

**Diplomarbeit**

**Anti-VEGF-Therapien zur Behandlung der diabetischen  
Retinopathie**

**Ein pharmakologischer Vergleich hinsichtlich Wirksamkeit und  
Sicherheit aktueller Therapeutika**

eingereicht von

**Lars Böcherer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag. Pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Akos Heinemann

Graz, 24.03.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 24.03.2025

Lars Böcherer eh.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich vielmals bei meinem Betreuer, Herrn Univ. Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für die selbstständige Überlassung des Themas und die Betreuung und Beurteilung dieser Diplomarbeit bedanken.

Ich danke ebenfalls Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Akos Heinemann für die Zweitbetreuung meiner Diplomarbeit.

Weiterhin danke ich allen meinen Freunden, die ich während meiner Studienzeit kennenlernen durfte und dafür, dass Sie diese Zeit durch zahlreiche Momente zu einer sehr wertvollen gemacht haben. Ich werde diese Zeit immer in bester Erinnerung wahren.

Von ganzem Herzen möchte ich mich hiermit bei meiner Familie und vor allem bei meinen Eltern bedanken. Ich danke euch für die kraftvolle Unterstützung und die stets zusprechenden Worte, die mich in meinem Werdegang immer bestärkt haben. Ihr habt mir dieses Studium so erst ermöglicht.

Danken möchte ich auch dir liebe Lissy und dir lieber Wolfram. Danke für eure Unterstützung und euerem Interesse an meinem Studium.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Antonia. Ich danke dir, dass du mich bei all meinen Vorhaben tatkräftig unterstützt und immer ein offenes Ohr für mich hast.

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung:**

Diese Arbeit untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffizienz von Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab bei der Behandlung der diabetischen Retinopathie. Die Erkrankung stellt eine der Hauptursachen für Erblindung bei Erwachsenen im erwerbstätigen Alter dar. Die weltweit steigende Zahl der Diabetes-Erkrankten verdeutlicht die Notwendigkeit einer effektiven und zielgerichteten Therapie. Anti-VEGF-Therapien haben sich hierbei als vielversprechender Behandlungsansatz etabliert. Zahlreiche Untersuchungen bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit der Pharmaka. Es bestehen jedoch nach wie vor offene Fragen darüber, welches dieser Medikamente bei PatientInnen die individuell bestmögliche Therapieoption darstellt.

## **Material und Methodik:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die den Zeitraum von 2010 bis einschließlich 2024 abdeckte. Die Suche erfolgte überwiegend in der medizinischen Datenbank Pubmed. Ergänzt wurde durch Fachliteratur und das Arzneispezialitätenregister des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews und Beobachtungsstudien, die intravitreal verabreichtes Aflibercept, Ranibizumab oder Bevacizumab bei erwachsenen PatientInnen mit diabetischer Retinopathie bzw. diabetischem Makulaödem untersuchten.

## **Ergebnisse:**

Die Auswertung der 54 ausgewählten Studien ergab, dass Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab zu einer deutlichen Verbesserung der Sehschärfe und einer Stabilisierung der funktionellen und anatomischen Netzhautstrukturen führen. Aflibercept erzielte hierbei mit bis zu +18,9 EDTRS-Buchstaben den deutlichsten Visuszugewinn und verringerte das Risiko schwerwiegender visusbedrohender Komplikationen um bis zu 85 %. Flexible Dosierungsschemata ermöglichten unter Aflibercept größere Injektionsintervalle ohne maßgebliche Wirksamkeitseinbußen zu verzeichnen. Ranibizumab konnte ebenfalls signifikante Verbesserungen der Sehschärfe aufzeigen sowie zu einer Reduktion der zentralen Netzhautdicke führen. Ranibizumab erforderte häufigere Injektionen, was die Behandlungsbelastung erhöhen kann. Für Bevacizumab zeigte sich hinsichtlich der

Visusverbesserung eine moderate Wirksamkeit, welche insbesondere bei PatientInnen mit einer milderen Sehstörung gute Ergebnisse erzielte. Es stellte aufgrund seiner deutlich niedrigeren Kosten vor allem in einem ressourcenlimitierten Setting die präferierende Option dar. Alle drei Substanzen wiesen ein insgesamt vergleichbares, sicheres und nebenwirkungsarmes Sicherheitsprofil auf. Trotz der Unterschiede die zwischen den Substanzen beobachtet wurden, bestand laut den analysierten Studien kein Zusammenhang mit kardiovaskulären oder renalen Risiken. Weder der mittlere arterielle Blutdruck ( $p = 0,69$ ) noch die UACR-Kategorie ( $p = 0,29$ ) zeigte eine signifikante Korrelation auf.

### **Diskussion:**

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Therapieentscheidung individuell an den Schweregrad der Erkrankung, die Ausgangssehstärke sowie ökonomische Rahmenbedingungen angepasst werden sollte. Aflibercept empfiehlt sich vor allem bei PatientInnen mit ausgeprägtem Visusverlust, während Ranibizumab und insbesondere das kostengünstigere Bevacizumab bei moderateren Verläufen und in ressourcenlimitierten Settings als alternative Behandlungsoptionen gelten. Die Analyse unterstreicht zudem die Bedeutung einer langfristigen, konsequenten Therapie und einer engen patientInnenbezogenen Nachsorge, um nachhaltige Behandlungserfolge zu erzielen. Methodische Limitationen wie ein potenzieller Publikationsbias und heterogene Studiendesigns werden kritisch reflektiert und zeigen den Bedarf an weiterführenden Langzeitstudien sowie an der Entwicklung personalisierter Therapieansätze auf.

## **Abstract**

### **Introduction:**

This thesis examines the efficacy, safety and cost-effectiveness of the anti-VEGF therapeutics aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in the treatment of diabetic retinopathy. Given the globally increasing prevalence of diabetes mellitus and its microangiopathic complications, diabetic retinopathy is one of the leading causes of blindness in working age. Anti-VEGF therapy has established itself as a promising treatment approach, although there are still uncertainties regarding the optimal active substance, particularly with regard to long-term effects, systemic safety and economic aspects.

### **Material and methods:**

A systematic literature search was conducted in accordance with the PRISMA guidelines, covering the period from 2010 to 2024 inclusive. The search was mainly conducted in the pubmed medical database, supplemented by specialist literature and the register of speciality medicinal products of the federal office for safety in health care. Randomized controlled trials, meta-analyses, systematic reviews and observational studies that investigated intravitreally administered aflibercept, ranibizumab or bevacizumab in adult patients with diabetic retinopathy or diabetic macular edema were included. The Cochrane Risk of Bias Tool was used for methodological quality assurance.

### **Results:**

The analysis of the 54 selected studies showed that aflibercept, ranibizumab and bevacizumab lead to a significant improvement in visual acuity and stabilization of functional and anatomical retinal structures. Aflibercept achieved the most significant gain in visual acuity with up to +18,9 EDTRS letters and reduced the risk of serious, vision-threatening complications by up to 85 %. Flexible dosing regimes allowed for longer injection intervals with aflibercept without significant loss of efficacy. Ranibizumab also showed significant improvements in visual acuity and a reduction in central retinal thickness. Ranibizumab required more frequent injections, which may increase the treatment burden. Bevacizumab showed moderate efficacy in improving visual acuity, with good results particularly in patients with milder visual impairment. Due to its significantly lower cost, it was the preferred option, especially in a resource-limited setting. All three substances showed an overall comparable, safe safety profile with few side effects. Although

differences in systemic VEGF suppression were observed between the substances, no increased correlation was found for the risk of cardiovascular or renal events.

**Discussion:**

The results indicate that the treatment decision should be individually adapted to the severity of the disease, the initial visual acuity and economic conditions. Aflibercept is particularly recommended for patients with severe visual loss, while ranibizumab and especially the more cost-effective bevacizumab are considered alternative treatment options for more moderate courses and in resource-limited settings. The analysis also underlines the importance of long-term, consistent therapy and close patient-related follow-up in order to achieve sustainable treatment success.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG</b>	<b>10</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>12</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>13</b>
1.1 Hintergrund	13
1.2 Diabetes mellitus in der Ophthalmologie	14
1.3 Grundlagen der diabetischen Retinopathie	14
1.3.1 Retinale Gefäßversorgung	14
1.3.2 Pathophysiologie	16
1.3.3 Epidemiologie und klinische Relevanz	17
1.3.4 Die Rolle des VEGF in der Krankheitsprogression	18
1.3.5 Aktuelle Behandlungsansätze	19
1.4 Grundlagen und Mechanismen der Anti-VEGF-Therapeutika	20
1.4.1 Entwicklungsgeschichte	20
1.4.2 Wirkmechanismus	20
1.4.3 Übersicht aktueller Pharmaka	21
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>23</b>
2.1 Systematische Literaturrecherche	23
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.2.1 Einschlusskriterien	24
2.2.2 Ausschlusskriterien	24
2.3 Suchstrategien	25
2.4 Literatúrauswahl und Selektion der Studien	26
2.5 Methodische Studienqualität	26
<b>3 ERGEBNISSE</b>	
3.1 Überblick der selektierten Studien	28
3.2 Kernaspekte der eingeschlossenen Studien	29
3.3 Ergebnisse zu den Anti-VEGF-Therapeutika	30
3.4 Aflibercept (EYLEA®)	30
3.4.1 Wirksamkeit	30
3.4.2 Sicherheit und Nebenwirkungen	33
3.4.3 Langzeitwirkung und Behandlungsintervalle	33
3.4.4 Fazit	35

<b>3.5</b>	<b>Ranibizumab (LUCENTIS®)</b>	<b>35</b>
3.5.1	Wirksamkeit	35
3.5.2	Sicherheit und Nebenwirkungen	38
3.5.3	Langzeitwirkung und Behandlungsintervalle	39
3.5.4	Fazit	42
<b>3.6</b>	<b>Bevacizumab (AVASTIN®)</b>	<b>43</b>
3.6.1	Wirksamkeit	43
3.6.2	Sicherheit und Nebenwirkungen	43
3.6.3	Langzeitwirkung und Behandlungsintervalle	44
3.6.4	Fazit	44
<b>3.7</b>	<b>Vergleichende Studien zu Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab</b>	<b>45</b>
3.7.1	Wirksamkeit	45
3.7.2	Sicherheit und Nebenwirkungen	47
3.7.3	Kosteneffizienz	48
3.7.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	48
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>53</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

ACR	Arteria centralis retinae
AGE	Advanced glycation endproduct
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
AO	Arteria ophthalmica
BCVA	Best corrected visual acuity
b-FGF	Basic fibroblast growth factor
BRS	Blut-Retina-Schranke
CRVE	Central retinal venular equivalent
CFT	Central foveal thickness
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DR	Diabetische Retinopathie
DRIL	Disorganization of the retinal inner layers
DRSS	Diabetic Retinopathy Severity Scale
ETDRS	ETDRS-Sehtafel
FDA	Food and Drug Administration
Flk-1	Fetal liver kinase-1
Flt-1	Fms related tyrosinekinase-1
HIF-1 $\alpha$	Hypoxie-induzierter Faktor-1 $\alpha$
IL	Interleukin
MA	Mikroaneurysma
MAPK/ERK	Mitogen-activated protein kinase/Extracellular signal-regulated kinase
MNP	Makuläre Nicht-Perfusion
NEI-VFQ	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
NPDR	Nichtproliferative diabetische Retinopathie
PKC	Proteinkinase C
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PLC- $\gamma$	Phospholipase C- $\gamma$
PIGF	Placental Growth Factor
PLK	Panretinale Laserkoagulation
PRN	Pro Re Nata

QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RNP	Retinale Nicht-Perfusion
RVV	Retinales Venenverschlusssyndrom
SRD	Serous Retinal Detachment
T&E	Treat-and-Extend
TEE	Thromboembolisches Ereignis
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
UACR	Urine Albumine-to-Creatinine Ratio
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VO	Vena ophthalmica
VV	Venae vorticosae

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fundusfotografie des linken Auges im physiologischen Zustand (97).....	15
Abbildung 2: Fluoreszenzangiographie des Fundus bei diabetischer Retinopathie (98)....	17
Abbildung 3: VEGF-A-Hemmung durch Ranibizumab (99).....	21
Abbildung 4: VEGF-Inhibitoren (100).....	22
Abbildung 5: Flussdiagramm.....	27
Abbildung 6: Verteilung der eingeschlossenen Studien nach Jahr.....	28
Abbildung 7: Verteilung der Studiendesigns.....	29

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Die diabetische Retinopathie (DR) ist eine Folgeerkrankung des Diabetes mellitus. Jährlich führt die Erkrankung bei mehreren Millionen Menschen zur Erblindung. Betroffen sind vor allem Erwachsene im erwerbsfähigen Alter. (1) Die DR entsteht in Folge langjährig erhöhter Blutzuckerwerte. Diese können zu einer Beschädigung der Netzhautgefäße führen. Die Schädigung kann sich in Form von Gefäßveränderungen, Blutungen, Ödemen und schließlich einer Sehverschlechterung darstellen. (2) Die Erkrankung wird seit vielen Jahren mit verschiedenen Ansätzen behandelt. In den letzten Jahren haben sich neu aufkommende Anti-VEGF-Therapien als vielversprechende Behandlungsoptionen etabliert. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) spielt hierbei eine große Rolle in der Krankheitsentstehung. Übermäßig aktiviert beeinträchtigt er die Gefäßpermeabilität sowie die Neubildung pathologischer Blutgefäße. (3) Anti-VEGF-Wirkstoffe wie Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab hemmen diese Prozesse und somit das Fortschreiten der Erkrankung. (4)

Trotz großer Fortschritte in der Behandlung der DR und des oft hieraus resultierenden diabetischen Makulaödems (DMÖ), bestehen weiterhin Unklarheiten hinsichtlich der optimalen Therapiestrategie. Während eine Vielzahl von Studien die Wirksamkeit der einzelnen Pharmaka belegt, gibt es nur begrenzte Vergleiche zwischen den einzelnen Wirkstoffen untereinander. (5)

Diese Arbeit untersucht und vergleicht die Wirksamkeit, Sicherheit und die Kosteneffizienz aktuell gängiger Anti-VEGF-Therapeutika, die zur Behandlung der DR und des DMÖ zugelassen sind. Die Wirkstoffe Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab werden hinsichtlich ihrer Reduktion der Krankheitsprogression und Sehverschlechterung sowie in ihrer Langzeitsicherheit und der Anwendbarkeit in der klinischen Praxis analysiert und bewertet.

Die Analyse beschränkt sich ausschließlich auf bereits publizierte klinische Studien. Des Weiteren werden nur zugelassene und in der klinischen Praxis etablierte Anti-VEGF-Therapeutika betrachtet. Experimentelle oder neu entwickelte Wirkstoffe werden in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt.

Diese Untersuchung ist auf den Einsatz von Anti-VEGF-Therapeutika im Rahmen der DR und des DMÖ begrenzt. Andere angiogenese-vermittelte Erkrankungen wie die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) oder das retinale Venenverschlussyndrom

(RVV) werden in dieser Arbeit bewusst ausgeklammert. Dies dient dazu, die Analyse auf eine spezifische PatientInnengruppe zu beschränken und eine vertiefende Betrachtung der therapeutischen Effekte explizit im Kontext dieser Krankheitsbilder zu erhalten.

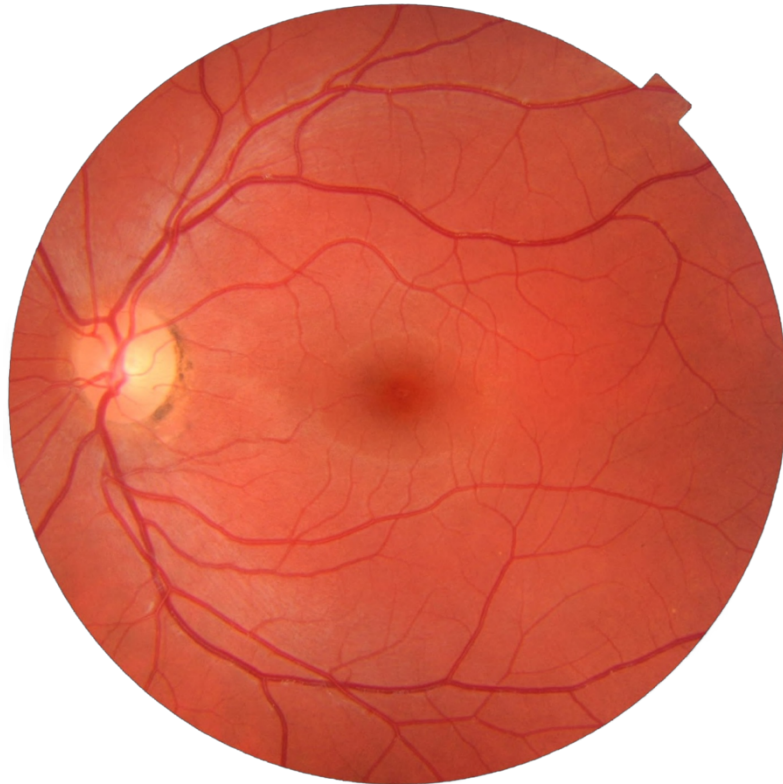
## **1.2 Diabetes mellitus in der Ophthalmologie**

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung. Sie entsteht infolge eines relativen oder absoluten Insulinmangels, der wiederum zu einer gestörten Glukosehomöostase führt. Es werden zwei Typen unterschieden. Beim Typ-1-Diabetes (absoluter Insulinmangel) kommt es zu einer Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen des Pankreas, den sogenannten Betazellen. Beim Typ-2-Diabetes (relativer Insulinmangel) hingegen führt eine Insulinresistenz zur sekundären Erschöpfung der Betazellen. Beide Formen münden in einer chronischen Hyperglykämie und können bei den Betroffenen langfristig zu Folgeschäden führen. (6) In der Augenheilkunde spielen vor allem die mikroangiopathischen Veränderungen der Netzhautgefäße eine Rolle. Diese führen zu Schädigungen der Netzhautstruktur und können einen negativen Effekt auf den funktionellen Sehapparat haben. Diese Krankheitserscheinungen werden unter dem Begriff der diabetischen Retinopathie zusammengefasst. (1)

## **1.3 Grundlagen der diabetischen Retinopathie**

### **1.3.1 Retinale Gefäßversorgung**

Die Blutversorgung der Retina erfolgt über zwei Hauptsysteme. Die zentrale Netzhautarterie, *Arteria centralis retinae* (ACR) und die Gefäße der *Choroidea* (Aderhaut). Die ACR entspringt der *Arteria ophthalmica* (AO) und tritt gemeinsam mit dem *Nervus opticus* (Sehnerv) in das Auge ein und verzweigt sich in der Papille in vier Hauptäste, die sogenannten Netzhautarteriolen. (7) Diese Gefäße versorgen die inneren Schichten der Netzhaut, die Ganglienzellenschicht und die innere Körnerschicht. Unter ihnen bestehen keine Kollateralen, weshalb ein Verschluss dieser Arteriolen mit einem Funktionsuntergang des Versorgungsgebietes einhergeht und innerhalb von 60-90 Minuten zu einem irreversiblen Absterben der Netzhautzellen führen kann. (8) Im Augenhintergrund, dem sogenannten Fundusbild sind diese Gefäße als rote, verzweigte Strukturen sichtbar, wobei die Arterien heller und die Venen dunkler erscheinen (siehe Abbildung 1).



