlierern ab.

5.3. Netzhautstrukturen und IVOM-Therapie

Wir betrachteten die Häufigkeit der CNV-assoziierten Strukturen (fPED, sPED, IRF und SRF) mit Bezug auf die funktionellen Ergebnisse zum Ende des Studienzeitraumes.

Hierbei gab es keinen Anhalt dafür, dass spezifische Netzhautstrukturen einen größeren prognostischen Mehrwert mit sich brächten. Die Zahl der Injektionen ist über alle Gruppen hinweg annähernd gleich und auch der Anteil der Injektionen, die prä- oder postoperativ verabreicht wurden ist vergleichbar in allen Gruppen.

Die Übersicht über die einzelnen pathologischen Strukturen legt nahe, dass bei den gewinnenden Patienten eine fibrotische Pigmentepithelabhebung besonders häufig vorkommt, welche oft in Verbindung mit einer okkulten CNV auftritt (Kanski, 2012). Dies scheint zunächst im Kontrast zu den Ergebnissen die Hoerster et. al. bei der 24-monatigen Beobachtung von nAMD Patienten erzielen konnten. Dabei wurde in einem Patientenkollektiv, welches keine Kataraktoperation unterlief, eine deutliche Visusminderung in Verbindung mit einer fibrovaskulären AMD festgestellt (Hoerster et. al, 2014). In unserer Studie wurde allerdings lediglich das Vorliegen einer bestimmten Struktur ausgewertet, nicht das Ausmaß der Struktur. Bei Hoerster et al. hingegen wurden volumetrische Analysen angestellt. Daher kann es durchaus sein, dass kleine Mengen einer FPED, als Korrelat einer kleinen CNV, auch häufig bei Visus-Gewinnern vorkommen.

Ebenso ist zu vermerken, dass subretinale Flüssigkeit, also eine neurosensorische Abhebung, insbesondere bei den Verlierern zu finden ist. Im Kontext einer altersbezogenen Makuladegeneration wird häufig angenommen, dass eine neurosensorische Abhebung mit einer gesteigerten Krankheitsaktivität einhergeht. Die multizentrischen, randomisierten Zulassungsstudien „HARRIER“ und „HAWK“ des Anti-VEGF Medikamentes Brolicizumab beschrieben außerdem, dass eine therapiebedingte Abnahme der subretinalen Flüssigkeit bei Patienten nicht unbedingt mit funktionell verbesserten Ergebnissen einherging (Dugel, 2020). In der *FLUID*-Studie wurde beschrieben, wie über 12 Monate hinweg ein intensives Flüssigkeitsmanagement einem gelockerten Flüssigkeitsmanagement gegenübergestellt wurde. Die Autoren legten anhand ihrer Ergebnisse nahe, dass gewisse Mengen subretinale Flüssigkeit ohne Visusminderungen toleriert werden können (Guymer et. al, 2019).

Die von der „Comparison of age-related macular degeneration treatments trials“ (*CATT*) hervorgebrachten Ergebnisse, dass intraretinale Zysten stets zu jedem Zeitpunkt mit schlechteren Visusleistungen korrelierten, wurden in der Proportionsanalyse unserer Studie nicht signifikant reproduziert (Jaffe et. al, 2013). Auch hier bleibt aber anzumerken, dass hier nur das Vorliegen der Strukturen als nichtparametrische Variable behandelt wurde und die Strukturen, anders als in den zitierten Studien, nicht quantifiziert wurden. Wenig IRF bei kleiner CNV kann durchaus mit einer guten Prognose vergesellschaftet sein. (Sharma et. al., 2016; Gerendas et. al., 2022).

5.4. Risikofaktoren für das Fortschreiten der nAMD

Die resultierende Sehschärfe eines Patienten ist auch hinsichtlich der verschiedenen Verläufe der feuchten altersbedingten Makuladegeneration zu betrachten. Eine Vielzahl von Risikofaktoren beeinflusst die Progression der nAMD und somit die Einbußen, die ein Patient bei der Sehschärfe erlebt. Die Ätiologie der nAMD ist nicht abschließend geklärt und der meistbeschriebene Risikofaktor des Alters wurde in der Literatur häufig als ein Surrogat für andere sich kumulierende Einflüsse gesehen (Bockelbrink et. al., 2006).

