

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

**Funktionelles Ansprechen einer Anti-VEGF-Therapie
bei neovaskulärer altersbedingter
Makuladegeneration mit rein subretinaler Flüssigkeit
unter Berücksichtigung von morphologischen
Netzhautveränderungen**

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

vorgelegt von
Andreas Videa
aus Geilenkirchen

promoviert am 17. Juli 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2025

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

In erster Linie möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Privatdozentin Dr. med. Tina Schick für die Betreuung und Unterstützung während der gesamten Arbeit bedanken. Sie war für mich über die gesamte Zeit immer eine zuverlässige Ansprechpartnerin und war mir neben der fachlichen Expertise auch eine große mentale Unterstützung. Sie verstand es immer wieder, mich für die Vollendung dieser Arbeit zu motivieren. Ich kann ihr für ihr Engagement gar nicht genug danken und kann mir schwer vorstellen, dass es eine besserer Doktormutter geben kann.

Ein ganz großer Dank gilt auch meiner Ehefrau Jamila. Sie hat mir in den ganzen Jahren der Arbeit, von der Suche nach einem passenden Thema bis zur Vollendung der Dissertation, immer wieder den Rücken freigehalten, hat mich motiviert weiterzumachen und hat jeden Frust in etlichen Diskussionen mit mir ertragen. Sie hat erst die Grundlage geschaffen, dass diese Doktorarbeit geschrieben werden konnte.

Ich möchte natürlich auch meinen Freunden und der gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern und Brüdern, danken, die mich immer wieder angetrieben haben, an meinem Ziel festzuhalten und die jedes Wehklagen mit stoischer Ruhe ertragen haben.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen ehemaligen Vorgesetzten vom Augenzentrum am Annapark (Frau Prof. Redbrake, Herr Prof. Arend und Herr Prof. Plange), die mir immer wieder während meiner Zeit in der Klinik mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Insbesondere Frau Prof. Redbrake hat mir gekonnt durch konsequentes Nachhaken bei jeder gemeinsamen Begegnung immer wieder einen kleinen Motivationsschub verpasst.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Kindern Luisa, Leni, Lotta und Lia bedanken. Sie mussten sich häufig in Verzicht üben und haben es trotzdem immer wieder geschafft, Verständnis für ihren Vater aufzubringen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Klinik und Pathogenese	9
2.2 Epidemiologie	16
2.3 Risikofaktoren	16
2.4 Diagnostik	17
2.4.1 Funduskopie	17
2.4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)	18
2.4.3 Pathologische Veränderungen in der Optischen Kohärenztomographie	20
2.4.4 Fluoreszenzangiographie	23
2.5 Therapie	25
2.5.1 Wirkstoffe	25
2.5.2 Therapiestrategien	27
2.6 Ziel der Arbeit	28
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1 Allgemeines	29
3.2 Einschlusskriterien der Analyse	31
3.3 Ausschlusskriterien der Analyse	31
3.4 Befundung	31
3.4.1 Pigmentepithelabhebung (PED)	32
3.4.1.1 Fallbeispiel für PED-Veränderungen	33
3.4.2 Subretinale Flüssigkeit und zystoide Räume	34
3.4.2.1 Fallbeispiel für die Veränderung der subretinalen Flüssigkeit	40
3.4.2.2 Fallbeispiel für einen Responder	41
3.4.2.3 Fallbeispiel für die Entstehung zystoider Räume	42
3.4.3 Atrophie	43

3.4.3.1	Fallbeispiel für die Entstehung einer Atrophie	44
3.4.4	Subretinale Fibrose	45
3.4.4.1	Fallbeispiel für die Entstehung einer subretinalen Fibrose	46
3.5	Statistische Auswertung	47
3.6	Verwendung des logMAR-Visus	48
4.	ERGEBNISSE	49
4.1	Häufigkeiten	49
4.1.1	Patientengeschlecht	49
4.1.2	Beobachtungszeitraum	49
4.1.3	Erstlinientherapie	50
4.1.4	BCVA	51
4.1.5	Subretinale Flüssigkeit	52
4.1.6	Responder und morphologische Veränderungen	53
4.2	Deskriptive Statistiken	54
4.2.1	Allgemeine Untersuchungsdaten	54
4.2.2	Bestkorrigierter Visus	54
4.2.3	Pigmentepithelabhebungen	55
4.2.4	Responder	56
4.2.5	Atrophie der Photorezeptorschicht	57
4.2.6	Subretinale Fibrose	58
4.2.7	Intraretinale zystoide Räume	59
4.3	Statistische Zusammenhänge	60
4.3.1	Subretinale Flüssigkeit	60
4.3.2	PED	61
4.3.3	Zystoide Räume	67
4.3.4	Responder	70
4.3.5	Atrophie	72
4.3.6	Subretinale Fibrose	76
5.	DISKUSSION	80
5.1	Betrachtung der Einzelergebnisse	80
5.1.1	Subretinale Flüssigkeit	80
5.1.2	PED	82
5.1.3	Zystoide Räume, Atrophie und subretinale Fibrose	82
5.1.4	Responder	83

5.2	Limitationen	84
5.3	Ausblick	85
6.	LITERATURVERZEICHNIS	86
7.	ANHANG	94
7.1	Abbildungsverzeichnis	94
7.2	Tabellenverzeichnis	96

Abkürzungsverzeichnis

AMD - Altersbedingte Makuladegeneration
RPE - Retinales Pigmentepithel
OCT - Optische Kohärenztomographie
VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor
SDD - Subretinal Drusenoid Deposits
MNV - Makuläre Neovaskularisation
IRC – Intraretinale zystoide Räume
SRF - Subretinale Flüssigkeit
PED - Pigmentepithelabhebung
CNV - Choroidale Neovaskularisationen
Ang2 – Angiopoetin 2
PRN - Pro Re Nata
T&E - Treat And Extend
BCVA - Best Corrected Visual Acuity
ILM - Interne limitierende Membran
ELM - Externe limitierende Membran
PDT - Photodynamische Therapie

1. Zusammenfassung

Die altersbedingte Makuladegeneration ist eine der häufigsten Erblindungsursachen weltweit und der wichtigste Erblindungsgrund in den Industrienationen bei Menschen, die älter als 60 Jahre alt sind. Es gibt neben frühen Veränderungen eine trockene und eine feuchte Spätform der AMD. Der feuchten Form liegt eine makuläre Neovaskularisation (MNV) zugrunde, für die es seit Mitte der 2000er Jahre eine zugelassene Behandlungsmöglichkeit mittels VEGF-Inhibitoren gibt. Seitdem haben sich Therapieregime angepasst, die Diagnostik wurde kontinuierlich verbessert und immer neuere Biomarker zur Einschätzung der Krankheitsaktivität wurden detektiert.

In dieser Studie wurden 76 Augen von 72 Patienten, die im Zeitraum von 2007 – 2017 in der Augenklinik der Uniklinik Köln behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet und analysiert. Ziel dieser Arbeit ist die Detektion von funktionellen und morphologischen Veränderungen unter der Therapie mit VEGF-Inhibitoren, wenn bei Therapiebeginn als Aktivitätszeichen ausschließlich subretinale Flüssigkeit ohne Vorhandensein von intraretinalen zystoiden Räumen bestand. Neben der bestkorrigierten Sehschärfe wurden die morphologischen Parameter Atrophie, subretinale Fibrose, Höhe der Pigmentepithelabhebung und das Auftreten von intraretinalen zystoiden Räumen untersucht. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Veränderung der subretinalen Flüssigkeit unter Berücksichtigung der verwendeten Wirkstoffe und der Anzahl der verabreichten Injektionen gelegt.

In dieser Arbeit kann gezeigt werden, dass weder die Anwesenheit noch die Veränderung von subretinaler Flüssigkeit im Verlauf einen Einfluss auf die Sehschärfe der untersuchten Augen haben. Die Anwesenheit von zystoiden Räumen im Krankheitsverlauf korreliert hingegen mit der Entstehung einer Netzhautatrophie und einer subretinalen Fibrose. Das Auftreten von Atrophie und subretinaler Fibrose geht mit einer Reduktion der Sehschärfe einher.

Darüber hinaus zeigen die Daten, dass Responder, also Patientinnen und Patienten, die im Therapieverlauf einen trockenen Netzhautbefund aufweisen, ein höheres Risiko besitzen, eine subretinale Fibrose zu entwickeln als Patientinnen und Patienten, bei denen durchweg subretinale Flüssigkeit vorhanden ist. Dies kann zu einem deutlich schlechteren funktionellen Outcome führen.

Diese Arbeit gibt Hinweise darauf, dass subretinale Flüssigkeit ein protektiver Faktor bei einer neovaskulären AMD sein kann. Die mögliche protektive Bedeutung der subretinalen Flüssigkeit als bisheriges Aktivitätskriterium bei der neovaskulären AMD sollte in größeren Studien weiter untersucht werden.

2. Einleitung

2.1 Klinik und Pathogenese

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine progrediente degenerative Erkrankung der Makula, dem Bereich der Netzhaut, der für die Sehschärfe und das Farbsehen verantwortlich ist. Das retinale Pigmentepithel (RPE) ist für den Stoffwechsel der Photorezeptoren und für den Abtransport von abgestorbenen Photorezeptoren zuständig. Da das RPE nur bedingt regenerationsfähig ist, können durch diese zellulären Abbauprozesse Ablagerungen entstehen, die sich bei der AMD als Drusen präsentieren. Drusen sind amorphe extrazelluläre Ablagerungen zwischen dem RPE und der Bruch'schen Membran und bestehen unter anderem aus abgestorbenen RPE-Zellen. Andere Materialien können in den Drusen eingeschlossen werden, wenn sie beim Übergang zwischen RPE und Choriokapillaris durch die Drusen hindurchwandern¹. Man unterscheidet unterschiedliche Drusenformen je nach Zusammensetzung auf zellulärer Ebene sowie klinischem Erscheinungsbild. Häufig werden sogenannte „harte Drusen“ genannt, die aus einer fokalen, knotenförmigen Verdickung der RPE-Basalmembran bestehen und sich funduskopisch als rundliche, gelbschimmernde Ablagerungen mit scharfem Rand präsentieren. In der Fluoreszeinangiographie verursachen sie eine frühe Hyperfluoreszenz, in der optischen Kohärenztomographie (OCT) imponieren sie als punktuelle Verdickungen oder als kleine umschriebene Vorwölbungen der RPE-Bande gleicher oder geringerer Reflektivität². Die Bruch'sche Membran ist als hyperreflektive Schicht unterhalb harter Drusen meist klar abgrenzbar, ihre Reflektivität bleibt unverändert. Histologisch gesehen haben harte Drusen ein eosinophiles, PAS-positives Erscheinungsbild und ersetzen die dünne Basalmembran des RPE. Eine andere Drusenform bezeichnet man als „weiche Drusen“, welche verkalkt, lipidisiert oder selten vaskularisiert sein können. Sie zeigen funduskopisch eine fließende Begrenzung und können in benachbarte Drusen übergehen. Bei der Fluoreszeinangiographie können sie sich aufgrund von Lipidanreicherungen hypofluoreszent darstellen. In der OCT zeigen sie sich als breitflächige Vorwölbungen im Bereich des RPE. Die Bruchmembran ist als hyperreflektive Schicht unterhalb der Drusen meist klar abgrenzbar. Die Reflektivität der Chorioidea bleibt unverändert¹⁻³.

Es kommt im Krankheitsverlauf zur zunehmenden Dysfunktion der Photorezeptoren und zu Perfusionsstörungen der Aderhaut. Die Folge ist eine Gewebehypoxie, durch die unter anderem vascular endothelial growth factor (VEGF) exprimiert wird und choroidale Neovaskularisationen entstehen können^{4,5}.

Man unterscheidet zwischen der frühen, der intermediären sowie der trockenen und der feuchten Spätform der AMD. Es gibt viele Klassifikationen, die sich insbesondere bei den

frühen und intermediären Stadien unterscheiden ^{6,7}. Die klinische Klassifikation der altersbedingten Makuladegeneration nach Ferris et al. aus dem Jahr 2013 teilt die AMD in folgende Kategorien ein: Patienten ohne sichtbare Drusen oder Pigmentunregelmäßigkeiten haben keine Anzeichen einer AMD. Kleine Drusen ($<63\mu\text{m}$) sind normale Altersveränderungen und stellen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer späten AMD dar. Patienten mit mittleren Drusen ($\geq 63\mu\text{m} - <125\mu\text{m}$), von denen angenommen wird, dass sie mit einer AMD zusammenhängen, die keine Pigmentunregelmäßigkeiten haben, sollten als Patienten mit früher AMD betrachtet werden. Patienten, die große Drusen ($>125\mu\text{m}$) haben oder Pigmentunregelmäßigkeiten, welche mit mittelgroßen Drusen assoziiert sind, haben eine intermediäre AMD. Eine späte AMD liegt bei Patienten mit neovaskulärer AMD oder geographischer Atrophie vor ⁸⁻¹⁰.

Eine neuere Klassifikation der Drusen, die durch Spaide et. al 2018 im Journal *Retina* veröffentlicht wurde, teilt die Drusen hinsichtlich ihrer Morphologie in weiche Drusen „Soft Drusen“, Pachydrusen und subretinale drusenoide Ablagerungen „Subretinal Drusenoid Deposits“ (SDD) ein (s. Abbildung 1).

Subretinale drusenoide Ablagerungen, früher auch als Pseudodrusen bezeichnet, sind kleine subretinale Ablagerungen im RPE, die sowohl punktförmig als auch konfluierend auftreten können und mit einer dünnen Aderhaut assoziiert sind. Sie treten vor allem in Netzhautregionen mit einer hohen Stäbchendichte auf.

Weiche Drusen enthalten sowohl Partikel von Lipiden als auch Lipoproteinen, zeigen eine fokale Hyperpigmentierung und sind mit einer normal dicken Aderhaut assoziiert. Weiche Drusen können sowohl mit Pachydrusen als auch mit SDD gemeinsam vorkommen und treten vor allem in Netzhautregionen mit einer hohen Zapfendichte auf ¹¹.

Pachydrusen kommen seltener vor als weiche Drusen und verteilen sich am gesamten hinteren Pol. Sie zeigen einen gut abgrenzbaren Rand, vereinigen sich in der Regel nicht zu größeren Aggregaten und zeigen keine fokale Hyperpigmentierung auf der Oberfläche. Sie sind mit einer verdickten Aderhaut assoziiert und treten in der Regel nicht gemeinsam mit SDD in Erscheinung.

Diese Klassifikation der Drusen bietet eine bessere prädiktive Bewertung für den weiteren Krankheitsverlauf als die bisherige, rein auf die Größe der Drusen ausgerichtete Einteilung.

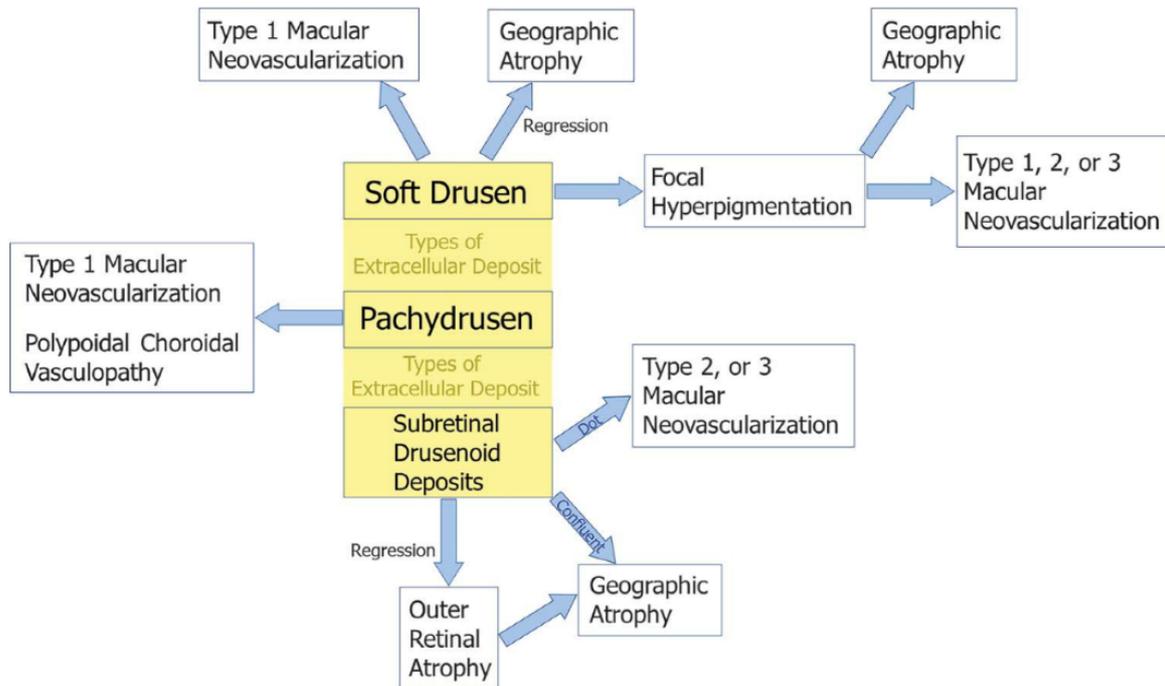


Abbildung 1: Klassifizierung von Drusen (Quelle: Spaide et. al., *Improving the age-related macular degeneration construct*, RETINA, 2018)

Die frühe AMD verläuft bei den meisten Patienten asymptomatisch und präsentiert sich funduskopisch mit Drusen und einer Hypo- bzw. Hyperpigmentierung des retinalen Pigmentepithels. Die neovaskuläre AMD führt meistens zu einem schnellen Visusverlust mit Metamorphopsien und ist durch sub- oder intraretinale Flüssigkeit und eine Pigmentepithelabhebung in der optischen Kohärenztomographie gekennzeichnet. Funduskopisch imponiert ein Ödem und es können Blutungen und Lipidexsudate auftreten. Funktionell sind ein Zentralskotom und Metamorphopsien häufig. Hingegen präsentiert sich die geographische Atrophie funduskopisch als ein depigmentiertes, abgegrenztes Areal. Sie führt zu einem schleichenden Visusverlust über mehrere Jahre ¹².

Es werden mehrere Ursachen für die Entstehung einer AMD diskutiert. Neben Lipofuszinablagerungen im retinalen Pigmentepithel soll eine choroidale Ischämie und oxidativer Stress zu einer Immunreaktion und zur Expression von pro-angiogenen Faktoren führen, die die choroidalen Neovaskularisationen antreiben. Darüber hinaus führen degenerative Veränderungen innerhalb der choroidalen Gefäße zur Expression von VEGF, einem Schlüsselenzym der pathologischen Angiogenese. Durchdringt die Gefäßproliferation die Bruchmembran, kommt es zu sub- und intraretinalen Ödemen ^{5,12}. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können Wundheilungsprozesse zu einer subretinalen Fibrose und einer Photorezeptoratrophy führen, die mit einem erheblichen Visusverlust einhergehen ¹³.

Die frühe AMD setzt sich aus einer Anhäufung von extrazellulären Ablagerungen in Form von Drusen oder SDD zusammen. Die späte AMD zeigt eine Netzhautatrophie (geographische Atrophie, GA) oder makuläre Neovaskularisationen (MNV).

Eine neue Klassifikation der neovaskulären AMD, die von einer Studiengruppe um Spaide et al. (CONAN-Gruppe) entwickelt und 2020 im Journal „Ophthalmology“ der American Academy Of Ophthalmology veröffentlicht wurde, teilt Neovaskularisationen im Bereich der Makula in drei verschiedene Formen ein. Die makuläre Neovaskularisation (MNV) Typ 1, Typ 2 und Typ 3.

Diese neuere Klassifikation der makulären Neovaskularisation basiert vor allem auf der Bildgebung der optischen Kohärenztomographie und der OCT-Angiographie, welche Anomalien und kleinste Abweichungen mit hoher Präzision darstellen können. So eine detaillierte Darstellung der Netzhaut war mit Fundusfotos und der Fluoreszeinangiographie allein, worauf die alte Nomenklatur basiert, nicht möglich.

Die Typ 1 MNV beschreibt ein Einwachsen von Gefäßen aus der Choriokapillaris in und innerhalb des Sub-RPE-Raums (s. Abbildung 2). In der OCT zeigen sich neovaskuläre Bereiche, die von der Aderhaut ausgehen und sich im OCT als Anhebung des RPE durch Material mit heterogener Reflektivität darstellen.

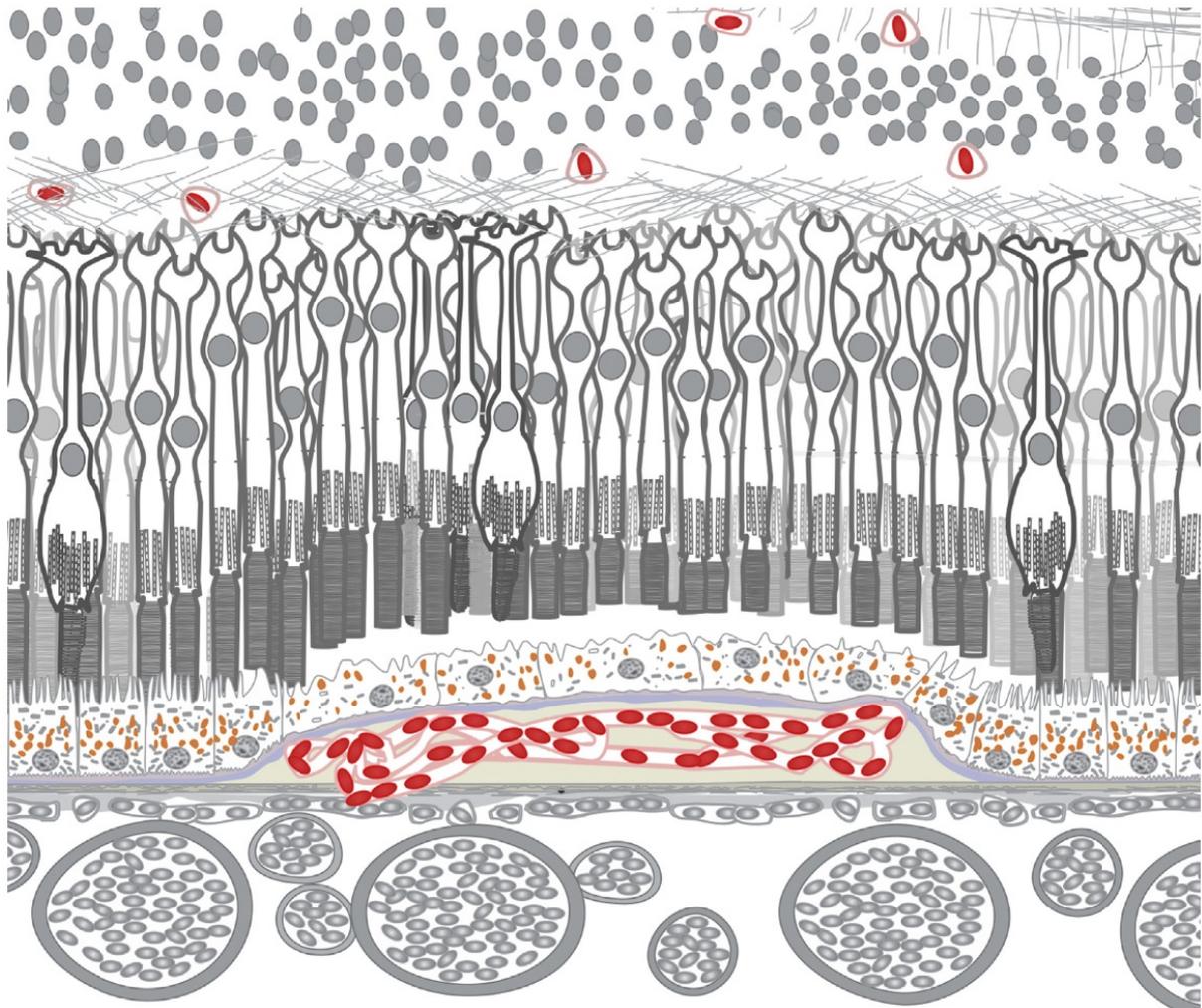


Abbildung 2: Schematische Darstellung der makulären Neovaskularisation vom Typ 1. Das Einwachsen der Gefäße geht von der Choriokapillaris aus und erstreckt sich bis zum RPE. (Quelle: Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Spaide et al. Ophthalmology. 2020. [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(19\)32243-2/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(19)32243-2/fulltext))

Die Typ 2 MNV beschreibt Neovaskularisationen, ausgehend von der Aderhaut, die die Bruchmembran und das RPE durchbrechen und in den subretinalen Raum einwachsen (s. Abbildung 3). In der OCT zeigen sich neovaskuläre Bereiche, die sich subretinal, jedoch oberhalb des RPE befinden und mit hyperreflektivem Material angereichert sein kann. Die Typ 2 MNV kann eine Trennung von RPE und der neurosensorischen Netzhaut verursachen.

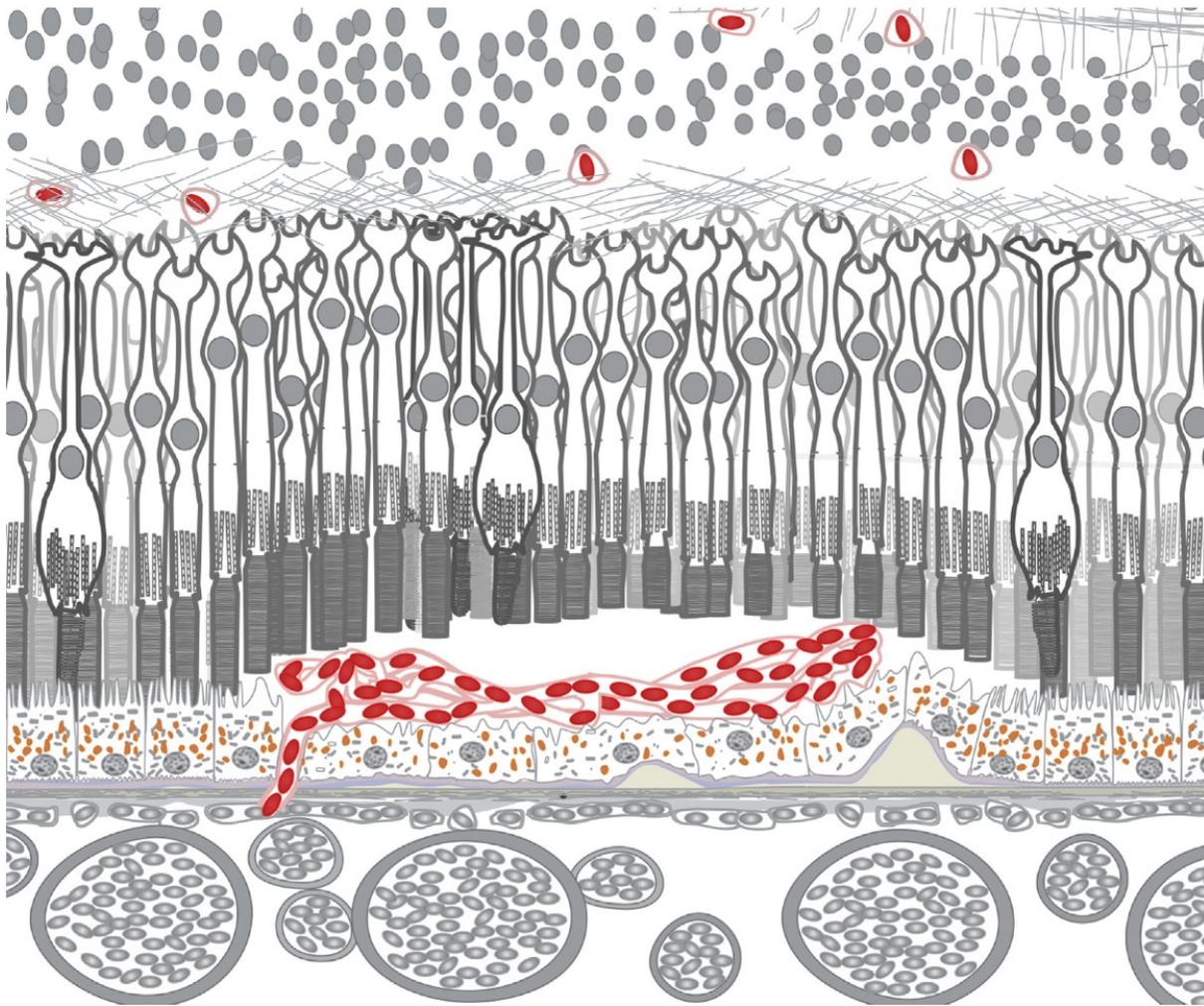


Abbildung 3: Schematische Darstellung der makulären Neovaskularisation vom Typ 2. Die Gefäße wachsen durch das RPE und vermehren sich im subretinalen Raum. (Quelle: Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Spaide et al. *Ophthalmology*. 2020. [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(19\)32243-2/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(19)32243-2/fulltext))

Die Typ 3 MNV beschreibt Neovaskularisationen, die typischerweise von der Netzhaut vom tiefen Kapillarplexus ausgehen und die in die äußere Netzhaut einwachsen (s. Abbildung 4). In der OCT zeigen sich hyperreflektive Ausläufer von der mittleren Netzhaut bis hin zum RPE, die von intraretinalen Ödemen, Blutungen und Teleangiectasien begleitet werden können ¹⁴.

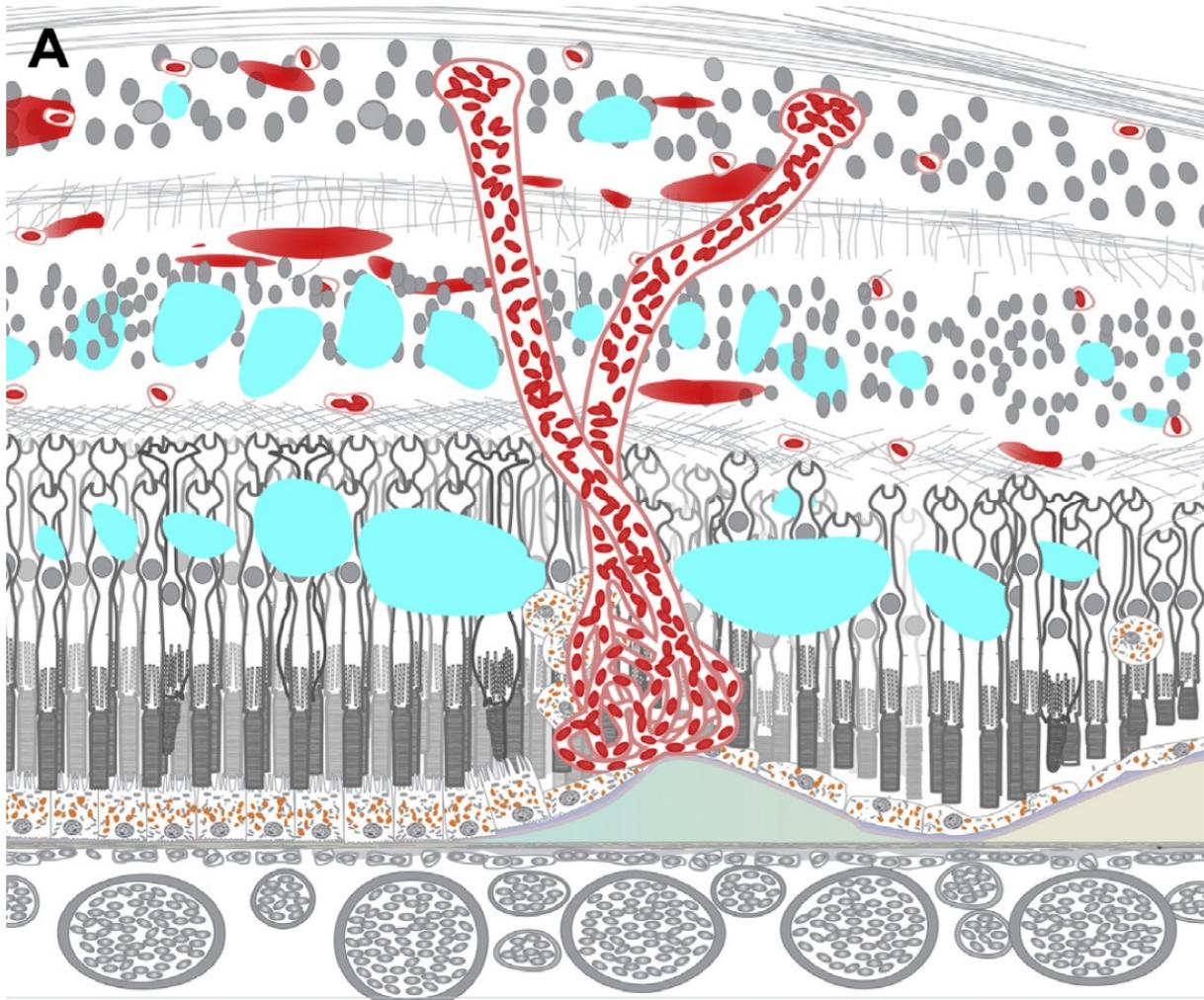


Abbildung 4: Schematische Darstellung der makulären Neovaskularisation vom Typ 3. Die Gefäße wachsen von retinal in Richtung der äußeren Netzhautschichten und verbinden sich zu größeren Versorgungs- und Abflussgefäßen. (Quelle: Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Spaide et al. *Ophthalmology*. 2020. [https://www.aajournal.org/article/S0161-6420\(19\)32243-2/fulltext](https://www.aajournal.org/article/S0161-6420(19)32243-2/fulltext))

Konfluente SDD sind Prädiktoren für eine GA, während punktförmige SDD auf eine MNV vom Typ 2 oder 3 hinweisen. Die Regression der SDD weist auf eine Atrophie der äußeren Netzhaut hin, welche sich im weiteren Verlauf in eine geographische Atrophie oder Atrophie des RPE ausweiten kann.