*Abbildung 1: Fundusfotografie des linken Auges im physiologischen Zustand. Die Makula befindet sich zentral, die Sehnervenscheibe (Papille) liegt nasal (links im Bild). Die Papille weist eine unbedenkliche Pigmentierung am lateralen Rand auf. Venen erscheinen dunkler und etwas breiter als die Arterien. Hauptnervenbahnen sind als weiße Streifenmuster erkennbar, die von der Papille ausgehen.*

Die *Choroidea* liegt zwischen der Retina und der Sklera und ist reich an Blutgefäßen. Sie enthält ein dichtes Netzwerk von Kapillaren, welches als Choriokapillaris bezeichnet wird. Die *Choroidea* wird hauptsächlich durch die hinteren kurzen Ziliararterien versorgt, die ebenfalls aus der AO stammen. Sie versorgt die äußeren Schichten der Retina, welche die Photorezeptoren und das Pigmentepithel umfassen. Die venöse Drainage der inneren Netzhautschichten erfolgt über die Netzhautvenolen, die sich zur *Vena centralis retinae* (Zentralvene) zusammenführen und parallel zur ACR verlaufen. Das Blut der *Choroidea* wird über die *Venae vorticosae* (VV) abgeleitet, die in die *Vena ophthalmica* (VO) münden.

(9) Die Stabilität der Blut-Retina-Schranke (BRS) ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der retinalen Homöostase. Die BRS besteht aus Tight Junctions zwischen den Endothelzellen der retinalen Gefäße (innere BRS) und den Epithelzellen des retinalen Pigmentepithels (äußere BRS). Diese Barriere kontrolliert den Austausch von Substanzen

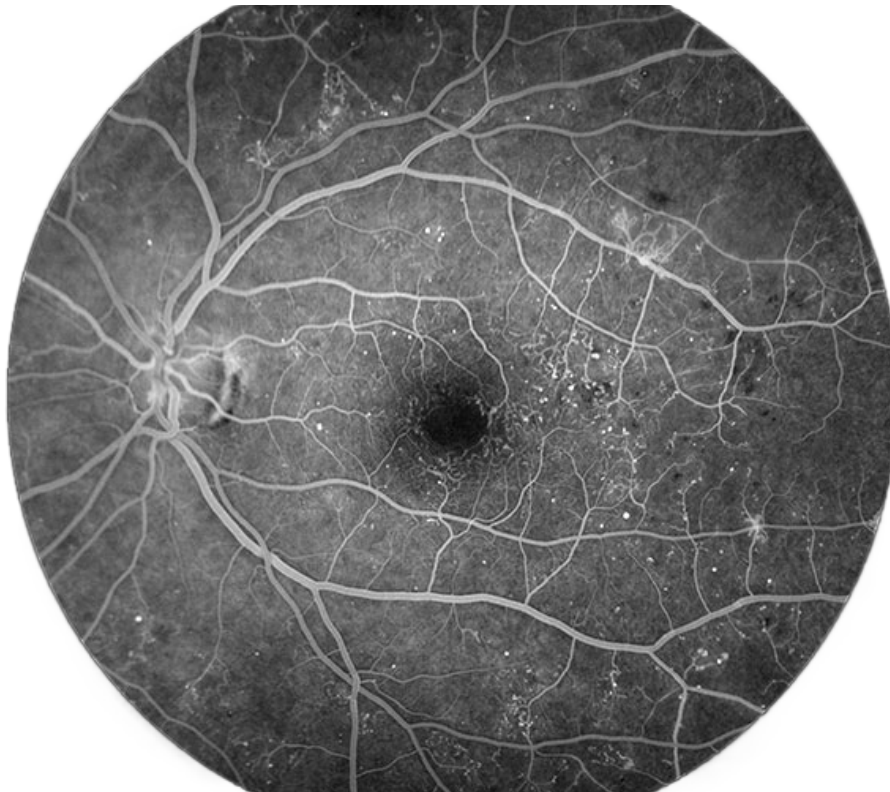
zwischen Blut und Netzhaut und schützt vor dem Eindringen von Toxinen und Pathogenen. (10,11) Störungen in der retinalen Gefäßversorgung, wie beispielsweise durch arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen ausgelöst, können zu Gefäßverschlüssen führen und das Sehvermögen nachhaltig schädigen. (12)

### **1.3.2 Pathophysiologie**

Klinisch lässt sich die Erkrankung in eine proliferative diabetische Retinopathie (PDR) und eine nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDR) unterteilen. Die NPDR stellt dabei das Frühstadium dar. Dieses Stadium geht mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und kapillärer Insuffizienz einher. Funduskopisch können sich Mikroaneurysmen (MA), Blutungen (nicht selten in den Glaskörper) und harte Exsudate darstellen lassen (siehe Abbildung 2). Die PDR stellt ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung dar und zeichnet sich vor allem durch das Vorhandensein von Neovaskularisationen aus. Meist beginnen PatientInnen ab diesem Stadium von einer eintretenden und fortschreitenden Sehverschlechterung zu berichten. (13)

Schreitet die Erkrankung ungehindert weiter voran, kann sich daraus ein sogenanntes diabetisches Makulaödem (DMÖ) bilden. Beim DMÖ handelt es sich um eine Schwellung oder Verdickung, welche sich durch die Anreicherung von Flüssigkeit in und unter der Netzhaut bildet. (14) Die gefäßschädigende Wirkung ist auf das übermäßige Vorhandensein der Glukose zurückzuführen. Die überschüssige Glukose wird über den Polyolweg metabolisiert. In der Netzhaut vorliegende Enzyme verstoffwechseln das Molekül über Sorbitol bis zur Fruktose. Sorbitol ist für Zellmembranen nicht durchgängig. Es ist osmotisch aktiv und reichert sich in der Zelle an. Da es durch osmotischen Stress auf die Netzhautzellen wirkt, kommt es zur Schwellung und schließlich zum Zelluntergang der Perizyten. Dies äußert sich unter anderem in einer erhöhten Gefäßpermeabilität. Es wird vermutet, dass sich hieraus die schädigende Wirkung auf die Netzhautzellen ableiten lässt. Im Vordergrund steht hierbei vor allem die osmotische Aktivität des Sorbitols. Die Fruktose kann sich biochemisch weiter modifizieren. Durch Phosphorylierung und Abbau entsteht schlussendlich Fruktose-3-Phosphat und Desoxyglucoson. (15–17) Diese beiden Edukte stellen starke Glykierungsmittel dar, welche die Bildung der advanced glycation endproducts (AGEs) begünstigt. Die AGE binden an AGE-Rezeptoren welche sich auf den Oberflächen von Endothelzellen, Perizyten und Immunzellen befinden. Dies führt zur Freisetzung von Zytokinen und resultierend zur simultanen Aktivierung verschiedener Entzündungsprozesse.

(18) Es kommt zur endothelialen Dysfunktion und einer weiter zunehmenden Kapillarokklusion, die in einer Hypoxie mündet. Der Perizytenverlust lässt die Gefäßintegrität weiter abnehmen und begünstigt die Bildung von Mikroaneurysmen (MA) und Blutungen. Durch die beschriebenen Vorgänge wird die lokale Hypoxie immer weiter vorangetrieben, was schlussendlich zu einer ausgeprägten Aktivierung des Hypoxie-induzierbaren Faktor (HIF-1 $\alpha$ ) führt und den Botenstoff VEGF übermäßig stimuliert.



*Abbildung 2: Fluoreszenzangiographie des Fundus bei diabetischer Retinopathie. Die Aufnahme zeigt die typischen Zeichen der diabetischen Retinopathie, darunter Mikroaneurysmen, Exsudate, kapilläre Nichtperfusion und Neovaskularisation. Zudem weisen Gefäßleckagen und Hyperfluoreszenz auf eine erhöhte Gefäßpermeabilität hin.*

### **1.3.3 Epidemiologie und klinische Relevanz**

Das Krankheitsbild der DR lässt sich vor allem in den Industrieländern beobachten. Hier stellt es, bei Erwachsenen zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr, die häufigste Ursache für Erblindung dar. Prognosen zufolge wird die Zahl der weltweit an Diabetes mellitus erkrankten Personen bis zum Jahre 2035 um etwa 200 Millionen, auf insgesamt 592 Millionen Menschen, ansteigen. Nach 20 Jahren leiden etwa 90 % aller Diabetiker an DR. Die Prävalenz beträgt 7 %. (19) Dies lässt sich auf den steigenden Lebensstandard und eine Ernährung zurückführen, die reich an tierischen Fetten und Kohlenhydraten ist. Neben

Industrielländern betrifft dieser Trend zunehmend auch Schwellen- und Entwicklungsländer. (20) Diese globalen Tendenzen unterstreichen die Notwendigkeit effektiver Präventions- und Behandlungsstrategien für dieses Krankheitsbild.

#### **1.3.4 Die Rolle des VEGF in der Krankheitsprogression**

Ein wesentliches Molekül der Pathogenese ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor. VEGF stellt den zentralen Mediator der Angiogenese dar. Er wird als Reaktion auf retinale Hypoxämie hochreguliert und führt zur Entstehung pathologischer Gefäßveränderungen. (21) Unter physiologischen Bedingungen ist VEGF an der Aufrechterhaltung der endothelialen Integrität und der Regulation der retinalen Durchblutung beteiligt. Bei chronischer Hypoxämie hingegen, wie sie bei retinalen Ischämiezuständen auftreten kann, kommt es jedoch zu einer überschießenden VEGF-Expression. Diese wiederum kann die dysregulierte Angiogenese und die Bildung fragiler, undichter Blutgefäße fördern. (22) Die neu gebildeten Gefäße sind strukturell instabil und neigen zu Blutungen, Exsudationen und fibrotischen Veränderungen, was zu einer zunehmenden Verschlechterung der retinalen Funktion führen kann. (23) Die retinale Hypoxämie entsteht häufig durch die gestörte Mikrozirkulation, wie sie bei DR oder durch Drusenablagerung bei AMD vorkommt. Hieraus steigt das Risiko einer Sauerstoffunterversorgung, die eine Reihe von Signalkaskaden auslöst, welche über den Hypoxie-induzierbaren Faktor (HIF-1 $\alpha$ ) zur VEGF-Expression führen kann. (24) Dieser Prozess stellt zunächst einen kompensatorischen Mechanismus dar, um die Sauerstoffversorgung durch die Bildung neuer Gefäße zu verbessern. Allerdings führt die frustrane Neovaskularisation zu einer weiteren Destabilisierung der retinalen Architektur. Die neu gebildeten Gefäße infiltrieren die subretinalen und intravitrealen Räume, was zu Flüssigkeitsansammlungen, fibrovaskulären Membranen und letztlich einem irreversiblen Verlust der Sehfunktion führen kann. (25) Die therapeutische Inhibition von VEGF, wie sie durch Medikamente wie Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab erreicht wird, zielt darauf ab, diese pathologischen Prozesse zu unterbinden. Durch die Blockade von VEGF wird nicht nur die Neovaskularisation gehemmt, sondern auch die Gefäßpermeabilität reduziert, was zu einer Stabilisierung der retinalen Struktur und einer Verbesserung der visuellen Funktion beiträgt. (26) Dennoch bleibt die langfristige Kontrolle der VEGF-Expression eine Herausforderung, da eine vollständige Unterdrückung der Angiogenese auch negative Auswirkungen auf die retinale Homöostase haben kann. (27) Die Balance zwischen therapeutischer VEGF-Hemmung und

der therapeutischen Aufrechterhaltung physiologischer Gefäßfunktionen ist daher ein zentraler Aspekt der Behandlung retinaler Erkrankungen.

### **1.3.5 Aktuelle Behandlungsansätze**

Die Therapie der DR basiert auf einem multimodalen Ansatz. Zum einen umfasst er die Kontrolle der systemischen Risikofaktoren, zum anderen lokale ophthalmologische Interventionen. Besonders wichtig sind die Stoffwechselkontrolle und die Reduktion von Risikofaktoren. Studien belegen, dass eine optimale Einstellung des Blutzuckerspiegels, des Blutdrucks und der Lipidwerte das Fortschreiten der Erkrankung signifikant verlangsamen kann. (28) Im Besonderen die intensivierete Blutzuckerkontrolle zeigt eine deutliche Reduktion des Risikos für die Entwicklung und Progression der Retinopathie. (29) Zudem spielt die Lebensstilmodifikation einschließlich Gewichtsreduktion, regelmäßiger körperlicher Aktivität und Tabakrauchverzicht eine entscheidende Rolle in der Prävention der Erkrankung. (30) Neben der systemischen Kontrolle sind intravitreale Medikamente ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung. Die Anti-VEGF-Therapeutika Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab werden zur lokalen Behandlung bei DR eingesetzt. (4) Kortikosteroide wie Dexamethason-Präparate werden ebenfalls eingesetzt, vor allem bei PatientInnen, die nicht ausreichend auf Anti-VEGF-Therapien ansprechen. Die intravitrealen Kortikosteroide hemmen die Entzündungsprozesse und führen zu einer Reduktion der Gefäßpermeabilität, was eine Stabilisierung der retinalen Struktur zur Folge hat. (31) Ein weiterer bedeutender Therapieansatz stellt die panretinale Laserkoagulation (PLK) dar. Diese Methode wird vor allem bei PDR eingesetzt, um die Bildung neuer pathologischer Gefäße zu verhindern und das Risiko von schwerwiegenden Komplikationen wie Glaskörperblutungen oder Netzhautablösungen zu reduzieren. Obwohl die Laserbehandlung mit potenziellen Nebenwirkungen wie Gesichtsfeldausfällen einhergehen kann, bleibt sie eine bewährte Methode zur Vermeidung des Sehverlusts. (32) Zusammenfassend kann man sagen dass die Therapie aus einer Kombination der Kontrolle systemischer Risikofaktoren, der Verabreichung intravitrealer Medikamente und der Anwendung von Laserkoagulation. Die individuelle Anpassung der Therapie an die PatientInnen und das Krankheitsstadium ist entscheidend, um optimale Behandlungsergebnisse zu erzielen. (33)

## **1.4 Grundlagen und Mechanismen der Anti-VEGF-Therapeutika**

### **1.4.1 Entwicklungsgeschichte**

Die Entwicklung der Anti-VEGF-Therapien markiert einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung retinaler Erkrankungen. Der Durchbruch gelang mit der Entdeckung des VEGF in den 1980er Jahren, der als Schlüsselmolekül für die pathologische Angiogenese und Gefäßpermeabilität identifiziert wurde. (22) Die ersten klinischen Studien mit Anti-VEGF-Therapeutika begannen in den späten 1990er Jahren, wobei Bevacizumab damals ursprünglich als Krebsmedikament für das kolorektale Karzinom entwickelt, erstmals off-label intravitreal zur Behandlung von retinalen Erkrankungen eingesetzt wurde. (34) Die Zulassung von Ranibizumab im Jahr 2006 durch die Food and Drug Administration (FDA) revolutionierte die Therapie der AMD und setzte einen neuen Standard für die Behandlung von Makulaödemen bei DR. (35) Später folgte Aflibercept, das durch seine längere Wirkdauer und geringere Injektionsfrequenz weitere Vorteile bot. (36)

### **1.4.2 Wirkmechanismus**

VEGF ist ein Glykoprotein, das vor allem an die beiden Rezeptoren VEGFR-1 (Flt-1) und VEGFR-2 (Flk-1) auf Endothelzellen bindet. VEGFR-2 ist der wichtigste Rezeptor für die zellulären Effekte von VEGF. Er steuert die Proliferation, die Migration und das Überleben von Endothelzellen sowie die Erhöhung der Gefäßpermeabilität. (22) Die Bindung von VEGF an VEGFR-2 führt zur Dimerisierung des Rezeptors und anschließend zur Aktivierung seiner intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne. Dies initiiert die Signalkaskade, die über Proteine wie Phospholipase C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ), Proteinkinase C (PKC) und die MAPK/ERK-Kaskade die Expression von Genen fördert, die wiederum für die Angiogenese und Gefäßpermeabilität essenziell sind. (37) VEGFR-1 hingegen kann als „Decoy-Rezeptor“ fungieren, der VEGF bindet und so dessen Verfügbarkeit für VEGFR-2 reduziert oder in bestimmten Kontexten (z.B. während der Embryonalentwicklung oder bei Entzündungen) spezifische Signalwege aktiviert. (38)

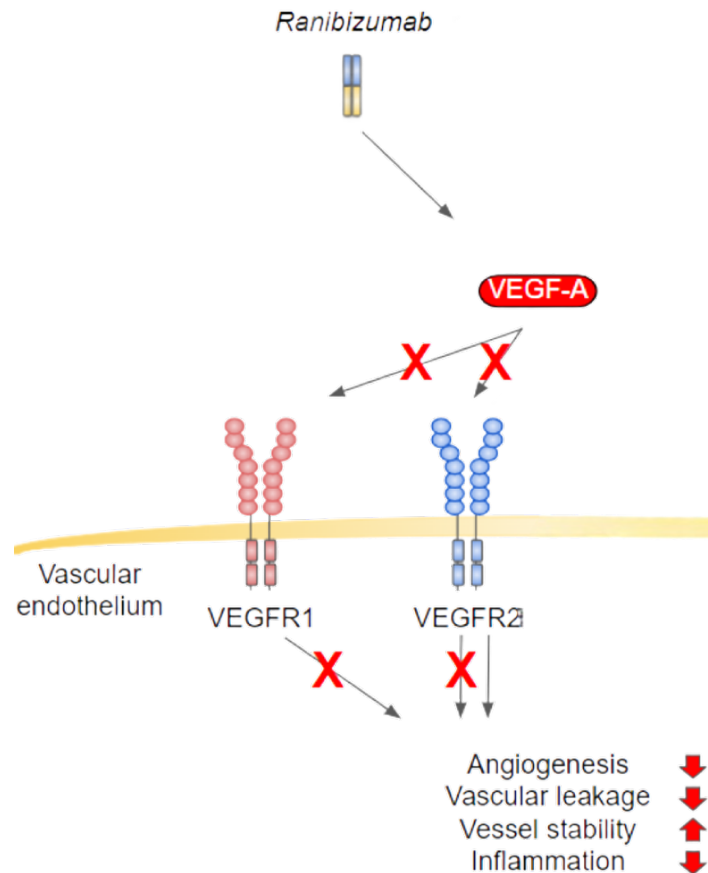


Abbildung 3: **VEGF-A-Hemmung durch Ranibizumab.** VEGF-A bindet normalerweise an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2, wodurch Angiogenese, Gefäßleckagen, erhöhte Gefäßpermeabilität und Entzündungen gefördert werden. Ranibizumab blockiert VEGF-A und unterbricht dadurch die Signalkaskade.