Auf molekularer Ebene wurde eine entscheidende Rolle dem Ungleichgewicht des *pigment epithelium-derived factor (PEDF)* und des *vascular endothelial growth factor (VEGF)* zugeschrieben. Dem angiogenetischen VEGF-A, welcher bei der IVOM-Therapie gehemmt wird, steht demnach nicht mehr ausreichend angiostatischer PEDF gegenüber.

Es wurden auch Varianten bestimmter Gene mit der Krankheitsprogression einer altersbezogenen Makuladegeneration in Verbindung gebracht. Darunter fallen chromosomale Veränderungen des Komplementfaktors H (CFH), welcher als Negativregulator des Komplementsystems eine protektive Rolle einnimmt, sowie Veränderungen des Hemicentin-Gens (Kanski, 2012). Eine Familienanamnese macht daher im Umgang mit Verdachtsfällen einer AMD Sinn.

Die Ernährungsweisen eines Patienten können ebenfalls den Krankheitsverlauf einer AMD beeinflussen. Eine etablierte Strategie im Umgang mit AMD Patienten ist eine hochdosierte anti-oxidative Nahrungsergänzungstherapie basierend auf Vitamin C+E, Beta-Karotin, Zink und Kupfer (Chew et. al., 2013). Eine chinesische Studie hat die Relevanz verschiedener Fettsäuren bei einer nAMD in einem asiatischen Kollektiv untersucht und hierbei eine protektive Rolle für die mehrfach ungesättigte Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentensäure (EPA) der Omega-3 Gruppe vermutet (Ng et. al., 2019). Die AREDS2 Forschungsgruppe hingegen konnte in ihrer multizentrischen, randomisierten klinischen Studie über 6 Jahre hinweg durch die Zugabe der Omega-3-Fettsäuren zur AREDS-Ergänzungstherapie keine signifikante Reduktion in der AMD-Progression beobachten.

Insgesamt sind diese molekularen, genetischen und Lifestyle-bedingten Faktoren mögliche Einflüsse, die in unsere Studie in Bezug auf den Krankheitsverlauf der AMD neben der Kataraktoperation eine Rolle spielen könnten.

5.5. Limitationen

Die zentralen Einschränkungen unserer Studie liegen in der Verwendung retrospektiver Daten. Durch eine retrospektive Analyse konnten wir gegebene Zusammenhänge beschreiben, jedoch nicht kausal nachweisen. Um die pathologischen Netzhautstrukturen in direktem Bezug auf die visuellen Ergebnisse zu beziehen, bedarf es eines kontrollierten und randomisierten experimentellen Ansatzes. Als konkretes Beispiel wäre in unserem Fall eine Kontrollgruppe, die ebenfalls eine neovaskuläre AMD hat, jedoch keine Kataraktoperation erhält, benötigt. Die aktuelle Studienlage zur intravitrealen Therapie mit VEGF-Hemmern liefert genügend Evidenz, um anzunehmen, dass das Verwenden der drei unterschiedlichen Präparate keine Störvariable in der Beobachtung der nAMD in unserer Studie darstellt. Dennoch beinhaltet unsere Stichprobe sowohl Patienten, die in Bezug auf VEGF-Hemmer behandlungsnaiv sind, als auch Patienten, die bereits in Behandlung waren. Für den Ausschluss eines Dritteffektes anderer Variablen werden weitere Studien mit kontrolliertem Setting benötigt. Weiterhin ist bei der retrospektiven Analyse eines längeren Beobachtungszeitraums mit einem Timeframe Bias zu rechnen, wobei einzelne Entwicklungen nicht von dem jeweiligen Messzeitpunkt erfasst wurden.