Pachydrusen sind mit einer Verdickung der Chorioidea assoziiert, welche wiederum mit einer Progression einer Neovaskularisation der Makula vom Typ 1 bzw. einer polypoidale choroidale Vaskulopathie einhergeht.

Weiche Drusen können in eine Neovaskularisation der Makula vom Typ 1 übergehen oder, nach Regression, in eine geographische Atrophie. Zeigt sich eine fokale Hyperpigmentierung der weichen Drusen, ist ein Übergang in alle 3 Typen der makulären Neovaskularisation bzw. der Übergang in eine geographische Atrophie möglich.

2.2 Epidemiologie

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine der häufigsten Erblindungsursachen weltweit ^{12,15} und der wichtigste Erblindungsgrund in den Industrienationen bei Patienten, die älter als 60 Jahre alt sind ^{9,16}. Die Prävalenz der AMD beträgt bei den 55-64-Jährigen 0,2% und 13% bei den über 85-Jährigen. Die Prävalenz der neovaskulären AMD beträgt 0,17% bei den 55-64-Jährigen und 5,8% bei den über 85-Jährigen ¹⁷. Laut Schätzungen litten Anfang der 2000er Jahre 2,36 Mio. Menschen in Deutschland an einer altersbedingten Makuladegeneration, davon 710.000 Personen an einer späten AMD und davon 485.000 an einer neovaskulären AMD. Für das Jahr 2050 schätzt man einen Anstieg auf 4,25 Mio. Menschen mit einer AMD, davon 1,6 Mio. mit einer fortgeschrittenen AMD und davon 1,1 Mio. mit neovaskulärer AMD ¹⁸.

2.3 Risikofaktoren

Bisher wurden verschiedene beeinflussbare sowie nicht-beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung einer AMD identifiziert. Das Alter ist der wichtigste nicht-beeinflussbare Risikofaktor ^{16,19-21}. Daneben spielt die genetische Disposition eine wichtige Rolle. Es wurden verschiedene Gene identifiziert, die mit einer erhöhten Inzidenz und einer stärkeren Krankheitsprogression einhergehen.

Bereits im Jahr 2016 konnte eine Studie insgesamt 52 Genvarianten auf 34 Genloci identifizieren, die mit einer fortgeschrittenen AMD assoziiert sind (p-Wert $<5 \times 10^{-8}$) ²². Während die Subtypen der feuchten und trockenen AMD eine überwiegend gemeinsame Genetik aufweisen, konnte das erste für die feuchte AMD spezifische Signal in der Nähe von MMP9 identifiziert werden.

Bei der Entstehung einer AMD hat eine Variante des Gens für den Komplementfaktor H (*CFH*) sowie des „age-related maculopathy susceptibility gene 2“ (*ARMS2*) eine besondere Bedeutung ^{23,24}. Das *CFH*-Gen kodiert für ein wichtiges regulatorisches Element des alternativen Komplementwegs und spielt eine entscheidende Rolle für den kontrollierten Ablauf von Entzündungsprozessen ²⁵. *ARMS2* ist an der Komplementaktivierung von nekrotischen und apoptotischen Zellen und somit an der Beseitigung von Zelltrümmern beteiligt ²⁶.

Sehr seltene kodierende Varianten bei *CFH*, *CFI* und *TIMP3* deuten auf kausale Rollen für diese Gene hin, ebenso wie eine Spleißvariante bei *SLC16A8*. Die Entdeckung genetischer Varianten kann helfen, Krankheitsmechanismen aufzudecken und Ansatzpunkte für neue Therapien zu finden. Die Umsetzung in biologische Erkenntnisse stellt jedoch nach wie vor

eine Herausforderung dar, da die funktionellen Konsequenzen von krankheitsassoziierten häufigen Varianten in der Regel subtil und schwer zu entschlüsseln sind ²².

Es besteht zudem eine erhöhte Prävalenz für frühe und intermediäre Stadien der AMD in der weißen europäischen Bevölkerung gegenüber der afrikanischen, asiatischen und hispanischen Bevölkerung. Die neovaskuläre AMD zeigt hingegen in allen ethnischen Gruppen eine ähnliche Prävalenz ²⁷. Einen möglichen Einfluss auf die Entstehung einer AMD haben zudem die Irisfarbe und eine erhöhte Sonnenlichtexposition ¹⁷.

Das Tabakrauchen gilt als wichtigster beeinflussbarer Risikofaktor und erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine AMD zu entwickeln, um das 2- bis 3- fache gegenüber Nichtrauchern ^{12,17,25,28}. Es gibt Hinweise, dass kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck, Hyperlipidämie sowie der Konsum von Alkohol im Zusammenhang mit der altersbedingten Makuladegeneration stehen ^{27,29-31}. Zudem werden Kataraktoperationen als Risikofaktor einer späten AMD diskutiert. Ein Zusammenhang konnte bisher aber nicht hinreichend nachgewiesen werden ³².

2.4 Diagnostik

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine altersbedingte Makuladegeneration besteht aus einer ausführlichen Anamnese mit Familienanamnese, einer Sehschärfenbestimmung unter bester Korrektur, einer Untersuchung des Augenhintergrundes in Mydriasis und der Überprüfung auf Vorhandensein von Metamorphopsien anhand des Amsler-Tests.

Sollte sich hier der Verdacht auf eine altersbedingte Makuladegeneration erhärten, stehen zur weiteren Diagnostik die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT), die OCT-Angiographie sowie die Fluoreszenzangiographie für die definitive Diagnosestellung und ggf. Therapieentscheidung zur Verfügung ^{33,34}.

2.4.1 Funduskopie

Die Funduskopie bietet eine einfach durchzuführende Möglichkeit, einen ersten Überblick über die Netzhaut zu erhalten. Einen besseren Einblick erhält man bei erweiterter Pupille des Patienten (Mydriasis). Die altersbedingte Makuladegeneration lässt sich anhand von Drusen und Pigmentverschiebungen in der Makula detektieren. Größere Ödeme, Blutungen oder Exsudate können funduskopisch erkannt werden. Bei hinreichendem Verdacht aus Klinik und funduskopischer Untersuchung auf eine neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration sollte eine OCT-Untersuchung erfolgen.

2.4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie ist eine Untersuchungsmethode, die eine genaue nicht-invasive Beurteilung der Retina erlaubt. Es handelt sich um ein optisches Verfahren, das auf Grundlage der Weißlicht-Interferometrie hochauflösende Bilder der einzelnen retinalen Schichten, insbesondere der Makula, bietet. Hierbei dient eine Superlumineszenzdiode als Lichtquelle und sendet infrarote Wellen mit kurzer Kohärenzlänge aus. Die Kohärenzlänge beschreibt hierbei die größtmögliche Differenz der Wegstrecke, die zwei Lichtstrahlen derselben Lichtquelle haben dürfen, um noch interferieren zu können. Das Licht wird an einem Strahlteiler in gleiche Teile aufgeteilt, wobei die eine Hälfte des Lichtstrahls auf das zu untersuchende Auge trifft (Probenstrahl) und die andere Hälfte auf einen Referenzspiegel (Referenzstrahl).

Der Probenstrahl und der Referenzstrahl werden jeweils vom Auge und vom Referenzspiegel zurückreflektiert und treffen in einem Detektor aufeinander. Wenn der Probenstrahl und der Referenzstrahl in zeitlich versetztem Abstand auf den Detektor treffen, kommt es zur Interferenz. Das OCT wertet nun diese Interferenz aus und kann anhand der Amplitude aus Probenstrahl und Referenzstrahl auf die lokale Reflektivität des Gewebes in einer bestimmten Messtiefe schließen. Die Darstellung der unterschiedlichen Rückstreuintensitäten erfolgt in Grautönen mit 256 Abstufungen und erlaubt eine Beurteilung der einzelnen Makulaschichten. In unserer Studie kam ausschließlich das OCT-Gerät Spectralis von der Firma Heidelberg Engineering zum Einsatz, welches auf dem Prinzip der Spectral-Domain-Technik (SD-OCT) beruht, das die Interferenz von gestreuter und Referenzstrahlung in ihrer Wellenlängenabhängigkeit analysiert ³⁵.

Diese Technik hat sich in der Beurteilung der altersbedingten Makuladegeneration auf Aktivitätszeichen, der Verlaufsbeurteilung von sub- und intraretinalen Ödemen und von Pigmentepithelabhebungen als Standardmethode etabliert ³³.

Für die Verlaufskontrolle ist es wichtig, dass bei den Vergleichsbildern jeweils exakt dieselbe Lokalisation der Netzhaut unter identischen Aufnahmebedingungen beurteilt wird. Dabei hilft neben den OCT B Scans eine Übersichtsaufnahme des Augenhintergrundes, bei der man die genaue Position der einzelnen B Scans zuordnen kann ³⁶.

Sind in einer initialen OCT-Untersuchung Flüssigkeitsansammlungen zu erkennen, wird für die weitere Beurteilung der Ätiologie eine Fluoreszeinangiographie empfohlen.

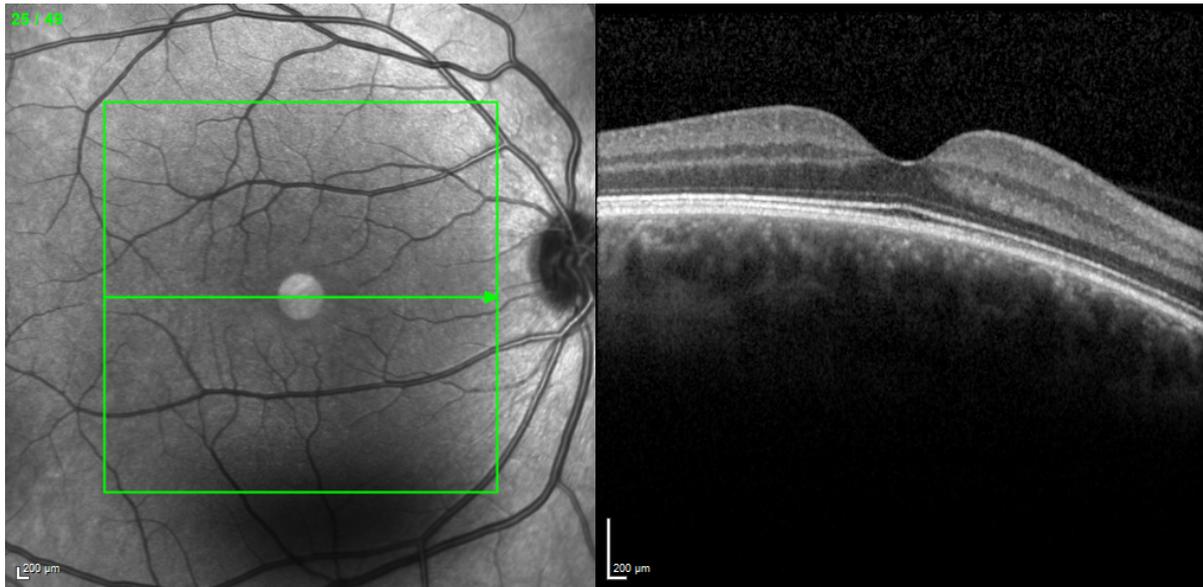


Abbildung 5: Beispiel für einen Normalbefund im SD-OCT

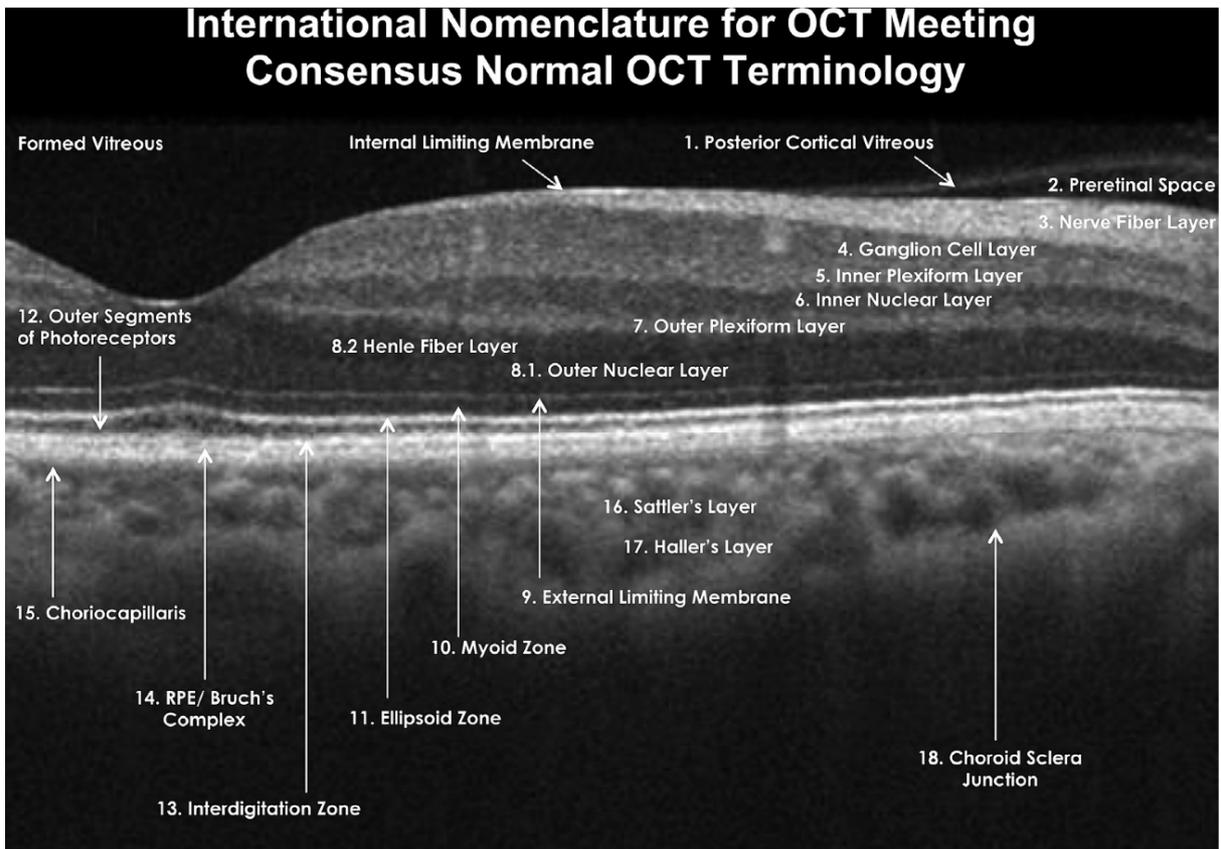


Abbildung 6: Beschreibung der einzelnen Netzhautschichten in der OCT (Quelle: Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography; The INOCT Consensus. Staurenghi et al. Ophthalmology. 2014, [https://www.aajournal.org/article/S0161-6420\(14\)00187-0/fulltext](https://www.aajournal.org/article/S0161-6420(14)00187-0/fulltext))

2.4.3 Pathologische Veränderungen in der Optischen Kohärenztomographie

Bei der altersbedingten Makuladegeneration können mehrere typische Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie beobachtet werden, anhand derer der klinische Verlauf und die Therapiebedürftigkeit abgeschätzt werden können.

Bei der neovaskulären Form der altersbedingten Makuladegeneration kommt es zu Flüssigkeitseinlagerungen, die neben einer diffusen Netzhautverdickung auch innerhalb der Netzhautschichten als intraretinale zystoide Räume (IRC) oder unterhalb der Netzhaut als subretinale Flüssigkeit (SRF) vorkommen können. Die IRC und SRF werden in der OCT als hyporeflektive Bereiche oder Hohlräume innerhalb bzw. unterhalb der neurosensorischen Netzhautschichten sichtbar. Es ist möglich, dass IRC und SRF gleichzeitig vorhanden sind.

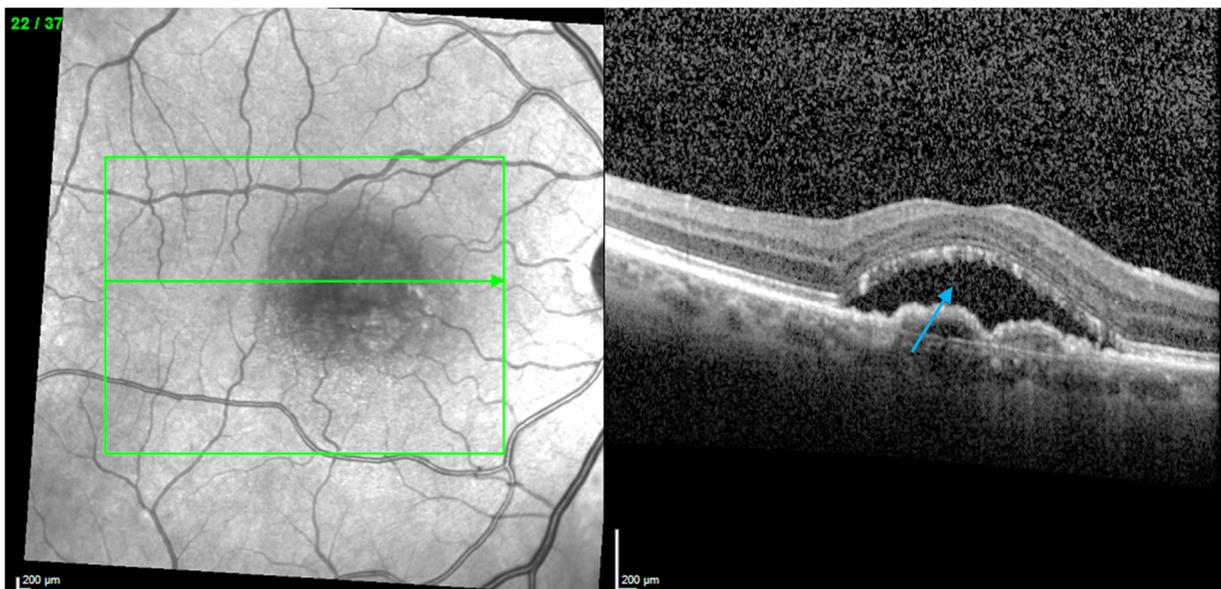


Abbildung 7: Beispiel für subretinale Flüssigkeit (blauer Pfeil)

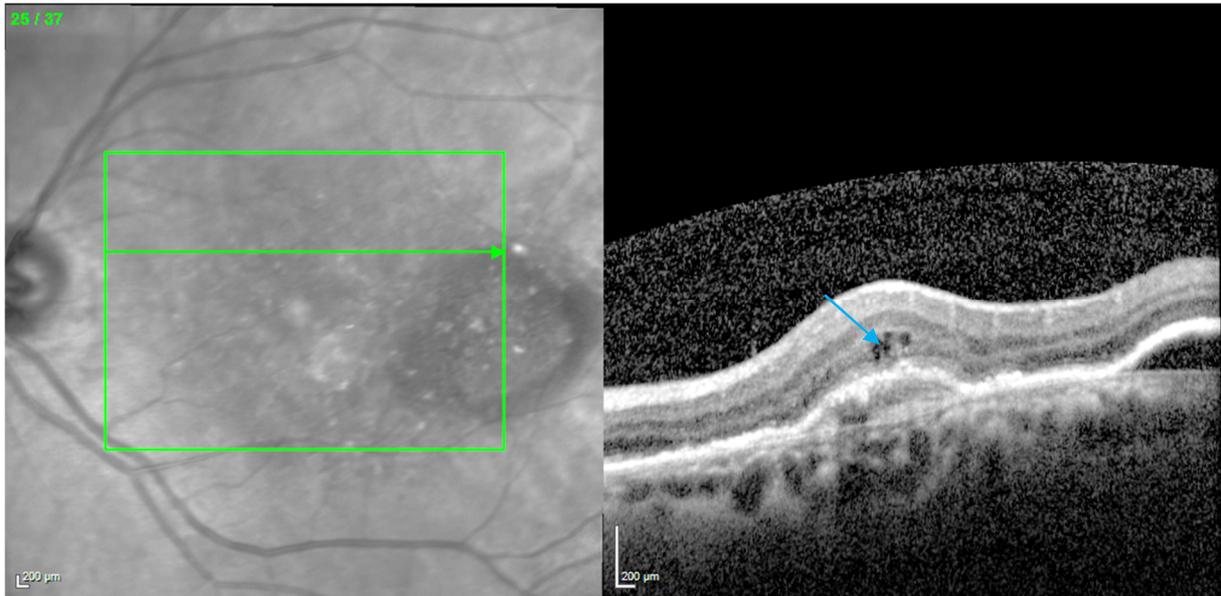


Abbildung 8: Beispiel für intraretinale zystoide Räume (blauer Pfeil)

Die Pigmentepithelabhebung (PED) beschreibt eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen oder Bestandteilen von choroidalen Neovaskularisationen, die sich in der optischen Kohärenztomographie meist als kuppelförmige Vorwölbung der Netzhautschichten inklusive des retinalen Pigmentepithels und den darunter liegenden Bereichen präsentieren und von der Größe eine hohe Varianz aufweisen können (s. Abbildung 9).

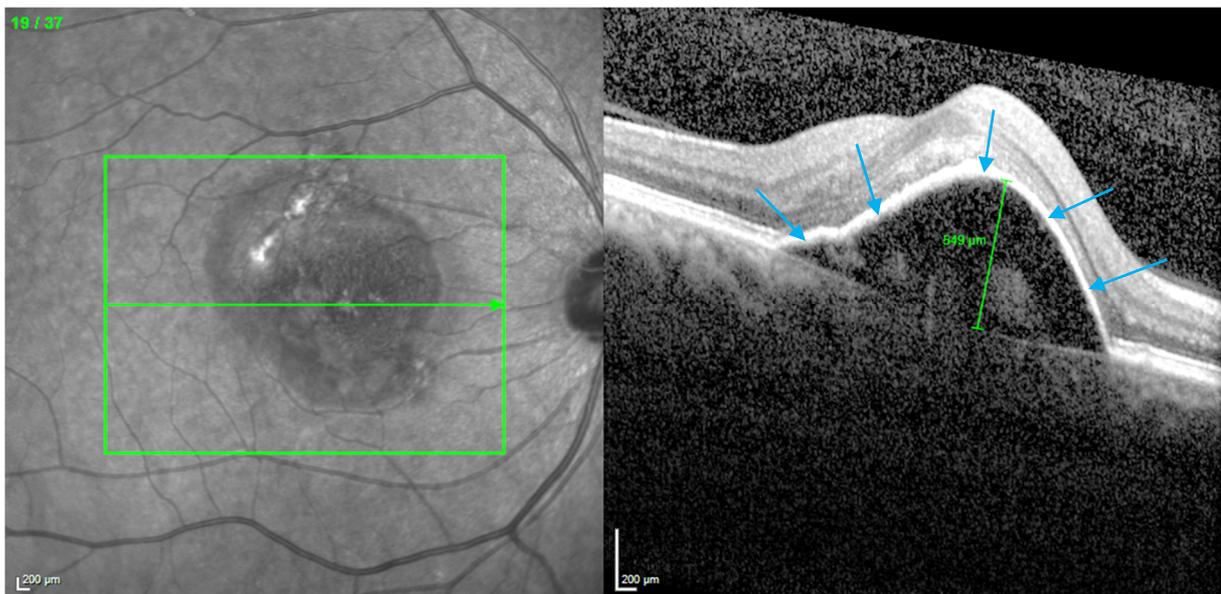


Abbildung 9: Beispiel für eine Pigmentepithelabhebung (blaue Pfeile)

Hingegen beschreibt die RPE-Atrophie den Verlust oder die Ausdünnung des retinalen Pigmentepithels und zeigt sich in der optischen Kohärenztomographie durch eine verminderte

Reflexion im Bereich des retinalen Pigmentepithels und einer Hyperreflexion im Bereich der Choroidea als Folge (s. Abbildung 10).

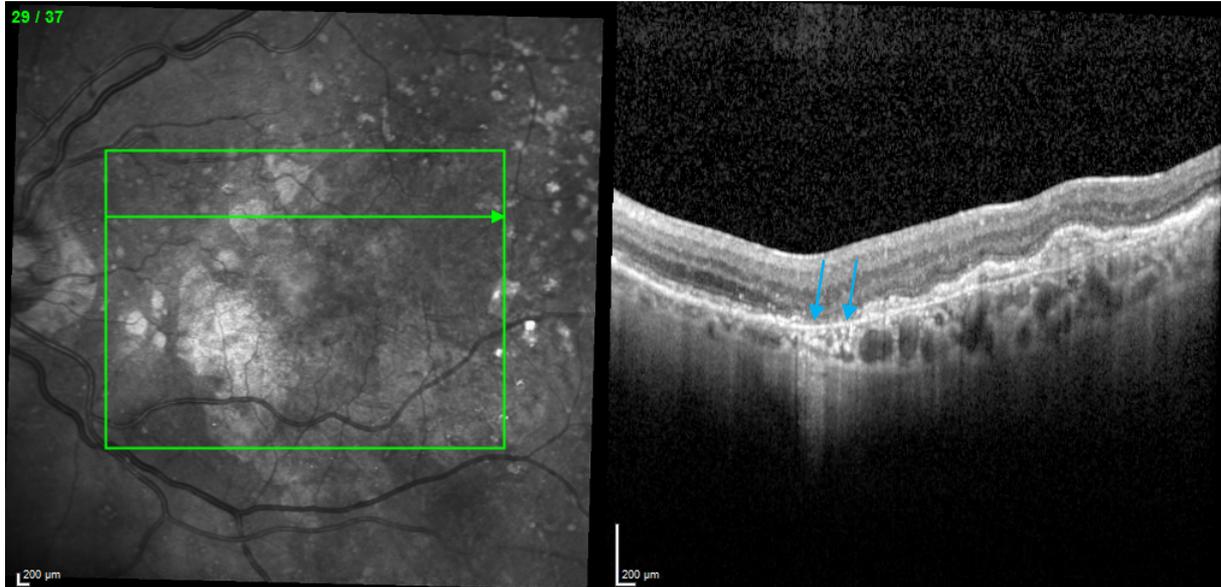


Abbildung 10: Beispiel für eine RPE-Atrophie (blaue Pfeile) mit Hyperreflexion der Choroidea

Eine weitere Veränderung sind kleine, deutlich hyperreflektive Punkte innerhalb und unterhalb der Retina, die beispielsweise Exsudate sein können. Dagegen zeigt sich subretinales hyperreflexives Material als zusammenhängendes, unregelmäßig begrenztes Konglomerat, das der retinalen Pigmentepithelschicht aufgelagert ist (s. Abbildung 11) ^{37,38}.

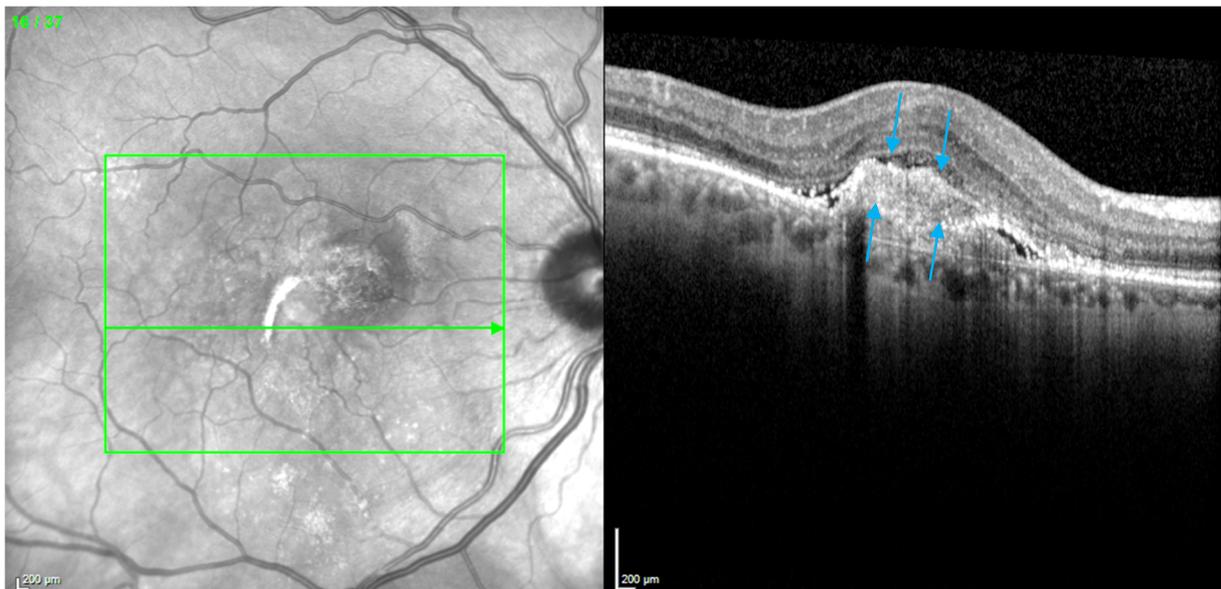


Abbildung 11: Beispiel für subretinales hyperreflexives Material (blaue Pfeile)

2.4.4 Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie ist ein bildgebendes Verfahren zur Untersuchung des Augenhintergrundes, bei dem nach venöser Gabe eines Farbstoffes bei erweiterter Pupille und in zeitlich vorgegebenem Abstand Fotos der Netzhaut gemacht werden. Fluoreszenz beschreibt die Eigenschaft eines Moleküls, Licht mit längerer Wellenlänge auszusenden, während es kurzwelliges Licht absorbiert. Als Farbstoffe kommen meist Fluoreszein oder für bestimmte, spezielle Fragestellungen Indocyaningrün zum Einsatz.

Im Gegensatz zur optischen Kohärenztomographie kann die Fluoreszenzangiographie Leckagen in der Blut Retina Schranke direkt nachweisen. Dies ist insbesondere zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur der Darstellung von Gefäßneubildungen wichtig³⁶.

Die Fluoreszenzangiographie unterteilt sich in eine arterielle Phase (Arm-Retina-Zeit), bei der sich der Farbstoff im Gefäßsystem des Körpers verteilt und ungefähr 11-18 Sekunden benötigt, um die Choroidea zu erreichen. Danach folgt die arteriovenöse Phase, in der sich die Arterien und Kapillaren vollständig füllen und der lamelläre Fluss der Venen beginnt. Diese Phase dauert im Mittel 1,5 Sekunden. Darauf folgt die venöse Phase, in der sich die Venen zunehmend füllen und eine homogene Netzhautfluoreszenz entsteht. Zuletzt folgt die Spät- oder Eliminationsphase, in der sich der Farbstoff nach ungefähr 5-10 Minuten langsam verdünnt und folglich eliminiert wird.

Eine aktive neovaskuläre AMD präsentiert sich in der Fluoreszeinangiographie mit einer geringen Hyperfluoreszenz in der Frühphase im Bereich der Makula und einer Zunahme der Hyperfluoreszenz in der Spätphase. Durch eine Leckage im Bereich der Makula tritt Flüssigkeit und mit ihr Fluoreszein ins retinale Gewebe aus, wodurch hier eine Zunahme der Hyperfluoreszenz resultiert.