### 1.4.3 Übersicht aktueller Pharmaka

Die Darstellung der Anti-VEGF-Therapeutika (Brolucizumab sei hier nicht zu beachten) kann der Abbildung 4 entnommen werden. *Ranibizumab* besteht aus zwei Untereinheiten. Einer unteren nicht-bindenden Sequenz und einer oberen Einheit, dem eigentlichen Antikörperfragment (Fab-Fragment). Das Epitop bindet spezifisch an VEGF-A und unterbindet somit dessen Interaktion mit VEGFR-1 und VEGFR-2. Die nachgeschalteten Signalwege werden somit gestoppt und die pathologische Angiogenese gehemmt. (35) Aflibercept ist ein sogenanntes Fusionsprotein. Aufgrund seiner Struktur fungiert es als „Köderrezeptor“ und bindet gleich mehrere freie Botenstoffe. Darunter VEGF-A, VEGF-B und den Plazentawachstumsfaktor (PlGF). Durch diese breitere Bindungsfähigkeit hemmt Aflibercept zusätzlich angiogene Signalwege, die über VEGF-B und PlGF vermittelt werden. (39) Bevacizumab ist ein vollständiger monoklonaler Antikörper. An seiner

Epitopregion besitzt er eine VEGF-A Bindungsstelle. Diese hat eine hohe Affinität zu VEGF-A. Somit treffen weniger VEGF-A-Moleküle auf VEGFR-1 und VEGFR-2 und die anschließende Signalweiterleitung wird reduziert. Der Wirkstoff Bevacizumab wurde nicht speziell für ophthalmologische Indikationen entwickelt, zeigt aber dennoch in diesem Gebiet eine vergleichbare Wirksamkeit in der Hemmung der VEGF-Signalwege. (40) Bevacizumab erhielt im Mai 2024 eine EU-Zulassung für die Behandlung der neovaskulären AMD.

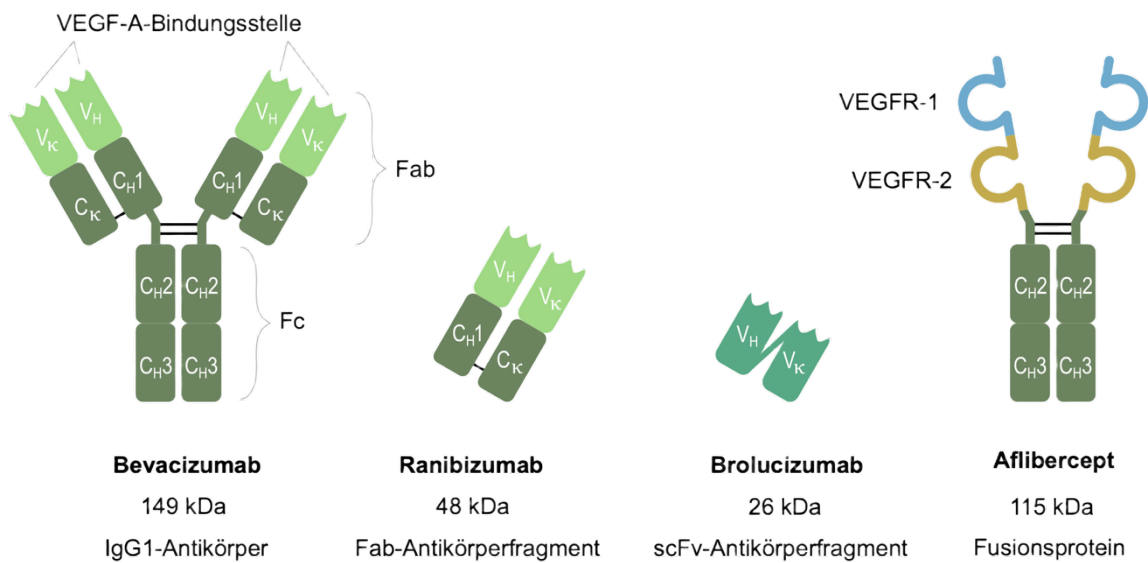


Abbildung 4: **VEGF-Inhibitoren.** Schematische Darstellung von Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept, die zur Behandlung der diabetischen Retinopathie eingesetzt werden.

## 2 Material und Methoden

Diese Arbeit fokussierte sich auf den pharmakologischen Vergleich der Anti-VEGF-Therapeutika Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab zur Behandlung der DR und des DMÖ. Es wurde eine systematische Literaturrecherche als Methode gewählt. Das Review orientiert sich an den PRISMA-Richtlinien. (41) Ziel war es, relevante Studien zu identifizieren, deren methodische Qualität zu bewerten und eine strukturierte Analyse durchzuführen. Zur Strukturierung der Fragestellung wurden die PICO-Kriterien angewendet. (42)

- **PatientIn/Population:** PatientInnen mit diabetischer Retinopathie; PatientInnen mit diabetischem Makulaödem
- **Intervention:** Intravitreale Injektion von Aflibercept, Ranibizumab oder Bevacizumab
- **Comparison:** Vergleich der Wirkstoffe Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab
- **Outcome:** Hauptendpunkte sind die Wirksamkeit (Visusverbesserung, Krankheitsprogression, Netzhautveränderung) und die Sicherheit (Nebenwirkungen, Verträglichkeit, Injektionshäufigkeit).

### 2.1 Systematische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche umfasst den Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis zum 31. Dezember 2024 und wurde in medizinischen Datenbanken unter Verwendung vordefinierter MeSH-Terms durchgeführt. Die Suche wurde in der medizinischen Onlinedatenbank Pubmed (MEDLINE) durchgeführt. Zusätzlich wurden Bücher und Fachliteratur der Augenheilkunde und Pharmakologie aus dem Bestand der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz herangezogen. Ebenfalls diente das Arznespezialitätenregister des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen dazu, Einblicke in aktuelle Forschungsergebnisse zu erlangen. In der Recherche wurde englischsprachige und deutschsprachige Literatur berücksichtigt.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Um valide Ergebnisse zu erzielen und die Forschungsfrage präzise beantworten zu können, wurde vorrangig auf Studiendesigns mit hoher Evidenzstufe zurückgegriffen. Eingeschlossen wurden daher randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews und Beobachtungsstudien. Die Studienpopulationen musste Erwachsene (ab 18 Jahren) mit diagnostizierter DR oder DMÖ umfassen. Zudem mussten die Studien die Pharmaka Aflibercept, Ranibizumab oder Bevacizumab als Intervention untersuchen, wobei auch Vergleichsstudien zwischen den drei Wirkstoffen berücksichtigt wurden. Die Applikation der genannten Therapeutika durfte in den Studien ausschließlich als intravitreale Injektion erfolgen. Es wurden Studien ausschließlich der letzten 15 Jahre einbezogen, die zwischen 2010 und 2025 publiziert wurden. Der Beobachtungszeitraum sollte zumindest 12 Monate betragen. Geografische Einschränkungen sowie Beschränkungen hinsichtlich der Altersgruppe, dem Sozialstatus oder dem Geschlecht wurden nicht vorgenommen.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Tierversuchsstudien, In-vitro-Studien, Fallberichte, Expertenmeinungen und narrative Reviews ohne systematische Methodik. Ebenso wurden Studien ohne Kontrollgruppe ausgeschlossen, sofern es sich nicht um große Beobachtungsstudien handelte. Ebenfalls wurden Studien mit PatientInnen, die nicht an diabetischer Retinopathie oder diabetischem Makulaödem litten, sowie solche, die Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren untersuchten, nicht berücksichtigt. Auch Studien, die andere Medikamente oder Therapieansätze (z.B. Laserbehandlung oder Kortikosteroide) oder nicht-intravitreale Applikationsformen (z.B. systemische Gabe) untersuchten, wurden ausgeschlossen. Schließlich wurden Studien mit unklarem Studiendesign, geringer Fallzahl, fehlender statistischer Analyse oder hohem Risiko für Bias (beispielsweise bei fehlender Randomisierung oder unzureichender Verblindung) ausgeschlossen, um die methodische Qualität der eingeschlossenen Literatur sicherzustellen. Anhand dieser Ausschlusskriterien können folgende Limitationen definiert werden, um die Selektion und Präzisierung in der Literatursuche bei Pubmed zu erhöhen.

*Limitation 1:*

Die Studie untersucht Anti-VEGF-Therapeutika jedoch nicht im Kontext der diabetischen Retinopathie oder des diabetischen Makulaödems.

*Limitation 2:*

Es werden andere Therapeutika als Aflibercept, Ranibizumab oder Bevacizumab untersucht.

*Limitation 3:*

Die Studie bezieht sich ausschließlich auf experimentelle Ansätze, Zellkulturmodelle oder Tierversuche.

*Limitation 4:*

Es werden ausschließlich alternative Behandlungsansätze wie Laserkoagulation oder Kortikosteroide betrachtet.

*Limitation 5:*

Die Publikation ist ein nicht-systematisches Review, ein Kommentar oder eine Expertenmeinung.

*Limitation 6:*

Die Nachbeobachtungszeit der Studien ist zu kurz (< 12 Monate).

*Limitation 7:*

Die StudienteilnehmerInnen sind unter 18 Jahre alt.

## **2.3 Suchstrategien**

Für die systematische Suche wurde eine Kombination aus MeSH-Terms und freien Suchbegriffen verwendet. Diese lauteten wie folgt: *Diabetic Retinopathy, diabetic macular edema, retinal disease, anti-VEGF-Therapy, vascular endothelial growth factor inhibitors, intravitreal injection, aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, efficacy, safety, treatment outcome, adverse effects, side effects, RCT, meta-analysis, systematic review,*

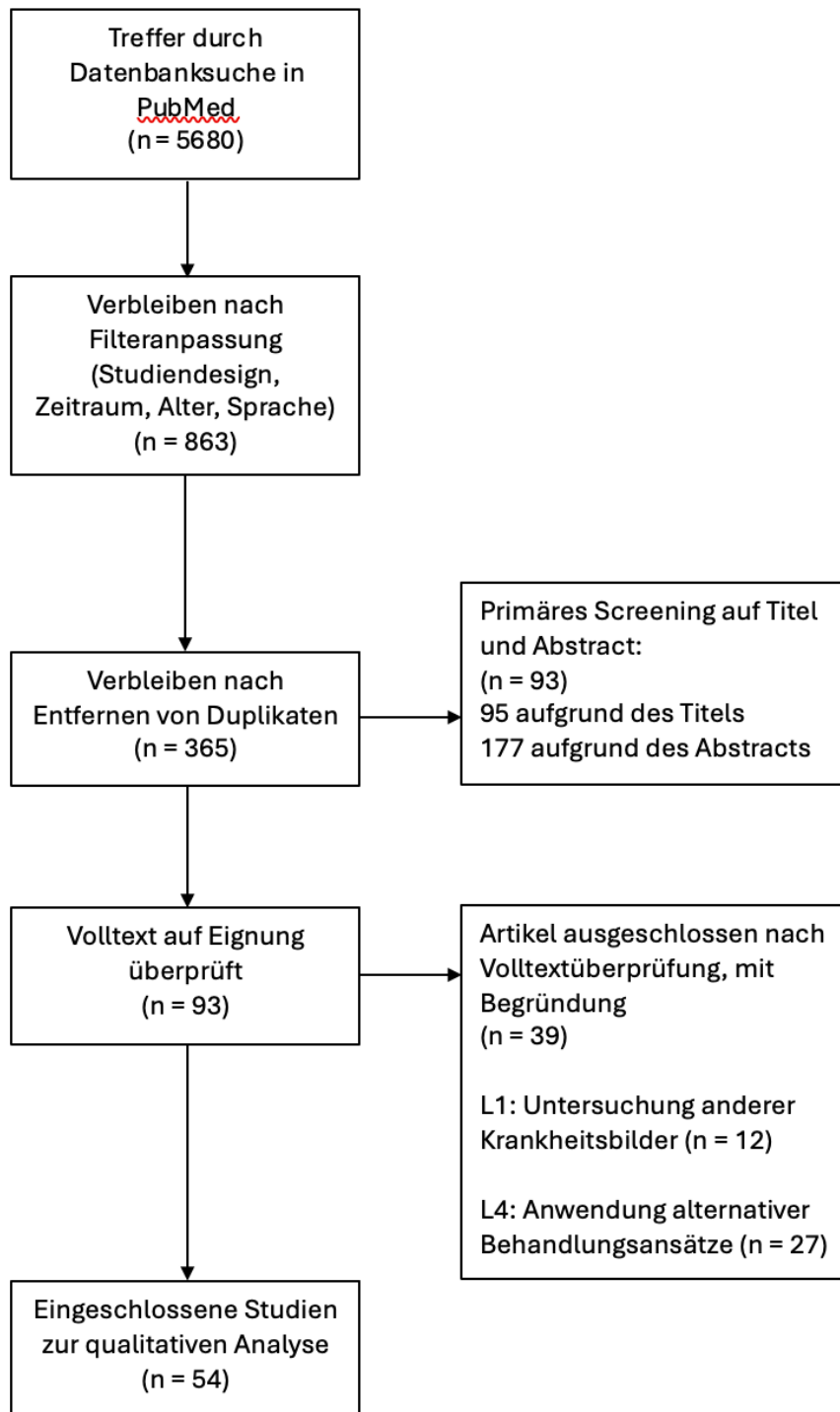
*observational study*. Zur Optimierung der Suche wurden Boolesche Operatoren (AND; OR; NOT) verwendet, um verschiedene Begriffskombinationen zu ermöglichen und irrelevante Treffer zu reduzieren. Die Abbildung 5 veranschaulicht den mehrteiligen Suchvorgang, der in Pubmed durchgeführt wurde.

## **2.4 Literatursauswahl und Selektion der Studien**

Im Anschluss der systematischen Literaturrecherche in der medizinischen Onlinedatenbank Pubmed erfolgte die Sichtung und die Selektion der Treffer, um relevante Studien für die Beantwortung der Forschungsfrage zu identifizieren. Im ersten Schritt wurden die Pubmed-internen Filteranpassungen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Anschließend wurden die Treffer extrahiert und die Duplikate entfernt. Im nächsten Schritt wurden die Studien anhand des Titels und des Abstracts unter Berücksichtigung der Limitationen gescreent und weiter aussortiert. Schlussendlich wurden die Volltexte von 93 Artikeln überprüft, um anschließend 54 Studien in die systematische Analyse einzubringen.

## **2.5 Methodische Studienqualität**

Die methodische Qualität der einbezogenen Studien wurde anhand etablierter Evaluationsmethoden bewertet. Zum einen das Cochrane Risk of Bias Tool für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und das AMSTAR-2 für Metaanalysen und systematische Reviews. Die Mehrheit der RCTs zeigte ein geringes bis moderates Verzerrungsrisiko, was auf eine adäquate Randomisierung und Verblindung zurückzuführen ist. (43,44) Metaanalysen und systematische Reviews erreichten überwiegend eine hohe methodische Qualität, wenngleich einige Einschränkungen in der Transparenz der Datenextraktion sowie in der Berücksichtigung potenzieller Publikationsverzerrungen festgestellt wurde.



L= Limitation

Abbildung 5: Flussdiagramm

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Überblick der selektierten Studien

Wie dem Flussdiagramm zu entnehmen ist, wurden im Rahmen dieser Literaturrecherche aus initial 5680 Werken schlussendlich 54 Artikel identifiziert, die in die Analyse einbezogen wurden (vgl. Abb. 5). Die Anzahl der eingeschlossenen Studien spiegelt die umfangreiche Forschung in diesem Bereich wider und bietet eine solide Grundlage für die Beantwortung der Forschungsfrage. In Abbildungen 6 dargestellt ist die Verteilung der Studien nach Publikationsjahr. Nennenswert ist, dass ein Großteil der Arbeiten in den letzten 10 Jahren publiziert wurde. Ebenfalls lässt sich ab dem Jahr 2015 ein deutlicher Anstieg erkennen.