6. Literaturverzeichnis

- Amoaku, W., Chakravarthy, U., Gale, R., Gavin, M., Ghanchi, F., Gibson, J., Harding, S., Johnston, R., Kelly, S., & Lotery, A. (2015). Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye*, 29(6), 721-731.
- Aptel, F., Colin, C., Kaderli, S., Deloche, C., Bron, A. M., Stewart, M. W., & Chiquet, C. (2017). Management of postoperative inflammation after cataract and complex ocular surgeries: a systematic review and Delphi survey. *British Journal of Ophthalmology*, 101(11), 1451-1460. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310324>
- Bandello, F., Coassin, M., Di Zazzo, A., Rizzo, S., Biagini, I., Pozdeyeva, N., Sinitsyn, M., Verzin, A., De Rosa, P., Calabrò, F., Avitabile, T., Bonfiglio, V., Fasce, F., Barraquer, R., Mateu, J. L., Kohnen, T., Carnovali, M., Malyugin, B., Aragona, P., . . . Group, L.-I. (2020). One week of levofloxacin plus dexamethasone eye drops for cataract surgery: an innovative and rational therapeutic strategy. *Eye*, 34(11), 2112-2122. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0869-1>
- Bockelbrink, A., Roll, S., Ruether, K., Rasch, A., Greiner, W., & Willich, S. N. (2008). Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Survey of ophthalmology*, 53(4), 359-367.
- Chan, E., Mahroo, O. A., & Spalton, D. J. (2010). Complications of cataract surgery. *Clinical and Experimental Optometry*, 93(6), 379-389.
- Chen, H., Wu, Z., Chen, Y., He, M., & Wang, J. (2018). Short-term changes of choroidal vascular structures after phacoemulsification surgery. *BMC ophthalmology*, 18(1), 1-7.
- Chew, E. Y., Clemons, T. E., Agrón, E., Sperduto, R. D., SanGiovanni, J. P., Kurinij, N., Davis, M. D., & Group, A.-R. E. D. S. R. (2013). Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology*, 120(8), 1604-1611. e1604.
- Chew, E. Y., Sperduto, R. D., Milton, R. C., Clemons, T. E., Gensler, G. R., Bressler, S. B., Klein, R., Klein, B. E., & Ferris III, F. L. (2009). Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology*, 116(2), 297-303.
- Core, J. Q., Pistilli, M., Hua, P., Daniel, E., Grunwald, J. E., Toth, C. A., Jaffe, G. J., Martin, D. F., Maguire, M. G., & Ying, G.-S. (2022). Predominantly persistent intraretinal fluid in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology Retina*, 6(9), 771-785.
- Damian, J., Thanooosha, N., Andreas, E., Marion, M., Sebastian, W., & Martin, Z. (2022). Aflibercept for age-related macular degeneration: 4-year outcomes of a 'treat-and-

- extend' regimen with exit-strategy. *British Journal of Ophthalmology*, 106(2), 246. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316514>
- de Jong, P. T., & Lubsen, J. (2004). The standard gamble between cataract extraction and AMD. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 242, 103-105.
- Ehlken, C., Wilke, T., Bauer-Steinhilber, U., Agostini, H. T., Hasanbasic, Z., & Müller, S. (2018). TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION PATIENTS WITH VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INHIBITORS IN EVERYDAY PRACTICE: Identification of Health Care Constraints in Germany-The PONS Study. *Retina*, 38(6), 1134-1144. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001681>
- Eleftheriadou, M., Vazquez-Alfageme, C., Citu, C. M., Crosby-Nwaobi, R., Sivaprasad, S., Hykin, P., Hamilton, R. D., & Patel, P. J. (2017). Long-Term Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*, 174, 160-168. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.038>
- Ferguson, V., & Spalton, D. (1991). Recovery of the blood-aqueous barrier after cataract surgery. *British Journal of Ophthalmology*, 75(2), 106-110.
- Finger, R. P., Daien, V., Eldem, B. M., Talks, J. S., Korobelnik, J.-F., Mitchell, P., Sakamoto, T., Wong, T. Y., Pantiri, K., & Carrasco, J. (2020). Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration – a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC ophthalmology*, 20(1), 294. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01554-2>
- Fleckenstein, M., Thiele, S., Pfau, M., Schmitz-Valckenberg, S., & Holz, F. G. (2019). Trockene altersabhängige Makuladegeneration–Epidemiologie und Klassifikation. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 236(09), 1068-1075.
- Freeman, E. E., Munoz, B., West, S. K., Tielsch, J. M., & Schein, O. D. (2003). Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. *American journal of ophthalmology*, 135(6), 849-856.
- Gaballa, S. A., Kompella, U. B., Elgarhy, O., Alqahtani, A. M., Pierscionek, B., Alany, R. G., & Abdelkader, H. (2021). Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(3), 866-893. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00843-z>
- Gerendas, B. S., Sadeghipour, A., Michl, M., Goldbach, F., Mylonas, G., Gruber, A., Alten, T., Leingang, O., Sacu, S., Bogunovic, H., & Schmidt-Erfurth, U. (2022). VALIDATION OF AN AUTOMATED FLUID ALGORITHM ON REAL-WORLD DATA OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION OVER FIVE YEARS. *Retina*, 42(9), 1673-1682. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000003557>