Abbildung 12: *Das linke Bild zeigt eine leichte zentrale Hyperfluoreszenz in der Frühphase
Das rechte Bild zeigt eine Zunahme der Hyperfluoreszenz in der Spätphase mit
Leckage*

Indocyaningrün besitzt ein Absorptions- und Fluoreszenzspektrum, das im infraroten Bereich liegt und weist aufgrund einer hohen Plasmaproteinbindefähigkeit eine sehr langsame Gewebediffusion auf, wodurch sich hiermit insbesondere Strukturen der Aderhaut und deren Gefäße besser darstellen lassen. Der Ablauf der Untersuchung ist identisch zum dem Ablauf bei der Fluoreszeinangiographie ³⁹ und wird für besondere Fragestellungen zusätzlich eingesetzt.

Durch die Fluoreszeinangiographie kann unter anderem beurteilt werden, ob Leckagen in den versorgenden Gefäßen der Netzhaut vorhanden sind und somit eine altersbedingte Makuladegeneration mit choroidalen Neovaskularisationen (CNV) von ödematösen Erkrankungen wie einem Irvine-Gass-Syndrom nach Kataraktoperation oder einer Chorioretinopathia Centralis Serosa besser abgrenzen ³³. Diese Untersuchung ist Standard vor der Einleitung einer Therapie mit Anti-VEGF-Medikamenten.

2.5 Therapie

Für die frühe und intermediäre Form der AMD ohne Neovaskularisationen steht zurzeit keine zugelassene Therapie zur Verfügung. Eine Metaanalyse der Cochrane Library aus dem Jahr 2017 verglich 19 Studien zur Einnahme von antioxidativen Vitamin- und Mineralstoffnahrungsergänzungsmitteln zur Verlangsamung einer AMD. Sie fassten die Ergebnisse so zusammen, dass Nahrungsergänzungsmittel, die Lutein und Zeaxanthin enthalten, möglicherweise einen geringen Einfluss oder gar keinen Einfluss auf das Fortschreiten einer AMD haben ⁴⁰. Für die trockene Spätform der AMD mit geographischer Atrophie der Netzhaut ist derzeit in Europa ebenfalls keine zugelassene Therapie verfügbar.

Für die Therapie der neovaskulären AMD mit choroidalen Neovaskularisationen stehen verschiedene Hemmer des Gefäßwachstumsfaktors VEGF (vaskular endothelial growth factor, VEGF) zur Verfügung, die in den Glaskörperraum (intravitreal) gespritzt werden und das abnormale Wachstum von Blutgefäßen im Augenhintergrund blockieren ^{33,41}. VEGF ist ein Protein, das in der Netzhaut bei einer Sauerstoffunterversorgung produziert wird, wobei das VEGF-A die biologisch aktivste Form mit der höchsten angiogenen Wirkung darstellt. Nachdem VEGF an einen von drei verschiedenen Rezeptor-Tyrosinkinasen gebunden hat, wird durch Phosphorylierung von Tyrosin-Resten eine Signalkaskade ausgelöst und somit die Angiogenese induziert ⁴². Anti-VEGF-Medikamente fangen VEGF-Proteine ab, bevor diese an die VEGF-Rezeptoren binden und somit die Signalkaskade zur Angiogenese auslösen können⁴³.

Die aktuellen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer neovaskulären AMD beheben nicht die Ursache der Erkrankung. Die Folge ist, dass häufige Injektionen oft über mehrere Jahre notwendig sind. Obwohl das Risiko, durch eine Anti-VEGF-Therapie eine Endophthalmitis zu entwickeln, nicht sehr groß ist ⁴⁴, stellt jede Injektion einen invasiven Eingriff und besonders durch die häufige Behandlungsnotwendigkeit eine hohe Belastung betroffene Patientinnen und Patienten dar.

2.5.1 Wirkstoffe

2.5.1.1 Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab ist ein rekombinantes, humanisiertes Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers mit einem Molekulargewicht von 48 kDa und mit einer hohen Affinität zu VEGF A, das seit Juli 2006 in den USA und seit Januar 2007 in der EU zur Therapie der neovaskulären AMD zugelassen ist. Ranibizumab wird in einer Konzentration von 0,5 mg intravitreal bei einer

Halbwertszeit von 2-4 Tagen verabreicht und kann alle Isoformen von VEGF-A inaktivieren^{33,45}.

2.5.1.2 Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper in Volllänge mit einem Fc-Anteil und einem Molekulargewicht von 149 kDa, der an alle Isoformen von VEGF-A binden kann. Es wurde ursprünglich für die Krebstherapie entwickelt und ist in den USA sowie der EU zur intravenösen Therapie bei Metastasen des kolorektalen Karzinoms zugelassen. Bevacizumab hat eine etwas längere Halbwertszeit als Ranibizumab. Große Studien konnten eine ungefähre Gleichwertigkeit in Bezug auf das Outcome bei der Sehschärfe von Bevacizumab und Ranibizumab und eine vergleichbare Therapiesicherheit nachweisen^{41,46,47}.

Da Bevacizumab keine Zulassung durch die Arzneimittelbehörden zur Therapie der neovaskulären AMD besitzt, wird es aufgrund einer erheblichen Kostenersparnis gegenüber Ranibizumab und Aflibercept häufig im off-label-use angewendet^{33,45}.

2.5.1.3 Aflibercept (Eylea®)

Aflibercept ist ein rekombinantes Anti-VEGF-A/PLGF/VEGF-B-Fusionsprotein mit einem Fc-Anteil und einem Molekulargewicht von 115 kDa, welches an alle Isoformen von VEGF-A sowie VEGF-B und PLGF binden kann. Aflibercept hat eine Halbwertszeit von 7,1 Tagen und ist in den USA seit dem Jahr 2011 und in der EU seit 2012 zur Behandlung der neovaskulären AMD mit einer Konzentration von 2,0 mg zugelassen^{33,45} und seit dem Jahr 2023 in der Konzentration von 8,0mg für verlängerte Behandlungsintervalle von bis zu 4 Monaten zugelassen⁴⁸.

2.5.1.4 Brolucizumab (Beovu®)

Brolucizumab ist ein einkettiges Fragment der variablen Region (scFv) eines humanisierten monoklonalen Antikörpers mit einem Molekulargewicht von 26 kDa und bindet an VEGF-A-Isoformen. Brolucizumab verhindert so die Bindung von VEGF-A an dessen Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 und unterdrückt die Endothelzell-Proliferation, was zur Verringerung einer pathologischen Neovaskularisation führt und die vaskuläre Permeabilität vermindert. Das Medikament ist seit Oktober 2019 in den USA und seit Februar 2020 in der EU zur Therapie einer neovaskulären AMD mit einer Konzentration von 6,0 mg zugelassen^{49,50}.

2.5.1.5 Faricimab (Vabysmo®)

Faricimab ist ein bispezifischer, monoklonaler IgG1-Antikörper mit einem Molekulargewicht von 149 kDa, der sowohl an Rezeptoren des endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) als auch von Angiopoetin-2 (Ang2) bindet und diese hemmt. Zum einen wird die Endothelzellproliferation durch das verminderte VEGF-A unterdrückt, zum anderen wird durch die Hemmung von Ang2 sowohl die Gefäßpermeabilität verringert als auch die Sensibilität gegenüber VEGF-A herabgesetzt. Durch die gleichzeitige Hemmung von Ang2 und VEGF-A wird synergistisch die Gefäßstabilität verbessert und die pathologische Angiogenese vermindert. Das Medikament ist seit Januar 2022 in den USA und seit Juli 2022 in der EU zur Behandlung der neovaskulären AMD mit einer Konzentration von 6,0 mg zugelassen ⁵¹.

2.5.2 Therapiestrategien

Nachdem eine aktive neovaskuläre AMD diagnostiziert wurde, sollte eine zeitnahe Therapie erfolgen. Je nach Studie wird eine Therapie innerhalb der ersten zwei Wochen nach Diagnosestellung ⁵² oder bereits am gleichen Tag ⁵³ empfohlen. Es haben sich zwei Therapiestrategien etabliert, die von den deutschen Fachgesellschaften empfohlen werden, wie die Anti-VEGF-Hemmer angewendet werden sollen. Die eine nennt sich „Pro Re Nata“ (PRN), die andere „Treat And Extend“ (T&E). Zeigte sich in einer kontrollierten randomisierten Studie aus dem Jahr 2015 eine vergleichbare Wirksamkeit und Therapiesicherheit beider Therapiestrategien bei geringerer Injektionszahl beim T&E-Schema ⁵⁴, weist eine Studie aus dem Jahr 2019 auf eine Überlegenheit des T&E-Schemas in Bezug auf den Visusverlauf hin ⁵⁵.

Bei beiden Therapiestrategien werden zur Wirkstoffaufsättigung initial drei intravitreale Spritzen im Abstand von jeweils vier Wochen in das betroffene Auge verabreicht. Vier Wochen nach der letzten der drei Spritzen erfolgt eine weitere Untersuchung zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in der OCT. Neben der OCT spielt auch der Visus bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle. Ab hier unterscheiden sich die Therapiestrategien in ihrem Ablauf.

2.5.2.1 Pro Re Nata (PRN, „Nach Bedarf“)

Zeigt sich in der Kontrolluntersuchung vier Wochen nach der letzten Injektion eine Krankheitsaktivität in der OCT, werden nach dem PRN-Schema eine oder drei weitere Injektionen im Abstand von jeweils vier Wochen in das betroffene Auge verabreicht. Vier Wochen nach der letzten Injektion erfolgt eine erneute Kontrolluntersuchung. Dieses Schema

wird so lange wiederholt, bis in einer Kontrolluntersuchung keine Aktivitätszeichen mehr zu erkennen sind und ein trockener Befund vorliegt. Sollte ein trockener Befund vorliegen, wird mit dem Patienten eine weitere Kontrolluntersuchung nach einem Monat geplant, ohne zwischenzeitlich zu therapieren. Bleibt die Netzhaut trocken, werden weitere monatliche Kontrolluntersuchungen geplant. Wenn sich in einer Kontrolle ein Aktivitätszeichen zeigt, wird wieder ein- bis dreimal im Monatsabstand injiziert. Es handelt sich folglich um ein reaktives Therapieprotokoll ⁵⁶.

2.5.2.2 Treat an Extend (T&E, „Behandeln und verlängern“)

Beim T&E-Schema wird nach der initialen Aufsättigungstherapie an einem vorgegebenen Termin ein OCT-Bild gemacht, die Sehschärfe bestimmen und unabhängig vom Befund eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie vorgenommen. Zeigt sich in der OCT ein trockener Befund, wird das Therapieintervall um zwei Wochen verlängert. Ist bei einer Therapiesitzung Krankheitsaktivität in der OCT zu erkennen, wird das Intervall um zwei Wochen zur nächsten Therapie verkürzt auf minimal 4 Wochen ⁵⁶. Die Therapieintervalle werden bis zu 16 Wochen ausgedehnt, bei dann beispielsweise mehrfach trockenem Befund im 16-wöchigen Intervall kann ein Auslassversuch unter OCT-Kontrolle erfolgen. Es handelt sich folglich um ein proaktives Therapieprotokoll.

2.6 Ziel der Arbeit

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD), insbesondere die feuchte Form, nimmt spätestens seit der Entwicklung der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie (OCT) und der Therapie durch VEGF-Inhibitoren einen großen Stellenwert in der täglichen Praxis von Augenärzten ein. Diese Erkrankung gewinnt nicht zuletzt wegen des demographischen Wandels und der Zunahme der älteren Bevölkerung immer mehr an Bedeutung und wird unser Gesundheitssystem auch zukünftig vor eine große Herausforderung stellen. Deshalb ist es wichtig, diese Erkrankung weiter zu erforschen und besser verstehen zu lernen, um in Zukunft neue Therapiekonzepte zu erstellen und die Therapie so zu optimieren, dass so wenig Kosten wie möglich bei gleichzeitig maximalem Behandlungserfolg entstehen.

Am Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln zeigte sich bei einigen Patienten nach jahrelanger Erfahrung mit der Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer AMD, dass Augen mit rein subretinaler Flüssigkeitsansammlung ein anderes Ansprechverhalten auf die Therapie zu haben schienen als Augen, bei denen intraretinale zystoide Räume das Hauptproblem darstellen. Insbesondere ist der Verdacht entstanden, dass diese Patienten häufiger gespritzt

werden müssen als Patienten mit intraretinalen zystoiden Räumen, um einen trockenen Befund im OCT verzeichnen zu können. Der Anteil der Non-Responder schien in dieser Patientengruppe besonders hoch zu sein. Dieser zum Teil frustrane Behandlungsverlauf war der Grund, diese spezielle Form der feuchten AMD näher auf funktionelles und morphologisches Ansprechen zu untersuchen, da die häufigen Therapien mit den dazugehörigen Kontrolluntersuchungen eine hohe Belastung für die Patienten mit einem hohen logistischen und organisatorischen Aufwand bedeuten. Besonderes Augenmerk wurde hierbei daraufgelegt, ob es einen Einfluss auf das Outcome hat, dass die subretinale Flüssigkeitsansammlung unter der Anti-VEGF-Therapie zunimmt, abnimmt oder gleichbleibend ist. Ferner wurde untersucht, inwieweit die betroffenen Augen intraretinale zystoide Räume, eine geographische Atrophie oder eine subretinale Fibrose entwickeln, welchen Einfluss diese Veränderungen auf den Visus haben und ob es einen Zusammenhang zwischen der Entstehung dieser morphologischen Veränderungen untereinander gibt.

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines

Es wurden Daten von 76 Augen von 72 Patienten erfasst, die alle an einer neovaskulären AMD bei initial rein subretinaler Flüssigkeitsansammlung erkrankt waren. Diese Daten wurden retrospektiv anhand von OCT-Bildern, aus den elektronischen Patientenakten sowie aus archivierten Papierakten erhoben und umfassen einen Zeitraum von 2006 bis 2017. Die Datenerhebung jedes einzelnen Auges begann hierbei jeweils mit dem ersten Nachweis von subretinaler Flüssigkeit (Baseline).

Erhobene Daten:

- Patientenalter
- Patientengeschlecht
- Betroffenes Auge
- Datum des ersten Auftretens von subretinaler Flüssigkeit (Baseline)
- Datum der ersten durchgeführten Therapie und der letzten ophthalmologischen Untersuchung
- Dauer zwischen Erstdiagnose und erster Therapie
- Gesamtbehandlungsdauer
- Therapieverfahren
 - o Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) mit:
 - Ranibizumab (Lucentis®)

- Bevacizumab (Avastin®)
 - Aflibercept (Eylea®)
 - Photodynamische Therapie (PDT)
- Visus mit bester Korrektur (BCVA) bei
 - Therapiebeginn
 - Nach erstem Therapiezyklus
 - Nach einem Jahr
 - Nach zwei Jahren
 - Bei letzter ophthalmologischer Untersuchung
- Höhe der Pigmentepithelabhebung (PED) (in μm) bei
 - Therapiebeginn
 - Nach erstem Therapiezyklus
 - Nach einem Jahr
 - Nach zwei Jahren
 - Bei letzter ophthalmologischer Untersuchung
- Aderhautdicke (in μm) bei
 - Therapiebeginn
 - Nach erstem Therapiezyklus
 - Nach einem Jahr
 - Nach zwei Jahren
 - Bei letzter ophthalmologischer Untersuchung
- Subretinale Flüssigkeit bei
 - Therapiebeginn
 - Nach erstem Therapiezyklus
 - Nach einem Jahr
 - Nach zwei Jahren
 - Bei letzter ophthalmologischer Untersuchung
- Zeigt das betroffene Auge jemals einen trockenen Befund?
- Datum des ersten trockenen Befundes
- Behandlungsdauer bis zum ersten trockenen Befund
- Anzahl trockener Tage im Gesamtverlauf
- Anzahl verabreichter intravitrealer Injektionen bis zum ersten trockenen Befund
- Zeigt das betroffene Auge im Behandlungsverlauf eine Atrophie im Bereich der Makula?
- Behandlungsdauer bis zum ersten Atrophiebefund
- Anzahl verabreichter intravitrealer Injektionen bis zum ersten Atrophiebefund
- Zeigt das betroffene Auge im Behandlungsverlauf eine subretinale Fibrose?

- Behandlungsdauer bis zum ersten Auftreten von subretinaler Fibrose
- Anzahl verabreichter intravitrealer Injektionen bis zum ersten Auftreten einer subretinalen Fibrose
- Entstehen im Behandlungsverlauf intraretinale zystoide Räume?
- Behandlungsdauer bis zum ersten Auftreten von intraretinalen zystoide Räume
- Anzahl verabreichter intravitrealer Injektionen bis zum ersten Auftreten von intraretinalen zystoide Räume

3.2 Einschlusskriterien der Analyse

In die Analyse wurden Patienten eingeschlossen, bei denen im Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln eine neovaskuläre AMD anhand von OCT-Bildern, Funduskopie und Fluoreszeinangiographie diagnostiziert wurden und die in den ersten OCT-Untersuchungen eine reine subretinale Flüssigkeitsansammlung aufwiesen. Alle in der Studie berücksichtigten Patienten wurden mit dem Spectralis OCT und HRA Gerät der Firma Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany untersucht und für den gesamten Beobachtungszeitraum in o.g. Augenklinik medizinisch betreut. Das schließt sowohl ambulante Operationen sowie alle Kontrolluntersuchungen ein. Voraussetzung war, dass ein OCT-Volumenscan der zentralen Netzhaut in ausreichender Qualität (49 Scanlinien mit einer Scandichte von mindestens 30 Mikrometern) vorliegen musste.

3.3 Ausschlusskriterien der Analyse

Aus der Analyse wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen die ersten angefertigten OCT-Bilder nach der Verdachtsdiagnose „neovaskuläre AMD“ intraretinale zystoide Räume zeigten. Es wurden folglich nur Patienten für die Studie berücksichtigt, die bei Baseline eine rein subretinale Flüssigkeitsansammlung zeigten.

3.4 Befundung

Berücksichtigt wurden nur die Daten, die bei Baseline (+/- 2 Monate) sowie an den durch die Studie definierten Kontrollpunkten (+/- 2 Monate) erhoben wurden (nach erstem Therapiezyklus, nach einem Jahr, nach zwei Jahren, bei Therapieende).

Der Fernvisus der Patienten wurde standardisiert als 5m-Visus mit aktuell bester Korrektur (best corrected visual acuity (BCVA)) als Dezimalvisus dokumentiert und dann zur statistischen Auswertung in logMAR-Werte umgerechnet.

3.4.1 Pigmentepithelabhebung (PED)

Die PED wurde mithilfe der OCT-Bilder und der integrierten Viewing Software ermittelt. Hierfür wurde in jeder Untersuchung der OCT-B-Scan mit der höchsten Ausdehnung herausgesucht, wobei die Messung von der Bruchmembran bis zum RPE an der höchsten Stelle der PED senkrecht erfolgte und die Höhe in μm notiert wurde.

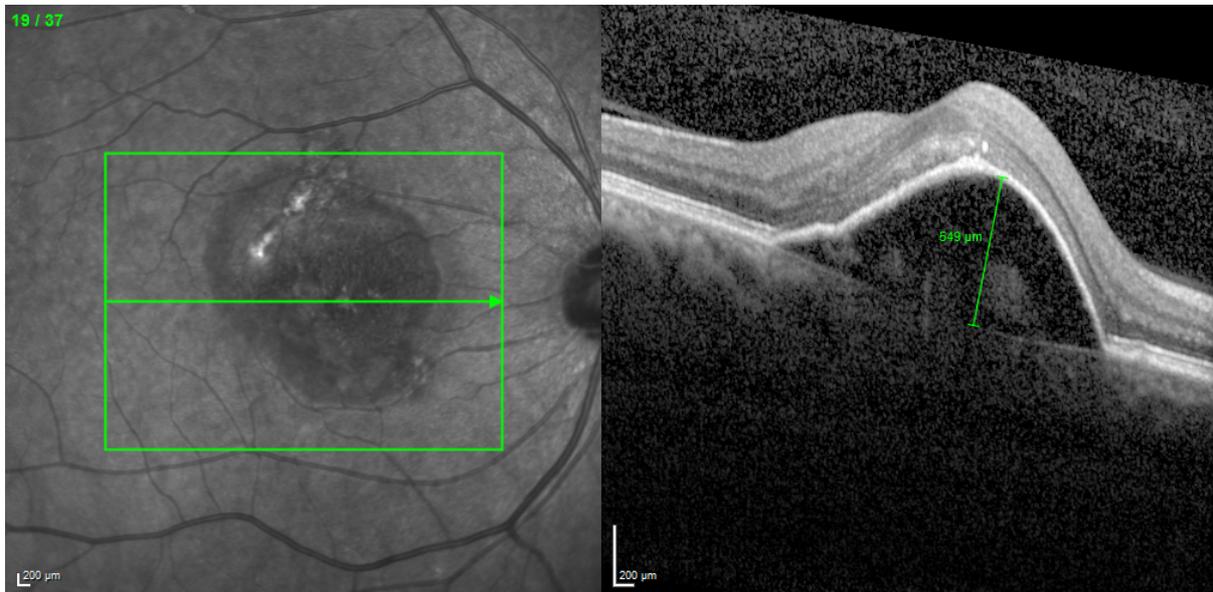


Abbildung 13: Beispiel für die Messung der Pigmentepithelabhebung

3.4.1.1 Fallbeispiel für PED-Veränderungen

Tabelle 1: Patientendetails Fallbeispiel PED

Alter bei Baseline	59 Jahre
Geschlecht	Weiblich
Auge	Rechts
Baseline	14.04.2010
Datum der ersten Injektion	10.03.2011
Beobachtungszeitraum	74 Monate
Gesamtanzahl Injektionen	51
PED bei Baseline	145 μm
PED nach einem Jahr	549 μm
PED nach zwei Jahren	317 μm
PED bei Beobachtungsende	206 μm

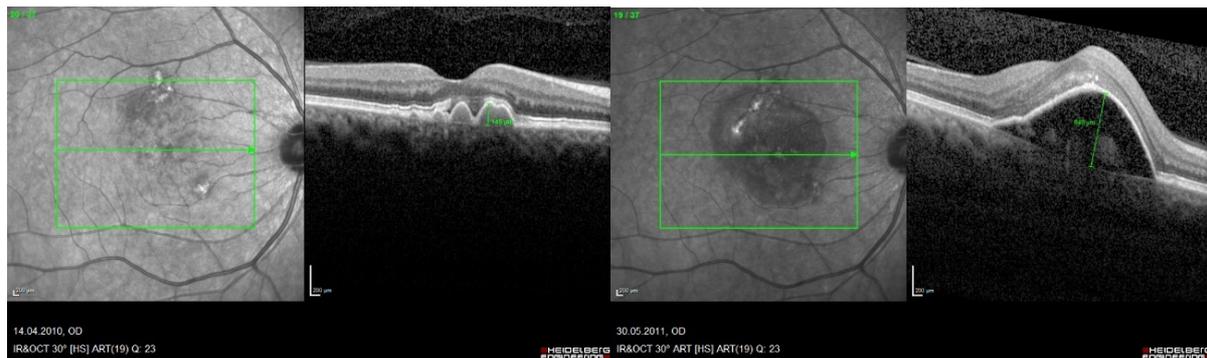


Bild 1: PED bei Baseline

Bild 2: PED nach 1 Jahr

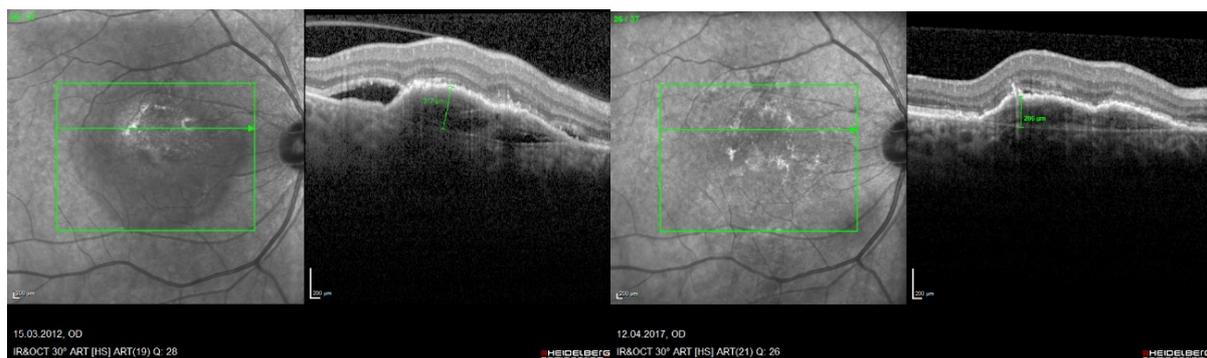


Bild 3: PED nach 2 Jahren

Bild 4: PED bei Beobachtungsende

Abbildung 14: Veränderung der PED unter Anti-VEGF-Therapie

3.4.2 Subretinale Flüssigkeit und zystoide Räume

Die Beurteilung, welche morphologische Auswirkung die anti-VEGF Therapie der neovaskulären CNV auf die untersuchten Augen hatte, erfolgte über die Beurteilung der subretinalen Flüssigkeit anhand einer simultanen Betrachtung zweier OCT-Bilder einer Patientin oder eines Patienten. Hierbei wurden nicht nur die einzelnen Schnittbildaufnahmen, sondern auch die Volumenscans zweier Aufnahmen miteinander verglichen, um unterscheiden zu können, ob die subretinale Flüssigkeit tatsächlich zu- oder abgenommen hat, oder ob die Flüssigkeit sich innerhalb des Untersuchungszeitraumes einfach nur verlagert hat. Das linke Bild zeigte immer den Befund bei Baseline zeigte und das rechte Bild den Befund nach dem ersten Therapiezyklus, nach einem Jahr, nach zwei Jahren und bei Studien- bzw. Therapieende. So konnten die Veränderungen der subretinalen Flüssigkeit der therapierten Augen im Vergleich zur Baseline bestimmt werden. Diese wurde anhand der Kriterien „Flüssigkeitsmenge abgenommen“, „Flüssigkeitsmenge zugenommen“ oder „Flüssigkeitsmenge gleichgeblieben“ dokumentiert.

Bei unverändertem Befund („Flüssigkeitsmenge gleichgeblieben“) zeigte sich in der Simultanbetrachtung der OCT-B-Scans kein Unterschied in Bezug auf Höhe und Breite der hyporeflektiven Spaltbildung unterhalb der Netzhaut. Die Netzhautbilder waren in diesem Fall unverändert im Vergleich zu den Aufnahmen bei Baseline.

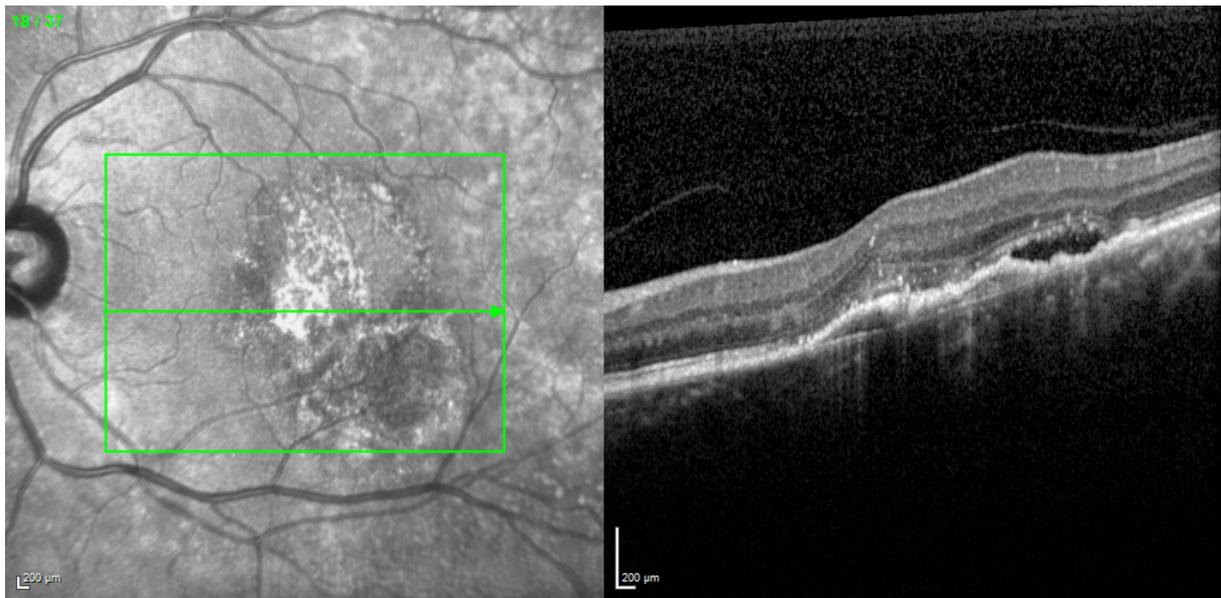


Abbildung 15: Subretinalen Flüssigkeit bei Baseline

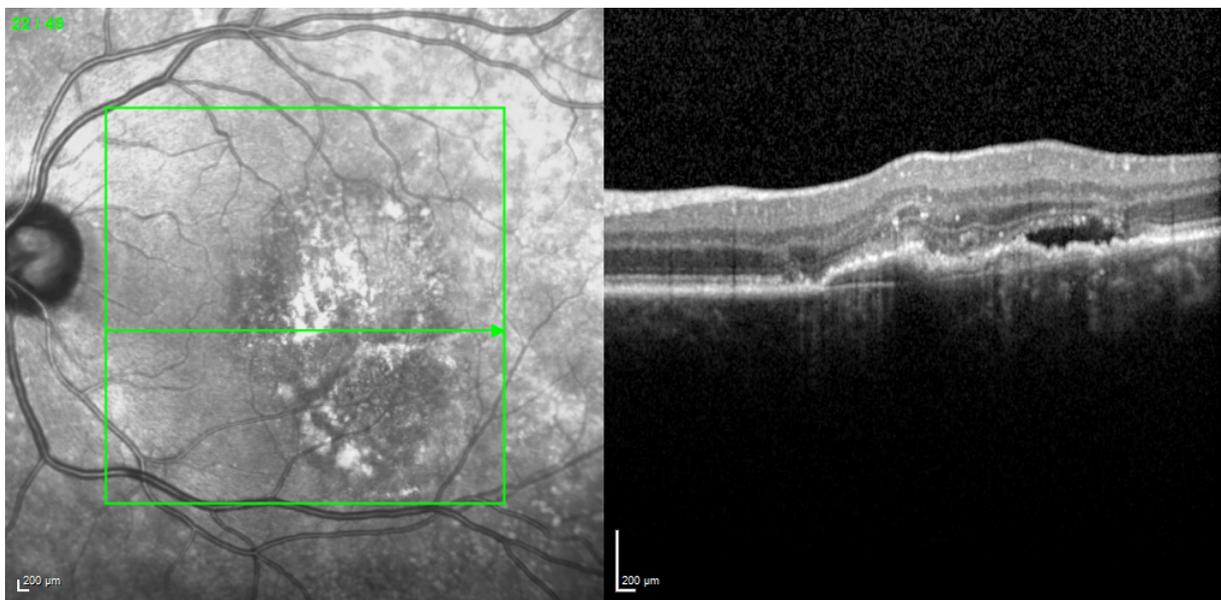


Abbildung 16: Gleiche Menge subretinaler Flüssigkeit ein Jahr nach Baseline

Wenn sich die Menge der subretinalen Flüssigkeit in den Verlaufskontrollen im Vergleich zur Baseline verringert hat, konnte eine geringere Höhe oder Breite des Spaltes unterhalb der Netzhaut beobachtet werden und wurde als „Flüssigkeitsmenge abgenommen“ dokumentiert. Anderweitige Veränderungen wie die Zunahme der PED, eine zusätzliche Atrophie der Netzhaut oder eine beginnende Fibrosierung wurden in der Bewertung der Abnahme bzw. Zunahme der subretinalen Flüssigkeit nicht berücksichtigt. Ausschlaggebend war hier nur Veränderungen der reinen Flüssigkeitsmenge.

