

Diplomarbeit

**Anti-VEGF-Behandlungsfrequenz bei Patienten und
Patientinnen mit altersbedingter Makuladegeneration in
der klinischen Routine**

eingereicht von

Peter Aberer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik

unter der Anleitung von

ao. Univ. Prof. Dr. Anton Haas

9. Mai 2016

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.

Graz, am 9. Mai 2016

Peter Aberer eh

Danksagungen

Ein herzliches Dankeschön geht an meinen Betreuer ao. Univ. Prof. Dr. Anton Haas für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und für die Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.

Ein Danke auch an Dr. Dieter Franz Rabensteiner für die Übermittlung der Primärdaten aus der Datenbank der LKH Univ. Augenlinik Graz.

Ein Dankeschön gilt zudem meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, die mich über meine gesamte Studienzeit hinweg unterstützt hat.

Zusammenfassung

Ziel: Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Therapiefrequenz mit VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab) bei exsudativer Makuladegeneration an der Universitätsaugenklinik Graz im Zeitraum von 2010 bis 2013 mit bereits vorhandenen Daten aus der Literatur zu vergleichen.

Einleitung: Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung multifaktorieller Genese. Durch die Ablagerung von Stoffwechselprodukten kommt es mit zunehmendem Alter hierbei entweder zu einer Pigmentepithelatrophy (atrophe AMD) oder zur Bildung einer choroidalen Neovaskularisation (exsudative AMD), die jeweils eine Reduktion der Sehschärfe zur Folge haben. Während uns für die atrophen AMD bis heute keine geeignete Therapie zur Verfügung steht, ist durch die intravitreale Gabe von VEGF-Inhibitoren bei der exsudativen AMD eine Behandlung möglich.

Material und Methoden: Für diese retrospektive Studie wurden Patienten und Patientinnen mit einer therapiebedürftigen, feuchten altersbedingten Makuladegeneration, unabhängig von Ausprägungsgrad der choroidalen Neovaskularisation, die im Zeitraum von 2010 bis 2013 an der Universitätsaugenklinik behandelt wurden, eingeschlossen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden das Alter der Patienten und Patientinnen, das Geschlecht, das betroffene Auge und die benötigte Zahl an Bevacizumabinjektionen ausgewertet und in Korrelation zueinander gesetzt.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 1488 Personen in diese Studie eingeschlossen werden, von denen 147 über drei Jahre behandelt wurden. Durchschnittlich wurden die Patientinnen und Patienten im ersten Behandlungsjahr 5,01-, im zweiten 3,47- und im dritten 2,98-mal mittels intravitrealer Medikamentenapplikation behandelt.

Diskussion: Die Ergebnisse unserer Studie bezüglich der Behandlungsfrequenz mit VEGF-Inhibitoren entsprechen den Daten aus der Literatur. Allerdings fehlen bis dato noch Langzeitstudien, die sich mit einer Behandlung über mehrere Jahre hinweg beschäftigen.

Abstract

Objective: The aim of this study is to compare the treatment frequency of VEGF-inhibitors between 2010 and 2013 at the Department of Ophthalmology Graz with already existing data from the literature.

Introduction: Age-related macular degeneration is a multifactorially caused disease. With increasing age, the amount of metabolic deposits can be observed leading either to an atrophy of the retinal pigment epithelium (atrophic AMD) or a choroidal neovascularization (exudative AMD). These morphological changes lead to a reduction of the visual acuity. Therapy of atrophic AMD is unsuccessful, however, VEGF-inhibitors are of high therapeutic significance concerning exudative AMD.

Material and methods: This retrospective data analysis includes all patients suffering from exudative AMD, who were treated at the Department of Ophthalmology Graz between 2010 and 2013. The level of choroidal neovascularization did not matter for including process. The patients' age, sex, the affected eye and the number of injections with Bevacizumab were evaluated and related to each other.

Results: Overall, 1488 patients were included in this study, 147 of which were treated for more than 3 years. The number of intravitreal injections was on average 5.01 in the first, 3.47 in the second and 2.98 in the third year if treatment.