- Gimbel, H. V., & Neuhann, T. (1991). Continuous curvilinear capsulorhexis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 17(1), 110-111.
- Grixti, A., Papavasileiou, E., Cortis, D., Kumar, B. V., & Prasad, S. (2014). Phacoemulsification surgery in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *International Scholarly Research Notices*, 2014.
- Group, C. R. (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 364(20), 1897-1908.
- Guymer, R. H., Markey, C. M., McAllister, I. L., Gillies, M. C., Hunyor, A. P., Arnold, J. J., Chang, A., Syed, A., Broadhead, G., Pham, T., Hong, T., Wong, L., Zhu, M., Burnett, S., Joachim, N., Wijeyakumar, W., Manalang, G., Mhlanga, C., Joachim, N., . . . Khalil, Z. (2019). Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology*, 126(5), 723-734. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.11.025>
- Hoerster, R., Muether, P. S., Sitniska, V., Kirchhof, B., & Fauser, S. (2014). Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 34(9), 1767-1773.
- Hooper, C. Y., Lamoureux, E. L., Lim, L., Fraser-Bell, S., Yeoh, J., Harper, C. A., Keeffe, J. E., & Guymer, R. H. (2009). Cataract surgery in high-risk age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Clinical & experimental ophthalmology*, 37(6), 570-576.
- Jacobi, C., Dietrich, T., Cursiefen, C., & Kruse, F. (2006). Das trockene Auge. *Der Ophthalmologe*, 1(103), 9-17.
- Jaffe, G. J., Martin, D. F., Toth, C. A., Daniel, E., Maguire, M. G., Ying, G.-S., Grunwald, J. E., Huang, J., & Group, C. o. A.-r. M. D. T. T. R. (2013). Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 120(9), 1860-1870.
- Jager, R. D., Mieler, W. F., & Miller, J. W. (2008). Age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2606-2617.
- Jonas, J. B., Spandau, U. H., Schlichtenbrede, F., Libondi, T., Vossmerbaeumer, U., & Von Baltz, S. (2007). Intravitreal bevacizumab combined with cataract surgery for treatment of exudative macular degeneration. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 23(6), 599-600.
- Kini, M., Leibowitz, H., Colton, T., Nickerson, R., Ganley, J., & Dawber, T. (1978). Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *American journal of ophthalmology*, 85(1), 28-34.

- Koch, P. S., & Katzen, L. E. (1994). Stop and chop phacoemulsification. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 20(5), 566-570.
- Kondo, T., Yamauchi, T., & Nakatsu, A. (1995). Effect of cataract surgery on aqueous turnover and blood-aqueous barrier. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 21(6), 706-709.
- Krebs, I., Glittenberg, C., Ansari-Shahrezaei, S., Hagen, S., Steiner, I., & Binder, S. (2013). Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, 97(11), 1443-1446.
- Li, J. Q., Welchowski, T., Schmid, M., Mauschitz, M. M., Holz, F. G., & Finger, R. P. (2020). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*, 104(8), 1077-1084. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
- Linebarger, E. J., Hardten, D. R., Shah, G. K., & Lindstrom, R. L. (1999). Phacoemulsification and modern cataract surgery. *Survey of ophthalmology*, 44(2), 123-147.
- Lobo, C. (2011). Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Ophthalmologica*, 227(2), 61-67. <https://doi.org/10.1159/000331277>
- Masland, R. H. (2012). The neuronal organization of the retina. *Neuron*, 76(2), 266-280.
- Mehta, S. (2015). Age-related macular degeneration. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 42(3), 377-391.
- Mitchell, P., Holz, F. G., Hykin, P., Midena, E., Souied, E., Allmeier, H., Lambrou, G., Schmelter, T., & Wolf, S. (2021). EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT USING A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ARIES Study: A Randomized Clinical Trial. *Retina*, 41(9), 1911-1920. <https://doi.org/10.1097/iae.00000000000003128>
- Moja, L., Lucenteforte, E., Kwag, K. H., Bertele, V., Campomori, A., Chakravarthy, U., D'Amico, R., Dickersin, K., Kodjikian, L., & Lindsley, K. (2014). Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).
- Muether, P. S., Hoerster, R., Hermann, M. M., Kirchhof, B., & Fauser, S. (2013). Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 251(2), 453-458. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2038-0>
- Ng, A. L.-K., Leung, H. H., Kawasaki, R., Ho, W.-L., Chow, L. L.-W., Chow, S. S.-W., Lee, J. C.-Y., & Wong, I. Y.-H. (2019). Dietary habits, fatty acids and carotenoid levels are associated with neovascular age-related macular degeneration in Chinese. *Nutrients*, 11(8), 1720.