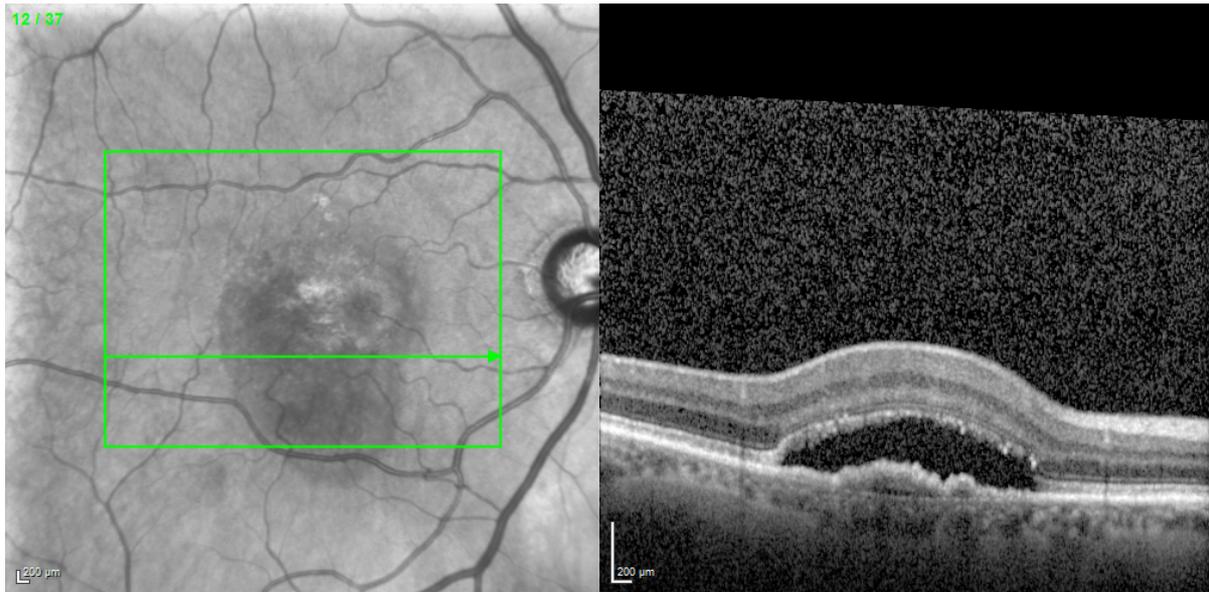


Abbildung 17: Subretinale Flüssigkeit bei Baseline

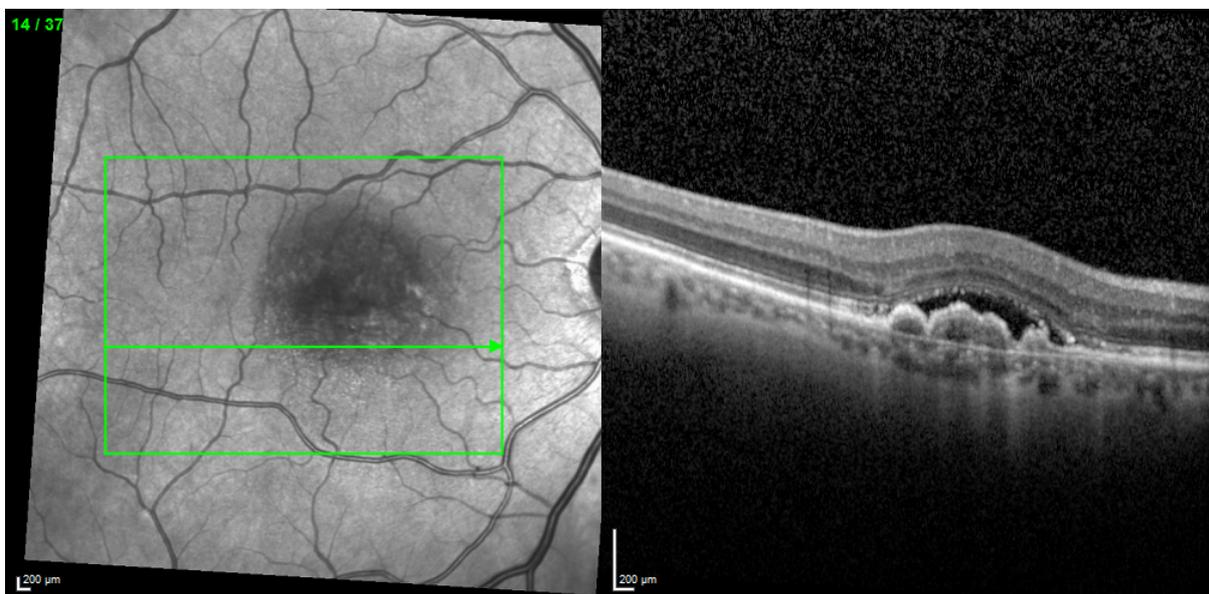


Abbildung 18: Abnahme der subretinalen Flüssigkeit ein Jahr nach Baseline

Äquivalent hierzu zeigte sich bei Zunahme der subretinalen Flüssigkeit eine Zunahme des subretinalen Spaltes in Bezug auf Höhe oder Breite im Vergleich zur Baseline und wurde als „Flüssigkeitsmenge zugenommen“ dokumentiert.

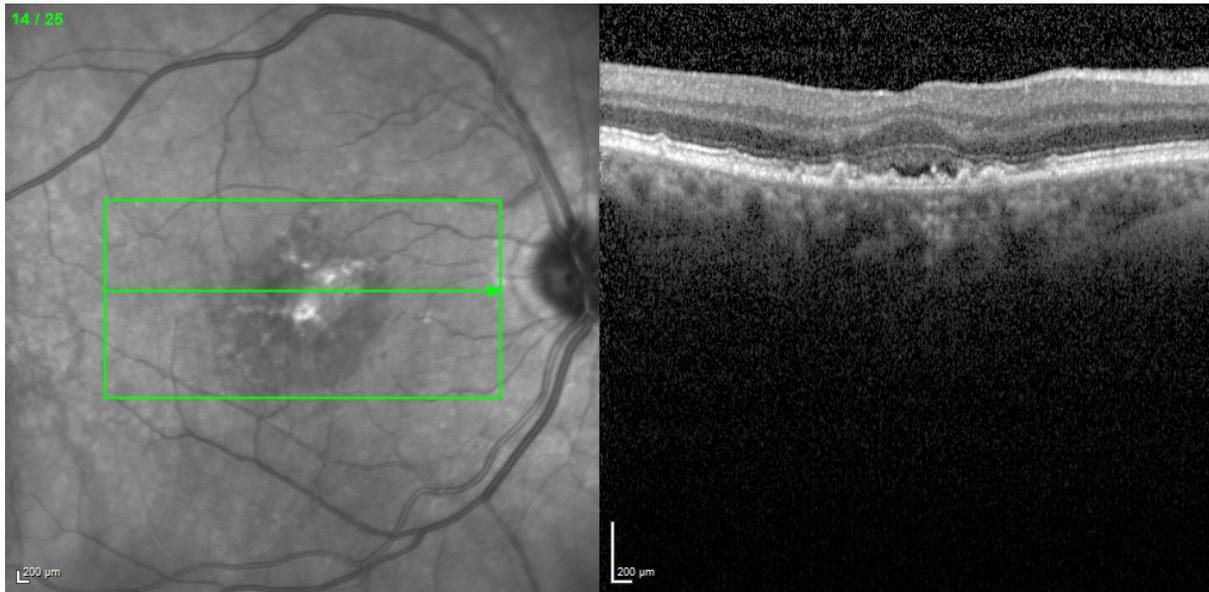


Abbildung 19: Subretinale Flüssigkeit bei Baseline

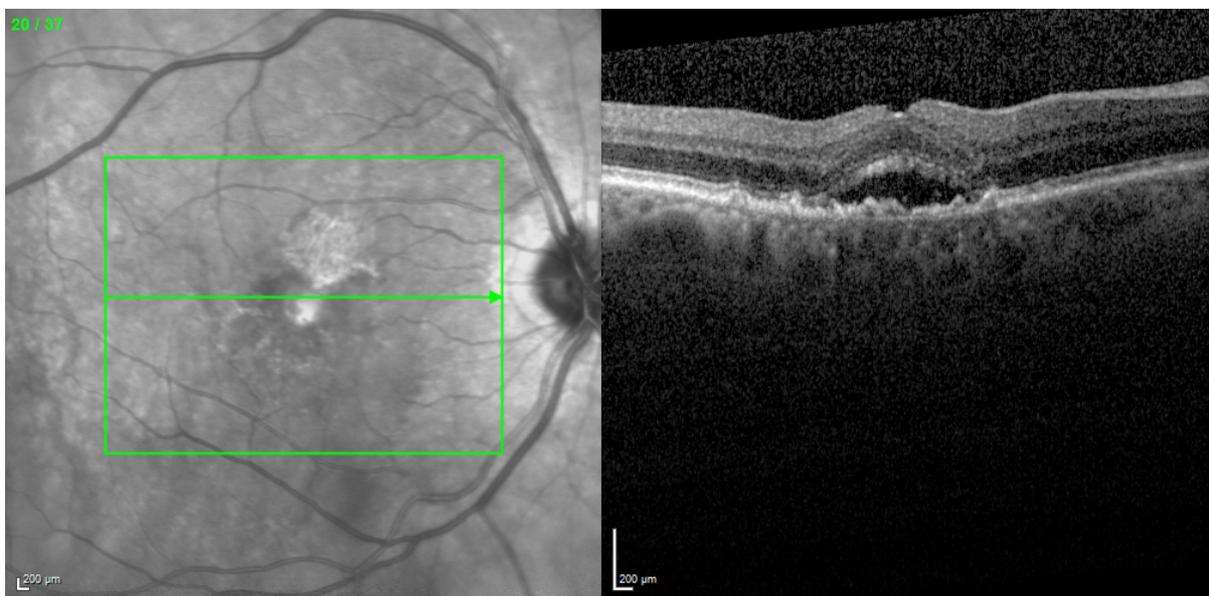


Abbildung 20: Zunahme der subretinalen Flüssigkeit ein Jahr nach Baseline

Neben der Veränderung der subretinalen Flüssigkeit und der Höhe der PED wurde jeder OCT-Scan in den Verlaufskontrollen der Patienten auf das Auftreten von zystoiden Räumen zwischen der internen limitierenden Membran (ILM) und der externen limitierenden Membran (ELM) (s. Abb. 2) der Netzhaut untersucht. Diese zeigten sich durch hyporeflektive, meist rundliche, teilweise konfluierende Stellen innerhalb der Netzhautschichten. Diese können mit oder ohne Netzhautverdickung (degenerative zystoide Räume) einhergehen. Das Datum des ersten Auftretens solcher zystoiden Veränderungen wurde dokumentiert und für die statistische Auswertung übernommen.

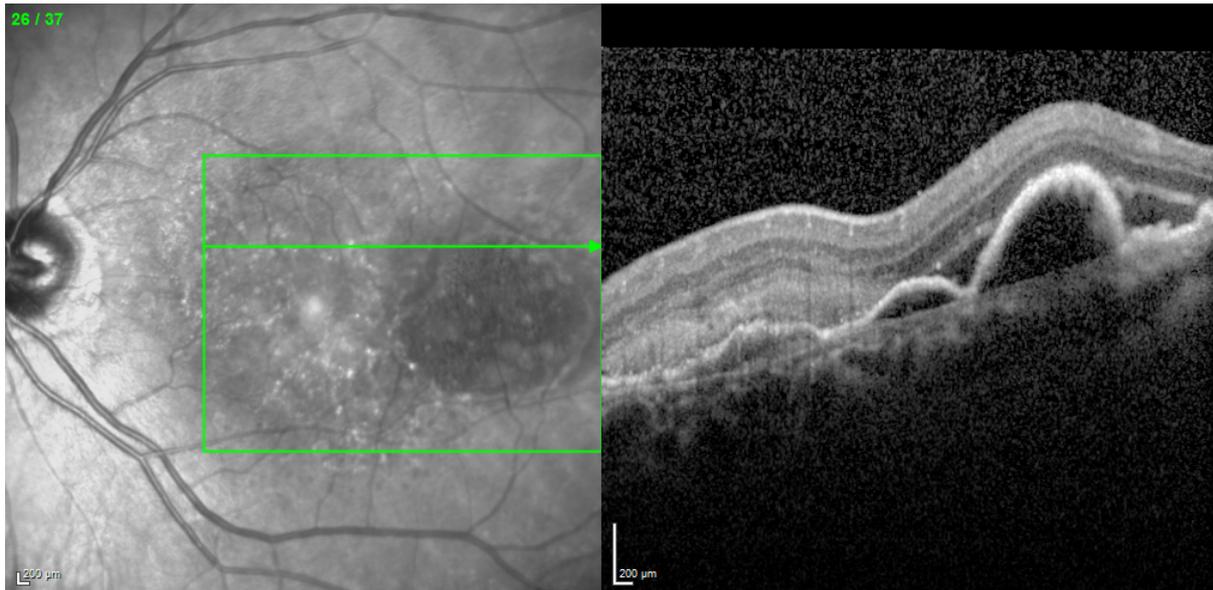


Abbildung 21: Keine intraretinalen zystoiden Räume bei Baseline

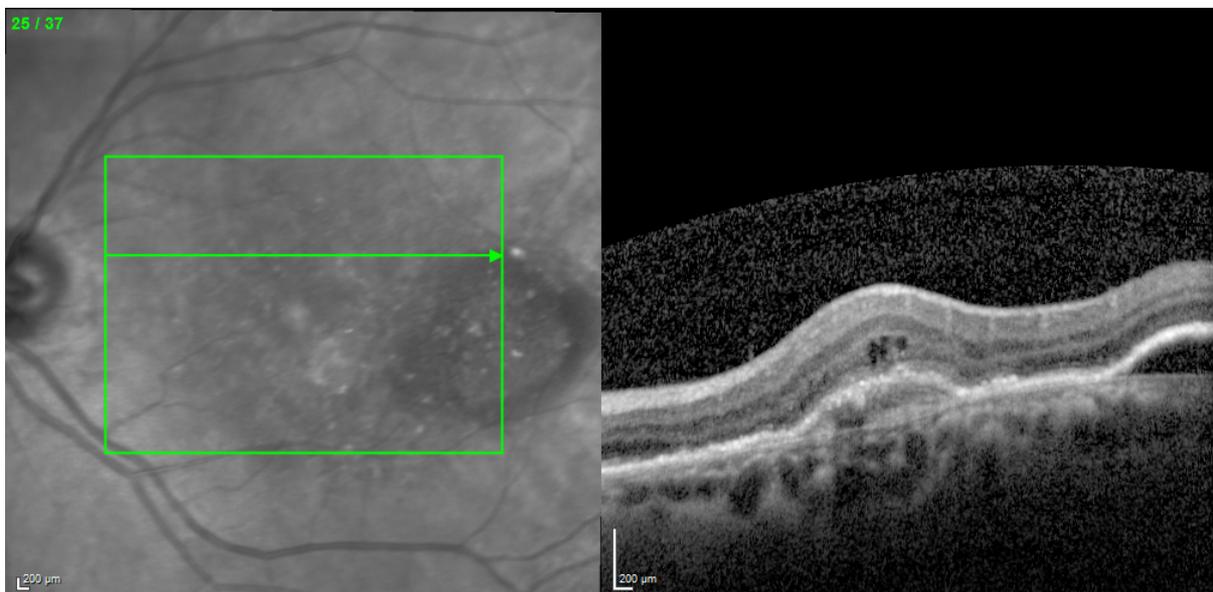


Abbildung 22: Erster Nachweis intraretinaler zystoider Räume im Behandlungsverlauf

Ein weiteres Untersuchungskriterium war das Aufspüren eines Netzhautbefundes ohne Vorhandensein von intra- oder subretinaler Flüssigkeit. Hierbei wurde jeder Einzelscan eines Volumenscans untersucht und in den OCT-Bildern sowohl nach intraretinalen zystoiden Räumen als auch nach subretinaler Flüssigkeit gesucht. Erst wenn keinerlei Flüssigkeit in den OCT-Bildern zu erkennen war, wurde ein trockener Befund dokumentiert und das Datum, die Zeit seit Baseline vergangen ist und die Anzahl der bis zum ersten trockenen Befund verabreichten intravitrealen Injektionen festgehalten².

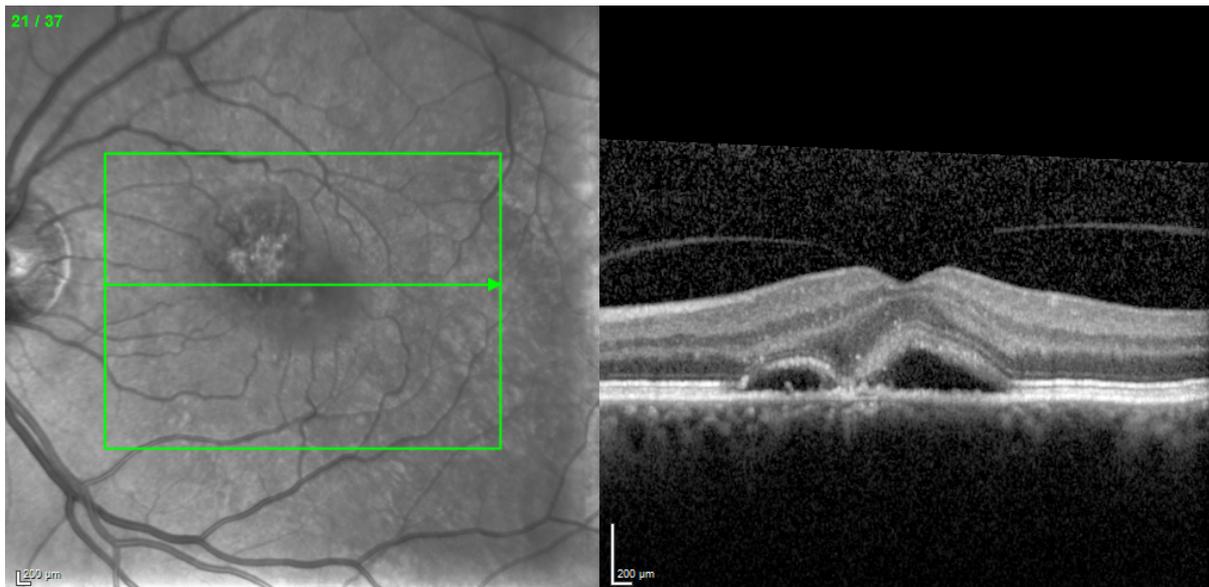


Abbildung 23: Subretinale Flüssigkeit bei Baseline

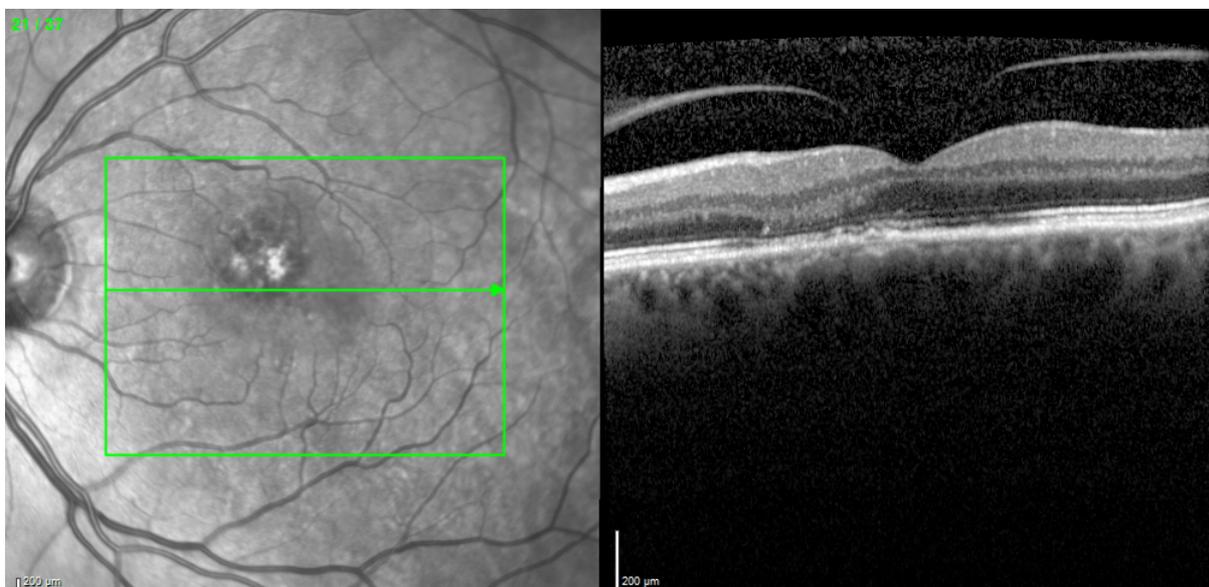


Abbildung 24: Erster trockener Befund im Behandlungsverlauf. Es ist weder intraretinale noch subretinale Flüssigkeit vorhanden

Zur Beurteilung trockener Tage im Gesamtverlauf wurde jeweils zu jedem Patientenauge jede OCT-Untersuchung im zeitlichen Verlauf betrachtet. Zeigte sich in einem OCT-Volumenscan ein trockener Befund ohne intra- oder subretinaler Flüssigkeitsansammlung, wurde das Datum als trockener Befund in die Exceltabelle eingetragen. Nun wurden chronologisch alle weiteren OCT-Untersuchungen analysiert. Zeigte sich in der Folge eine intra- oder subretinale Flüssigkeitsansammlung, wurde das Datum der entsprechenden OCT-Untersuchung dokumentiert. Der Zeitraum zwischen dem letzten trockenen Befund und des nächsten Auftretens von Flüssigkeit wurde berechnet und dokumentiert. So konnte durch Aufaddieren aller Perioden mit trockenem Befund für jedes Patientenauge die Gesamtzahl trockener Tage im Gesamtverlauf der Studie zusammengefasst werden und diese in Relation zur Gesamttherapiedauer gesetzt werden. Das Patientenkollektiv wurde im Anschluss in zwei

Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe hatte in mehr als der Hälfte des Untersuchungszeitraumes Flüssigkeitsansammlungen intra- oder subretinal, die zweite Gruppe in weniger als der Hälfte der Zeit. Hierdurch konnte analysiert werden, welchen Einfluss die Dauer, in der ein trockener Befund vorliegt, auf das funktionelle und morphologische Outcome besitzt.

3.4.2.1 Fallbeispiel für die Veränderung der subretinalen Flüssigkeit

Tabelle 2: Patientendetails Fallbeispiel subretinale Flüssigkeit

Alter bei Baseline	81 Jahre
Geschlecht	Männlich
Auge	Rechts
Baseline	05.07.2013
Datum der ersten Injektion	25.07.2013
Beobachtungszeitraum	39 Monate
Gesamtanzahl Injektionen	16
Subretinale Flüssigkeit nach einem Jahr	Zunahme (gegenüber Baseline)
Subretinale Flüssigkeit nach zwei Jahren	Abnahme (gegenüber Baseline)
Subretinale Flüssigkeit bei Beobachtungsende	Zunahme (gegenüber Baseline)

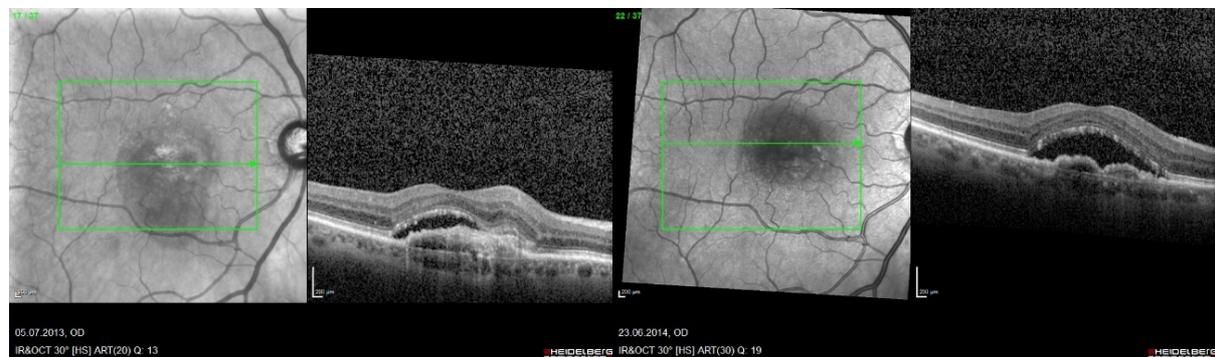


Bild 1: subretinale Flüssigkeit bei Baseline

Bild 2: subretinale Flüssigkeit nach 1 Jahr

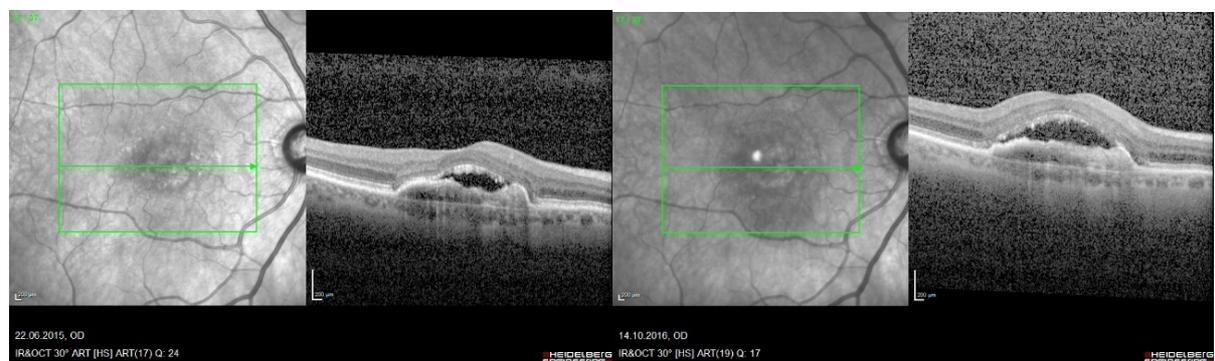


Bild 3: subretinale Flüssigkeit nach 2 Jahren

Bild 4: subretinale Flüssigkeit bei Beobachtungsende

Abbildung 25: Veränderung der subretinalen Flüssigkeit unter Anti-VEGF-Therapie

3.4.2.2 Fallbeispiel für einen Responder

Tabelle 3: Patientendetails Fallbeispiel Responder

Alter bei Baseline	77 Jahre
Geschlecht	Männlich
Auge	Rechts
Baseline	07.12.2011
Datum der ersten Injektion	14.02.2012
Beobachtungszeitraum	63 Monate
Gesamtanzahl Injektionen	37
Anzahl Injektionen bis zum ersten trockenen Befund	sieben
Erster trockener Befund	25.04.2013
Erneutes Auftreten von Flüssigkeit	17.06.2013

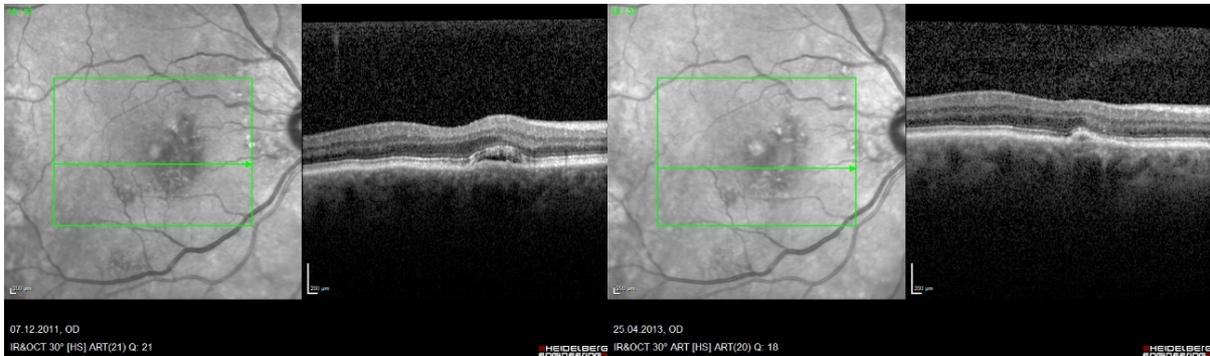


Bild 1: Subretinale Flüssigkeit bei Baseline

Bild 2: Erster trockener Befund im OCT

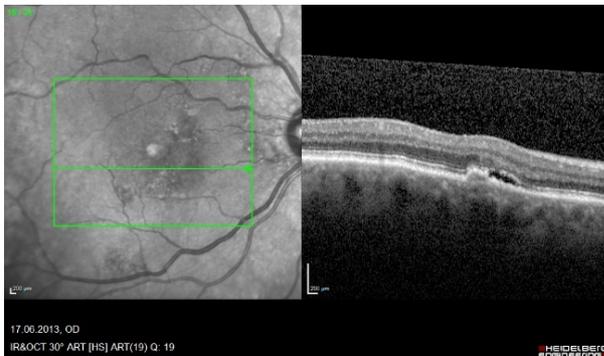


Bild 3: Erneutes Auftreten von Flüssigkeit im OCT

Abbildung 26: Beispiel Responder unter Anti-VEGF-Therapie

3.4.2.3 Fallbeispiel für die Entstehung zystoider Räume

Tabelle 4: Patientendetails Fallbeispiel zystoide Räume

Alter bei Baseline	75 Jahre
Geschlecht	Weiblich
Auge	Rechts
Baseline	26.06.2008
Datum der ersten Injektion	07.08.2008
Beobachtungszeitraum	96 Monate
Gesamtanzahl Injektionen	23
Anzahl Injektionen bis zum ersten Auftreten von zystoiden Räumen	14
Erstmaliges Auftreten von zystoiden Räumen	10.02.2012

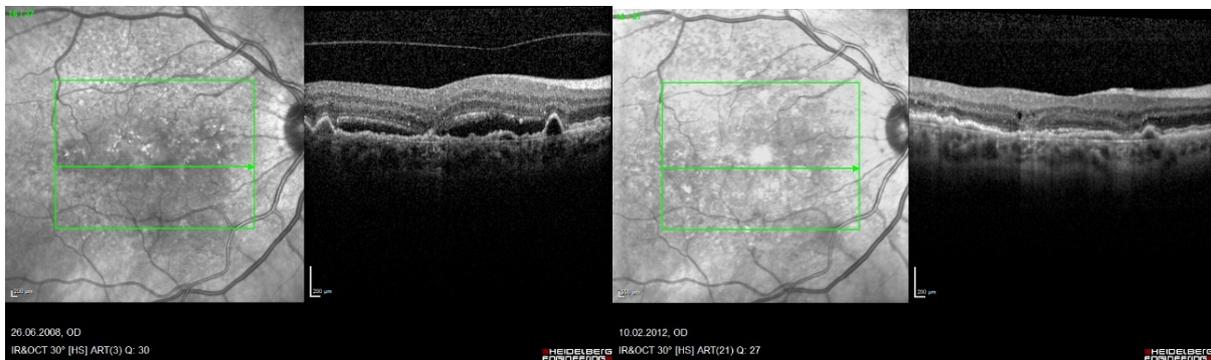


Bild 1: Befund bei Baseline

Bild 2: Erstmaliges Auftreten von zystoiden Räumen

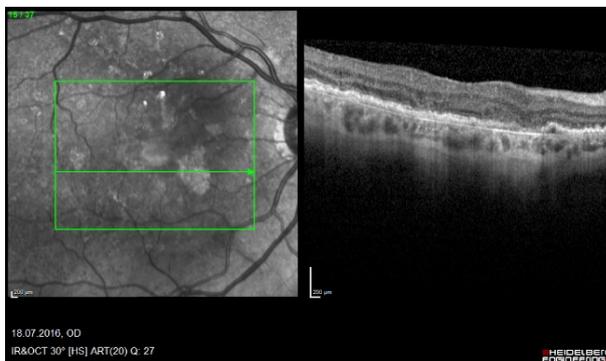


Bild 3: Befund bei Beobachtungsende

Abbildung 27: Beispiel von zystoiden Räumen unter Anti-VEGF-Therapie

3.4.3 Atrophie

Zur Beurteilung einer RPE-Atrophie wurde jeder Einzelscan eines Volumenscans ausgewertet. Eine Atrophie lag vor, wenn die Kontinuität des RPE in den OCT-B-Scans unterbrochen war. Diese zeigte sich als Hyporeflektivität innerhalb der RPE-Schicht und durch eine sich ausbreitende Hyperreflektivität innerhalb der darunterliegenden Choroidea².