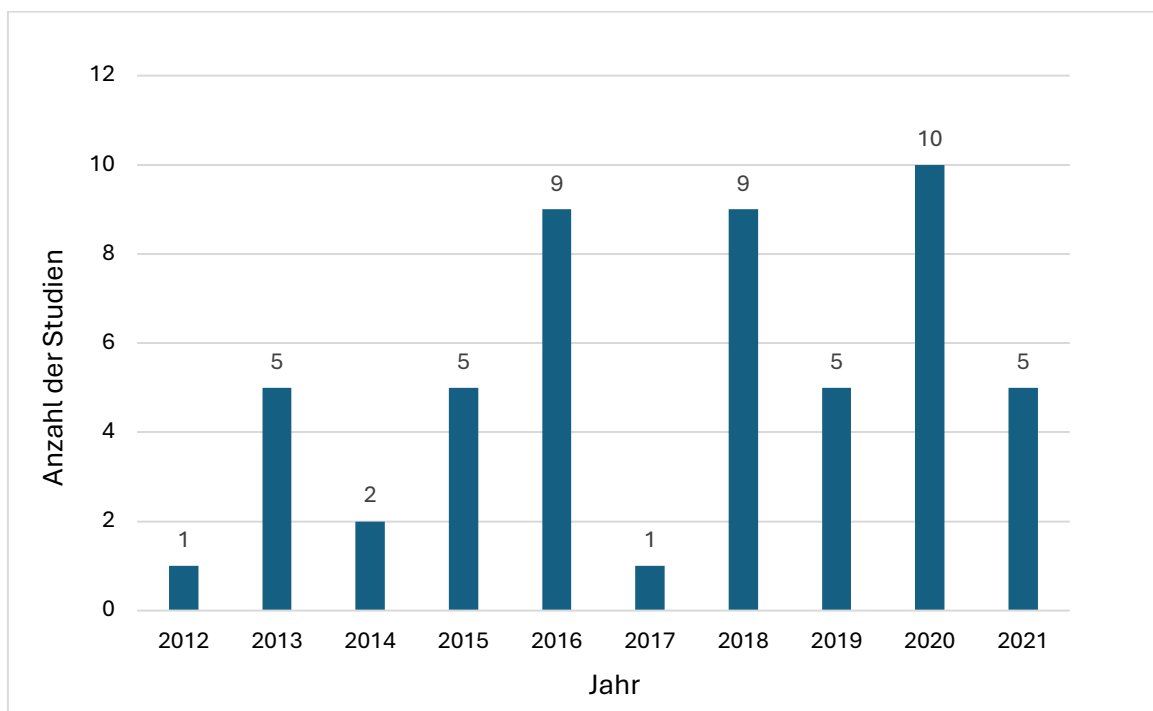


Abbildung 6: *Verteilung der eingeschlossenen Studien nach Jahr*

Abbildung 7 hingegen zeigt die Verteilung der Studiendesigns unter den ausgewählten Arbeiten. Hier ist zu erwähnen, dass die RCTs (E) mit 38 Exemplaren (70,4 %) den größten Anteil ausmachen. Rein klinische Studien (D) sind mit 12 Artikeln (22,2 %) vertreten. Einen geringeren Anteil repräsentieren die Metaanalysen (C) und Modellierungsstudien (D) mit jeweils einem Artikel (1,9 %) und die Beobachtungsstudien (A) mit 2 Studien (3,7 %).

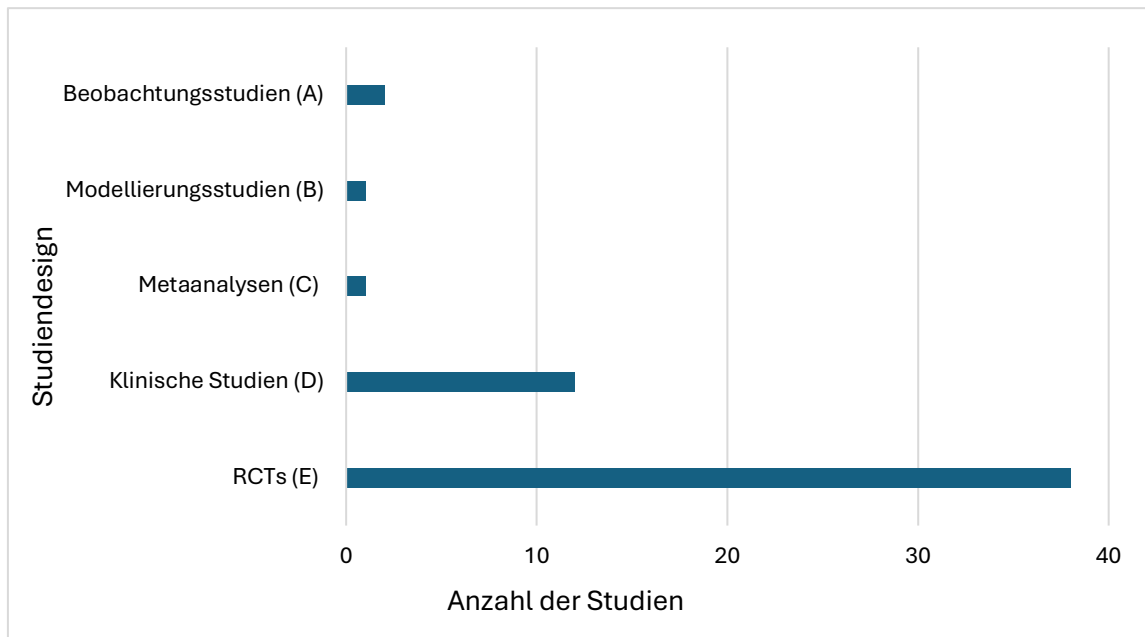


Abbildung 7: **Verteilung der Studiendesigns.** (A) = 2 Studien (3,7 %), (B) = 1 Studie (1,9 %), (C) = 1 Studie (1,9 %), (D) = 12 Studien (22,2 %), (E) = 38 Studien (70,4 %)

### 3.2 Kernaspekte der eingeschlossenen Studien

Die Schwerpunkte der eingeschlossenen Studien lassen sich in drei Hauptkategorien unterteilen: Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Kosteneffizienz. Der Großteil der Studien untersuchte die Wirksamkeit der Anti-VEGF-Therapeutika, wobei der Fokus auf der Visusverbesserung und der Reduktion der Krankheitsprogression lag. Aflibercept und Ranibizumab wurden intensiv untersucht, während Bevacizumab in geringerem Umfang vertreten war.

**Aflibercept** stand im Mittelpunkt von insgesamt 12 Studien, die sich mit der Wirksamkeit befassten. Dabei wurden Parameter wie die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), die Verbesserung der retinalen Leckage, die Lebensqualität (QoL), die Veränderung der retinalen und makulären Dicke, die Verringerung von Mikroaneurysmen, die Progredienz der retinalen nicht-Perfusion, die Punkteveränderung auf der DRSS-Skala (Diabetic Retinopathy Severity Scale) sowie die Veränderung der makulären Gefäße untersucht.

**Ranibizumab** wurde in 25 Studien analysiert, wobei 19 Studien die Wirksamkeit des Wirkstoffs hinsichtlich der Veränderung der BCVA, der Veränderung der retinalen und makulären Dicke, der Makulaperfusion in der fovealen avaskulären Zone, der mikroperimetrischen Makulafunktion, der QOL sowie des retinalen Gefäßdurchmessers

untersuchten. Zusätzlich befassten sich 6 Studien mit den lokalen und systemischen Nebenwirkungen von Ranibizumab, darunter das Risiko für thromboembolische Ereignisse, die Eliminationszeit des Wirkstoffs, sowie die Einflüsse auf die Hornhaut- und Bindehautsensibilität nach einer Injektion mit Ranibizumab. In weiteren 17 Studien stand der direkte Vergleich zwischen Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab im Vordergrund. Diese vergleichenden Studien untersuchten die relative Effizienz und Sicherheit der drei Wirkstoffe. In 11 der 17 Studien lag der Fokus auf der Langzeitwirksamkeit der Medikamente. Dabei wurden die Parameter für die Verbesserung der BCVA, die Veränderung der retinalen Dicke und die Stabilisierung der Krankheitsprogression untersucht. Zwei Studien analysierten die Kosteneffizienz der drei genannten Medikamente, wobei insbesondere die Kosten-Nutzen-Relation von Bevacizumab im Vergleich zu den teureren Alternativen (Aflibercept und Ranibizumab) im Fokus stand. Vier dieser Studien befassten sich mit den lokalen und systemischen Nebenwirkungen der Wirkstoffe, hierunter fielen die Observanz des VEGF-A Serumspiegels, die Eliminationszeit, die Nierenfunktion und okuläre Sensationen wie Veränderungen der Hornhaut- und Bindehautsensibilität. Bevacizumab wurde in keiner Studie einzeln betrachtet, sondern trat lediglich in 11 der 17 vergleichenden Studien auf.

### **3.3 Ergebnisse zu den Anti-VEGF-Therapeutika**

#### **3.4 Aflibercept (EYLEA®)**

Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, welches zur Hemmung des VEGF eingesetzt wird. Das Medikament wird intravitreal appliziert. Die Injektionen folgen in der Regel einem standardisierten Behandlungsplan. Aflibercept konnte sich in Studien als wirksam erweisen und steht heute als hochwirksame Therapieoption für die Behandlung der DR und dem DMÖ zur Verfügung. (45)

##### **3.4.1 Wirksamkeit**

In einer multizentrischen Studie zur Behandlung der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) ohne Makulaödem zeigte sich, dass sowohl monatliche als auch quartalsweise Aflibercept-Injektionen eine signifikante Verbesserung der DRSS-Werte bewirkten ( $p = 0,001$ ). Nach sechs Monaten war die Verbesserung in der monatlichen Behandlungsgruppe signifikant stärker als in der Gruppe mit quartalsweisen Injektionen ( $p$

= 0,019). Nach einem Jahr war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant ( $p = 0,309$ ), was darauf hinweisen könnte, dass der Effekt einer initial intensiveren Therapie über die Zeit hinweg abnehmen könnte. Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $r = 0,384$ ,  $p = 0,039$ ) zwischen der Verbesserung der DRSS-Skala-Werte und einer gesteigerten visuell wahrgenommen Lebensqualität (NEI-VFQ-25 und NEI-VFQ-39). (46)

In einer weiteren Analyse wurde die Wirkung von Aflibercept auf die makuläre Gefäßdicke mithilfe der optischen Kohärenttomographie (OCT) untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die makuläre Gefäßdicke nach der 12-monatigen Therapie stabil blieb. Dies deutet darauf hin, dass Aflibercept die fortschreitende Perfusionsstörung, die im Rahmen der diabetischen Retinopathie auftritt, verlangsamen könnte. (47)

In der VIVID-DME-Studie mit einem japanischen PatientInnenkollektiv wurde die Wirksamkeit von Aflibercept bei DMÖ untersucht. Es zeigte sich eine Verbesserung der BCVA nach 52 Wochen. Die mittlere Verbesserung der BCVA betrug +9,8 bis +9,5 Buchstaben. Darüber hinaus führte die Behandlung zu einer Reduktion der CFT, was auf eine nachhaltige anatomische Verbesserung hindeutet. Die erzielten Therapieerfolge der japanischen Kohorte entsprachen den Ergebnissen in nicht-japanischen Populationen, was die globale Anwendbarkeit von Aflibercept für DMÖ-PatientInnen bestätigt. (48,49)

Die PANORAMA-Studie untersuchte die proaktive Behandlung der NPDR ohne Makulaödem mit Aflibercept. Ziel dieser Studie war es, das Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung bis hin zu visusbedrohenden Komplikationen zu reduzieren. Die Studie stellte die Hypothese auf, dass eine proaktive Behandlung das Progressionsrisiko für visuseinschränkende Komplikationen verhindern würde. Das Dosierungsschema wurde mit Aflibercept alle 16 Wochen (2q16) sowie alle 8 Wochen mit flexibler Anpassung ab Woche 56 (2q8/PRN) und einer Kontrollgruppe mit Placebo-Injektionen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Aflibercept-Injektionen das Risiko für visusbedrohende Komplikationen und auftretendem Makulaödem erheblich reduzierten. Während 50,4 % der Kontrollgruppe innerhalb von 100 Wochen eine solche Komplikation entwickelten, waren es in den Aflibercept-Gruppen lediglich 16,3 % (2q16) bzw. 18,7 % (2q8/PRN,  $p < 0,001$ ). Das Risiko für schwere Komplikationen sank um bis zu 85 % nach 52 Wochen und um 77 % nach 100 Wochen. Auch die Entwicklung eines zentrumbeteiligenden DMÖ war unter Aflibercept deutlich seltener (10,4 % bzw. 13,4 % vs. 33,1 % in der Kontrollgruppe  $p < 0,001$ ). (50)

Die RECOVERY-Studie untersuchte zum einen die Auswirkung von Aflibercept auf die Visusverbesserung gemessen an DRSS-Werten und zum anderen die retinale Nichtperfusion

(RNP) bei PDR ohne DMÖ. Es wurden zwei randomisierte Kohorten gebildet. In der Kohorte 1 wurde Aflibercept monatlich (2q4) appliziert. In der Kohorte 2 wurde alle 12 Wochen (2q12) appliziert. Der Beobachtungszeitraum umfasste 12 Monate. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer Verbesserung der DRSS-Werte. Die Gruppe mit monatlichen Injektionen zeigte bis zum 6. Monat eine stärkere Regression der DRSS-Werte auf. Nach 12 Monaten war der Unterschied beider Gruppen diesbezüglich nicht mehr signifikant ( $p = 0,039$ ). Darüber hinaus konnte in beiden Kohorten keine generelle Reperfusion retinaler Nichtperfusionsareale beobachtet werden. Allerdings zeigte sich, dass die monatliche Dosierung auch das Fortschreiten der RNP-Fläche stärker verlangsamte als es in der Kohorte mit quartalsweisen Dosierungen der Fall war. Dies könnte auf eine potenzielle dosisabhängige Schutzwirkung von Aflibercept hindeuten. (46)

In der Untersuchung von Babiuch et al. wurde der Einfluss von Aflibercept bei PDR auf die Veränderung von retinalen MA untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Medikament das Vorhandensein dieser Gefäßanomalien signifikant reduziert. In der monatlichen Behandlungsgruppe nahm die panretinale MA-Last nach 6 Monaten um 37,1 % ( $p < 0,001$ ) und nach 12 Monaten um 48 % ( $p < 0,001$ ) ab. Die vierteljährliche Gruppe (q12wk) zeigte eine langsamere, aber ebenfalls signifikante Reduktion bis zur 48. Woche. Während es in der monatlichen Gruppe zu früheren Zeitpunkten zu einer stärkeren Verbesserung kam, waren die MA-Werte beider Gruppen nach einem Jahr vergleichbar. Diese Ergebnisse bestätigen, dass Aflibercept hochwirksam auf die gesamte Netzhautgefäßstruktur wirkt und die Bildung von MA nachweislich reduziert. (51)

In einer Analyse der VISTA- und VIVID-Studien wurde die Wirkung von Aflibercept bei PatientInnen mit und ohne vorheriger ANTI-VEGF-Behandlung untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Aflibercept sowohl in vorbehandelten als auch in therapienaiven Augen eine signifikante Verbesserung der BCVA und der zentralen Netzhautdicke (CFT) bewirkte.