- Pizzarello, L., Abiose, A., Ffytche, T., Duerksen, R., Thulasiraj, R., Taylor, H., Faal, H., Rao, G., Kocur, I., & Resnikoff, S. (2004). VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. *Archives of ophthalmology*, 122(4), 615-620.
- Rofagha, S., Bhisitkul, R. B., Boyer, D. S., Sadda, S. R., Zhang, K., & Group, S.-U. S. (2013). Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*, 120(11), 2292-2299.
- Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., & Kim, R. Y. (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355(14), 1419-1431.
- Schmidt-Erfurth, U., Bogunovic, H., Sadeghipour, A., Schlegl, T., Langs, G., Gerendas, B. S., Osborne, A., & Waldstein, S. M. (2018). Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*, 2(1), 24-30.
- Seddon, J. M., Ajani, U. A., Sperduto, R. D., Hiller, R., Blair, N., Burton, T. C., Farber, M. D., Gragoudas, E. S., Haller, J., & Miller, D. T. (1994). Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Jama*, 272(18), 1413-1420.
- Seddon, J. M., Willett, W. C., Speizer, F. E., & Hankinson, S. E. (1996). A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *Jama*, 276(14), 1141-1146.
- Sharma, S., Toth, C. A., Daniel, E., Grunwald, J. E., Maguire, M. G., Ying, G.-S., Huang, J., Martin, D. F., & Jaffe, G. J. (2016). Macular Morphology and Visual Acuity in the Second Year of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*, 123(4), 865-875. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.12.002>
- Shiels, A., & Hejtmancik, J. F. (2007). Genetic origins of cataract. *Archives of ophthalmology*, 125(2), 165-173.
- Spaide, R. F., Jaffe, G. J., Sarraf, D., Freund, K. B., Sadda, S. R., Staurenghi, G., Waheed, N. K., Chakravarthy, U., Rosenfeld, P. J., & Holz, F. G. (2020). Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology*, 127(5), 616-636.
- Steinbrook, R. (2006). The Price of Sight — Ranibizumab, Bevacizumab, and the Treatment of Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355(14), 1409-1412. <https://doi.org/10.1056/NEJMp068185>
- Walter, P., & Plange, N. (2017). *Basiswissen Augenheilkunde*. Springer.

- Wang, J. J., Klein, R., Smith, W., Klein, B. E., Tomany, S., & Mitchell, P. (2003). Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: Pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studie. *Ophthalmology*, *110*(10), 1960-1967.
- Wecker, T., Ehlken, C., Bühler, A., Lange, C., Agostini, H., Böhringer, D., & Stahl, A. (2017). Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *British Journal of Ophthalmology*, *101*(3), 353-359.
- Yilmaz, T., Karci, A. A., Yilmaz, İ., Yilmaz, A., Yildirim, Y., & Sakalar, Y. B. (2016). Long-term changes in subfoveal choroidal thickness after cataract surgery. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *22*, 1566.
- Zhu, X.-J., Wolff, D., Zhang, K.-K., He, W.-W., Sun, X.-H., Lu, Y., & Zhou, P. (2015). Molecular inflammation in the contralateral eye after cataract surgery in the first eye. *Investigative ophthalmology & visual science*, *56*(9), 5566-5573.