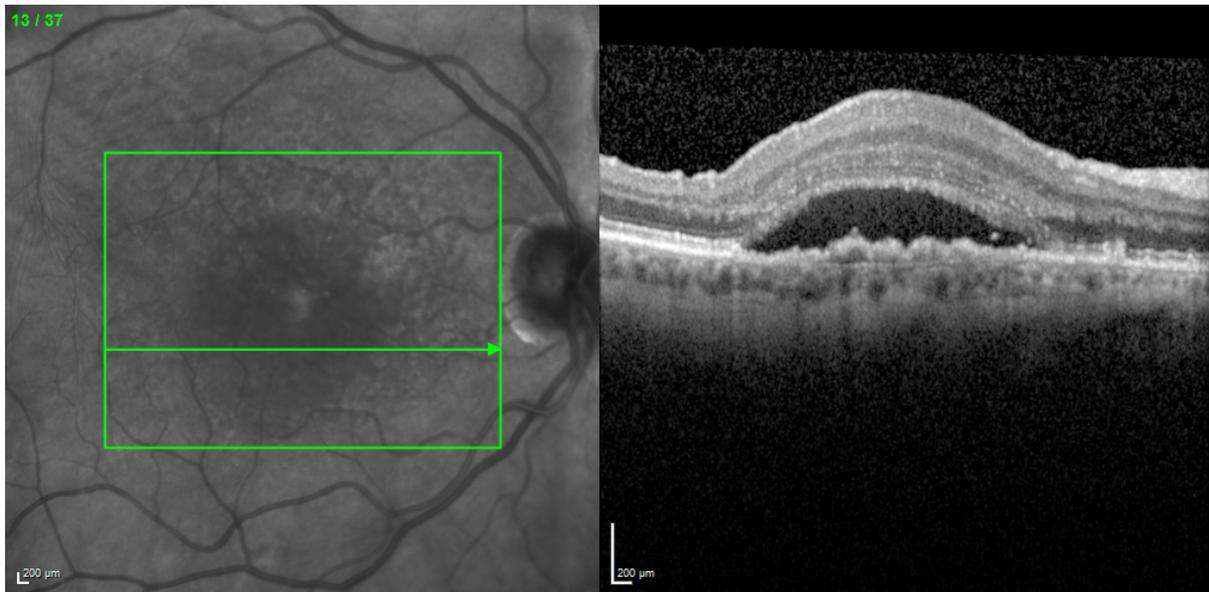


Abbildung 28: Subretinale Flüssigkeit bei Baseline. Keine Atrophie

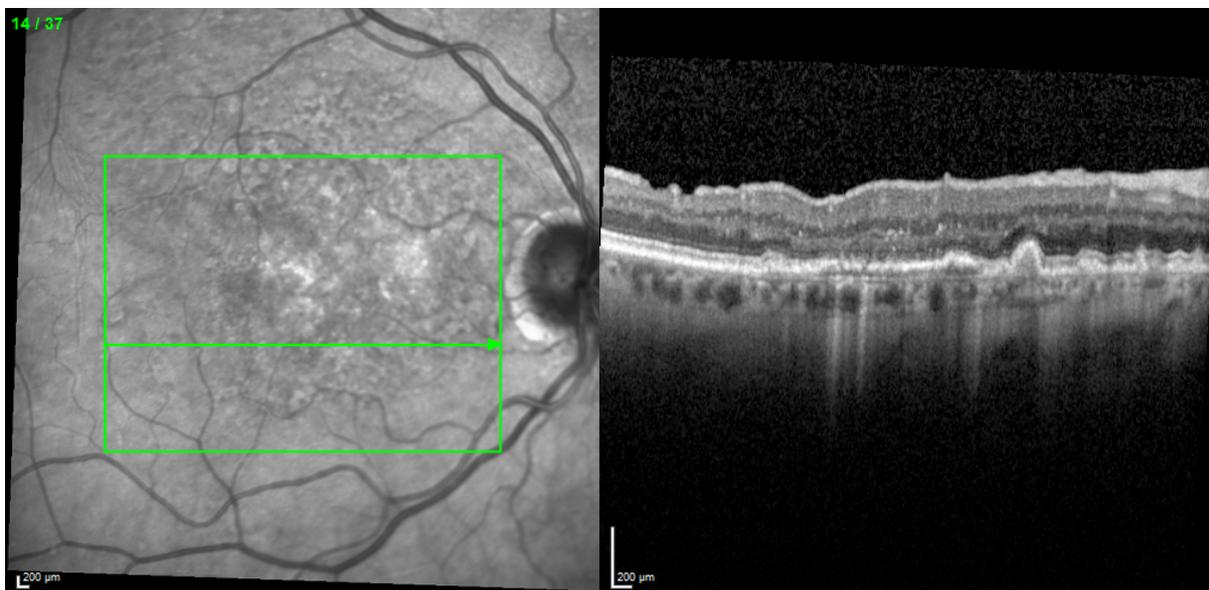


Abbildung 29: Beginnende Atrophie des Pigmentepithels im Behandlungsverlauf

3.4.3.1 Fallbeispiel für die Entstehung einer Atrophie

Tabelle 5: Patientendetails Fallbeispiel Atrophie

Alter bei Baseline	78 Jahre
Geschlecht	Weiblich
Auge	Links
Baseline	02.12.2008
Datum der ersten Injektion	11.02.2009
Beobachtungszeitraum	101 Monate
Gesamtanzahl Injektionen	51
Anzahl Injektionen bis zur ersten Atrophie	Keine Daten vorhanden
Erstmaliges Auftreten einer Atrophie	13.01.2010

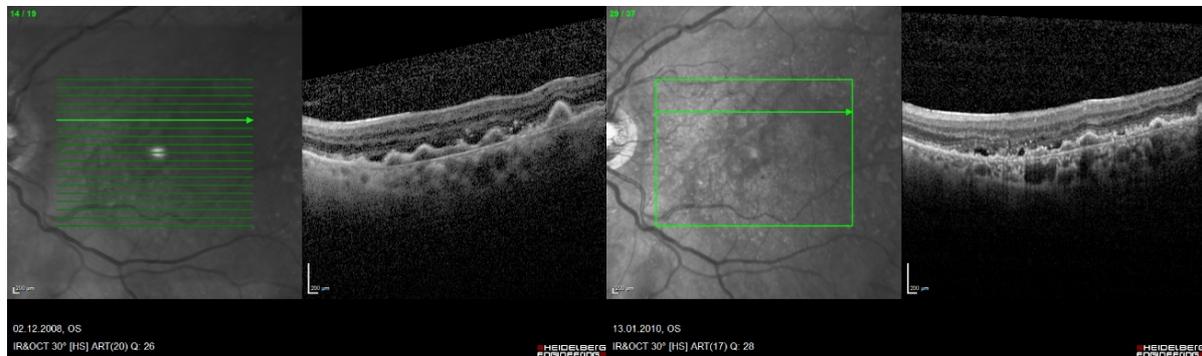


Bild 1: Befund bei Baseline

Bild 2: Erstmaliges Auftreten einer Atrophie

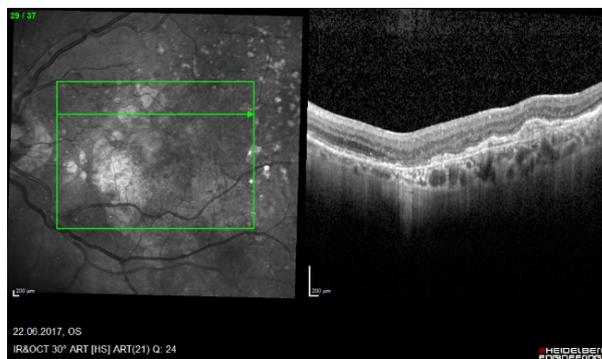


Bild 3: Befund bei Beobachtungsende

Abbildung 30: Beispiel einer Atrophie unter Anti-VEGF-Therapie

3.4.4 Subretinale Fibrose

Eine subretinale Fibrose zeigte sich in den OCT-B-Scans als hochreflektive und relativ homogene Ansammlung von Material. Alle Einzelscans eines OCT-B-Scans wurden auf das Vorhandensein einer beginnenden Fibrosierung untersucht. Das erste Auftreten im zeitlichen Verlauf wurde mit Datum und Anzahl der bis dahin verabreichten intravitrealen Injektionen dokumentiert ².

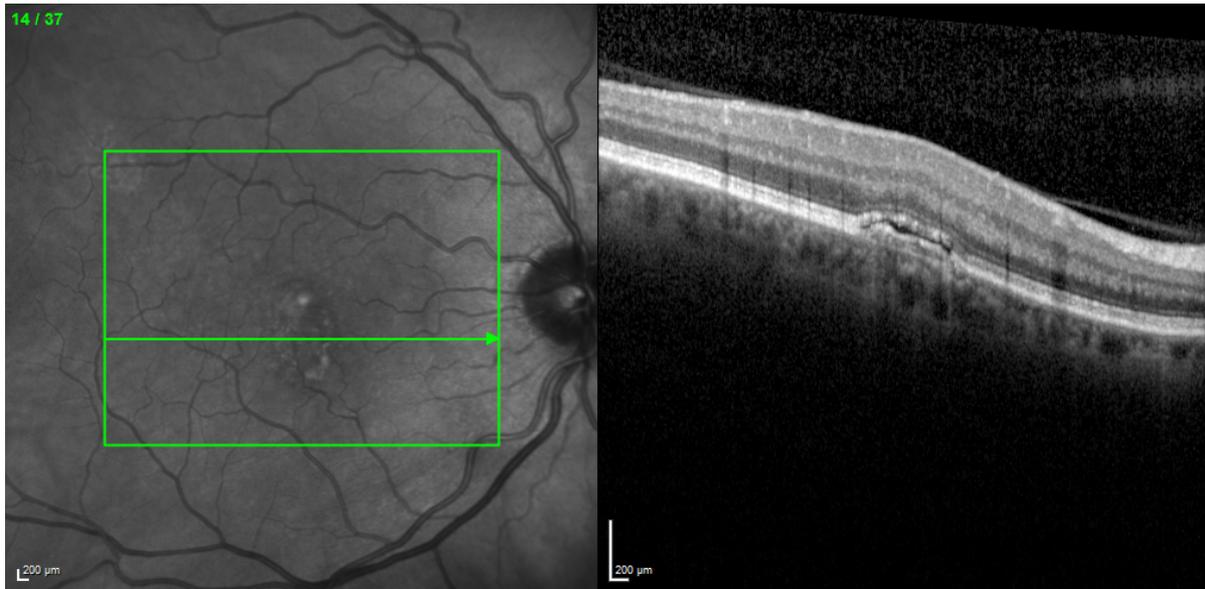


Abbildung 31: Subretinale Flüssigkeit bei Baseline. Keine Fibrose.

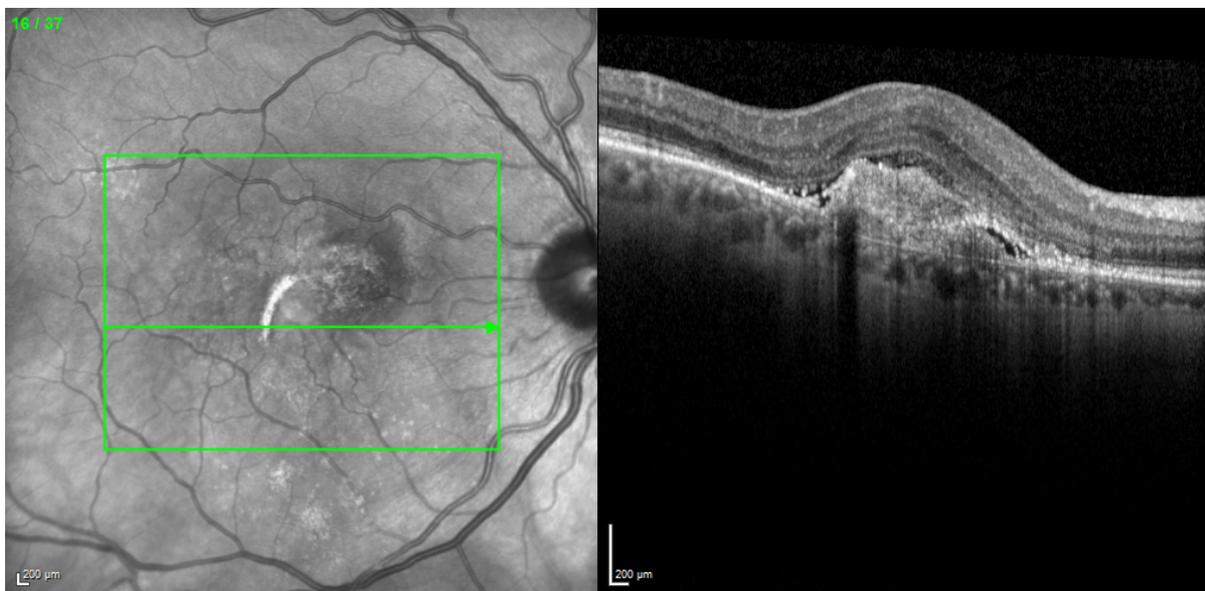


Abbildung 32: Beginnende Fibrosierung des Pigmentepithels im Behandlungsverlauf

3.4.4.1 Fallbeispiel für die Entstehung einer subretinalen Fibrose

Tabelle 6: Patientendetails Fallbeispiel subretinale Fibrose

Alter bei Baseline	66 Jahre
Geschlecht	Männlich
Auge	Rechts
Baseline	13.08.2010
Datum der ersten Injektion	21.12.2010
Beobachtungszeitraum	66 Monate
Gesamtanzahl Injektionen	23
Anzahl Injektionen bis zur ersten subretinalen Fibrose	63
Erstmaliges Auftreten einer subretinalen Fibrose	14.12.2016

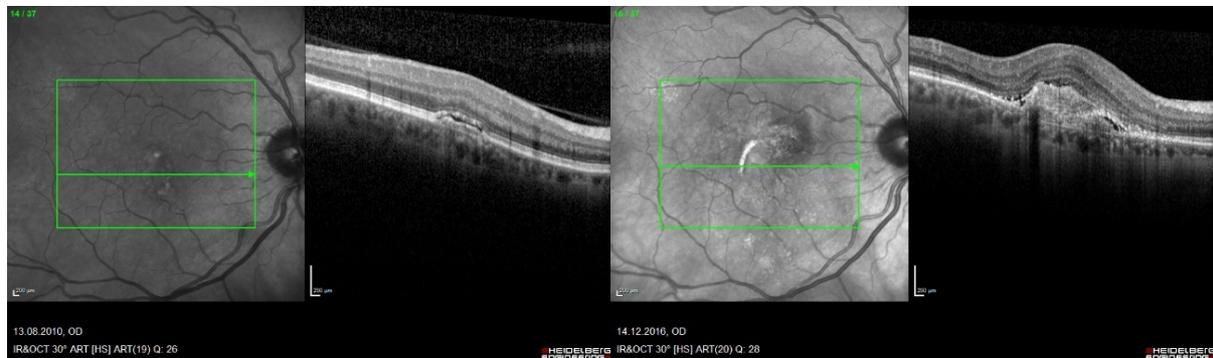


Bild 1: Befund bei Baseline

Bild 2: Erstmaliges Auftreten einer subretinalen Fibrose

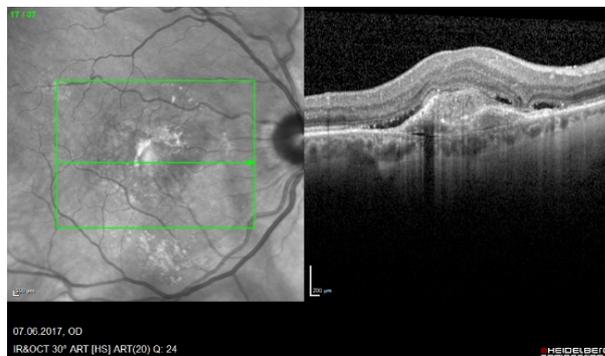


Bild 3: Befund bei Beobachtungsende

Abbildung 33: Beispiel einer subretinalen Fibrose unter Anti-VEGF-Therapie

3.5 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten der Analyse wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 24) gespeichert und ausgewertet. Bei den untersuchten Variablen wurde die Anzahl der eingetragenen Daten, der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung errechnet. Anschließend wurden Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen untersucht. Für die statistische Auswertung wurden der Shapiro-Wilk-Test, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, der Mann-Whitney-U-Test sowie der Kruskal-Wallis-Test genutzt.

Der Shapiro-Wilk-Test ist ein statistischer Test, der verwendet wurde, um die Annahme der Normalverteilung der Stichproben zu überprüfen. Die Normalverteilungsannahme ist eine Voraussetzung für viele parametrische statistische Verfahren wie z.B. den t-Test. Der Shapiro-Wilk-Test bietet eine formale Methode, um zu überprüfen, ob diese Voraussetzung erfüllt ist. Der Shapiro-Wilk-Test basiert auf der Korrelation zwischen den Datenwerten und den erwarteten Werten einer Normalverteilung. Er prüft, inwieweit die Daten den theoretischen Normalwerten entsprechen, indem die Daten nach ihrer Größe geordnet und dann mit den Normalwerten verglichen werden. Wenn der p-Wert, der aus dem Test resultiert, kleiner als ein vordefiniertes Signifikanzniveau (z.B. 0,05) ist, wird die Nullhypothese verworfen. Das bedeutet, dass die Daten nicht normalverteilt sind⁵⁷. Da bei keiner der untersuchten Variablen eine Normalverteilung angenommen werden konnte, kamen zur statistischen Bewertung in dieser Arbeit ausschließlich nichtparametrische Tests zur Anwendung.

Der Chi-Quadrat-Test (nach Pearson) ist ein statistisches Verfahren, das verwendet wurde, um die Beziehung zwischen nominal- und ordinalskalierten Variablen zu testen. Dieser Test prüft, ob es signifikante Abweichungen zwischen den beobachteten Häufigkeiten in einer oder mehreren Kategorien und den erwarteten Häufigkeiten unter der Annahme einer bestimmten Verteilung gibt. Er ist besonders nützlich in der Analyse von Kontingenztafeln (Kreuztabellen), wo man die Unabhängigkeit zweier Variablen untersuchen möchte⁵⁸.

Der Mann-Whitney-U-Test (auch Wilcoxon-Rangsummentest genannt) ist ein nicht-parametrischer statistischer Test, der verwendet wurde, um zwei unabhängige Stichproben auf Unterschiede in ihren zentralen Tendenzen zu vergleichen. Er gehört zu den rangbasierten Tests und bietet eine Alternative zum t-Test für unabhängige Stichproben, wenn die Annahmen der Normalverteilung nicht erfüllt sind⁵⁹.

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nicht-parametrischer statistischer Test, der verwendet wurde, um die Unterschiede zwischen metrischen und ordinalskalierten Variablen zu bewerten. Er stellt eine Erweiterung des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests auf mehrere Gruppen dar. Wie bereits der Mann-Whitney-U-Test setzt auch der Kruskal-Wallis-Test keine Normalverteilung der Daten voraus. Er prüft, ob die Stichproben aus Populationen stammen, deren Verteilungen

gleich sind. Die Nullhypothese besagt, dass zwischen den Gruppen kein Unterschied besteht⁵⁹.

Das Signifikanzniveau aller Werte dieser Arbeit wurde auf $\leq 0,05$ festgelegt.

Der Kontingenzkoeffizient beschreibt die Stärke des Zusammenhangs zweier Variablen. Ein Kontingenzkoeffizient von 1 gibt einen perfekten Zusammenhang zwischen zwei Variablen an, ein Kontingenzkoeffizient von 0 beschreibt, dass kein linearer Zusammenhang besteht.

3.6 Verwendung des logMAR-Visus

Die Sehschärfe beschreibt die Fähigkeit des Auges, zwei Objekte getrennt voneinander wahrzunehmen (Minimum separabile). Beträgt das Auflösungsvermögen eine Winkelminute, entspricht der Kehrwert einem Dezimalvisus von 1,0. Zur statistischen Bearbeitung wurde, der in den Patientenakten dokumentierte Dezimalvisus, in logMAR-Einheiten (logarithm of the minimum angle of resolution) umgewandelt. Ein Dezimalvisus von 1,0 entspricht der logMAR-Einheit 0,0 und ist ebenfalls einheitslos. Bei Verbesserung der Sehschärfe nimmt der logMAR-Visus in Zehntelschritten ab, bei Verschlechterung der Sehschärfe nimmt der logMAR-Visus in Zehntelschritten zu. Dieser Umstand erlaubt eine bessere Vergleichbarkeit vor dem Hintergrund der wissenschaftlichen Betrachtung.

Tabelle 7: Umrechnungstabelle Dezimalvisus – LogMAR-Visus

Visusskalierungen				
Foot	Meter	Dezimal	LogMAR	ETDRS
20/200	6/60	0.10	1.00	35
20/160	6/48	0.125	0.90	40
20/125	6/38	0.16	0.80	45
20/100	6/30	0.20	0.70	50
20/80	6/24	0.25	0.60	55
20/63	6/19	0.32	0.50	60
20/50	6/15	0.40	0.40	65
20/40	6/12	0.50	0.30	70
20/32	6/9.5	0.63	0.20	75
20/25	6/7.5	0.80	0.10	80
20/20	6/6	1.00	0.00	85
20/16	6/4.8	1.25	-0.10	90
20/12.5	6/3.8	1.60	-0.20	95
20/10	6/3	2.00	-0.30	100

4. Ergebnisse

4.1 Häufigkeiten

4.1.1 Patientengeschlecht

Die 76 untersuchten Augen waren von 72 Patienten, davon konnten 37 Augen (48,7%) männlichen Patienten und 39 Augen (51,3%) weiblichen Patienten zugeordnet werden.

4.1.2 Beobachtungszeitraum

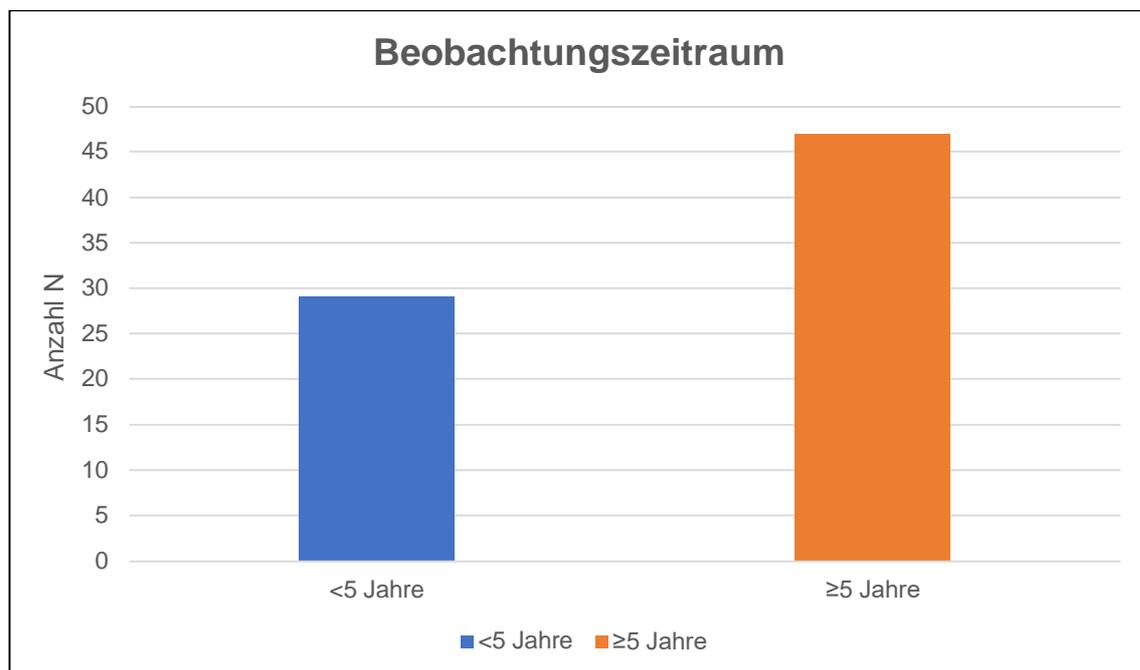


Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung der Beobachtungszeiträume mehr oder weniger als 5 Jahre

In der Studie umfasst der Beobachtungszeitraum bei 29 Patientenaugen weniger als fünf Jahre. Bei 47 Patientenaugen wurden die Daten über einen Zeitraum von fünf Jahren oder mehr Jahren erhoben.

4.1.3 Erstlinientherapie

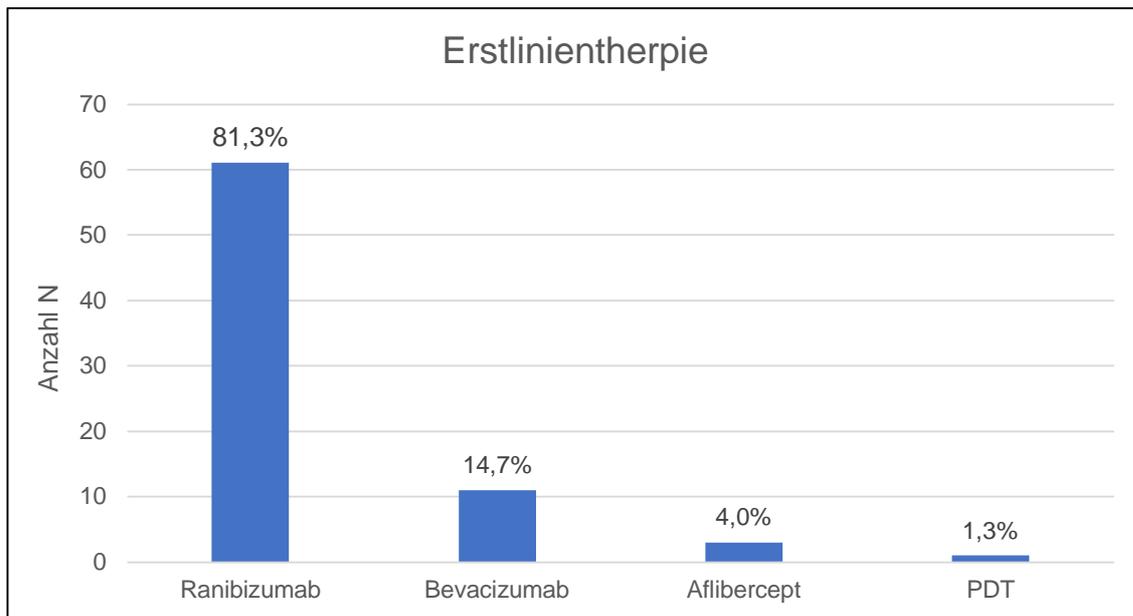


Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung der angewendeten Erstlinientherapie (PDT = Photodynamische Therapie)

Zur Erstlinientherapie wurde bei 61 Augen (80,3%) Ranibizumab (Lucentis®), bei elf Augen (14,5%) Bevacizumab (Avastin®), bei drei Augen (3,9%) Aflibercept (Eylea®) injiziert und bei einem Auge (1,3%) wurde initial eine photodynamische Therapie (PDT) angewendet.

4.1.4 BCVA

Nach dem ersten Therapiezyklus zeigt sich im Vergleich zum Ausgangswert bei Therapiebeginn bei 67 (88,2%) Augen ein gleichbleibender oder verbesserter BCVA, bei vier Augen (5,3%) hat sich der BCVA verschlechtert, bei fünf Augen (6,6%) konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden. Ein Jahr nach Therapiebeginn zeigt sich bei 46 Augen (60,5%) ein gleichbleibender oder verbesserter BCVA, bei 17 Augen (22,4%) hat sich der BCVA verschlechtert, bei 13 Augen (17,1 %) konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden. Zwei Jahre nach Therapiebeginn zeigte sich bei 42 Augen (55,3%) ein gleichbleibender oder verbesserter BCVA, bei 17 Augen (22,4%) hatte sich der BCVA verschlechtert, bei 17 Augen (22,4%) konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden. Am Ende des beobachteten Behandlungszeitraumes war der BCVA bei 22 Augen (28,9%) identisch zum BCVA bei Therapiebeginn oder hatte sich verbessert, bei 42 Augen (55,3%) konnte eine Verschlechterung des BCVA festgestellt werden, bei zwölf Augen (15,8%) konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

39 Patientenaugen (51,3%) zeigten im Studienverlauf in weniger als der Hälfte des Untersuchungszeitraumes einen trockenen Befund ohne Flüssigkeitsansammlung, bei zwölf Augen (15,8%) zeigte sich in mehr als der Hälfte des Untersuchungszeitraumes ein trockenes OCT, bei 25 Augen (32,9%) konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

4.1.5 Subretinale Flüssigkeit

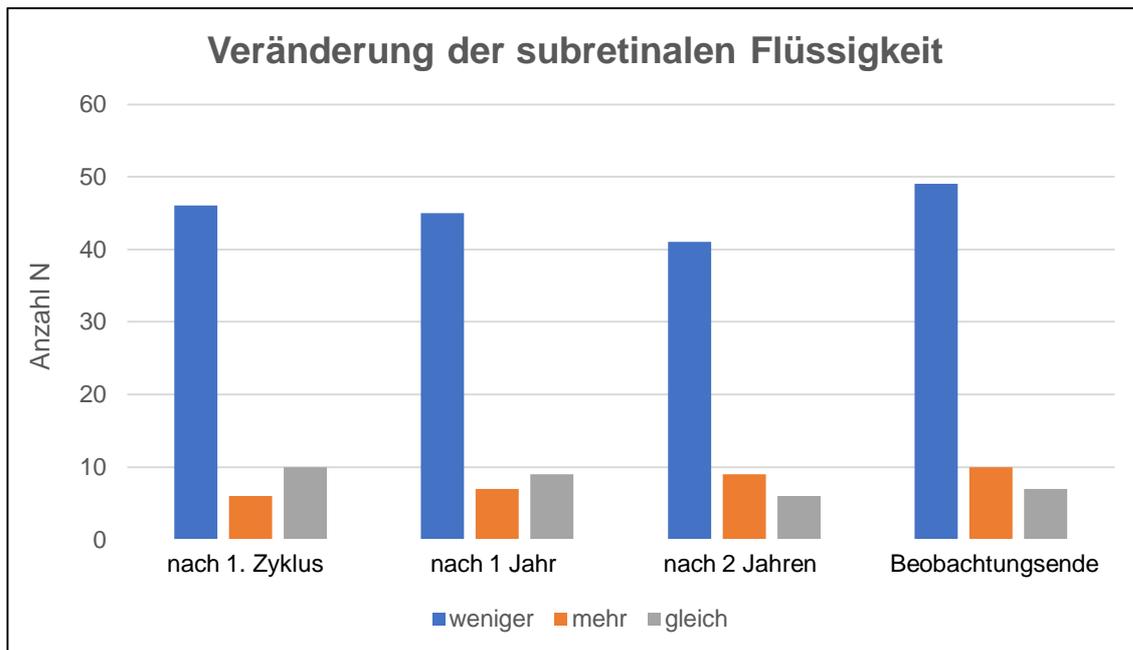


Abbildung 36: *subretinale Flüssigkeit bei den definierten Untersuchungszeitpunkten*
Die Tabelle zeigt in absoluten Zahlen, bei wie vielen Augen die subretinale Flüssigkeit nach dem ersten Therapiezyklus, nach einem Jahr, nach zwei Jahren und bei Therapieende weniger geworden, mehr geworden oder gleichgeblieben ist

Die subretinale Flüssigkeit war am Ende des Beobachtungszeitraumes in Relation zum Therapiebeginn bei zehn Augen (13,2%) mehr geworden, bei 49 Augen (64,5%) hatte sie abgenommen und bei sieben Augen (9,2%) war sie gleichgeblieben. Bei zehn Augen fehlten hier die entsprechenden Daten.

Es zeigte sich, dass die subretinale Flüssigkeit bei ca. 2/3 der beobachteten Augen zu allen untersuchten Zeitpunkten im Vergleich zur Baseline abgenommen hat.