Bei vorbehandelten PatientInnen stieg die BCVA um +10,9 Buchstaben (2q4) bzw. +10,8 Buchstaben (2q8), während therapienaive PatientInnen eine Verbesserung um +12,0 Buchstaben (2q4) bzw. +11,3 Buchstaben (2q8) erreichten. Gleichzeitig reduzierte sich die CFT bei vorbehandelten PatientInnen um -180,1  $\mu\text{m}$  (2q4) bzw. -196,4  $\mu\text{m}$  (2q8) und bei therapienaiven PatientInnen um -200,0  $\mu\text{m}$  (2q4) bzw. -186,7  $\mu\text{m}$  (2q8). Diese Ergebnisse bestätigen die signifikanten und nachhaltigen Verbesserungen der Sehschärfe und der Netzhautdicke unabhängig vom vorherigen Behandlungsstatus der PatientInnen. (52)

### **3.4.2 Sicherheit und Nebenwirkungen**

Die Sicherheit von Aflibercept wurde in mehreren klinischen Studien bestätigt. In der AQUA-Studie wurden 560 PatientInnen mit DMÖ über einen Zeitraum von 52 Wochen mit einer intravitrealen Aflibercept-Therapie behandelt. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen und es traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Schwere augenbezogene Nebenwirkungen traten selten auf, wobei Endophthalmitis in 0,5 % der Fälle (3 von 560 PatientInnen, 0,06 % pro Injektion) auftrat. Diese Ergebnisse bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Aflibercept. (53)

Auch in der PANORAMA-Studie traten keine neuen sicherheitsrelevanten Signale auf und schwere unerwünschte augenbezogene Ereignisse waren selten. Die Rate systemischer unerwünschter Ereignisse, vor allem thromboembolischer Ereignisse, waren in der Aflibercept-Gruppe nicht erhöht. (50)

In einer prospektiven Studie wurde Aflibercept bei der Behandlung von PDR untersucht. Der zu untersuchende Parameter war hier der panretinale Leckageindex. Dieser gibt über einen Floureszenzfarbstoff an, wie stark Gefäßleckagen in der Netzhaut verteilt sind. Es wurden 2 Kohorten gebildet. Nach 24 Wochen erfolgte eine erste Überprüfung. In der Kohorte mit dem 2q4 Injektionsschema konnte der Leckageindex um 79 % reduziert werden ( $p < 0,0001$ ). In der Kohorte mit dem 2q12 Injektionsschema zeigte sich ein nicht-signifikante Verbesserung an (-21 %,  $p = 0,47$ ). Nach 48 Wochen war die Reduktion des Leckageindex in beiden Kohorten vergleichbar und signifikant (2q4,  $p = 0,001$  und 2q12,  $p = 0,02$ ). Aflibercept wurde in beiden Dosierungsschemata gut vertragen und es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Nebenwirkungen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet. (54)

### **3.4.3 Langzeitwirkung und Behandlungsintervalle**

Die in der Recherche selektierten Studien legen nahe, dass Aflibercept seine Wirksamkeit über einen verlängerten Zeitraum behält. Eine prospektive Treat-and-Extend-Studie (T&E) mit einer Nachbeobachtungszeit von 52 Wochen untersuchte die Langzeitwirksamkeit und die Flexibilität von Aflibercept mit dynamischem Dosierungsschema bei DMÖ. Zu Beginn erfolgte die initiale Loading-Phase von 5 aufeinanderfolgenden intravitrealen Aflibercept-Injektionen alle 4 Wochen. Anschließend wurde basierend auf der Veränderung der CFT ( $< 250 \mu\text{m}$ ) das

Injektionsintervall angepasst. Nach einem Jahr zeigte sich eine signifikante Verbesserung der BCVA um +9,1 Buchstaben ( $p = 0,001$ ), während sich die CFT um 171,1  $\mu\text{m}$  reduzierte. Zudem konnte die Injektionsfrequenz bei 73,9 % der PatientInnen auf ein Intervall von bis zu 12 Wochen verlängert werden, ohne dass es zu einer Verschlechterung des Makulaödems kam. Die Studie legt nahe, dass das T&E-Schema eine vergleichbare 1-Jahres Effektivität wie das feste Dosierungsschema zeigte. Das flexible Dosierungsschema hingegen konnte eine Überbehandlung vermeiden. (55)

Diese Erkenntnis konnte ebenfalls in einer weiteren prospektiven Studie mit dem T&E-Ansatz bestätigt werden. Von den 30 eingeschlossenen PatientInnen beendeten 96,7 % die 6-monatige Nachbeobachtung, während 83,3 % die 12-monatige Nachbeobachtung abschlossen. Die mittlere Sehschärfe verbesserte sich signifikant und blieb nach 12 Monaten stabil ( $p < 0,05$ ). Gleichzeitig nahm die CFT von 439,5  $\mu\text{m}$  zu Beginn auf 268,5  $\mu\text{m}$  nach 6 Monaten und weiter auf 249,0  $\mu\text{m}$  nach 12 Monaten ab. (56)

Dass die Behandlungsintervalle auch bei der Behandlung der retinalen Gefäßleckagen angepasst werden können, bezeugt die folgende Studie. Die Untersuchungen von Figueiredo et al. deuten darauf hin, dass monatliche Aflibercept-Injektionen (2q4) zu einer schnelleren und stärkeren Reduktion führten als eine vierteljährliche Behandlung (2q12). Nach 24 Wochen war der Leakage-Index in der 2q4-Gruppe signifikant um 79 % auf 1,1 % gesunken ( $p < 0,0001$ ), während die 2q12-Gruppe nur eine nicht-signifikante Reduktion auf 3,4 % zeigte ( $p < 0,47$ ). Nach 48 Wochen zeigte sich jedoch in beiden Gruppen eine vergleichbare Reduktion des Leakage-Indexes. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass vierteljährliche Injektionen langfristig ebenfalls wirksam sein können, sich die Wirkung aber erst zu einem späteren Zeitpunkt nachweisen lässt. Jedoch sei zu erwähnen, dass sich der Visus mit einem leichten Vorteil für die 2q4-Gruppe (82,8 vs. 80,3 ETDRS-Buchstaben) verbessert hat. Diese Daten bekräftigen den Ansatz einer initial engmaschigeren Behandlung, die zu einer schnelleren Krankheitskontrolle führt, während eine verlängerte Behandlungsfrequenz bei stabiler Erkrankung als langfristige Alternative in Betracht gezogen werden kann. (49,54)

### **3.4.4 Fazit**

Aflibercept stellt eine hochwirksame und zentrale Therapieoption bei DR und DMÖ dar. Die in den vorherigen Absätzen bearbeiteten Studien belegen eine signifikante Verbesserung der BCVA um bis zu +12 Buchstaben und eine Reduktion der CFT, unabhängig vom Vorbehandlungsstatus. Bei NPDR senkt Aflibercept das Risiko für visusbedrohende Komplikationen um bis zu 85 % und zeigt globale Wirksamkeit. Dies bestätigte sich durch japanische Kohorten und unabhängige Kohorten. Aflibercept konnte zudem eine dosisabhängige Schutzwirkung gegen retinale Nichtperfusion sowie eine netzhautstabilisierende Wirkung zugeschrieben werden. Das Sicherheitsprofil ist stabil. Schwere Nebenwirkungen wie Endophthalmitis (0,06 % pro Injektion) oder systemische Komplikationen sind selten. Langzeitdaten unterstreichen die Verträglichkeit auch bei dauerhafter Therapie. Flexible Dosierungsschemata (z.B. T&E) ermöglichen bei stabilen PatientInnen Injektionsintervalle von bis zu 12 Wochen ohne Wirksamkeitseinbußen. Eine initial intensive Therapie mit kürzeren Injektionsabständen beschleunigt die Krankheitskontrolle, während selteneres Dosieren langfristig vergleichbare Ergebnisse erzielt. Zusammenfassend kombiniert Aflibercept hohe Effektivität, Sicherheit und Anpassungsfähigkeit und bleibt damit ein essenzieller Bestandteil bei der Behandlung diabetischer Augenerkrankungen.

### **3.5 Ranibizumab (LUCENTIS®)**

Ranibizumab ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, der gezielt den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) hemmt und zur Behandlung verschiedener retinaler Erkrankungen eingesetzt wird. Durch die Bindung an die VEGF-A-Isoformen blockiert Ranibizumab die Aktivierung der VEGFR-1 und VEGFR-2, wodurch die Proliferation von Endothelzellen, Neovaskularisationen und die vaskuläre Leckage unterdrückt werden. Es wird meist bei DR, dem DMÖ, der AMD sowie nach RVV eingesetzt. Ranibizumab wird intravitreal verabreicht. (57)

#### **3.5.1 Wirksamkeit**

In einer 12-monatigen, randomisierten klinischen Studie von Ferrone et al. wurde die Wirksamkeit von Ranibizumab in den Dosierungen 0,5 mg und 1,0 mg zur Behandlung des

DMÖ untersucht. Die PatientInnen erhielten drei Injektionen pro Monat, gefolgt von einer bedarfsorientierten Therapie im Zweimonatsrhythmus. Beide Gruppen erhielten im Durchschnitt 6,5 Injektionen. Die BCVA betrug +3,8 Buchstaben in der 0,5 mg-Gruppe und +7,9 Buchstaben in der 1,0 mg-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,92$ ). Unter beiden Dosierungen konnte eine Reduktion der CFT erreicht werden. In dieser Studie konnte der höheren Dosierung eine potenziell größere Verbesserung der Sehschärfe zugeschrieben werden. (58)

In der Post hoc-Analyse der RISE- und RIDE-Studien wurden prädiktive Faktoren für die 24-monatigen Behandlungsergebnisse bei DMÖ-PatientInnen unter Ranibizumab-Therapie untersucht. Es zeigte sich, dass Ranibizumab auch bei PatientInnen mit gleichzeitiger makulärer Nichtperfusion (MNP) wirksam ist. Eine bessere BCVA ( $\geq 20/40$ ) war mit einem guten Ausgangs-BCVA und dem Vorhandensein submakulärer Flüssigkeit assoziiert. Wohingegen vorliegende kardiovaskuläre Erkrankungen das Ergebnis verschlechterten. Eine Visusverbesserung von  $\geq +15$  Buchstaben korrelierte mit schlechteren Ausgangs-BCVA und jüngeren PatientInnen. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der frühzeitigen, intensiven Therapie, vor allem bei HochrisikopatientInnen. (59,60)

In den parallel durchgeführten Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit von monatlichem Ranibizumab (0,3 mg oder 0,5 mg) über 24 Monate mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Kontrollgruppe erhielt Scheininjektionen. In beiden Kohorten zeigte sich eine Verbesserung des Visus um  $\geq 15$  Buchstaben. Dies war in der 0,3 mg Gruppe bei 44,8 % und in der 0,5 mg Gruppe bei 39,2 % der PatientInnen der Fall. In der Gruppe mit den Scheininjektionen lediglich bei 18,1 % der ProbandInnen. In dieser Untersuchung konnten beide Dosierungen als wirksam angesehen werden. (60)

In der READ-3-Studie wurde die Wirksamkeit von 0,5 mg Ranibizumab im Vergleich zu 2,0 mg Ranibizumab bei PatientInnen mit DMÖ untersucht. 152 PatientInnen wurden randomisiert, um monatliche Injektionen zu erhalten. Es zeigte sich nach 6 Monaten eine Veränderung der BCVA von +9,43 Buchstaben in der 0,5mg-Gruppe und eine +7,01 Buchstaben in der 2,0mg-Gruppe ( $p = 0,161$ ). Die CFT nahm in beiden Gruppen ähnlich ab (-168,58  $\mu\text{m}$  vs. -159,70  $\mu\text{m}$ ). In dieser Studie konnte kein Vorteil einer höheren Ranibizumab-Dosis hinsichtlich Sehschärfe oder anatomischem Ergebnis nachgewiesen werden. (61)

Die RESTORE-Studie zeigte, dass die Therapie mit Ranibizumab zu einer signifikanten Visusverbesserung bei DMÖ-PatientInnen führte. Nach 12 Monaten stieg der NEI VFQ-25 im Gesamtwert um 5,0 Punkte an ( $p = 0,01$ ). Die Nahaktivität verbesserte sich um 9,0

Punkte, während die Fernaktivität um 5,4 Punkte zunahm. PatientInnen mit besserer Ausgangssehschärfe oder geringerer Netzhautdicke profitierten besonders von der Behandlung. Diese Ergebnisse bestätigten den funktionellen Nutzen von Ranibizumab bei DMÖ. (62,63)

In den folgenden Studienergebnissen wurde die Wirksamkeit von Ranibizumab bei der Behandlung von DMÖ, speziell bei PatientInnen mit ungünstigen Ausgangsbedingungen wie niedriger BCVA und jüngerem Alter untersucht. Nach 24 Monaten zeigten diese PatientInnen eine Visusverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben, während sich die CFT auf  $\leq 250$   $\mu\text{m}$  verringerte. Eine weitere Untersuchung bestätigte, dass Ranibizumab vor allem im klinischen Alltag effektive strukturelle und funktionelle Verbesserungen bewirkte. Die BCVA stieg bei diesem PatientInnenkollektiv nach sechs Monaten im Durchschnitt von  $26 \pm 14$  auf  $34 \pm 14$  Buchstaben an, während die CFT von  $509 \pm 147$   $\mu\text{m}$  auf  $383 \pm 110$   $\mu\text{m}$  abnahm. Bereits nach drei Injektionen verringerte sich die Netzhautdicke bei 68,3 % der PatientInnen auf unter 445  $\mu\text{m}$ , nach weiteren drei Monaten erhöhte sich dieser Anteil auf 78,0 %. (64,65)

In dieser Analyse wurde untersucht, ob PatientInnen mit DMÖ und gleichzeitig vorhandener MNP bereits zu Studienbeginn charakteristische Unterschiede aufwiesen und ob diese PatientInnen über einen Zeitraum von 24 Monaten hinweg vergleichbare funktionelle und anatomische Behandlungsergebnisse mit Ranibizumab erzielen konnten. Baseline-Analysen zeigten, dass PatientInnen mit MNP tendenziell jünger waren, eine kürzere Diabetesdauer aufwiesen und eine schlechtere Sehkraft hatten (53,4 vs. 57,2 ETDRS-Buchstaben,  $p = 0,05$ ). Zudem zeigten sie eine erhöhte CFT (501,8 vs. 451,7  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0,03$ ) und eine ausgeprägte DR. Trotz dieser ungünstigeren Ausgangsbedingungen erreichten PatientInnen mit MNP nach 24 Monaten eine vergleichbare Sehverbesserung (+15,6 vs. +13,4 ETDRS-Buchstaben,  $p = 0,21$ ) und zeigten eine stärkere Reduktion der CFT (-309,7  $\mu\text{m}$  vs. -204,6  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0,05$ ). Auch hinsichtlich der Verbesserung der DRSS-Werte ( $\geq 2$ -Stufen-Verbesserung) schnitten PatientInnen mit MNP besser ab als jene ohne (51 % vs. 34 % in der 0,3 mg Ranibizumab-Gruppe; 48 % vs. 33 % in der 0,5 mg Gruppe). Diese Ergebnisse zeigten, dass PatientInnen mit DMÖ und MNP von einer Ranibizumab-Therapie profitierten und daher nicht von der Behandlung ausgeschlossen werden sollten. (66)

Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem basalen retinalen Gefäßkaliber und dem visuellen Ergebnis bei PatientInnen mit DMÖ, die mit Ranibizumab behandelt wurden. Von den initial 84 PatientInnen wurden schlussendlich nur 25 PatientInnen mit auswertbaren Fundusfotografien in die Analyse miteinbezogen.

Die Ergebnisse stellten fest, dass PatientInnen mit einem breiteren venulären Kaliber (CRVE:  $248,3 \pm 24,5 \mu\text{m}$ ) zu Studienbeginn eine signifikant bessere Zunahme der Sehschärfe um  $\geq 2$  Linien nach 12 Monaten aufwiesen, als PatientInnen mit einem schmalen venulären Kaliber (CRVE:  $226,6 \pm 44,8 \mu\text{m}$ ,  $p < 0,05$ ). Dagegen zeigte das arterioläre Kaliber (CRAE:  $156,1 \pm 22,7 \mu\text{m}$  vs.  $142,0 \pm 17,5 \mu\text{m}$ ,  $p = 0,17$ ) keine signifikante Korrelation mit der Sehverbesserung. Weitere Faktoren wie die BCVA, die Anzahl der Injektionen oder die CFT hatten in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf das visuelle Ansprechen. Dies legt nahe, dass das basale venuläre Kaliber als Prädiktor für ein besseres visuelles Ansprechen auf eine Ranibizumab-Therapie bei DMÖ dienen könnte. (67)

### 3.5.2 Sicherheit und Nebenwirkungen

In einer pharmakokinetischen Analyse von Zhang et al. konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von Ranibizumab im Auge nach intravitrealer Injektion nur langsam sinkt, jedoch anschließend rasch aus dem Kreislauf eliminiert wird. Die während der Untersuchung gemessenen Serumkonzentrationen lagen größtenteils innerhalb des simulierten 90 %-Konfidenzintervalls, was auf eine konsistente systemische Pharmakokinetik hinweist. Es wurden keine demografischen oder krankheitsbedingten Faktoren identifiziert, die die systemische Elimination oder Exposition beeinflussten. Diese Ergebnisse belegen, dass Ranibizumab nach intravitrealer Gabe nur eine geringe systemische Belastung verursacht, was zur Sicherheit der Therapie beiträgt. (68)

Eine weitere Studie untersuchte die Konzentrationen verschiedener Zytokine im Kammerwasser bei PatientInnen mit DMÖ und analysierte deren Veränderung unter Ranibizumab-Therapie. Nach drei intravitrealen Injektionen von jeweils 2,0 mg Ranibizumab zeigte sich eine signifikante Reduktion des VEGF-Spiegels in beiden PatientInnengruppen, unabhängig vom Vorliegen einer Ischämie ( $p = 0,0039$  ohne Ischämie vs.  $p = 0,0019$  mit Ischämie). Die Konzentration des Zytokins Interleukin-6 (IL-6) nahm in der Gruppe ohne Ischämie signifikant zu ( $p = 0,0148$ ), während es in der Gruppe mit Ischämie leicht, aber nicht signifikant abnahm ( $p = 0,194$ ). Zum Ende der Behandlung stiegen die Interleukin-8-Spiegel (IL-8) signifikant in beiden Gruppen ( $p = 0,0234$  bzw.  $p = 0,037$ ). Die Konzentrationen von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-10 und IL-12 blieben weitgehend unverändert und zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen. Der fibroblast growth factor (b-FGF) wurde nur in wenigen Proben

nachgewiesen und konnte nicht ausreichend analysiert werden. Diese Ergebnisse bestätigen die anti-angiogene Wirkung von Ranibizumab durch eine effektive VEGF-Suppression, während die Auswirkungen auf pro- und antiinflammatorische Zytokine vor allem bei IL-6 und IL-8 heterogen ausfielen. (69)

Die folgenden Studien untersuchten die Veränderung der kornealen Sensitivität bei PatientInnen mit DMÖ und DR unter Ranibizumab-Therapie sowie das Auftreten von schweren Nebenwirkungen. Die erste Untersuchung zeigte eine signifikante Zunahme der kornealen Sensitivität nach intravitrealer Ranibizumab Injektion ( $p = 0,005$ ), insbesondere in der temporalen und nasalen Hornhaut, sowie eine erhöhte Sensitivität der nasalen Konjunktiva. Dies deutet auf mögliche neuroprotektive Effekte hin, die mit der Therapie von Ranibizumab einhergehen könnten. (70) In der LUMINOUS-Studie konnte die funktionelle Wirksamkeit von Ranibizumab mit einer durchschnittlichen Sehverbesserung von +3,5 Buchstaben (bei  $n = 502$ ) nach einem Jahr und einer zusätzlichen Zunahme von +6,9 Buchstaben (bei  $n = 238$ ) bei  $\geq 5$  Injektionen verzeichnet werden. Das Sicherheitsprofil zeigte sich in dieser Studie als günstig, mit niedrigen Raten unerwünschter Ereignisse (7,2 %) und ohne Fälle von Endophthalmitis. (71)

In einer weiteren Untersuchung wurde das Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse unter Ranibizumab-Therapie untersucht. In dieser systematischen Überprüfung und Meta-Analyse von fünf randomisierten klinischen Studien mit 2072 PatientInnen (davon 1295 mit Ranibizumab behandelt) konnte gezeigt werden, dass intravitreale Ranibizumab-Injektionen bei DMÖ-PatientInnen nicht mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse (TEE) assoziiert sind. Diese Ergebnisse bestätigen die Sicherheit des Medikaments hinsichtlich vaskulärer Komplikationen in der Behandlung von DMÖ. (72)

### **3.5.3 Langzeitwirkung und Behandlungsintervalle**

Langfristige Ergebnisse aus den RIDE- und RISE-Studien zeigten, dass Ranibizumab über 36 Monate hinweg signifikante Verbesserungen der Sehschärfe und der Netzhautstruktur bei PatientInnen mit DR und DMÖ herbeiführte. Nach drei Jahren erreichten 36,8 % bis 51,2 % der PatientInnen in den Ranibizumab-Gruppen eine Visusverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben, während dies in der Placebo-Gruppe nach verzögerter Behandlung nur bei 19,2 % bis 22,0 % gelang. Zudem reduzierte Ranibizumab die Progression zur PDR, wobei der Anteil der PatientInnen mit PDR in den Ranibizumab-Gruppen (17,1 % bis 18,3 %) signifikant niedriger war als in der Placebo-Gruppe (39,1 %). Die Analyse des frühen

Ansprechens auf die Therapie zeigte, dass auch PatientInnen, die in den ersten Wochen nur eine geringe Sehverbesserung ( $\leq 5$  Buchstaben) erzielten, langfristig dennoch deutliche Sehzuwächse verzeichnen konnten. Am Ende der Studie erreichten sie vergleichbare Visusverbesserungen wie PatientInnen, die bereits früh eine starke Verbesserung zeigten. Ein verzögerter Therapiebeginn führte zu einer geringeren Visusverbesserung, was die Bedeutung eines frühzeitigen Behandlungsbeginns unterstreicht. Die Sicherheitsanalyse bestätigt eine stabile Verträglichkeit über den gesamten Studienzeitraum ohne erhöhte Raten schwerwiegender oder unerwünschter Ereignisse. (73–75)

Die folgende Studie untersuchte den langfristigen Verlauf von DMÖ, welches nach 24 Wochen intravitrealer Ranibizumab-Therapie weiterhin persistierte. Von den 296 analysierten Augen hatten 117 (39,5 %) nach 24 Wochen Behandlung weiterhin eine CFT ( $\geq 250 \mu\text{m}$ ). Nach 3 Jahren hatten 40,1 % dieser PatientInnen weiterhin ein chronisch persistierendes Makulaödem, während sich die Erkrankung bei 59,9 % zurückbildete. Die Sehkraft verbesserte sich in beiden Gruppen, war jedoch in Augen ohne chronisch persistierendes DMÖ höher (+13 vs. +7 Buchstaben,  $p = 0,02$ ). Eine Visusverbesserung von  $\geq 10$  Buchstaben erreichten 60 % der PatientInnen ohne chronisch persistierendes DMÖ aber nur 42,5 % der PatientInnen mit persistierender Erkrankung. Der Visusverlust von  $\geq 10$  Buchstaben war in der chronischen DMÖ-Gruppe häufiger (12,5 % vs. 3,3 %). Trotz anhaltender Makula-Verdickung blieb ein schwerer Visusverlust selten, was darauf hindeutet, dass die Langzeittherapie mit Ranibizumab auch bei chronisch persistierendem DMÖ eine Stabilisierung oder Verbesserung der Sehschärfe ermöglichen könnte. (76)

Die post hoc-Analyse der Protocol I-Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der frühen anatomischen Reaktion auf Ranibizumab und den langfristigen visuellen und anatomischen Ergebnissen bei DMÖ. Nach bereits 12 Wochen zeigte sich bei 65 % der PatientInnen eine starke Reduktion der CFT ( $\geq 20$  %), während bei 35 % eine begrenzte Reduktion ( $< 20$  %) nachgewiesen werden konnte. Eine ausgeprägte frühe anatomische Verbesserung war signifikant mit einer besseren langfristigen anatomischen Stabilität nach 52 Wochen und 156 Wochen assoziiert. Hinsichtlich der Sehschärfe war eine ausgeprägte frühe anatomische Reaktion zwar zunächst mit einer besseren langfristigen visuellen Prognose verbunden, jedoch verlor diese Korrelation nach Anpassungen der Störfaktoren ihre statistische Signifikanz. Die Ergebnisse zeigten, dass eine frühe anatomische Verbesserung unter Ranibizumab ein wichtiger Prädiktor für langfristige anatomische Stabilität ist, während der Einfluss auf die Sehschärfe durch weitere Faktoren moduliert wird. (66)

Die RESTORE-Studie untersuchte die Compliance von PatientInnen mit PDR die mit Ranibizumab behandelt wurden, hinsichtlich der regelmäßigen Nachsorge und dessen Einfluss auf den Therapieerfolg. 55,3 % der PatientInnen hatten mindestens eine lange Behandlungslücke ( $\geq 8$  Wochen), 29,4 % brachen die Nachsorge vollständig ab. Die mediane Zeit bis zur ersten langen Behandlungslücke betrug 210 Wochen ( $\sim 4$  Jahre), wobei 73,4 % der Betroffenen später zur Untersuchung zurückkehrten. PatientInnen mit langen Behandlungslücken zeigten nach 5 Jahren eine Sehverschlechterung von  $-2$  Buchstaben auf, während PatientInnen ohne lange Behandlungslücke  $+5$  Buchstaben hinzugewannen ( $p = 0,02$ ). Prädiktoren für lange Behandlungslücken waren eine schlechte Ausgangssehstärke (OR 1,21 pro 5 ETDRS-Buchstaben), Neovaskularisationen der Papille und Netzhaut (OR 2,19) sowie fehlende frühere Lasertherapien bei DMÖ (OR 3,48). Zudem traten Glaskörperblutungen bei PatientInnen mit längeren Lücken signifikant häufiger auf (65,9 % vs. 30,8 %,  $p = 0,02$ ) und das Risiko für das Auftreten des neovaskulären Glaukoms war erhöht. Die Studie legt nahe, dass eine konsequente Nachsorge essenziell für den langfristigen Therapieerfolg ist, da längere Behandlungslücken mit einer Verschlechterung des Visus und einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert sein können. (77)

Eine zweijährige Vergleichsstudie untersuchte die Wirksamkeit von monatlichen Ranibizumab-Injektionen im Vergleich zu einem Treat-and-Extend-Ansatz (T&E) bei PatientInnen mit DMÖ. Nach 24 Monaten betrug die durchschnittliche Visusverbesserung in der monatlichen Injektionsgruppe  $+8,3$  Buchstaben und in der T&E-Gruppe  $+8,5$  Buchstaben ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,082$ ). Die Anzahl der Injektionen war in der T&E-Gruppe mit einem Median von 18,5 Injektionen geringer als in der monatlichen Gruppe mit 22,5 Injektionen, was auf eine potenzielle Reduktion der Behandlungsbelastung bei vergleichbarer Visusverbesserung hinweisen könnte. (78)

Die Verlängerungsstudie der RIDE- und RISE-Studien zeigte ebenfalls, dass die mit monatlicher Ranibizumab-Therapie erzielten Visusverbesserungen bei DMÖ mit reduzierter Injektionsfrequenz erhalten bleiben konnten. Über 14,1 Monate hinweg erhielten PatientInnen im Schnitt 4,5 Injektionen, wobei 25 % keine weitere Behandlung benötigten und stabile Sehwerte beibehielten. Bei 75 % war eine erneute Behandlung erforderlich, meist nach drei Monaten. Die BCVA blieb stabil, mit einer leichten Zunahme der CFT. PatientInnen mit verzögerter Therapieeinleitung erreichten nicht dieselben Visusverbesserungen. Die Sicherheitsdaten blieben dabei unverändert. (79)

In einer weiteren Analyse der RIDE- und RISE-Studien wurden Prädiktoren für den langfristigen Behandlungsbedarf mit Ranibizumab während der offenen

Verlängerungsphase untersucht. Von den PatientInnen benötigten 24,2 % keine weiteren Injektionen, während 17,6 % weiterhin mehr als sieben jährliche Injektionen erhielten. Eine multivariable Analyse zeigte, dass ein geringerer langfristiger Injektionsbedarf mit einer geringeren CFT und weniger fluoreszenzangiographischer Leckage assoziiert war. Zudem wiesen PatientInnen mit niedrigem Injektionsbedarf geringere HbA1c-Werte nach 36 Monaten auf. (80)

### **3.5.4 Fazit**

Ranibizumab stellt eine hochwirksame und sichere Therapie zur Behandlung retinaler Erkrankungen wie der DR und dem DMÖ dar. Die klinischen Studien belegen die signifikante Verbesserung der Sehschärfe und der anatomischen Netzhautstruktur, unabhängig von der Dosierung (0,3 - 2,0 mg). So zeigen die RIDE- und RISE-Studien über 24 - 36 Monate Visuszuwächse von bis zu +15 Buchstaben und eine deutliche Abnahme der CFT, wobei selbst PatientInnen mit ungünstigen Ausgangsbedingungen profitieren. Höhere Dosierungen erwiesen sich in Studien wie READ-3 nicht immer als überlegen, was den Ansatz einer bedarfsorientierten Dosierungsstrategie unterstützt. Die Langzeitwirkung von Ranibizumab zeigt, dass die mit monatlicher Injektionstherapie erreichten Visusverbesserungen auch bei reduzierter Frequenz erhalten werden können. PatientInnen mit dünnerer Fovea, geringer fluoreszenzangiographischer Leckage und niedrigerem HbA1c-Wert benötigen langfristig weniger Injektionen. Dennoch zeigt sich, dass eine verzögerte Behandlung mit schlechteren Visusergebnissen assoziiert ist, was die Bedeutung eines frühzeitigen Therapiebeginns unterstreicht.

Bei Ranibizumab kann das Sicherheitsprofil als günstig und stabil eingestuft werden. Systemische Nebenwirkungen sind aufgrund rascher Elimination nach intravitrealer Gabe selten, das thromboembolische Risiko zeigt keine signifikante Erhöhung. Lokal kam es zu transienten Zytokinveränderungen, jedoch ohne klinisch relevante Entzündungsreaktionen. Neuroprotektive Effekte auf die Hornhautsensibilität wurden beobachtet, schwere Komplikationen wie Endophthalmitis traten in großen Kohorten wie in der LUMINOUS-Studie jedoch nicht auf.

Ein kritischer Faktor für den Therapieerfolg ist die Adhärenz der PatientInnen. Studienergebnisse zur langfristigen Nachsorge legen nahe, dass häufige Behandlungslücken mit einer geringeren Sehverbesserung und einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie

Glaskörperblutungen assoziiert sind. Eine regelmäßige Therapie und engmaschige Kontrolle ist daher entscheidend, um den bestmöglichen Langzeiterfolg zu gewährleisten.

### **3.6 Bevacizumab (AVASTIN®)**

Bevacizumab ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, der den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) hemmt. Ursprünglich wurde Bevacizumab für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms entwickelt. Aufgrund seiner antiangiogenen Wirkung wird es jedoch mittlerweile auch in der Augenheilkunde zur Behandlung retinaler Erkrankungen eingesetzt.

#### **3.6.1 Wirksamkeit**

Bevacizumab zeigt in mehreren klinischen Studien eine Verbesserung der BCVA bei PatientInnen mit DR und DMÖ. In einer randomisierten multizentrischen Studie mit 170 PatientInnen, die über sechs Monate monatlich 1,25 mg Bevacizumab intravitreal erhielten, verbesserte sich die BCVA im Durchschnitt um  $+4,9 \pm 6,7$  Buchstaben. (81) Eine weitere prospektive, randomisierte Studie mit 63 Augen zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der BCVA nach 48 Wochen ( $p < 0,05$ ). Auch zeigte sich eine signifikante Reduktion der CFT ( $p < 0,05$ ). Die durchschnittliche Anzahl der Injektionen in der Bevacizumab-Gruppe betrug 9,84. (82) Diese Ergebnisse bestätigen, dass Bevacizumab zu einer Verbesserung der Sehschärfe führt und somit eine wirksame Therapieoption für retinale Erkrankungen darstellt.

#### **3.6.2 Sicherheit und Nebenwirkungen**

In den eingeschlossenen Studien konnten keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Bevacizumab festgestellt werden. Die Behandlung führte zu einer signifikanten Reduktion der CFT, wobei PatientInnen unter Bevacizumab-Therapie im Durchschnitt 9,84 Injektionen über einen Zeitraum von 48 Wochen erhielten. Dies deutet darauf hin, dass für eine anhaltende therapeutische Wirkung eine häufigere Nachbehandlung erforderlich ist. (82)

Die häufigsten Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, wie leichte Schmerzen oder Rötungen, die in mehreren Studien dokumentiert wurden. Systemische

Nebenwirkungen wurden nicht vermehrt beobachtet und es gab keine Prädiktoren oder Hinweise auf ein erhöhtes Risiko schwerwiegender oder unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der intravitrealen Bevacizumab-Therapie. Die Langzeitbeobachtung über 48 Wochen bestätigte die stabile Sicherheit des Medikamentes. (81,82)

### **3.6.3 Langzeitwirkung und Behandlungsintervalle**

In einer multizentrischen Studie mit 170 PatientInnen führte eine monatliche Injektion von 1,25 mg Bevacizumab über einen Zeitraum von 6 Monaten zu einer durchschnittlichen Zunahme der BCVA um  $+4,9 \pm 6,7$  Buchstaben und einer Reduktion der CFT um  $64,2 \pm 104,2 \mu\text{m}$ , was auf eine anhaltende anatomische Wirkung hindeutet. (81)

Eine prospektive, randomisierte Studie mit 63 Augen untersuchte die Reduktion der CFT über einen Zeitraum von über 48 Wochen. Die durchschnittliche Injektionszahl lag bei 9,84, was auf eine kürzere Wirkdauer pro Bevacizumab-Injektion hindeuten könnte. (82)

In der folgenden Studie wurden prädiktive Marker untersucht, die das Ansprechen einer Anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab beeinflussen könnten. Hierzu wurde die Retina auf funktionelle und anatomische OCT-Merkmale untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass PatientInnen mit seröser Netzhautabhebung (SRD) eine signifikant bessere Visusverbesserung nach sechs Monaten (+8 vs. +4 Buchstaben;  $p < 0,05$ ) erzielten, während das Vorliegen einer Desorganisation der inneren Netzhautschichten (DRIL) mit einer geringeren BCVA-Zunahme assoziiert war (+4 bzw. +7 Buchstaben;  $p < 0,05$ ). Die CFT reduzierte sich signifikant ( $-103 \mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ), jedoch ohne Korrelation zu SRD oder DRIL. Diese Ergebnisse zeigen, dass SRD ein positiver Prädiktor für eine bessere funktionelle Erholung ist, während DRIL mit einer geringeren Sehverbesserung verbunden ist. (83)

### **3.6.4 Fazit**

Bevacizumab hat sich als wirksame Therapieoption bei retinalen Erkrankungen etabliert. Klinische Studien demonstrieren eine signifikante Verbesserung der BCVA und eine Reduktion der CFT. Das Sicherheitsprofil von Bevacizumab ist insgesamt als stabil zu beurteilen. Schwere systemische Nebenwirkungen traten nicht gehäuft auf und lokale Reaktionen wie leichte Schmerzen oder Rötungen an der Injektionsstelle waren die häufigsten, jedoch gut

tolerierbaren Begleiterscheinungen. Langzeitdaten über 48 Wochen unterstreichen die stabile Verträglichkeit ohne Hinweise auf kumulative Risiken.

Hinsichtlich der Langzeitwirkung zeigt das Medikament eine anhaltende anatomische und funktionelle Verbesserung, erfordert jedoch aufgrund der begrenzten Wirkdauer häufigere Nachinjektionen im Vergleich zu anderen VEGF-Inhibitoren. Diese höhere Behandlungsfrequenz könnte die Therapieadhärenz beeinflussen, bleibt aber vor dem Hintergrund der deutlich geringeren Kosten ein entscheidender Vorteil.