4.1.6 Responder und morphologische Veränderungen

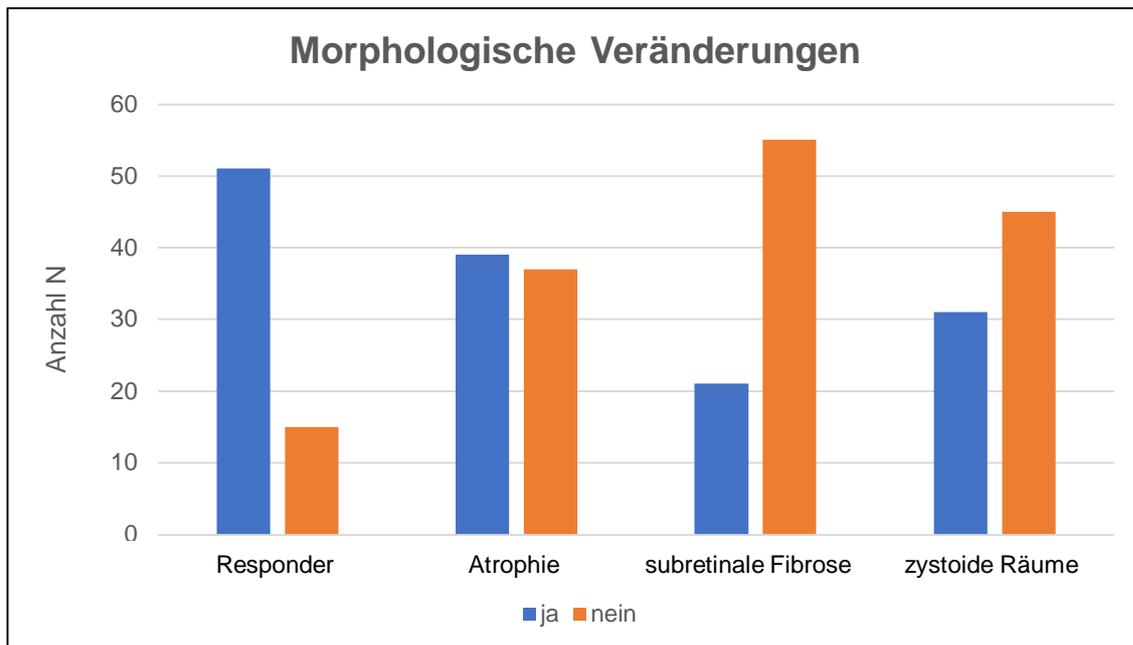


Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung der untersuchten morphologischen Veränderungen bezogen auf den gesamten Behandlungsverlauf

Die Tabelle zeigt in absoluten Zahlen, welche morphologischen Veränderungen im Untersuchungszeitraum bei den untersuchten Augen aufgetreten sind

Fünfzehn der untersuchten Augen (19,7%) zeigten im gesamten Verlauf kein einziges Mal einen trockenen Fundusbefund (Non-Responder), 51 Augen (67,1%) wiesen mindestens bei einem Untersuchungszeitpunkt im gesamten OCT-Volumenscan keine Flüssigkeitsansammlung auf (Responder), bei zehn Augen fehlten hier die entsprechenden Daten.

Von den Respondern wiesen 38 Augen (50%) in der Hälfte des Untersuchungszeitraumes oder in weniger der Zeit einen trockenen Befund auf, 13 Augen (17,1%) wiesen in mehr als der Hälfte der Zeit keine Flüssigkeitsansammlung auf, bei 25 Augen (32,9%) konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

39 Augen (51,3%) wiesen im Studienverlauf eine Atrophie im Bereich der Makula auf, wobei bei 18 Augen (23,7%) bereits zu Therapiebeginn eine Atrophie nachgewiesen werden konnte. Bei 37 Augen (48,7%) trat im gesamten Verlauf keine Atrophie auf.

21 Augen (27,6%) wiesen im Studienverlauf eine subretinale Fibrose auf, wobei bei einem Auge (1,3%) bereits vor Therapiebeginn eine subretinale Fibrose nachgewiesen werden konnte.³ Bei 55 Augen (72,4%) trat im gesamten Verlauf keine subretinale Fibrose auf.

31 Augen (40,8%) entwickelten im Studienverlauf intraretinale zystoide Räume. Bei 45 Augen (59,2%) traten im gesamten Verlauf keine intraretinale zystoide Räume auf.

4.2 Deskriptive Statistiken

4.2.1 Allgemeine Untersuchungsdaten

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Therapiebeginn lag bei 73,4 Jahren $\pm 7,8$ Jahre, der Median liegt bei 73,0 Jahren. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn lag im Mittel bei 2,9 Monaten $\pm 7,6$ Monate.

Der beobachtete Behandlungszeitraum lag im Durchschnitt bei 69,3 Monaten $\pm 30,6$ Monate, der Median liegt bei 69,5 Monaten. Die maximale Behandlungsdauer lag bei 134,0 und die minimale bei 4,0 Monaten.

Im Durchschnitt erhielt jedes Auge im Gesamtverlauf 30,2 Injektionen $\pm 21,6$, der Median lag bei 24,5 Injektionen. Die Mindestanzahl betrug zwei, die höchste 96,0 Injektionen.

4.2.2 Bestkorrigierter Visus

Tabelle 8: Absolute bestkorrigierte Visuswerte (BCVA) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	N
BCVA bei Therapiebeginn	0,37	$\pm 0,25$	0,0	1,3	73
BCVA nach erstem Zyklus	0,27	$\pm 0,20$	0,0	1,0	71
BCVA ein Jahr nach Therapiebeginn	0,31	$\pm 0,22$	0,0	1,3	63
BCVA zwei Jahre nach Therapiebeginn	0,32	$\pm 0,23$	0,0	1,0	59
BCVA bei letzter Untersuchung	0,46	$\pm 0,66$	0,0	1,5	64

Der BCVA lag beim zum Zeitpunkt des Therapieendes im Mittel um 0,3 $\pm 0,5$ logMAR höher als bei Baseline, was einer Verschlechterung des Sehschärfe im Krankheitsverlauf entspricht.

4.2.3 Pigmentepithelabhebungen

Tabelle 9: Absolute PED-Werte (in μm) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	N
PED bei Therapiebeginn (in μm)	198,76	$\pm 141,75$	34	613	67
PED nach erstem Zyklus (in μm)	179,74	$\pm 150,03$	53	817	62
PED ein Jahr nach Therapiebeginn (in μm)	182,93	$\pm 138,17$	52	868	61
PED zwei Jahre nach Therapiebeginn (in μm)	173,18	$\pm 122,62$	55	832	56
PED bei letzter Untersuchung (in μm)	194,87	$\pm 165,69$	55	1241	67

Die Pigmentepithelabhebung nahm am Ende des Beobachtungszeitraumes im Durchschnitt um $3,9\mu\text{m} \pm 150,6\mu\text{m}$ im Vergleich zur Baseline ab, der Median lag bei $-3,0\mu\text{m}$. Die höchste Zunahme betrug $702\mu\text{m}$, die höchste Abnahme $324\mu\text{m}$.

4.2.4 Responder

Tabelle 10: Dauer (in Monaten) bis zum ersten trockenen Befund und benötigte Anzahl an Injektionen bis zum ersten trockenen Befund bei Respondern

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	N
Wie lange hat es gedauert, bis der erste trockene Befund zu sehen ist (in Monaten)	15,33	± 19,19	0	83	51
Anzahl der Injektionen bis zum ersten trockenen Befund	9,61	± 12,63	1	70	51

Bis zum ersten trockenen Befund verging bei Respondern im Schnitt 15,3 Monate $\pm 19,2$ Monate, der Median lag bei 6,0 Monaten. Der längste Zeitraum bis zum ersten trockenen Befund nach Baseline beträgt 83,0 Monate, der früheste trockene Befund wurde bei der ersten Kontrolluntersuchung nach Therapiebeginn festgestellt.

Im Mittel waren die untersuchten Augen 23,0 Monate $\pm 21,2$ lang trocken. Der längste trockene Befund betrug 76,3 Monate, der kürzeste 0,9 Monate.

Bis zum ersten trockenen Befund wurden im Schnitt 9,6 Anti-VEGF-Injektionen $\pm 12,6$ verabreicht, der Median lag bei 3,0 Injektionen. Die höchste Anzahl an Injektionen bis zum ersten trockenen Befund betrug 70,0 Injektionen, die geringste Anzahl lag bei lediglich einer Injektion.

4.2.5 Atrophie der Photorezeptorschicht

Tabelle 11: Dauer (in Monaten) und verabreichte Anzahl an Injektionen bis zum ersten zum ersten Auftreten eine Netzhautatrophie

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	N
Dauer bis zum ersten Auftreten einer Netzhautatrophie (in Monaten)	33,13	± 38,26	-37	114	30
Anzahl der Injektionen bis zum ersten Atrophiebefund	23,24	± 16,10	3	57	21

Erste Anzeichen einer Netzhautatrophie entwickelten sich im Schnitt nach 33,1 Monaten $\pm 38,3$ Monate, der Median lag bei 25,0 Monaten. Der längste Zeitraum bis zur ersten nachgewiesenen Atrophie nach Baseline betrug 114,0 Monate, die früheste Atrophie konnte nach 37,0 Monate nachgewiesen werden.⁸

Bis zum ersten atrophischen Befund wurden im Schnitt 23,2 Anti-VEGF-Injektionen $\pm 16,1$ verabreicht, der Median lag bei 18,0 Injektionen. Die höchste Anzahl an Injektionen bis zum ersten atrophischen Befund betrug 57,0 Injektionen, die geringste Anzahl drei Injektionen.

4.2.6 Subretinale Fibrose

Tabelle 12: Dauer (in Monaten) und verabreichte Anzahl an Injektionen bis zum ersten zum ersten Auftreten einer subretinalen Fibrose

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	N
Dauer bis zum ersten Auftreten einer subretinalen Fibrose (in Monaten)	56,29	± 33,35	-1	134	21
Anzahl der Injektionen bis zum ersten Auftreten einer subretinalen Fibrose	24,65	± 14,07	3	49	20

Erste Anzeichen einer subretinalen Fibrose zeigten sich im Schnitt nach 56,3 Monaten \pm 33,4 Monate, der Median lag bei 60,0 Monaten. Der längste Zeitraum bis zur ersten nachgewiesenen subretinalen Fibrose nach Therapiebeginn betrug 134,0 Monate, das früheste aufgetretene fibrotische Areal war bereits ein Monat vor dem ersten Therapiezyklus vorhanden.

Bis zum ersten Auftreten einer subretinalen Fibrose wurden im Schnitt 24,7 Anti-VEGF-Injektionen \pm 14,1 verabreicht, der Median lag bei 27,5 Injektionen. Die höchste Anzahl an Injektionen bis zum ersten fibrotischen Befund betrug 49,0 Injektionen, die geringste Anzahl drei Injektionen.

4.2.7 Intraretinale zystoide Räume

Tabelle 13: Dauer (in Monaten) und verabreichte Anzahl an Injektionen bis zum ersten Auftreten von intraretinalen zystoiden Räumen

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	N
Dauer bis zum ersten Auftreten von intraretinalen zystoiden Räumen (in Monaten)	39,58	± 27,83	1	94	31
Anzahl der Injektionen bis zum ersten Auftreten von intraretinalen zystoiden Räumen	14,87	± 11,64	1	46	31

Intraretinale zystoide Räume entwickelten sich im Schnitt nach 39,6 Monaten $\pm 27,8$ Monate, der Median lag bei 33,0 Monaten. Der längste Zeitraum bis zu den ersten nachgewiesenen intraretinalen zystoiden Räumen nach Baseline betrug 94,0 Monate, die frühesten aufgetretenen zystoiden Räume konnten einen Monat nach Baseline nachgewiesen werden.

Bis zum ersten Auftreten intraretinaler zystoide Räume wurden im Schnitt 14,9 Anti-VEGF-Injektionen $\pm 11,6$ verabreicht, der Median lag bei 10,0 Injektionen. Die höchste Anzahl an Injektionen bis zum ersten zystoiden Befund betrug 46,0 Injektionen, die geringste Anzahl beträgt eine Injektion.

4.3 Statistische Zusammenhänge

4.3.1 Subretinale Flüssigkeit

Tablelle 14: Zusammenhang zwischen der Veränderung der subretinalen Flüssigkeit und morphologischen sowie funktionellen Veränderungen unter Anti-VEGF-Therapie

Veränderung der subretinalen Flüssigkeit				
	Erster Zyklus	1 Jahr	2 Jahre	Beobachtungsende
	p-Wert (N)	p-Wert (N)	p-Wert (N)	p-Wert (N)
BCVA nach erstem Zyklus*	0,76 (62)	0,35 (60)	0,87 (55)	0,88 (65)
BCVA nach einem Jahr*	0,83 (57)	0,93 (58)	0,47 (53)	0,80 (59)
BCVA nach zwei Jahren*	0,89 (50)	0,56 (51)	0,87 (52)	0,86 (52)
BCVA bei Beobachtungsende*	0,93 (55)	0,62 (52)	0,79 (47)	0,39 (57)
PED nach erstem Zyklus*	0,96 (61)	0,43 (59)	0,92 (53)	0,72 (61)
PED nach einem Jahr*	0,60 (58)	0,31 (60)	0,61 (54)	0,50 (61)
PED nach zwei Jahren*	0,44 (52)	0,09 (54)	0,42 (55)	0,31 (55)
PED bei Beobachtungsende*	0,49 (62)	0,96 (61)	0,51 (56)	0,12 (66)
Beobachtungszeitraum in Monaten*	0,90 (62)	0,77 (61)	0,36 (56)	0,22 (66)
Injektionen pro Jahr*	0,72 (62)	0,88 (61)	0,04 (56)	0,50 (66)
Responder**	0,27 (62)	0,08 (61)	0,36 (56)	0,002 (66)
Atrophie**	0,49 (62)	0,52 (61)	0,52 (56)	0,54 (66)
subretinale Fibrose**	0,83 (62)	0,49 (61)	0,46 (56)	0,37 (66)
zystoide Räume**	0,82 (62)	0,76 (61)	0,84 (56)	0,29 (66)

*Kruskal-Wallis-Test (Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test))
 **Chi-Quadrat nach Pearson (Asymptotische Signifikanz (zweiseitig))

Die Auswertung der Daten zur subretinalen Flüssigkeit zeigt, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der subretinalen Flüssigkeit (mehr / weniger / gleich) und dem funktionellen sowie morphologischen Outcome der untersuchten Augen gibt.

4.3.2 PED

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen der Höhe der PED und morphologischen sowie funktionellen Veränderungen unter Anti-VEGF-Therapie

PED	Erster Zyklus	1 Jahr	2 Jahre	Beobachtungsende
	p-Wert (N)	p-Wert (N)	p-Wert (N)	p-Wert (N)
BCVA nach erstem Zyklus*	0,08 (62)	0,47 (60)	0,02 (55)	0,006 (66)
BCVA nach einem Jahr*	0,26 (58)	0,12 (58)	0,15 (53)	0,02 (60)
BCVA nach zwei Jahren*	0,15 (51)	0,06 (51)	0,13 (52)	0,007 (53)
BCVA bei Beobachtungsende*	0,13 (55)	0,10 (52)	0,48 (47)	0,02 (58)
Injektionen pro Jahr*	0,07 (62)	0,08 (61)	0,55 (56)	0,11 (67)
Responder**	0,51 (61)	0,49 (60)	0,19 (55)	0,78 (66)
Atrophie**	0,37 (62)	0,22 (61)	0,04 (56)	0,81 (67)
subretinale Fibrose**	0,15 (62)	0,71 (61)	0,27 (56)	0,21 (67)
zystoide Räume**	0,01 (62)	0,003 (61)	0,04 (56)	0,003 (67)

*Signifikanz bivariat (2-seitig)
 **Mann-Whitney-U-Test (Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test))

Die Auswertung der Daten zur PED zeigen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der PED sowie der Entstehung von zystoiden Räumen zu allen Beobachtungszeiträumen.

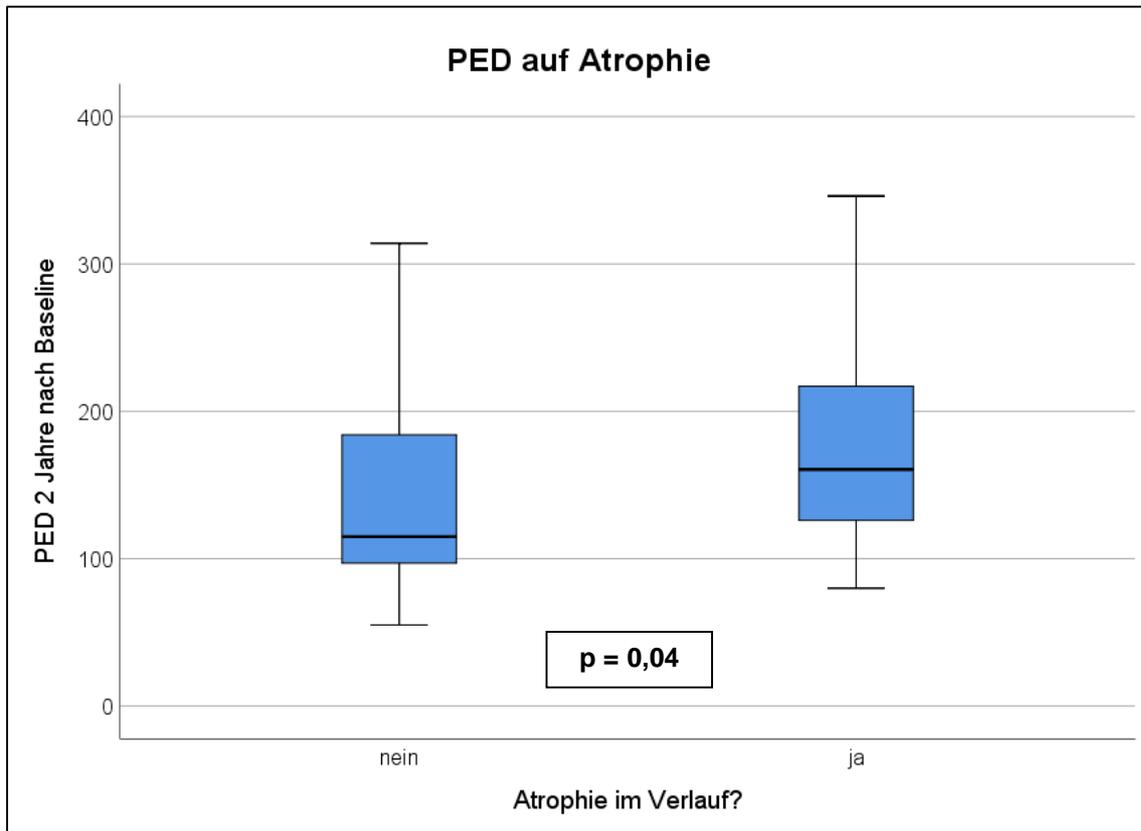


Abbildung 38: Durchschnittliche Höhe der PED in μm zwei Jahre nach Baseline und die Entwicklung einer Atrophie

Die Abbildung zeigt, dass die Höhe der PED zwei Jahre nach Baseline bei den Patienten, die im Verlauf eine Atrophie entwickeln, größer ist als bei den Patienten, die keine Atrophie entwickeln. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

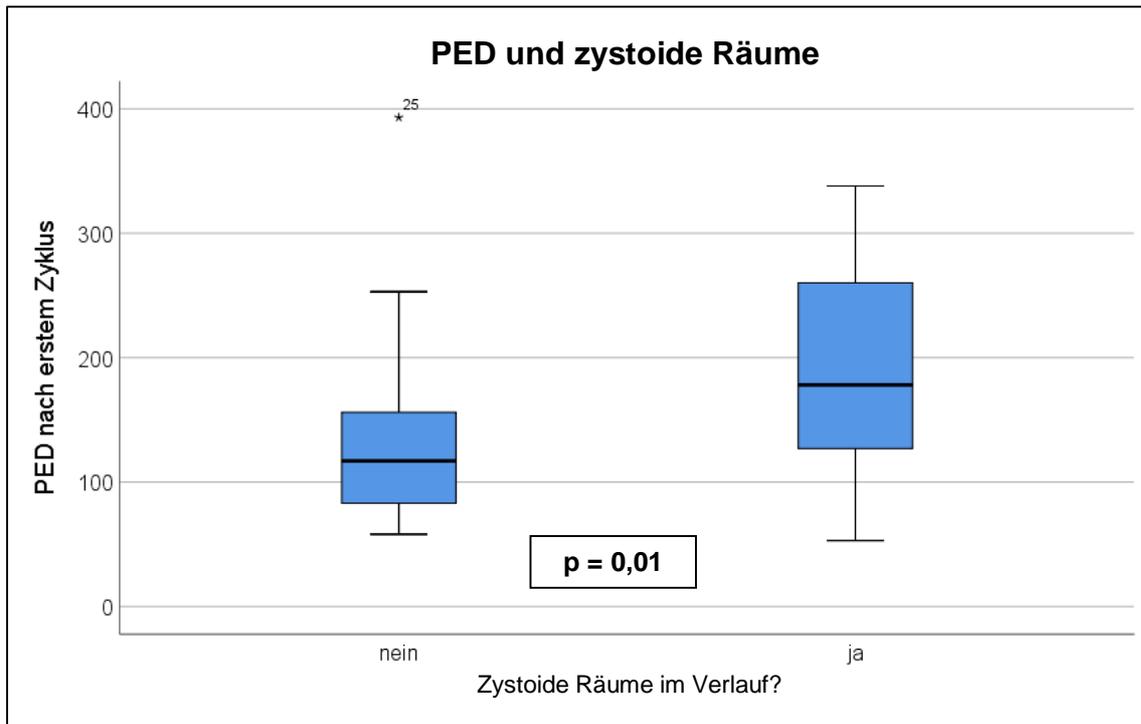


Abbildung 39: Durchschnittliche Höhe der PED in μm nach erstem Therapiezyklus und die Entwicklung von zystoiden Räumen. Kontingenzkoeffizient 0,71

Die Abbildung zeigt, dass die Höhe der PED nach dem ersten Therapiezyklus bei den Patienten, die im Verlauf zystoide Räume entwickeln, größer ist als bei den Patienten, die keine zystoide Räume entwickeln. Der Kontingenzkoeffizient für die Korrelation beträgt 0,71. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

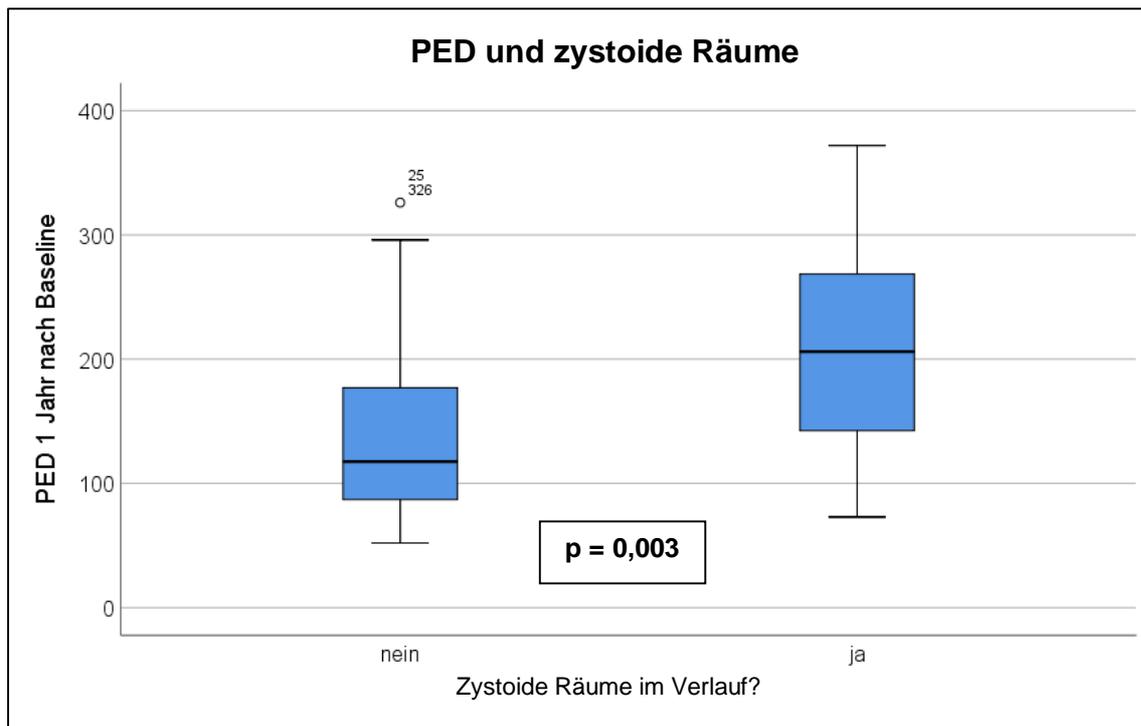


Abbildung 40: Durchschnittliche Höhe der PED in μm **nach einem Jahr** und die Entwicklung von zystoiden Räumen. **Kontingenzkoeffizient 0,70**

Die Abbildung zeigt, dass die Höhe der PED nach einem Jahr bei den Patienten, die im Verlauf zystoide Räume entwickeln, größer ist als bei den Patienten, die keine zystoide Räume entwickeln. Der Kontingenzkoeffizient für die Korrelation beträgt 0,70. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

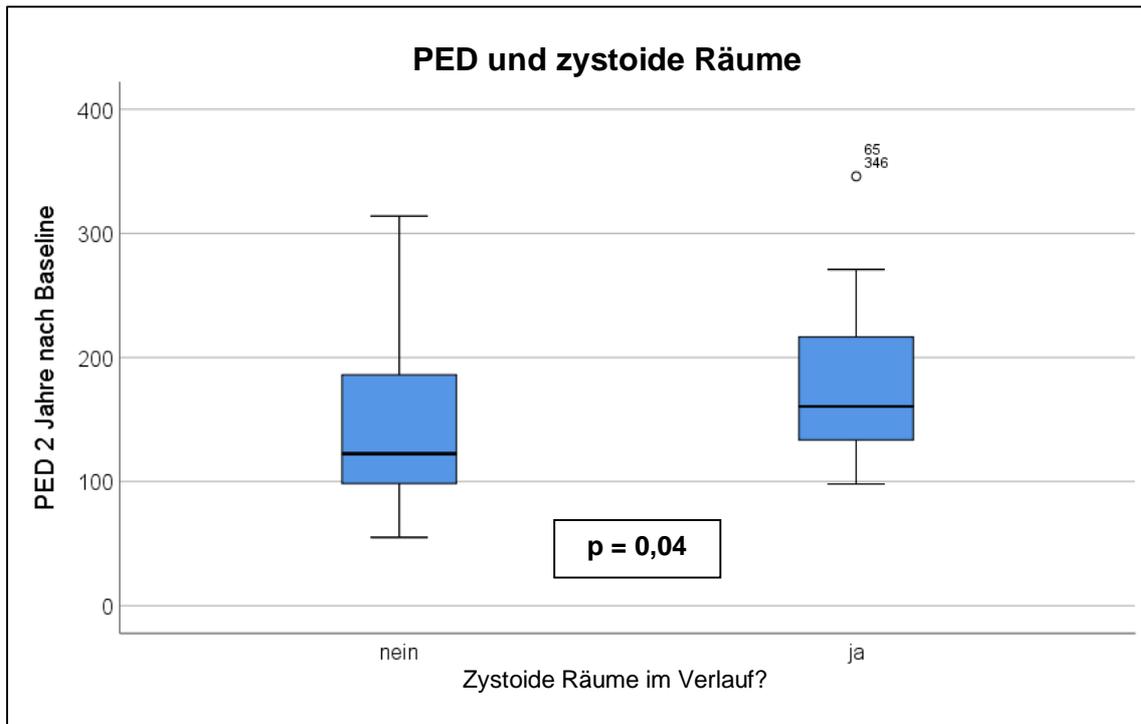


Abbildung 41: Durchschnittliche Höhe der PED in μm **nach zwei Jahren** und die Entwicklung von zystoiden Räumen. **Kontingenzkoeffizient 0,71**

Die Abbildung zeigt, dass die Höhe der PED nach zwei Jahren bei den Patienten, die im Verlauf zystoide Räume entwickeln, größer ist als bei den Patienten, die keine zystoide Räume entwickeln. Der Kontingenzkoeffizient für die Korrelation beträgt 0,71. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

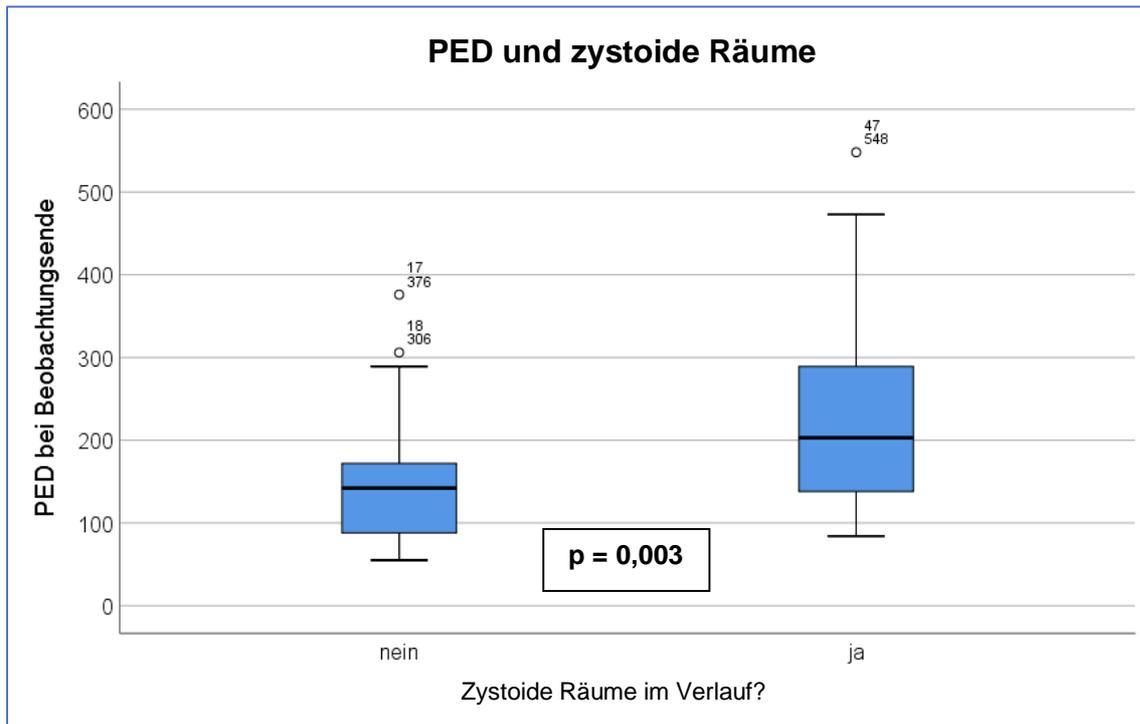


Abbildung 42: Durchschnittliche Höhe der PED in μm bei der letzten Untersuchung und die Entwicklung von zystoiden Räumen. Kontingenzkoeffizient 0,69

Die Abbildung zeigt, dass die Höhe der PED bei Studienende bei den Patienten, die im Verlauf zystoide Räume entwickeln, größer ist als bei den Patienten, die keine zystoide Räume entwickeln. Der Kontingenzkoeffizient für die Korrelation beträgt 0,687. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

4.3.3 Zystoide Räume

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen der Entwicklung von zystoiden Räumen und funktionellen Veränderungen unter Anti-VEGF-Therapie

zystoide Räume	
	p-Wert (N)
BCVA nach erstem Zyklus*	0,26 (71)
BCVA nach einem Jahr*	0,17 (63)
BCVA nach zwei Jahren*	0,02 (59)
BCVA bei Beobachtungsende*	<0,001 (64)
Beobachtungszeitraum in Monaten*	0,001 (76)
Injektionen pro Jahr*	0,19 (76)

*Mann-Whitney-U-Test (Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test))

Die Auswertung der Daten zur Entstehung zystoider Räume zeigt, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung von zystoiden Räumen und dem bestkorrigierten Visus zwei Jahre nach Baseline sowie bei Beobachtungsende gibt.

Es zeigt sich außerdem ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Behandlungsdauer und der Entwicklung von zystoiden Räumen.