### **3.7 Vergleichende Studien zu Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab**

#### **3.7.1 Wirksamkeit**

Folgende Studien belegen, dass Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab zu einer Visusverbesserung bei DMÖ führen. Der relative Behandlungserfolg hängt jedoch von der Ausgangssehschärfe ab. Bei milder Sehverschlechterung (20/32 bis 20/40) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamenten. Bei schweren Fällen von Visuseinschränkungen ( $\leq 20/50$ ) war Aflibercept mit einem durchschnittlichen Zugewinn von +18,9 Buchstaben wirksamer als Ranibizumab (+14,2 Buchstaben) und Bevacizumab (+11,8 Buchstaben). Die Sicherheitsprofile waren weitestgehend vergleichbar. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Medikamentenwahl an die individuelle Sehschärfe angepasst werden sollte. (4,84–86)

Diese Schlussfolgerung konnte durch eine weitere Untersuchung bestätigt werden. Auch hier zeigte Aflibercept bei PatientInnen mit schlechterem Ausgangsvisus unabhängig von der CFT die größte Visusverbesserung. Bei einem besseren Visus schnitt die Bevacizumab-Gruppe mit +5,4 Buchstaben schlechter ab als die Aflibercept-Gruppe mit +9,5 Buchstaben. Die Autoren dieser Studie verweisen jedoch auf eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse aufgrund einer kleineren Stichprobe. (87)

Teilweise konträr zu diesen Erkenntnissen stehen die Untersuchungen von Bressler et al. (2018). Hier konnte gezeigt werden, dass die Sehverbesserung nach 12 Wochen Anti-VEGF-Therapie mit dem 2-Jahres-Ergebnis korreliert ( $p = 0,001$ ), aber individuell variabel ist ( $R^2 = 0,38$  für Aflibercept,  $0,29$  für Bevacizumab,  $0,26$  für Ranibizumab). Selbst bei zunächst geringfügiger Visusverbesserung ( $< 5$  Buchstaben) erreichten 42 % (Aflibercept), 31 % (Bevacizumab) und 47 % (Ranibizumab) nach 2 Jahren eine Verbesserung von  $\geq 10$

Buchstaben. Die mediane Sehschärfe lag bei 20/32 (Aflibercept, Bevacizumab) und 20/25 (Ranibizumab). Dies deutet darauf hin, dass eine verzögerte Sehverbesserung möglich ist und ein früher Wechsel der Therapie nicht zwangsläufig notwendig ist. (4,88)

Eine weitere Studie verglich intravitreales Aflibercept und Ranibizumab und zeigte auf, dass beide Medikamente die CFT verringern. Die BCVA verbesserte sich unter Ranibizumab bis zum 3. Monat signifikant ( $p = 0,0077$ ), während unter der Therapie mit Aflibercept eine Signifikanz bis zum 6. Monat nachgewiesen werden konnte ( $p = 0,0413$ ). Nach 6 Monaten betrug die mediane Anzahl der Injektionen  $2,6 \pm 1,1$  für Ranibizumab und  $2,7 \pm 1,4$  für Aflibercept. (89)

Ein weniger signifikantes Ergebnis konnte in folgender Studie gezeigt werden. Untersucht wurden PatientInnen mit DMÖ. Die BCVA sollte unter Aflibercept- bzw. Ranibizumab-Therapie beurteilt werden. In der Beobachtungsstudie waren bei beiden Wirkstoffen Zunahmen der BCVA zu erkennen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffen war nicht gegeben ( $p = 0.109$ ). (90)

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass der Behandlungs- und Therapieerfolg unabhängig vom Medikament mit geregelten Injektionsintervallen korreliert. Der Rückgang der Sehschärfe zwischen Jahr 2 und Jahr 5 wird in dieser Untersuchung auf die verringerte Behandlungsintensität nach dem Ende der standardisierten Therapie zurückgeführt. Während der ersten zwei Jahre erhielten PatientInnen regelmäßige Injektionen mit Anti-VEGF-Therapeutika, danach wurde die Therapie individuell gesteuert, was zu einer geringeren Injektionsfrequenz führte (Median: 4 Injektionen in 3 Jahren). Obwohl die Netzhautdicke stabile Werte behielt, führte die reduzierte Injektionsfrequenz zu einer Visusverringering. Da die DR eine chronische Erkrankung darstellt, bedarf sie einer kontinuierlichen Behandlung, sonst begünstigt eine unzureichende Nachsorge das Auftreten einer wiederkehrenden Krankheitsprogression. (33)

Unterschiede von Aflibercept und Ranibizumab hinsichtlich derer anatomischen Ergebnisse im Rahmen des DMÖ konnten in dieser Studie gezeigt werden. In der 18-monatigen Untersuchung zeigten die Medikamente vergleichbare funktionelle und anatomische Ergebnisse. Die Sehschärfe verbesserte sich um +7,9 Buchstaben unter Ranibizumab und um +6,9 Buchstaben unter Therapie mit Aflibercept, ohne signifikanten Unterschied. Jedoch erforderte Ranibizumab mehr Injektionen (9,2 vs. 7,6). Faktoren wie höheres Alter, erhöhter HbA1c ( $> 7,5\%$ ) und gestörte Ellipsoid-Zone waren mit schlechterem Visusergebnis assoziiert. (91)

### 3.7.2 Sicherheit und Nebenwirkungen

In einer Analyse der DRCR Retina Network Gruppe wurde untersucht, ob es bei PatientInnen mit DR und DMÖ Auswirkungen von Aflibercept, Ranibizumab oder Bevacizumab auf den Blutdruck sowie die Nierenfunktion anhand der Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) gibt. Nach dem drei-jährigen Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich der Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks ( $p = 0,69$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen. Ebenso zeigte sich nach einem Jahr keine relevante Differenz in der UACR-Kategorie unter der Verwendung der genannten Anti-VEGF-Therapeutika ( $p = 0,29$ ). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass keine der drei untersuchten Therapien einen klinisch relevanten Einfluss auf den Blutdruck oder die Nierenfunktion besitzt, sodass die Pharmaka in dieser Hinsicht als sicher eingestuft werden können. (92)

In einer weiteren Studie wurde die Veränderung des VEGF-Serumspiegels nach intravitrealer Injektion von Aflibercept, Ranibizumab oder Bevacizumab bei PatientInnen mit DR oder DMÖ untersucht. Bevacizumab senkte den VEGF-Spiegel nach einer Woche signifikant von 51,9 pg/ml auf 11,9 pg/ml. Nach vier Wochen veränderte sich der VEGF-Spiegel auf 24,1 pg/ml. Aflibercept führte zu einer stärkeren Suppression, wobei sich der VEGF-Spiegel nach einer Woche von 52,2 pg/ml auf 7,8 pg/ml reduzierte und nach vier Wochen bei 12,6 pg/ml einstellte. Ranibizumab zeigte hingegen keine signifikante Veränderung der VEGF-Spiegel. Es wurde jedoch festgestellt, dass die Veränderungen im VEGF-Spiegel keine direkte Korrelation mit der Schwere der DR oder dem DMÖ aufwiesen und somit für die Krankheitsprogression oder den Therapieerfolg nicht entscheidend sein könnten. (93)

In der Studie von Jampol et al. wurden ähnliche Ergebnisse verzeichnet. In der Analyse wurden die systemischen VEGF-A-Spiegel nach intravitrealer Behandlung von Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. Nach 4 Wochen zeigte sich eine signifikante Reduktion des freien VEGF im Plasma bei Aflibercept (-0,30 pg/ml) und Bevacizumab (-0,31 pg/ml), während Ranibizumab nur eine minimale Veränderung zeigte (-0,02 pg/ml). Dieser Unterschied zwischen Bevacizumab und Ranibizumab blieb nach 52 Wochen weiter bestehen, während Aflibercept eine moderate VEGF-Reduktion aufwies. Nach 2 Jahren waren die Unterschiede zwischen den Medikamenten weitestgehend stabil. Es wurden keine relevanten Zusammenhänge zwischen der VEGF-Konzentration und systemischen Nebenwirkungen wie Herzinfarkt oder

Schlaganfall festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass Bevacizumab und Aflibercept eine stärkere systemische VEGF-Suppression bewirken als Ranibizumab, wobei die klinische Relevanz dieser Unterschiede unklar bleibt. (94)

### **3.7.3 Kosteneffizienz**

In der folgenden Analyse werden die unterschiedlichen Kosten der Anti-VEGF-Therapeutika aufgelistet und gegenübergestellt. Zusätzlich werden diese Kosten mit der Wirkung der Pharmaka in Verbindung gebracht, um ein Kosten-Nutzen-Verhältnis bzw. eine Kosteneffizienz von Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab zu erhalten. Wichtig zu erwähnen sei hierbei, dass es sich um US-Amerikanische Preise handelt und diese in die dortigen gesundheitsökonomischen und marktwirtschaftlichen Gegebenheiten kontextuell eingeordnet werden müssen. Die Untersuchung zeigte, dass Bevacizumab im Vergleich zu Aflibercept und Ranibizumab deutlich kostengünstiger war. Die Kosten pro qualitätsbereinigtes Lebensjahr (QALY) betragen für Aflibercept und Ranibizumab \$1.110.000 bzw. \$1.730.000 im ersten Jahr, während sie sich auf \$349.000 und \$603.000 nach 10 Jahren reduzierten. Aflibercept und Ranibizumab waren im Vergleich zu Bevacizumab nur kosteneffizient, wenn sich ihre Preise erheblich reduzieren würden. Hierbei müsste Aflibercept um ca. 60-90 % und Ranibizumab um 75-95 % günstiger werden, um das kosteneffektive Ziel von \$100.000 pro QALY zu erreichen. Trotz besserer Wirksamkeit von Aflibercept, besonders bei PatientInnen mit einer schlechteren Ausgangssehstärke, sind die Kostenunterschiede (vor allem zu Bevacizumab) so ausgeprägt, dass Bevacizumab als kosteneffizientere Option gilt. Die Studie verdeutlicht die Herausforderungen, weniger kostenintensive, jedoch ebenso wirksame Behandlungsalternativen anzubieten. (95,96)

### **3.7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die systematische Analyse von Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab zeigt, dass alle drei Anti-VEGF-Therapien bei DR und DMÖ wirksam und sicher sind, jedoch mit differenzierten Anwendungsprofilen.

*Aflibercept* zeichnet sich durch eine hohe Wirksamkeit aus, insbesondere bei schweren Verläufen. In Studien wie VIVID-DME und PANORAMA verbesserte es die BCVA um bis zu +12 ETDRS-Buchstaben und reduzierte das Risiko für visusbedrohende Komplikationen

um bis zu 85 %. Aflibercept stabilisiert nachweislich die Netzhautstruktur, indem es das Auftreten von Mikroaneurysmen um 48 % nach 12 Monaten senkt (RECOVERY-Studie) und das Fortschreiten retinaler Nichtperfusion verlangsamt. Das Sicherheitsprofil von Aflibercept ist als stabil einzustufen. Schwere Nebenwirkungen wie Endophthalmitis traten nur in 0,06 % der Injektionen auf (AQUA-Studie) und systemische Komplikationen waren selten. Langzeitdaten zeigen, dass flexible Dosierungsschemata (z. B. Treat-and-Extend) Injektionsintervalle von bis zu 12 Wochen ermöglichen und dies ohne maßgebliche Wirksamkeitseinbußen. Eine initial monatliche intensive Therapie beschleunigt die Krankheitskontrolle, während selteneres Dosieren langfristig vergleichbare Ergebnisse erzielt.

**Ranibizumab** zeigt eine vergleichbare funktionelle und anatomische Wirksamkeit, bedingt jedoch aufgrund einer kürzeren Wirkdauer eine höhere Behandlungsfrequenz. Ranibizumab erzielt signifikante Visusverbesserungen (+7,9 bis +15 Buchstaben in RISE/RIDE-Studien) und reduziert die CFT um bis zu -309  $\mu\text{m}$ . Selbst PatientInnen mit ungünstigen Ausgangsbedingungen (z. B. MNP) profitieren. Allerdings ist die Therapieadhärenz als teilweise kritisch einzustufen. Häufige Behandlungslücken (> 8 Wochen) führen zu schlechteren Ergebnissen (RESTORE-Studie) und erhöhen das Risiko für Komplikationen wie Glaskörperblutungen. Das Sicherheitsprofil von Ranibizumab ist ebenfalls als günstig zu bewerten. Das thromboembolische Risiko ist nicht erhöht (RR 0,74) und systemische Nebenwirkungen sind aufgrund rascher Elimination selten. Lokal treten transient erhöhte Zytokinpiegel (IL-6/IL-8) auf, die jedoch keine klinische Relevanz aufweisen. Langfristig ermöglicht ein Treat-and-Extend-Ansatz eine Reduktion der Injektionsfrequenz (Median 18,5 vs. 22,5 Injektionen/24 Monate) bei vergleichbarer Effektivität.

**Bevacizumab** zeigt eine moderate Wirksamkeit mit einer Steigerung der BCVA von +4,9 bis +9 Buchstaben über 48 Wochen, ist jedoch bei schweren Visuseinschränkungen ( $\leq 20/50$ ) weniger effektiv als Aflibercept. Anatomisch reduziert es die CFT um durchschnittlich -64,2  $\mu\text{m}$ , erfordert jedoch häufigere Nachinjektionen (Median 9,84/48 Wochen). Die Kosteneffizienzanalyse unterstreicht den ökonomischen Vorteil von Bevacizumab, während Aflibercept und Ranibizumab nur bei drastischer Preisreduktion kosteneffizient wären. Die Therapieentscheidung sollte somit an die individuelle Sehschärfe, die Compliance für häufige Injektionen sowie ökonomische Rahmenbedingungen angepasst werden.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die zentrale Forschungsfrage zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffizienz von Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab bei der Behandlung der DR und des DMÖ. Die Ergebnisse bestätigen, dass alle drei Anti-VEGF-Therapien effektiv sind, jedoch mit spezifischen Stärken und Limitationen.

Hinsichtlich der Wirksamkeit erweist sich Aflibercept vor allem bei PatientInnen mit schwerer Sehverschlechterung (Ausgangsvisus  $\leq 20/50$ ) als überlegen. Mit einem durchschnittlichen Visuszugewinn von +18,9 ETDRS-Buchstaben übertrifft es sowohl Ranibizumab (+14,2 Buchstaben) als auch Bevacizumab (+11,8 Buchstaben) signifikant. Ist die Ausgangssehstärke leicht bis moderat eingeschränkt (20/32 bis 20/40), sind die Unterschiede zwischen den Substanzen hingegen klinisch nicht relevant, was eine individualisierte Therapieauswahl je nach Schweregrad der Erkrankung nahelegt. (4,84–86) Im Bereich der Sicherheit weisen alle drei Wirkstoffe ein insgesamt gutes Profil auf, mit niedrigen Raten schwerwiegender lokaler Komplikationen (z. B. Endophthalmitis-Risiko  $< 0,1$  % pro Injektion) oder systemischer Nebenwirkungen. Bemerkenswert ist jedoch, dass Bevacizumab und Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab eine stärkere systemische VEGF-Suppression verursachen – ein Effekt, der jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre oder renale Ereignisse korreliert. (47, 56, 61, 63, 65, 85, 86) Die Kosteneffizienz fällt zugunsten von Bevacizumab aus. Aufgrund deutlich geringerer Medikamentenkosten stellt es die ökonomisch sinnvollste Option dar. Aflibercept und Ranibizumab erreichen hingegen nur unter der Bedingung drastischer Preisreduktionen (69–80 %) eine vergleichbare Kosteneffizienz, was ihre Anwendung insbesondere in ressourcenbeschränkten Settings kritisch hinterfragt. (95,96) Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer abgestuften Therapieentscheidung, die klinische Wirksamkeit, Sicherheitsaspekte und ökonomische Rahmenbedingungen gleichermaßen berücksichtigt.

Ein zentraler Unterschied zwischen den drei Wirkstoffen besteht in ihrer Pharmakodynamik und der erforderlichen Injektionsfrequenz. Aflibercept weist eine längere Wirkdauer auf, die verlängerte Injektionsintervalle ermöglicht. Ranibizumab hingegen bietet zwar vergleichbare anatomische und funktionelle Langzeitstabilität, erfordert jedoch häufigere

Injektionen, was die Therapielast für PatientInnen erhöhen kann. Bevacizumab, das primär für onkologische Indikationen entwickelt wurde, zeigt eine moderate Wirksamkeit und erfordert in der Regel eine häufigere Applikation und hat eine stärkere systemische VEGF-Suppression als Ranibizumab.

Schlussfolgernd unterstreichen die Ergebnisse, dass die Wahl des Anti-VEGF-Wirkstoffs individuell an die Ausgangssehschärfe, die Compliance der PatientInnen und ökonomische Rahmenbedingungen angepasst werden sollte. Aflibercept ist bei schweren Visusverlusten die First-Line-Option, während Ranibizumab ebenfalls eine effektive Alternative darstellt. Bevacizumab sollte aufgrund der Kosteneffizienz besonders in ressourcenlimitierten Settings relevant sein. Entscheidend ist zudem eine langfristig konsequente Therapie, da der Visusverlust nach Reduktion der Injektionsfrequenz (z. B. nach Ende standardisierter Protokolle) wieder schleichend zurückkehrt.

Im Folgenden werden die Limitationen die mit der Methodik dieser Arbeit einhergehen beschrieben. Ein potenzieller Publikationsbias besteht darin, dass ausschließlich publizierte Studien einbezogen werden, wodurch negative oder nicht-signifikante Ergebnisse unterrepräsentiert sein können. Zudem variieren Studiendesigns und PatientenInnenkollektive, was die direkte Vergleichbarkeit erschwert. Die Arbeit spiegelt lediglich den Stand der Forschung bis zum Zeitpunkt der Analyse wider, neue relevante Studien können die Ergebnisse schnell einholen. Außerdem beschränken sich die Aussagen auf die Erkrankung der DR und des DMÖ, sodass die Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf andere angiogenese-vermittelte Erkrankungen wie beispielsweise die AMD übertragbar sind.

Stärken dieser Arbeit liegen in dem transparenten und nachvollziehbaren Vorgehen. Weiterhin wird eine große Anzahl an Studien verwendet, was robustere Aussagen zulässt und Verzerrungen reduziert. Die objektive Betrachtungsweise zeigt auf wo Forschungslücken bestehen und hilft KlinikerInnen und Fachleuten evidenzbasierte Entscheidungen zu treffen.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit liefern eine fundierte Grundlage für die klinische Anwendung von aktuellen Anti-VEGF-Therapeutika bei DR und unterstreichen die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieplanung, um langfristig optimale Ergebnisse zu erzielen. Theoretisch stützen die Ergebnisse die zentrale Rolle der VEGF-Hemmung bei der

Stabilisierung der BRS. Gleichzeitig verdeutlichen die variablen Therapieerfolge, dass zusätzliche Faktoren wie die HbA1c-Kontrolle oder die Netzhautmorphologie in pathophysiologischen Modellen stärker berücksichtigt werden müssen.