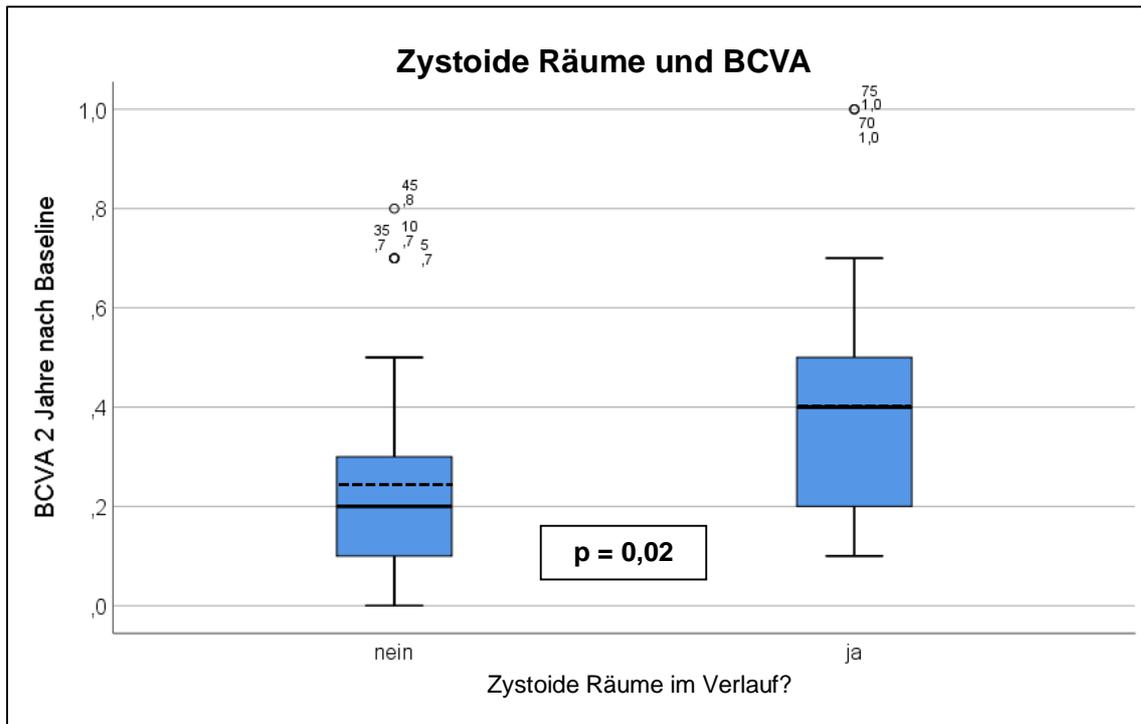


Abbildung 43: Bester korrigierter Visus nach zwei Jahren und Entwicklung zystoider Räume

Die Abbildung zeigt, dass der LogMAR-Visus zwei Jahre nach Baseline bei Patientinnen und Patienten, die zystoide Räume entwickeln, höher ist (0,40) als bei Patienten, die keine zystoiden Räume entwickeln (0,26). Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

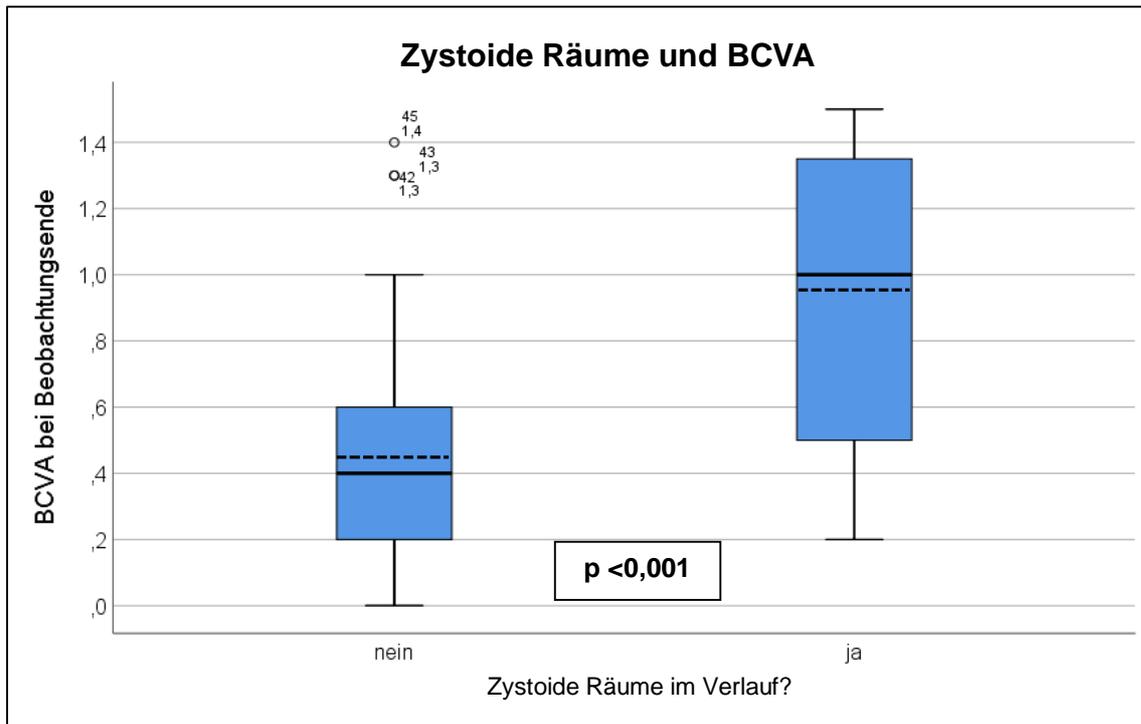


Abbildung 44: *Bestkorrigierter Visus bei letzter Untersuchung und Entwicklung zystoider Räume*

Die Abbildung zeigt, dass der LogMAR-Visus bei Beobachtungsende bei Patientinnen und Patienten, die zystoide Räume entwickeln, höher ist (0,93) als bei denen, die keine zystoiden Räume entwickeln (0,45). Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

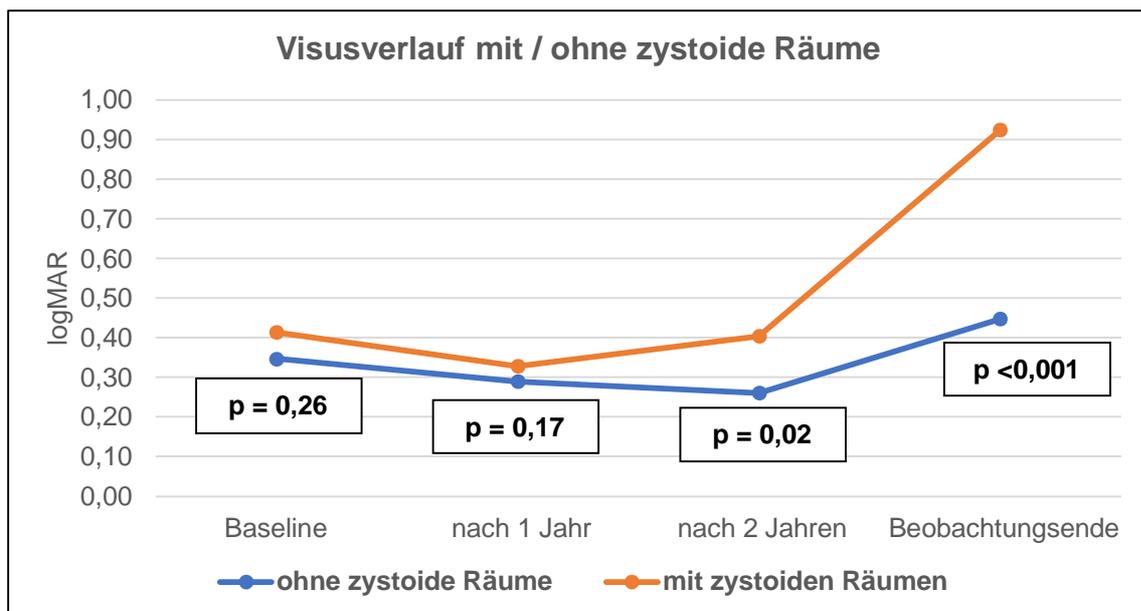


Abbildung 45: *Visusverlauf von Augen mit und ohne Entstehung zystoider Räume bei Baseline, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und bei Beobachtungsende*

4.3.4 Responder

Tabelle 17: Beobachtungsdauer in Monaten und Ansprechverhalten auf Anti-VEGF-Therapie

Responder	p-Wert (N)
BCVA nach erstem Zyklus*	0,57 (65)
BCVA nach einem Jahr*	0,22 (59)
BCVA nach zwei Jahren*	0,21 (52)
BCVA bei Beobachtungsende*	0,53 (57)
Beobachtungszeitraum in Monaten*	<0,001 (66)
Gesamtanzahl an Injektionen*	0,99 (66)
Atrophie**	0,05 (66)
subretinale Fibrose**	0,01 (66)
zystoide Räume**	0,13 (66)
*Mann-Whitney-U-Test (Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test))	
**Chi-Quadrat nach Pearson (Asymptotische Signifikanz (zweiseitig))	

Die Auswertung der Daten von Respondern zeigt, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Dauer der Behandlung und dem Vorliegen eines trockenen Netzhautbefundes im Behandlungsverlauf gibt.

Es zeigt sich außerdem ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Respondern und der Entwicklung einer subretinalen Fibrose.

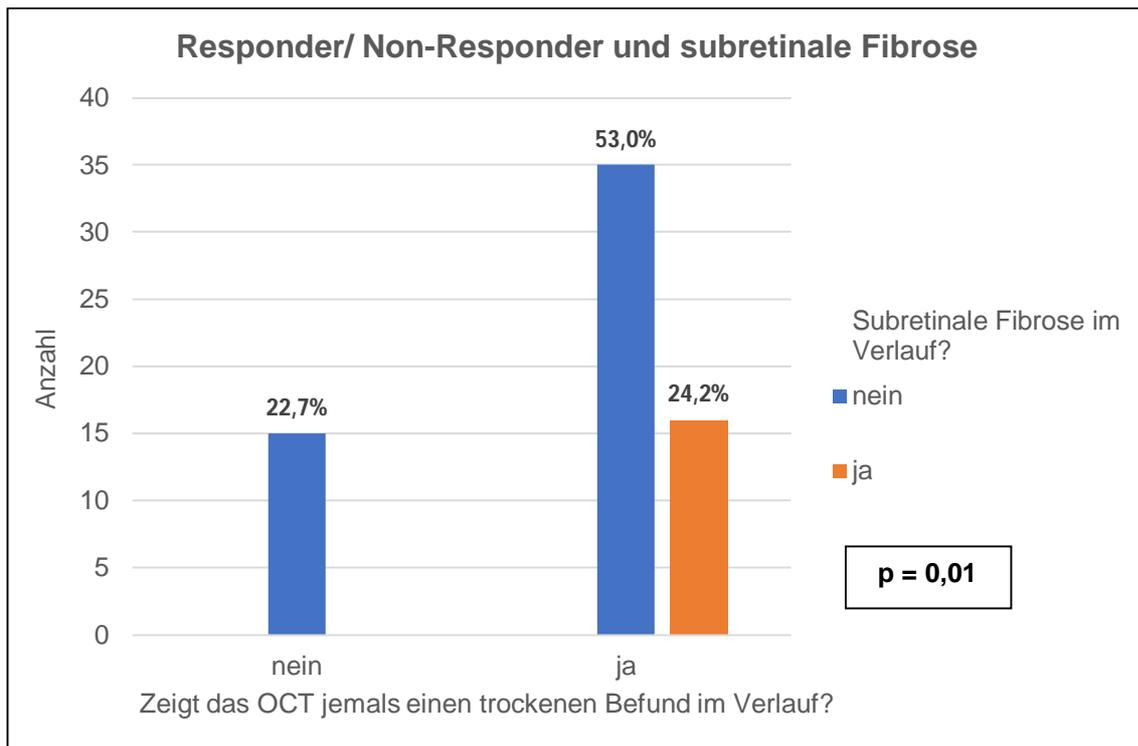


Abbildung 46: Anzahl an Respondern bzw. Non-Respondern und Entwicklung einer subretinalen Fibrose

Die Abbildung zeigt, dass unter Respondern 24,2 % der Patienten eine subretinale Fibrose entwickeln. Unter Non-Respondern hat kein Patient im Verlauf eine subretinale Fibrose entwickelt. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

4.3.5 Atrophie

Table 18: Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Atrophie und morphologischen sowie funktionellen Veränderungen unter Anti-VEGF-Therapie

Atrophie		p-Wert (N)
BCVA nach erstem Zyklus*		0,14 (71)
BCVA nach einem Jahr*		0,09 (63)
BCVA nach zwei Jahren*		0,15 (59)
BCVA bei Beobachtungsende*		0,03 (64)
Beobachtungszeitraum in Monaten*		0,04 (76)
Injektionen pro Jahr*		0,16 (76)
subretinale Fibrose**		0,007 (76)
zystoide Räume**		0,001 (76)
*Mann-Whitney-U-Test (Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test))		
**Chi-Quadrat nach Pearson (Asymptotische Signifikanz (zweiseitig))		

Die Auswertung der Daten zur Entstehung einer Atrophie zeigt, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Atrophie und dem bestkorrigierten Visus bei Beobachtungsende sowie der Behandlungsdauer gibt.

Es zeigt sich außerdem ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Atrophie und der Entwicklung einer subretinalen Fibrose bzw. von zystoide Räume.

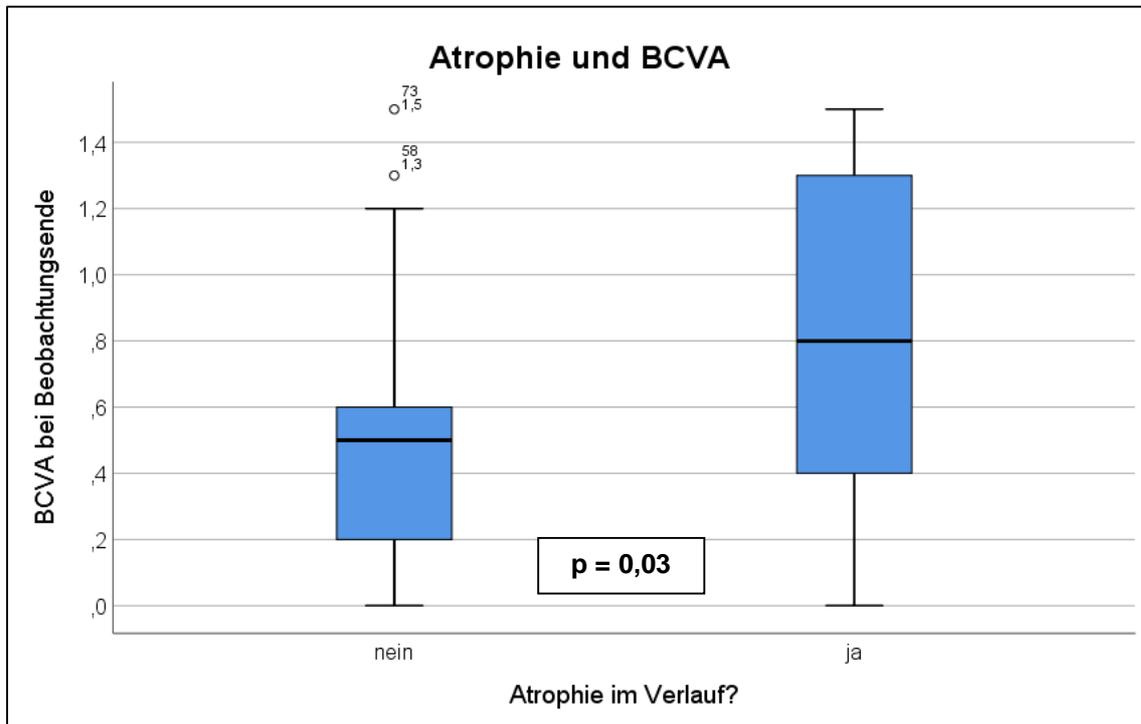


Abbildung 47: *Beste korrigierte Visus bei der letzten Untersuchung und Entwicklung einer Atrophie*

Die Abbildung zeigt, dass der LogMAR-Visus bei Patienten, die eine Atrophie entwickeln, höher ist als bei Patienten, die keine Atrophie entwickeln. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

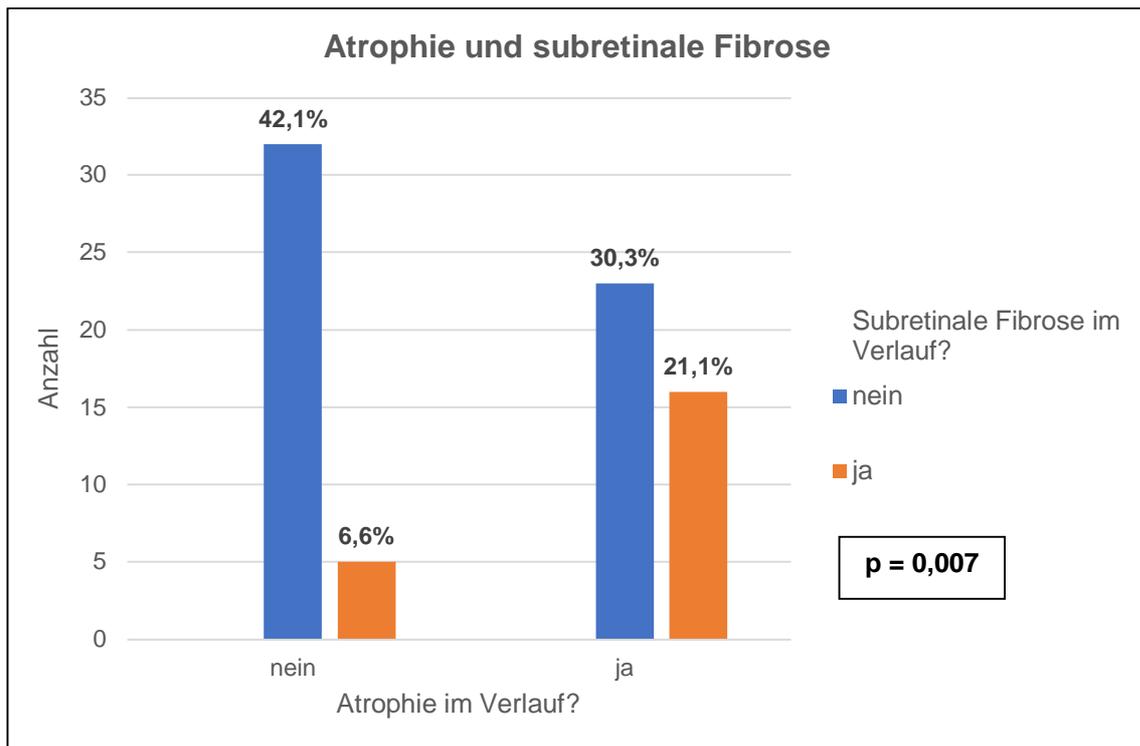


Abbildung 48: Anzahl an Patienten mit einer Atrophie und einer subretinalen Fibrose im Behandlungsverlauf

Die Abbildung zeigt, dass mehr Patienten eine subretinale Fibrose entwickeln, wenn sie eine atrophische Netzhaut haben als Patienten, bei denen keine Atrophie nachweisbar ist. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

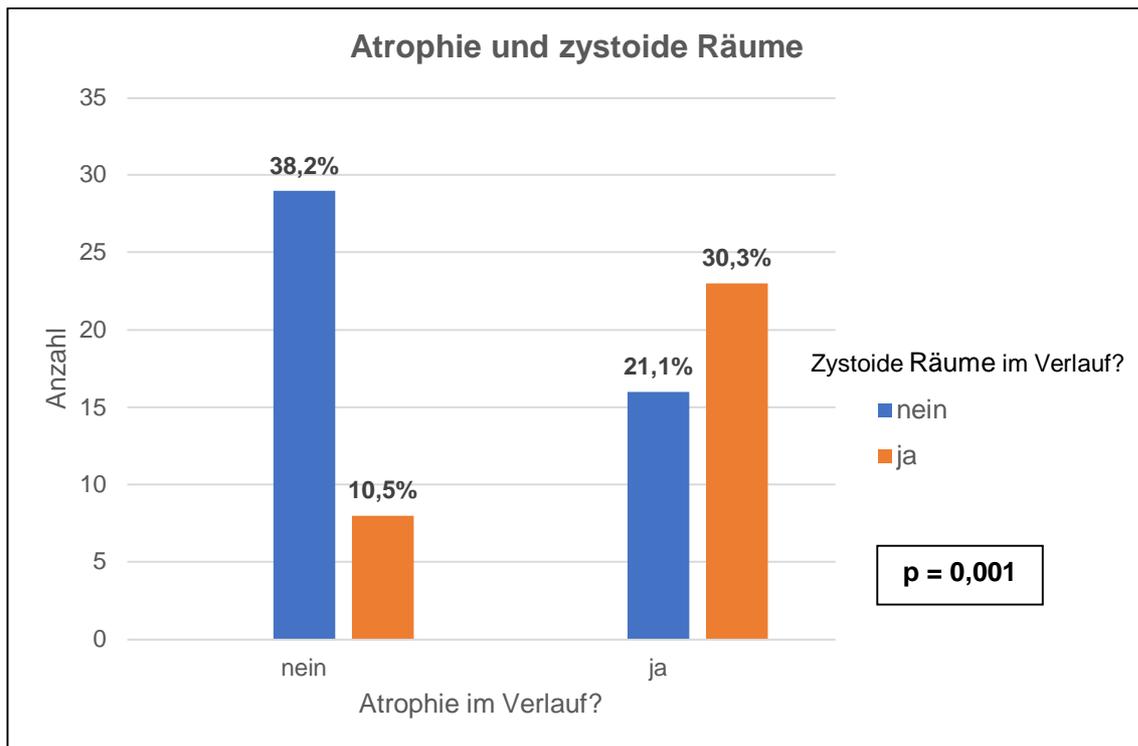


Abbildung 49: Anzahl an Patienten mit einer Atrophie und zystoiden Räumen im Behandlungsverlauf

Die Abbildung zeigt, dass Patienten mit einer Netzhautatrophie eher zystoide Räume entwickeln als Patienten, bei denen die Netzhaut nicht atrophisch ist. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

4.3.6 Subretinale Fibrose

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer subretinalen Fibrose und morphologischen sowie funktionellen Veränderungen unter Anti-VEGF-Therapie

Subretinale Fibrose	p-Wert (N)
BCVA nach erstem Zyklus*	0,54 (71)
BCVA nach einem Jahr*	0,64 (63)
BCVA nach zwei Jahren*	0,09 (59)
BCVA bei Beobachtungsende*	<0,001 (64)
Beobachtungszeitraum in Monaten*	0,002 (64)
Injektionen pro Jahr*	0,45 (76)
zystoide Räume**	0,001 (76)
*Mann-Whitney-U-Test (Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test))	
**Chi-Quadrat nach Pearson (Asymptotische Signifikanz (zweiseitig))	

Die Auswertung der Daten zur Entstehung einer subretinalen Fibrose zeigt, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer subretinalen Fibrose und dem bestkorrigierten Visus bei Beobachtungsende sowie der Behandlungsdauer gibt.

Es zeigt sich außerdem ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer subretinalen Fibrose und der Entwicklung von zystoiden Räumen.

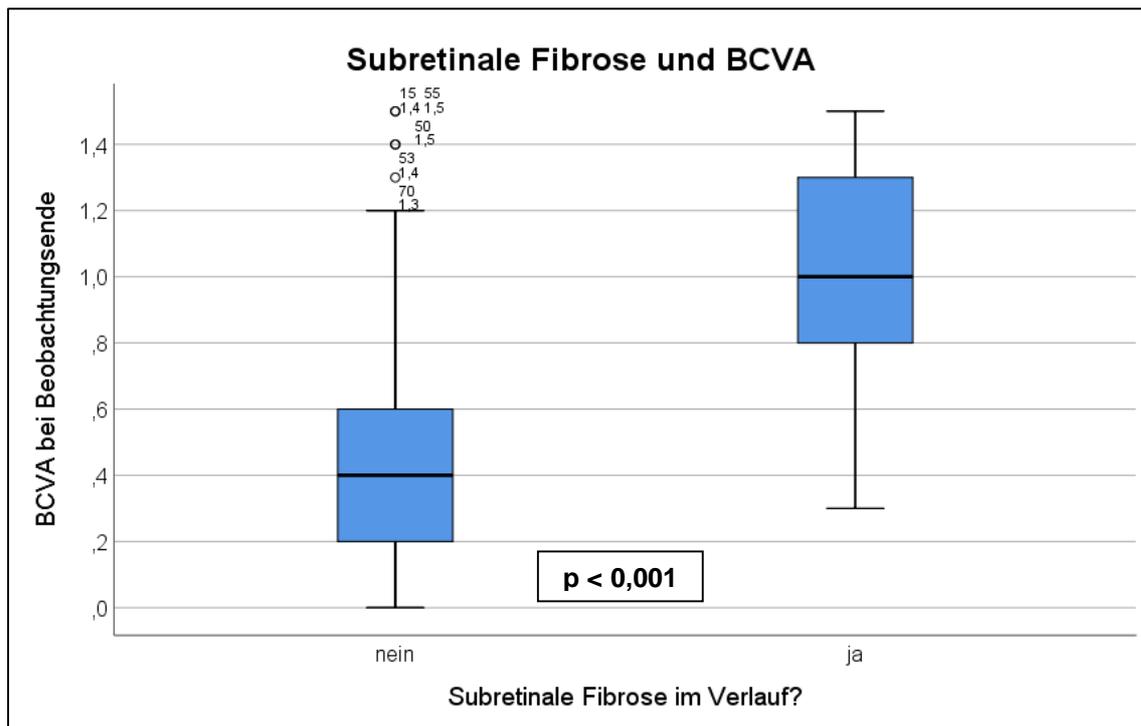


Abbildung 50: Bester korrigierter Visus bei letzter Untersuchung und Entwicklung einer subretinalen Fibrose

Die Abbildung zeigt, dass der LogMAR-Visus bei Patienten, die eine subretinale Fibrose entwickeln, höher ist als bei Patienten ohne Fibrose. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

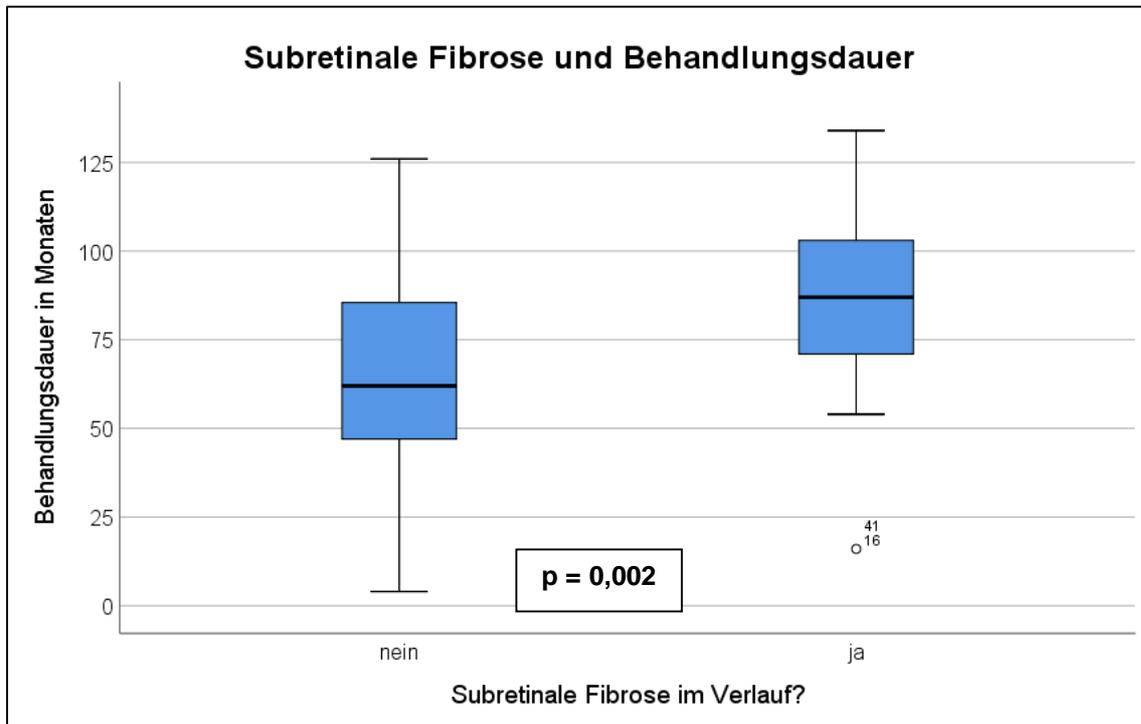


Abbildung 51: Behandlungsdauer in Monaten und Entwicklung einer subretinalen Fibrose

Die Abbildung zeigt, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer das Risiko steigt, eine subretinale Fibrose zu entwickeln. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

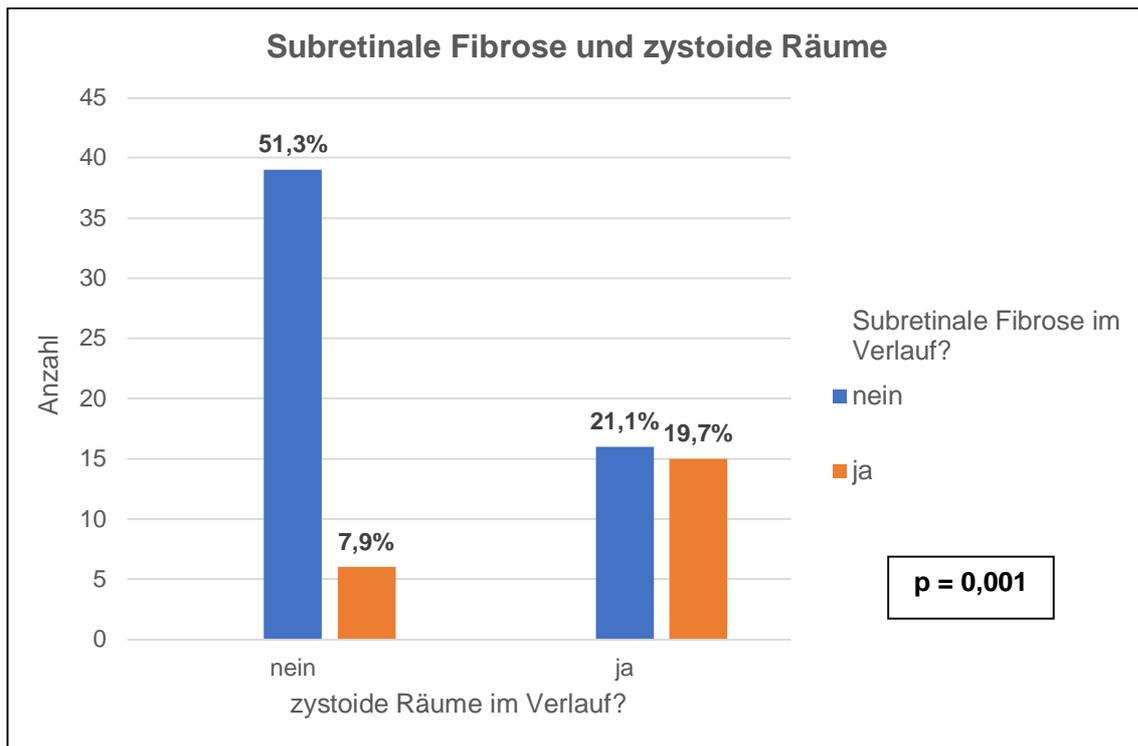


Abbildung 52: Anzahl an Patienten mit einer subretinalen Fibrose und zystoide Räume im Behandlungsverlauf

Die Abbildung zeigt, dass Patienten, die zystoide Räume entwickeln, ein höheres Risiko haben, eine subretinalen Fibrose zu entwickeln als Patienten, die keine zystoiden Räume bekommen. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat die morphologischen und funktionellen Auswirkungen einer Anti-VEGF-Therapie auf Augen mit einer neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration untersucht, die alle gemeinsam hatten, dass zu Therapiebeginn als Aktivitätszeichen eine rein subretinale Flüssigkeitsansammlung ohne intraretinale zystoide Räume vorlag. Die untersuchten Wirkstoffe Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept sind seit Mitte der 2000er Jahre in der Behandlung der neovaskulären AMD im Einsatz und die Wirksamkeit sowie die Anwendungssicherheit konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden ⁶⁰⁻⁶².

Da die ersten Daten aus dem Jahr 2007 stammen und zu diesem Zeitpunkt einzig Ranibizumab die Zulassung zur Behandlung der neovaskulären CNV hatte, erhielten 81,3% der Augen Ranibizumab als Erstlinientherapie. Es zeigte sich keine statistisch nachweisbaren Unterschiede zwischen den verschiedenen Erstlinientherapien, eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Wirkstoffen ist aufgrund der geringen Fallzahlen von Bevacizumab und Aflibercept als Erstlinientherapie wegen der zu geringen statistischen Power jedoch nicht aussagekräftig.

Eine Oregis-Studie von Zimmermann et. al., die im März 2024 in „Die Ophthalmologie“ veröffentlicht wurde, zeigt die Wirkstoffverteilung intravitrealer Injektionen von insgesamt 8474 Patientinnen und Patienten aus sieben ophthalmologischen Versorgungszentren in Deutschland aus den Jahren 2015 – 2021. Das Durchschnittsalter lag bei 73,16 Jahren, 47,6% waren weiblich, 52,4% männlich ⁶³. Die Ergebnisse haben somit eine hohe Vergleichbarkeit zu denen der hier vorliegenden Arbeit, bei der das Durchschnittsalter der Patienten bei 73,4 Jahren lag, hier waren 48,7% der Patienten männlich und 51,3% weiblich. Es zeigt sich, dass Aflibercept (2021: 32,9%), Bevacizumab (2021: 45,8%) und Ranibizumab (2021: 18,2%) nach wie vor die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe sind und weiterhin einen sehr hohen Stellenwert in der Behandlung der neovaskulären AMD einnehmen ⁶³.

5.1 Betrachtung der Einzelergebnisse

5.1.1 Subretinale Flüssigkeit

In dieser Arbeit zeigte die Veränderung der subretinalen Flüssigkeit zu keinem der untersuchten Zeitpunkte einen signifikanten Einfluss auf die Sehschärfe, die PED, die Entstehung einer Atrophie, die Entstehung einer subretinalen Fibrose oder auf die Entstehung zystoiden Räume. Weder die Zunahme noch die Abnahme der subretinalen Flüssigkeit hatte zu irgendeinem Zeitpunkt Auswirkungen auf das funktionelle oder morphologische Outcome der untersuchten Augen.

Die DOG bezieht sich in ihrer Leitlinie u.a. auf die FLUID Studie, eine multizentrische randomisierte Studie von Guymer et. al. vom Mai 2019, bei der in einem Zeitraum von 24 Monaten bei der Behandlung der neovaskulären CNV mit Ranibizumab unter dem Treat and Extend Schema subretinale Flüssigkeit bis zu einer Höhe von 200µm toleriert wurde, ohne dass die Sehschärfe signifikant beeinträchtigt wurde. Dies führte dazu, dass die Patientinnen und Patienten insgesamt weniger Injektionen erhielten als die der Kontrollgruppe, bei der eine strikte Trockenheit angestrebt wurde, ohne Auswirkungen auf deren visuelles Outcome ⁶⁴.

Jang et. al. hat in einer retrospektiven Studie von 2014 in der Schweiz die Auswirkungen von refraktärer subretinaler Flüssigkeit auf die Sehschärfe in einem Zeitraum von 36 Monaten untersucht und kam zu dem Ergebnis, dass Augen, bei denen subretinale Flüssigkeit vorhanden war, ähnliche oder leicht bessere Ergebnisse in der Sehschärfe erzielten als Augen ohne subretinale Flüssigkeit und äußerten den Verdacht, dass subretinale Flüssigkeit ggf. eine Schutzfunktion gegenüber einer Narbenbildung oder einer Atrophie haben könnte ⁶⁵.

Ein Artikel von Sharma et.al., im Februar 2021 in der Fachzeitschrift ‚Retina‘ veröffentlicht, setzt sich mit der Entstehung von Flüssigkeit bei altersbedingten Makuladegeneration auseinander. Es wird beschrieben, dass Neovaskularisationen aufgrund exsudativer Mechanismen Flüssigkeitsansammlungen verursachen, die auf eine gestörte Blut-Augen-Schranke und damit verbundene Leckagen zurückzuführen sind. Im Gegensatz dazu könne nicht-neovaskuläre Flüssigkeit durch transsudative Prozesse oder eine beeinträchtigte Flüssigkeitsresorption, wie sie beispielsweise beim Verlust von Müllerzellen oder einer Funktionsstörung der RPE-Pumpe auftreten können, entstehen. Die Autoren schließen darauf, dass der Nachweis von Flüssigkeit nicht immer ein Aktivitätszeichen einer neovaskulären CNV bedeuten müsse.

Lally et. al. haben in einer Post Hoc Analyse der HARBOR Studie vom November 2022 den Zusammenhang von der Auflösung subretinaler Flüssigkeit und dem BCVA bei Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD untersucht und fanden heraus, dass die Sehschärfe kurzfristig anstieg, wenn die subretinale Flüssigkeit verschwunden ist. Einige Patientinnen und Patienten (32/349) wiesen trotz fehlender aufgelöster Flüssigkeit eine Verschlechterung der Sehschärfe auf. Diese Probanden hatten ein höheres Risiko, eine Atrophie zu entwickeln als diejenigen, bei denen der Visus initial bei trockener Netzhaut anstieg und hatten ein schlechteres visuelles Ergebnis nach 24 Monaten.

In einer weiteren Post Hoc Analyse der HARBOR Studie von Holekamp et. al. von Januar 2022 zeigte sich, dass das Vorhandensein von subretinaler Flüssigkeit mit einer besseren Sehschärfe nach 12 und 24 Monaten assoziiert war im Vergleich zu fehlender SRF. Gegensätzlich verhielt es sich mit intraretinalen zystoiden Räumen, bei denen die Persistenz eine schlechtere Sehschärfe bedeutete als deren Verdrängung ⁶⁶

Dies deckt sich teilweise mit den Daten unserer Arbeit, bei der die Persistenz von subretinaler Flüssigkeit zwar zu keiner Verbesserung der Sehschärfe geführt hat, jedoch auch keine Verschlechterung bedeutete und erst das Auftreten von intraretinalen zystoiden Räumen in einer signifikanten Verschlechterung der Sehschärfe resultierte.

5.1.2 PED

Die Höhe der PED korrelierte in unserer Arbeit mit der Entstehung von zystoiden Räumen. Je höher die PED war, desto höher das Risiko, zystoide Räume zu entwickeln. Da die Daten hierzu jedoch inkongruent waren und sich nicht zu jedem Zeitpunkt der Datenerhebung reproduzieren ließen, könnte es sich hier um ein statistisches Zufallsprodukt handeln.

5.1.3 Zystoide Räume, Atrophie und subretinale Fibrose

Die Entwicklung zystoider Räume zeigte in dieser Arbeit einen signifikanten Zusammenhang mit der Sehschärfe der Patientinnen und Patienten als auch mit der Entstehung von Netzhautatrophien und subretinaler Fibrose. Zwei Jahre nach Therapiebeginn hatten Patientinnen und Patienten mit zystoiden Räumen im Mittel eine um 1-2 Visusstufen schlechtere Sehschärfe als diejenigen, die keine zystoiden Räume entwickelten. Zum Beobachtungsende dieser Arbeit, also nach im Mittel fast 6 Jahren, war der Unterschied beim Visusabfall zwischen beiden Gruppen noch deutlich größer.

Neben dem funktionellen Einfluss zeigten sich weitere morphologische Veränderungen im Zusammenhang mit der Entstehung von zystoiden Räumen. Patienten mit zystoiden Räumen entwickelten deutlich häufiger eine Netzhautatrophie sowie eine subretinale Fibrose. Eine Netzhautatrophie entstand im Mittel nach 2 ½ Jahren, zystoide Räume nach mehr als drei Jahren und eine subretinale Fibrose nach 4 ½ Jahren. Zystoide Räume, Netzhautatrophie und subretinale Fibrose scheinen sich, im Gegensatz zu der subretinalen Flüssigkeit, gegenseitig zu beeinflussen. Aufgrund der großen Standardabweichungen der hier erhobenen Daten lässt sich nicht sicher ableiten, in welcher zeitlichen Abfolge die morphologischen Veränderungen aufgetreten sind.

Eine prospektive Längsschnitt-Beobachtungsstudie von Roberts et. al., die im Januar 2022 veröffentlicht wurde, untersuchte insgesamt 45 therapienaive Patientinnen und Patienten mit einer neovaskulären AMD auf Prädiktoren für die Entstehung einer subretinalen Fibrose. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Entstehung einer subretinalen Fibrose und dem Vorliegen von subretinaler Flüssigkeit. Hingegen konnte

intraretinale zystoide Räume bei 100% der Patientinnen und Patienten mit subretinaler Fibrose nachgewiesen werden und nur bei 51% derer, die keine Fibrose entwickelten⁶⁷.

Dies steht im Widerspruch mit den Ergebnissen aus der CATT-Studie, die einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit und der Entstehung einer Netzhautnarbe erkannte⁶⁸. Roberts et. al. vermuteten, dass in der CATT-Studie bei den OCT-Untersuchungen bei Baseline ggf. geringe Mengen subretinaler Flüssigkeit übersehen worden sein könnten⁶⁷.

Die Ergebnisse von Roberts et. al. ähneln denen unserer Studie, bei der die Veränderung der subretinalen Flüssigkeit keinen Zusammenhang mit der Entstehung einer subretinalen Fibrose zeigte, das Auftreten von zystoiden Räumen hingegen mit einem deutlich erhöhten Risiko hierfür verbunden war.

Eine subretinale Fibrose stellt neben der Netzhautatrophie die schwerwiegendste dauerhaft bestehende morphologische Veränderung einer neovaskulären AMD dar und geht mit einem starken und irreversiblen Sehkraftverlust einher^{69,70}.

5.1.4 Responder

Der Begriff Responder beschreibt Patientinnen und Patienten, bei denen im Behandlungsverlauf in der OCT ein trockener Netzhautbefund ohne Vorliegen von subretinaler Flüssigkeit noch von intraretinalen zystoiden Räumen nachgewiesen werden konnte.

In unserer Arbeit zeigte sich, dass etwa $\frac{1}{4}$ aller untersuchten Augen, die eine subretinale Fibrose entwickelten Responder waren. Bei den Non-Respondern trat hingegen in keinem der Fälle eine subretinale Fibrose auf. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die subretinale Flüssigkeit sogar ein protektiver Faktor bei der Entstehung einer subretinalen Fibrose darstellt.

In einer multizentrischen Überwachungsstudie mit einem fünf Jahre Follow-Up zwischen Januar 2010 und September 2016 von Sánchez-Monroy et. al. zeigte sich, dass subretinale Flüssigkeit mit einem niedrigeren Risiko verbunden ist, eine Makulaatrophie zu entwickeln, wobei intraretinale zystoide Räume, äquivalent zu den Daten unserer Arbeit, ein erhöhtes Risiko bedeuteten. Subretinale Flüssigkeit hatte bei Sánchez-Monroy et. al. ein vergleichbares Risiko für eine Makulaatrophie wie eine inaktive CNV. Die Autoren gingen davon aus, dass die subretinale Flüssigkeit eine protektive Wirkung auf die Entstehung einer Makulaatrophie ausübt⁷¹.

Chaudhary et. al. vermuteten, dass subretinale Flüssigkeit als räumlicher Puffer zwischen Photorezeptoren und toxischen Metaboliten fungieren könnte, welche die Integrität der

ellipsoiden Zone beeinträchtigen⁷² und Zarbin et. al. diskutierte, dass subretinale Flüssigkeit die Hypoxie lindern und eine schützende Wirkung ausüben könnte, die den Photorezeptoren und der äußeren Netzhaut den Zugang zu Nährstoffen, Sauerstoff und neuroprotektiven Substanzen erleichtert⁷³.

5.2 Limitationen

Die ersten gesammelten Daten dieser Arbeit stammen aus dem Jahr 2007, also aus dem Jahr, in dem Ranibizumab die Zulassung in der EU zur Behandlung der neovaskulären AMD erhalten hat. Seitdem haben sich die Therapieregime weiterentwickelt. Neben der Behandlungsstrategie Pro Re Nata hat sich das Treat and Extend Schema etabliert, es wurden neue Wirkstoffe entwickelt und Dosierungen und Behandlungsintervalle der etablierten Wirkstoffe angepasst und ausgeweitet.

Die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit ist mit 76 untersuchten Augen nicht groß und aufgrund des retrospektiven Designs gibt es keine Kontrollgruppe. Des Weiteren waren die Therapiemodalitäten in der Anfangszeit sehr heterogen, so dass keine Unterscheidung zwischen den Behandlungsstrategien Pro Re Nata und Treat and Extend gemacht werden konnte.

Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Arbeit ergibt sich die Einschränkung, dass die Patientinnen und Patienten in der Regel und abhängig vom Therapieregime alle drei Monate eine OCT-Untersuchung erhalten haben. Somit sind möglicherweise nicht alle Responder als solche erfasst worden, da evtl. ein trockener Netzhautbefund zwischen zwei OCT-Untersuchungen vorlag und sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits wieder neue Flüssigkeit gebildet hatte.

Des Weiteren hat sich die OCT-Technik in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt, die Bildqualität ist heute aufgrund einer höheren Bildaflösung deutlich besser als im Jahr 2007, weshalb morphologische Veränderungen früher erkannt und besser eingeordnet werden können. Das Eyetracking, das heute Standard in der optischen Kohärenztomographie ist und gewährleistet, dass in den Verlaufskontrollen immer die gleichen Netzhautstellen miteinander verglichen werden³⁶, gab es 2007 noch nicht. Für die Beurteilung der Veränderung der subretinalen Flüssigkeit musste in dieser Arbeit bei der Simultanbetrachtung der OCT-Scans auf spezifische Landmarken der Netzhaut in den Infrarotbildern, also die Position des Sehnervs und der genaue Verlauf der Gefäßstraßen, zurückgegriffen werden.

Aufgrund des retrospektiven Designs der Arbeit wurde die Sehschärfe, wie es im Klinikalltag üblich ist, als logMAR Visus notiert und ausgewertet. Eine direkte Vergleichbarkeit zu den

prospektiv randomisierten Zulassungs- und Beobachtungsstudien, bei denen der ETDRS Visus Standard ist, ist nicht gegeben.

5.3 Ausblick

Der demographische Wandel führt zu einer sich verändernden Altersstruktur und dazu, dass in Zukunft immer mehr Menschen an einer AMD leiden werden und einer Therapie bedürfen. Um die Behandlung der neovaskulären AMD zu verbessern und ggf. unnötige Injektionen zu vermeiden, ist es wichtig, die Erkrankung besser zu verstehen und weitere Biomarker zu identifizieren, um die Belastung für das Individuum als auch auf das Gesundheitssystem so gering wie möglich zu halten. Die Entdeckung weiterer Risikofaktoren, die an der Entstehung einer AMD beteiligt sind, wird die Vorhersagbarkeit durch Risiko-Scores immer weiter verfeinern²⁷ und in Zukunft eventuell spezifischere Therapien ermöglichen.

Es gibt viele Hinweise darauf, dass die Anwesenheit von subretinaler Flüssigkeit keine negative Auswirkung auf die Sehschärfenentwicklung bei Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD hat, obwohl die Literatur hierzu aktuell teilweise widersprüchliche Ergebnisse liefert. Darüber hinaus zeigen einige Studien, wie auch die Daten unserer Arbeit, dass die Anwesenheit von subretinaler Flüssigkeit sogar eine schützende Wirkung vor Komplikationen wie der Entstehung einer subretinalen Fibrose haben könnte. Vielmehr scheint die Anwesenheit von intraretinalen zystoiden Räumen eine deutliche morphologische sowie funktionelle Verschlechterung vorherzusagen.

Aktuell sieht die Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft vor, dass subretinale Flüssigkeit in Einzelfällen, solange sie nicht zunimmt, toleriert werden kann und nicht als Aktivitätszeichen gewertet werden muss⁷⁴.

Die Daten unserer Studie zeigen erstmalig, dass auch die Zunahme von subretinaler Flüssigkeit keinen Einfluss auf die Sehschärfe der Patientinnen und Patienten hatte. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass subretinale Flüssigkeit möglicherweise insgesamt toleriert werden könnte, so lange keine anderen Zeichen von Krankheitsaktivität wie das Vorliegen von intraretinalen zystoiden Räumen bestehen.

Hierfür bedarf es aber weiteren, prospektiven und randomisierten Studien zum Thema subretinale Flüssigkeit bei neovaskulärer AMD.

6. Literaturverzeichnis

1. Zając-Pytrus HM, Pilecka A, Turno-Kręcicka A, Adamiec-Mroczek J, Misiuk-Hojło M. The Dry Form of Age-Related Macular Degeneration (AMD): The Current Concepts of Pathogenesis and Prospects for Treatment. *Adv Clin Exp Med* 2015; **24**(6): 1099-104.
2. GmbH HE. Spurensuche im OCT. 2015.
3. Gerste RD. Altersbedingte Makuladegeneration: Spurensuche mit der optischen Kohärenztomografie. *Zeitschrift für praktische Augenheilkunde und augenärztliche Fortbildung* 2020; (41): 377-9.
4. Lang GK. Augenheilkunde. 3 ed; 2004.
5. van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *The Journal of Pathology* 2014; **232**(2): 151-64.
6. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; **39**(5): 367-74.
7. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2005; **123**(11): 1484-98.
8. Walter P, Plange N. Basiswissen Augenheilkunde; 2017.
9. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging* 2017; **12**: 1579-87.
10. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; **120**(4): 844-51.
11. Spaide RF. IMPROVING THE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION CONSTRUCT: A New Classification System. *Retina* 2018; **38**(5): 891-9.

12. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet (London, England)* 2012; **379**(9827): 1728-38.
13. Ishikawa K, Kannan R, Hinton DR. Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2016; **142**: 19-25.
14. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology* 2020; **127**(5): 616-36.
15. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; **5**(12): e1221-e34.
16. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; **2**(2): e106-16.
17. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; **108**(4): 697-704.
18. Schrader WF. Altersbedingte Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe* 2006; **103**(9): 742-8.
19. Klein R, Klein BE, Linton KL, De Mets DL. The Beaver Dam Eye Study: visual acuity. *Ophthalmology* 1991; **98**(8): 1310-5.
20. van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PTVM. The Risk and Natural Course of Age-Related Maculopathy: Follow-up at 6½ Years in the Rotterdam Study. *Archives of Ophthalmology* 2003; **121**(4): 519-26.
21. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2004; **122**(4): 564-72.

22. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016; **48**(2): 134-43.
23. Katta S, Kaur I, Chakrabarti S. The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview. *J Genet* 2009; **88**(4): 425-49.
24. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005; **14**(21): 3227-36.
25. Dietzel M, Farwick A, Hense H-WJDO. Genetik und Risikofaktoren der exsudativen AMD. 2010; **107**(12): 1103-8.
26. Micklisch S, Lin Y, Jacob S, et al. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. *J Neuroinflammation* 2017; **14**(1): 4.
27. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet (London, England)* 2018; **392**(10153): 1147-59.
28. Neuner B, Wellmann J, Dasch B, et al. Modeling smoking history: a comparison of different approaches in the MARS study on age-related maculopathy. *Ann Epidemiol* 2007; **17**(8): 615-21.
29. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010; **10**: 31.
30. Adams MK, Chong EW, Williamson E, et al. 20/20--Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2012; **176**(4): 289-98.
31. Cheung CMG, Wong TY. Is age-related macular degeneration a manifestation of systemic disease? New prospects for early intervention and treatment. *J Intern Med* 2014; **276**(2): 140-53.

32. Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, Sikder S, Bressler NM. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2(2)**: Cd006757.
33. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; **98(9)**: 1144-67.
34. Bertram PB, Holz PF, Kellner PU, Reinhard PT. Leitlinie Nr. 21 Altersabhängige Makuladegeneration AMD. *Berufsverband der Augenärzte Deutschlands eV , Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft eV* 30. Oktober 2015.
35. Schulz-Wackerbarth CN. Evaluation der Spaltlampen Spectral Radar Optischen Kohärenztomographie (SL SR OCT) und Vergleich mit SL OCT und Stratus OCT bei physiologischen und pathologischen Befunden des vorderen und hinteren Augenabschnittes. Lübeck 2011.
36. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft SdBdAD. Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds. Stand März 2017.
37. Nawash B, Ong J, Driban M, et al. Prognostic Optical Coherence Tomography Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med* 2023; **12(9)**.
38. Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. *Lancet (London, England)* 2023; **401(10386)**: 1459-72.
39. Rizi S-SM. Analyse des Visusverlauf an Augen mit retinaler angiomatöser Proliferation unter Therapie mit intravitrealem Ranibizumab, Bevacizumab und photodynamischer Therapie. Universität zu Köln, 2017.
40. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; (7).

41. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (8).
42. Falk T, Gonzalez RT, Sherman SJ. The yin and yang of VEGF and PEDF: multifaceted neurotrophic factors and their potential in the treatment of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2010; **11**(8): 2875-900.
43. Zhang K, Zhang L, Weinreb RN. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Nat Rev Drug Discov* 2012; **11**(7): 541-59.
44. Kiss S, Dugel PU, Khanani AM, et al. Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin Ophthalmol* 2018; **12**: 1625-35.
45. García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, Gil-Martínez M, et al. Pharmacokinetics of Intravitreal Anti-VEGF Drugs in Age-Related Macular Degeneration. *Pharmaceutics* 2019; **11**(8).
46. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (9).
47. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; **119**(7): 1388-98.
48. Lanzetta P, Korobelnik JF, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2024; **403**(10432): 1141-52.
49. GmbH NP. Fachinformation Beovu Injektionslösung. 2020.
50. (CHMP) CfMPfHU. Assessment report Beovu (brolucizumab). *European Medicines Agency* 2019.

51. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet (London, England)* 2022; **399**(10326): 729-40.
52. Muether PS, Hermann MM, Koch K, Fauser S. Delay between medical indication to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration can result in a loss of visual acuity. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011; **249**(5): 633-7.
53. Rasmussen A, Brandi S, Fuchs J, et al. Visual outcomes in relation to time to treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2015; **93**(7): 616-20.
54. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology* 2015; **122**(12): 2514-22.
55. 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. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2019; **257**(9): 1889-95.
56. Deutsche Ophthalmologische G, Retinologische Gesellschaft e. V, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe* 2020; **117**(8): 746-54.
57. Yazici B, Yolacan S. A comparison of various tests of normality. *Journal of Statistical Computation and Simulation* 2007; **77**(2): 175-83.
58. Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J. Kreuztabelle, Chi-Quadrat und Zusammenhangsmaße. Statistik: Eine verständliche Einführung. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2013: 87-110.
59. Büning H, Trenkler G. Nichtparametrische statistische methoden: Walter de Gruyter; 2013.

60. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; **364**(20): 1897-908.
61. Kaiser PK, Singer M, Tolentino M, et al. Long-term Safety and Visual Outcome of Intravitreal Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: VIEW 1 Extension Study. *Ophthalmol Retina* 2017; **1**(4): 304-13.
62. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; **116**(1): 57-65.e5.
63. Zimmermann JA, Storp JJ, Dicke C, Leclaire MD, Eter N. Häufigkeit und Wirkstoffverteilung intravitrealer Injektionen in deutschen Zentren 2015 bis 2021 – eine oregis-Studie. *Die Ophthalmologie* 2024; **121**(3): 196-206.
64. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology* 2019; **126**(5): 723-34.
65. Jang L, Gianniou C, Ambresin A, Mantel I. Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: visual acuity outcome. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2015; **253**(8): 1211-6.
66. Holekamp NM, Sadda S, Sarraf D, et al. Effect of Residual Retinal Fluid on Visual Function in Ranibizumab-Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2022; **233**: 8-17.
67. Roberts PK, Schranz M, Motschi A, et al. Baseline predictors for subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2022; **12**(1): 88.

68. Daniel E, Pan W, Ying GS, et al. Development and Course of Scars in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2018; **125**(7): 1037-46.
69. Cheung CMG, Grewal DS, Teo KYC, et al. The Evolution of Fibrosis and Atrophy and Their Relationship with Visual Outcomes in Asian Persons with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina* 2019; **3**(12): 1045-55.
70. Gillies M, Arnold J, Bhandari S, et al. Ten-Year Treatment Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration from Two Regions. *Am J Ophthalmol* 2020; **210**: 116-24.
71. Sánchez-Monroy J, Nguyen V, Puzo M, et al. Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Fight Retinal Blindness registry. *Acta Ophthalmol* 2023; **101**(4): 457-64.
72. Chaudhary V, Matonti F, Zarranz-Ventura J, Stewart MW. IMPACT OF FLUID COMPARTMENTS ON FUNCTIONAL OUTCOMES FOR PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A Systematic Literature Review. *Retina* 2022; **42**(4): 589-606.
73. Zarbin MA, Hill L, Maunz A, Gliem M, Stoilov I. Anti-VEGF-resistant subretinal fluid is associated with better vision and reduced risk of macular atrophy. *Br J Ophthalmol* 2022; **106**(11): 1561-6.
74. Stellungnahme von DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA, Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand 15.10.2022.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Klassifizierung von Drusen	11
Abbildung 2:	Schematische Darstellung der makulären Neovaskularisation vom Typ 1	13
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der makulären Neovaskularisation vom Typ 2	14
Abbildung 4:	Schematische Darstellung der makulären Neovaskularisation vom Typ 3	15
Abbildung 5:	Beispiel für einen Normalbefund im SD-OCT	19
Abbildung 6:	Beschreibung der einzelnen Netzhautschichten in der OCT	19
Abbildung 7:	Beispiel für subretinale Flüssigkeit	20
Abbildung 8:	Beispiel für intraretinale zystoide Räume	21
Abbildung 9:	Beispiel für eine Pigmentepithelabhebung	21
Abbildung 10:	Beispiel für eine RPE-Atrophie	22
Abbildung 11:	Beispiel für subretinales hyperreflektives Material	22
Abbildung 12:	Linkes Bild: leichte zentrale Hyperfluoreszenz in der Frühphase Rechtes Bild: Zunahme der Hyperfluoreszenz in der Spätphase mit Leckage	24
Abbildung 13:	Beispiel für die Messung der Pigmentepithelabhebung	32
Abbildung 14:	Veränderung der PED unter Anti-VEGF-Therapie	33
Abbildung 15:	Subretinalen Flüssigkeit bei Baseline	35
Abbildung 16:	Gleiche Menge subretinaler Flüssigkeit ein Jahr nach Baseline	35
Abbildung 17:	Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	36
Abbildung 18:	Abnahme der subretinalen Flüssigkeit ein Jahr nach Baseline	36
Abbildung 19:	Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	37
Abbildung 20:	Zunahme der subretinalen Flüssigkeit ein Jahr nach Baseline	37
Abbildung 21:	Keine intraretinalen zystoiden Räume bei Baseline	38
Abbildung 22:	Erster Nachweis intraretinaler zystoider Räume im Behandlungsverlauf	38
Abbildung 23:	Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	39
Abbildung 24:	Erster trockener Befund im Behandlungsverlauf	39
Abbildung 25:	Veränderung der subretinalen Flüssigkeit unter Anti-VEGF-Therapie	40

Abbildung 26:	Beispiel Responder unter Anti-VEGF-Therapie	41
Abbildung 27:	Beispiel von zystoiden Räumen unter Anti-VEGF-Therapie	42
Abbildung 28:	Subretinale Flüssigkeit bei Baseline. Keine Atrophie	43
Abbildung 29:	Beginnende Atrophie des Pigmentepithels im Behandlungsverlauf	43
Abbildung 30:	Beispiel einer Atrophie unter Anti-VEGF-Therapie	44
Abbildung 31:	Subretinale Flüssigkeit bei Baseline. Keine Fibrose	45
Abbildung 32:	Beginnende Fibrosierung des Pigmentepithels im Behandlungsverlauf	45
Abbildung 33:	Beispiel einer subretinalen Fibrose unter Anti-VEGF-Therapie	46
Abbildung 34:	Häufigkeitsverteilung der Beobachtungszeiträume mehr oder weniger als 5 Jahre	49
Abbildung 35:	Häufigkeitsverteilung der angewendeten Erstlinientherapie	50
Abbildung 36:	subretinale Flüssigkeit bei den definierten Untersuchungszeitpunkten	52
Abbildung 37:	Häufigkeitsverteilung der untersuchten morphologischen Veränderungen bezogen auf den gesamten Behandlungsverlauf	53
Abbildung 38:	Durchschnittliche Höhe der PED in μm zwei Jahre nach Baseline und die Entwicklung einer Atrophie	62
Abbildung 39:	Durchschnittliche Höhe der PED in μm nach erstem Therapiezyklus	63
Abbildung 40:	Durchschnittliche Höhe der PED in μm nach einem Jahr und die Entwicklung von zystoide Räume	64
Abbildung 41:	Durchschnittliche Höhe der PED in μm nach zwei Jahren und die Entwicklung von zystoide Räume	65
Abbildung 42:	Durchschnittliche Höhe der PED in μm bei letzter Untersuchung und die Entwicklung von zystoide Räume	66
Abbildung 43:	Bester korrigierter Visus nach zwei Jahren und Entwicklung zystoider Räume	68
Abbildung 44:	Bester korrigierter Visus bei letzter Untersuchung und Entwicklung zystoider Räume	69
Abbildung 45:	Visusverlauf von Augen mit und ohne Entstehung zystoider Räume bei Baseline, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und bei Beobachtungsende	69
Abbildung 46:	Anzahl an Respondern bzw. Non-Respondern und Entwicklung einer subretinalen Fibrose	71

Abbildung 47:	Bester korrigierter Visus bei der letzten Untersuchung und Entwicklung einer Atrophie	73
Abbildung 48:	Anzahl an Patienten mit einer Atrophie und einer subretinalen Fibrose im Behandlungsverlauf	74
Abbildung 49:	Anzahl an Patienten mit einer Atrophie und zystoiden Räumen im	75
Abbildung 50:	Bester korrigierter Visus bei letzter Untersuchung und Entwicklung einer subretinalen Fibrose	77
Abbildung 51:	Behandlungsdauer in Monaten und Entwicklung einer subretinalen Fibrose	78
Abbildung 52:	Anzahl an Patienten mit einer subretinalen Fibrose und zystoide Räume im Behandlungsverlauf	79

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patientendetails Fallbeispiel PED	33
Tabelle 2:	Patientendetails Fallbeispiel subretinale Flüssigkeit	40
Tabelle 3:	Patientendetails Fallbeispiel Responder	41
Tabelle 4:	Patientendetails Fallbeispiel zystoide Räume	42
Tabelle 5:	Patientendetails Fallbeispiel Atrophie	44
Tabelle 6:	Patientendetails Fallbeispiel subretinale Fibrose	46
Tabelle 7:	Umrechnungstabelle Dezimalvisus – LogMAR-Visus	48
Tabelle 8:	Absolute bestkorrigierte Visuswerte (BCVA) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten	54
Tabelle 9:	Absolute PED Werte (in μm) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten	55
Tabelle 10:	Dauer (in Monaten) bis zum ersten trockenen Befund und benötigte Anzahl an Injektionen bis zum ersten trockenen Befund bei Respondern	56
Tabelle 11:	Dauer (in Monaten) und verabreichte Anzahl an Injektionen bis zum ersten zum ersten Auftreten eine Netzhautatrophie	57
Tabelle 12:	Dauer (in Monaten) und verabreichte Anzahl an Injektionen bis zum ersten zum ersten Auftreten einer subretinalen Fibrose	58

Tabelle 13:	Dauer (in Monaten) und verabreichte Anzahl an Injektionen bis zum ersten Auftreten von intraretinalen zystoiden Räumen	59
Tabelle 14:	Zusammenhang zwischen der Veränderung der subretinalen Flüssigkeit und morphologischen sowie funktionellen Veränderungen Unter Anti-VEGF-Therapie	60
Tabelle 15:	Zusammenhang zwischen der Höhe der PED und morphologischen sowie funktionellen Veränderungen unter Anti-VEGF-Therapie	61
Tabelle 16:	Zusammenhang zwischen der Entwicklung von zystoiden Räumen und funktionellen Veränderungen unter Anti-VEGF-Therapie	67
Tabelle 17:	Beobachtungsdauer in Monaten und Ansprechverhalten auf Anti-VEGF-Therapie	70
Tabelle 18:	Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Atrophie und morphologischen sowie funktionellen Veränderungen unter Anti-VEGF-Therapie	72
Tabelle 19:	Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer subretinalen Fibrose und morphologischen sowie funktionellen Veränderungen unter Anti-VEGF-Therapie	76