In der Praxis sollten KlinikerInnen darauf achten, dass Aflibercept bei schwerer Ausgangssehverschlechterung die Therapie der Wahl darstellt. Ein alternatives Präparat stellt Ranibizumab dar. Bei milderer Symptomatik ist Bevacizumab geeignet. In ressourcenlimitierten Settings sollte aufgrund seiner Kosteneffizienz ebenfalls Bevacizumab bevorzugt werden. Im Hinblick auf die Kosteneffizienz ist Bevacizumab auch als First-Line-Therapie in Betracht zu ziehen. Zudem sollte die PatientInnenadhärenz durch flexible Dosierungsstrategien wie das Treat-and-Extend-Regime optimiert werden. Zum einen um die Injektionslast zu reduzieren und zum anderen um eine effektive Therapie aufrechtzuerhalten.

Zukünftige Langzeitstudien über mehr als fünf Jahre könnten wertvolle Erkenntnisse über die Nachhaltigkeit der Therapieerfolge und mögliche späte Nebenwirkungen liefern. Zudem könnte die Entwicklung personalisierter Therapieansätze durch Biomarker wie VEGF-Serumspiegel oder genetische Prädispositionen von großem Interesse sein, um das individuelle Therapieansprechen besser vorherzusagen und die bestmögliche Therapie bereitzustellen zu können. Die Kombination von Anti-VEGF-Wirkstoffen mit ergänzenden Therapien wie Steroiden oder retinalen Laserbehandlungen stellt ein weiteres relevantes Forschungsfeld dar, das möglicherweise die Behandlungsfrequenz reduzieren und die Langzeitprognose verbessern könnte. Darüber hinaus sind umfassende gesundheitsökonomische Analysen notwendig, um die Kosteneffizienz dieser Therapien im internationalen Vergleich zu evaluieren und länderspezifische Versorgungsstrategien zu optimieren. Weiterhin wären insbesondere direkte Langzeitvergleiche zwischen den Wirkstoffen unter Einbezug von PatientInnen-reported Outcomes und Lebensqualitätsmaßen von hoher Relevanz, um nicht nur die klinische Wirksamkeit, sondern auch die Auswirkungen auf die Lebensqualität und den Therapieaufwand umfassend zu bewerten.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 10. Juli 2010;376(9735):124–36.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. April 1984;102(4):520–6.
3. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, u. a. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1. Dezember 1994;331(22):1480–7.
4. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, u. a. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. Juni 2016;123(6):1351–9.
5. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, u. a. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. September 2014;98(9):1144–67.
6. Zatz R, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med*. März 1986;80(3):443–53.
7. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. Mai 2008;27(3):284–330.
8. Tripathy K, Shah SS, Waymack JR. Central Retinal Artery Occlusion. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
9. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. März 2010;29(2):144–68.
10. Braunger BM, Gießl A, Schlötzer-Schrehardt U. The Blood-ocular Barriers and their Dysfunction: Anatomy, Physiology, Pathology. *Klin Monbl Augenheilkd*. Mai 2023;240(5):650–61.
11. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. September 2012;31(5):377–406.
12. Feltgen N, Agostini H. Retinal Vascular Occlusion and Underlying Generalized Vascular Diseases. *Klin Monbl Augenheilkd*. September 2023;240(9):1071–6.
13. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. Dezember 1985;103(12):1796–806.

14. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, u. a. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. September 2003;110(9):1677–82.
15. Barnett PA, González RG, Chylack LT, Cheng HM. The effect of oxidation on sorbitol pathway kinetics. *Diabetes*. April 1986;35(4):426–32.
16. Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med*. 19. April 1973;288(16):831–6.
17. Szwergold BS, Kappler F, Brown TR. Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats. *Science*. 26. Januar 1990;247(4941):451–4.
18. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail ISB. Molecular Mechanisms of Diabetic Retinopathy, General Preventive Strategies, and Novel Therapeutic Targets. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801269.
19. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. Februar 2014;103(2):137–49.
20. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, u. a. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. November 2019;157:107843.
21. Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *J Mol Med*. 1. März 2013;91(3):311–21.
22. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. Juni 2003;9(6):669–76.
23. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1. Januar 2003;22(1):1–29.
24. Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) Pathway | Science’s STKE [Internet]. [zitiert 1. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.science.org/doi/10.1126/stke.4072007cm8>
25. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1. November 2015;49:67–81.
26. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, u. a. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 5. Oktober 2006;355(14):1432–44.
27. Minocha A, Liu X, Denniston AK, Petrushkin H, Solebo AL. Comment on: ‘Quantification of anterior chamber reaction after intravitreal injections of conbercept and ranibizumab: a pilot study’. *Eye*. August 2020;34(8):1482–4.
28. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, u. a. The Effects of Medical Management on the Progression of Diabetic Retinopathy in Persons with Type 2

- Diabetes: The ACCORD Eye Study. *Ophthalmology*. Dezember 2014;121(12):2443–51.
29. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1–19.
30. Zhang Y, Pan XF, Chen J, Xia L, Cao A, Zhang Y, u. a. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. Januar 2020;63(1):21–33.
31. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, u. a. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. Oktober 2014;121(10):1904–14.
32. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. Mai 1991;98(5 Suppl):766–85.
33. Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, u. a. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*. September 2020;127(9):1201–10.
34. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. Juni 2005;112(6):1035–47.
35. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, u. a. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 5. Oktober 2006;355(14):1419–31.
36. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, u. a. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. Dezember 2012;119(12):2537–48.
37. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Mai 2006;7(5):359–71.
38. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis. *Genes Cancer*. Dezember 2011;2(12):1097–105.
39. Stewart MW. Aflibercept (VEGF-TRAP): the next anti-VEGF drug. *Inflamm Allergy Drug Targets*. Dezember 2011;10(6):497–508.
40. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, u. a. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLoS One*. 2012;7(8):e42701.
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, u. a. The

PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29. März 2021;372:n71.

42. Cumpston MS, McKenzie JE, Thomas J, Brennan SE. The use of „PICO for synthesis“ and methods for synthesis without meta-analysis: protocol for a survey of current practice in systematic reviews of health interventions. *F1000Res*. 2020;9:678.

43. Crocker TF, Lam N, Jordão M, Brundle C, Prescott M, Forster A, u. a. Risk-of-bias assessment using Cochrane’s revised tool for randomized trials (RoB 2) was useful but challenging and resource-intensive: observations from a systematic review. *J Clin Epidemiol*. September 2023;161:39–45.

44. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, u. a. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21. September 2017;358:j4008.

45. Keating GM. Aflibercept: A Review of Its Use in Diabetic Macular Oedema. *Drugs*. Juli 2015;75(10):1153–60.

46. Alagorie AR, Velaga S, Nittala MG, Yu HJ, Wykoff CC, Sadda SR. Effect of Aflibercept on Diabetic Retinopathy Severity and Visual Function in the RECOVERY Study for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. Mai 2021;5(5):409–19.

47. Alagorie AR, Nittala MG, Velaga S, Zhou B, Rusakevich AM, Wykoff CC, u. a. Association of Intravitreal Aflibercept With Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 1. August 2020;138(8):851–7.

48. Terasaki H, Shiraki K, Ohji M, Metzger C, Schmelter T, Zeitz O, u. a. EFFICACY AND SAFETY OUTCOMES OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT FOCUSING ON PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA FROM JAPAN. *Retina*. Mai 2019;39(5):938–47.

49. Figueiredo N, Srivastava SK, Singh RP, Babiuch A, Sharma S, Rachitskaya A, u. a. Longitudinal Panretinal Leakage and Ischemic Indices in Retinal Vascular Disease after Aflibercept Therapy: The PERMEATE Study. *Ophthalmol Retina*. Februar 2020;4(2):154–63.

50. Brown DM, Wykoff CC, Boyer D, Heier JS, Clark WL, Emanuelli A, u. a. Evaluation of Intravitreal Aflibercept for the Treatment of Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Results From the PANORAMA Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 1. September 2021;139(9):946–55.

51. Babiuch A, Wykoff CC, Hach J, Srivastava S, Talcott KE, Yu HJ, u. a. Longitudinal panretinal microaneurysm dynamics on ultra-widefield fluorescein angiography in eyes treated with intravitreal aflibercept for proliferative diabetic retinopathy in the recovery study. *Br J Ophthalmol*. August 2021;105(8):1111–5.

52. Do DV, Nguyen QD, Vitti R, Berliner AJ, Gibson A, Saroj N, u. a. Intravitreal Aflibercept Injection in Diabetic Macular Edema Patients with and without Prior Anti-

Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: Outcomes from the Phase 3 Program. *Ophthalmology*. April 2016;123(4):850–7.

53. Garweg JG, Stefanickova J, Hoyng C, Schmelter T, Niesen T, Sowade O, u. a. Vision-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Aflibercept: The AQUA Study. *Ophthalmol Retina*. Juli 2019;3(7):567–75.

54. Babiuch AS, Wykoff CC, Srivastava SK, Talcott K, Zhou B, Hach J, u. a. RETINAL LEAKAGE INDEX DYNAMICS ON ULTRA-WIDEFIELD FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY IN EYES TREATED WITH INTRAVITREAL AFLIBERCEPT FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY IN THE RECOVERY STUDY. *Retina*. November 2020;40(11):2175–83.

55. Pak KY, Shin JP, Kim HW, Sagong M, Kim YC, Lee SJ, u. a. One-Year Results of Treatment of Diabetic Macular Edema with Aflibercept Using the Treat-and-Extend Dosing Regimen: the VIBIM Study. *Ophthalmologica*. 2020;243(4):255–62.

56. Mieno H, Yoneda K, Terao N, Yoshii K, Kojima K, Nagata K, u. a. Prospective Clinical Trial of Intravitreal Aflibercept Treat-and-extend Regimen for Diabetic Macular Edema: 1-Year Outcomes. *Korean J Ophthalmol*. August 2020;34(4):290–6.

57. Vaidyanathan U, Moshirfar M. Ranibizumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [zitiert 21. Februar 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544362/>

58. Ferrone PJ, Jonisch J. Comparison of Ranibizumab 0.5 mg Versus 1.0 mg for the Treatment of Patients With Clinically Significant Diabetic Macular Edema: A Randomized, Clinical Trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 1. Juni 2016;47(6):536–43.

59. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology*. Juli 2015;122(7):1395–401.

60. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, u. a. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. April 2012;119(4):789–801.

61. Do DV, Sepah YJ, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, Bennett M, u. a. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes-Protocol 3 with high dose). *Eye (Lond)*. Dezember 2015;29(12):1538–44.

62. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, u. a. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. Oktober 2013;131(10):1339–47.

63. Karst SG, Deak GG, Gerendas BS, Waldstein SM, Lammer J, Simader C, u. a. Association of Changes in Macular Perfusion With Ranibizumab Treatment for Diabetic

- Macular Edema: A Subanalysis of the RESTORE (Extension) Study. *JAMA Ophthalmol.* 1. April 2018;136(4):315–21.
64. Reznicek L, Cserhati S, Liegl R, Seidensticker F, Haritoglou C, Wolf A, u. a. [Ranibizumab in diabetic macular edema. Evaluation of functional and morphological aspects]. *Ophthalmologie.* Juli 2013;110(7):645–53.
65. Sepah YJ, Sadiq MA, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, Bennett M, u. a. Twenty-four-Month Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes - Protocol 3 with High Dose (READ-3) Study. *Ophthalmology.* Dezember 2016;123(12):2581–7.
66. Reddy RK, Pieramici DJ, Gune S, Ghanekar A, Lu N, Quezada-Ruiz C, u. a. Efficacy of Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema and Macular Nonperfusion in RIDE and RISE. *Ophthalmology.* Oktober 2018;125(10):1568–74.
67. Moradi A, Sepah YJ, Ibrahim MA, Sophie R, Moazez C, Bittencourt MG, u. a. Association of retinal vessel calibre and visual outcome in eyes with diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Eye (Lond).* November 2014;28(11):1315–20.
68. Zhang Y, Yao Z, Kaila N, Kuebler P, Visich J, Maia M, u. a. Pharmacokinetics of ranibizumab after intravitreal administration in patients with retinal vein occlusion or diabetic macular edema. *Ophthalmology.* November 2014;121(11):2237–46.
69. de Freitas LGA, Isaac DLC, Abud MB, Segundo ADSQ, Barros MLA, de Albuquerque GCM, u. a. Analysis of cytokines in the aqueous humor during intravitreal Ranibizumab treatment of diabetic macular edema. *Sci Rep.* 14. Dezember 2021;11(1):23981.
70. Örnek N, Örnek K, Erbahçeci İE. Corneal and conjunctival sensitivity changes following intravitreal ranibizumab injection in diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* Februar 2015;31(1):37–42.
71. Mitchell P, Sheidow TG, Farah ME, Mahmood S, Minnella AM, Eter N, u. a. Effectiveness and safety of ranibizumab 0.5 mg in treatment-naïve patients with diabetic macular edema: Results from the real-world global LUMINOUS study. *PLoS One.* 2020;15(6):e0233595.
72. Abouammoh MA. Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review. *Can J Ophthalmol.* August 2013;48(4):317–23.
73. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology.* Februar 2015;122(2):367–74.
74. Singh RP, Pieramici DJ, Wang PW, Gune S. Long-Term Vision Outcomes in Patients With DME and a Limited Early Visual Response to Ranibizumab in RIDE and RISE. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 1. April 2020;51(4):210–8.
75. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, u. a. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* Oktober 2013;120(10):2013–22.

76. Bressler SB, Odia I, Maguire MG, Dhoot DS, Glassman AR, Jampol LM, u. a. Factors Associated With Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Exploratory Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 1. April 2019;137(4):382–9.
77. Maguire MG, Liu D, Bressler SB, Friedman SM, Melia M, Stockdale CR, u. a. Lapses in Care Among Patients Assigned to Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 1. Dezember 2021;139(12):1266–73.
78. Eichenbaum DA, Duerr E, Patel HR, Pollack SM. Monthly Versus Treat-and-Extend Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: A Prospective, Randomized Trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 1. November 2018;49(11):e191–7.
79. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology.* Dezember 2015;122(12):2504-2513.e1.
80. Wykoff CC, Elman MJ, Regillo CD, Ding B, Lu N, Stoilov I. Predictors of Diabetic Macular Edema Treatment Frequency with Ranibizumab During the Open-Label Extension of the RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology.* August 2016;123(8):1716–21.
81. Vader MJC, Schauwvlieghe ASME, Verbraak FD, Dijkman G, Hooymans JMM, Los LI, u. a. Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Diabetic Macular Edema (BRDME): The BRDME Study, a Randomized Trial. *Ophthalmol Retina.* August 2020;4(8):777–88.
82. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, u. a. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* September 2013;156(3):502-510.e2.
83. Fickweiler W, Schauwvlieghe ASME, Schlingemann RO, Maria Hooymans JM, Los LI, Verbraak FD. PREDICTIVE VALUE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC FEATURES IN THE BEVACIZUMAB AND RANIBIZUMAB IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA (BRDME) STUDY. *Retina.* April 2018;38(4):812–9.
84. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, Jampol LM, u. a. Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 1. März 2018;136(3):257–69.
85. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, u. a. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 26. März 2015;372(13):1193–203.
86. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, Wells JA, Ayala AR. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema:

Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 1. Dezember 2016;134(12).

87. Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, u. a. Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness With 1-Year Efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* Februar 2016;134(2):127–34.

88. Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, u. a. Early Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Two-Year Outcomes Among Eyes With Diabetic Macular Edema in Protocol T. *Am J Ophthalmol.* November 2018;195:93–100.

89. Shimizu N, Oshitari T, Tatsumi T, Takatsuna Y, Arai M, Sato E, u. a. Comparisons of Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1747108.

90. Plaza-Ramos P, Borque E, García-Layana A. Evaluation of ranibizumab and aflibercept for the treatment of diabetic macular edema in daily clinical practice. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223793.

91. Chatzirallis A, Theodossiadis P, Droutsas K, Koutsandrea C, Ladas I, Moschos MM. Ranibizumab versus aflibercept for diabetic macular edema: 18-month results of a comparative, prospective, randomized study and multivariate analysis of visual outcome predictors. *Cutan Ocul Toxicol.* Dezember 2020;39(4):317–22.

92. Glassman AR, Liu D, Jampol LM, Sun JK. Changes in Blood Pressure and Urine Albumin-Creatinine Ratio in a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. März 2018;59(3):1199–205.

93. Hirano T, Toriyama Y, Iesato Y, Imai A, Murata T. CHANGES IN PLASMA VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVEL AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPT, OR RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina.* September 2018;38(9):1801–8.

94. Jampol LM, Glassman AR, Liu D, Aiello LP, Bressler NM, Duh EJ, u. a. Plasma Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations after Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* Juli 2018;125(7):1054–63.

95. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmol.* 1. August 2016;134(8):888–96.

96. Schauwvlieghe AME, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MGW, u. a. Comparing the effectiveness and costs of Bevacizumab to Ranibizumab in patients with Diabetic Macular Edema: a randomized clinical trial (the BRDME study). *BMC Ophthalmol.* 7. Juli 2015;15:71.

97. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fundus\\_photograph\\_of\\_normal\\_left\\_eye.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fundus_photograph_of_normal_left_eye.jpg)  
[zitiert am 19.02.2025, 11:34 Uhr]

98. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/26/Diabetic\\_Retinopathy\\_FA.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/26/Diabetic_Retinopathy_FA.png)  
[zitiert am 23.02.2025, 09:01 Uhr]

99. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0f/Cells-11-03453-g002-Photoroom-Photoroom.png> [zitiert am 23.02.2025, 11:26 Uhr]

100. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ea/VEGF-inhibitors\\_v.01.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ea/VEGF-inhibitors_v.01.svg)  
[zitiert am 27.02.2025, 12:44 Uhr]

Zur sprachlichen Optimierung dieser Arbeit wurden teilweise KI- Programme verwendet.

A) DeepSeek V3, Liang Wenfeng

<https://www.deepseek.com>

B) DeepL-Write, Jarosław Kutylowski

<https://www.deepl.com/de/write>