Discussion: Our results concerning the treatment frequency with VEGF-inhibitors comply with current literature. Nonetheless, long-term data considering the duration of treatment over years are still missing.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
1 Einleitung	9
1.1 Grundlagen	9
1.1.1 Anatomischer Überblick:.....	9
1.1.2 Definition der altersabhängigen Makuladegeneration.....	11
1.1.3 Formen:.....	11
1.1.4 AREDS- Kategorien:.....	13
1.2 Epidemiologie:	13
1.3 Pathogenese:.....	14
1.3.1 Risikofaktoren der AMD:.....	14
1.3.2 Protektive Faktoren	16
1.3.3 Prognostische Faktoren	16
1.3.4 Alterung der Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels	17
1.3.5 Histopathologie.....	17
1.4 Klinische Manifestationen.....	19
1.4.1 Frühform.....	19
1.4.2 Spätform	21
1.4.3 Feuchte AMD/Choroidale Neovaskularisation	22
1.4.4 Differenzialdiagnose:.....	25
1.5 Diagnostik.....	25
1.5.1 Selbsttest bei Verdacht auf AMD	25
1.5.2 Funduskopie/Opthalmoskopie	26
1.5.3 Optische Kohärenztomographie	26
1.5.4 Fundusautofluoreszenz	27
1.5.5 Fundusangiographie	27
1.6 Prophylaxe und Therapie.....	28
1.6.1 Nahrungsergänzung	28
1.6.2 Laserphotokoagulation und photodynamische Therapie.....	29
1.6.3 Anti-VEGF-Therapie: Grundlagen und Substanzen.....	30
1.6.4 Therapieschemata bei der Anti-VEGF-Behandlung.....	35
1.7 Rehabilitation	36
1.7.1 Lesefähigkeit bei AMD	36
1.7.2 Vergrößernde Sehhilfen bei AMD	37
1.8 Verlauf der Erkrankung:.....	37
1.9 Zielsetzung	38
2 Material und Methoden	38
2.1 Patienten- und Patientinnenauswahl	38
2.2 Datenerhebung.....	39
2.2.1 Aus- und Einschlusskriterien.....	39
2.2.2 Ausgewertete Parameter	39
2.3 Datenauswertung	40
3 Ergebnisse – Resultate.....	41
3.1 Geschlechts- und Altersverteilung.....	41
3.2 Patienten und Patientinnen mit drei Behandlungsjahren.....	43

3.3	Entwicklung der Therapiefrequenz:	47
4	Diskussion	48
5	Literaturverzeichnis	53

Glossar und Abkürzungen

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AREDS	Age-Related-Eye-Disease Studie
ARM	Age-related maculopathy (altersabhängige Makulopathie)
Bevacizumab	Avastin®
BM	Bruch-Membran
BMI	Body-Mass-Index
CC	Choriocapillaris
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DD	Differenzialdiagnose
GA	Geographische Atrophie
IVOM	Intravitreale operative Medikamentenapplikation
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PE	Pigmentepithel
Pegaptanib	Macugen®
PRN	pro re nata
Ranibizumab	Lucentis®
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD-OCT	Spectral domain optical coherence tomography
VEGF	Vascular Endothel Growth Factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schichtaufbau des Auges (2).....	9
Abbildung 2: Funduskopisches Bild einer trockenen AMD aus der internen Bilddatenbank der Universitäts- Augenklinik Graz.....	21
Abbildung 3: Funduskopisches Bild einer feuchten AMD aus der internen Bilddatenbank der Universitäts- Augenklinik Graz.....	22
Abbildung 4: Funduskopisches Bild eines Zentralskotoms aus der internen Bilddatenbank der Universitäts- Augenklinik Graz.....	23
Abbildung 5: OCT Bild einer minimal klassischen CNV aus der internen Bilddatenbank der Universitäts- Augenklinik Graz.....	24
Abbildung 6: Bilder einer feuchten AMD unter Behandlung mit Bevacizumab aus der internen Bilddatenbank der Universitäts- Augenklinik Graz	34
Abbildung 7: Geschlechterverteilung aller eingeschlossenen Personen in % (n= 1488)....	41
Abbildung 8: Altersverteilung Gesamt (n=1488).....	42
Abbildung 9: Altersverteilung der unterschiedlichen Geschlechter (n=1488).....	42
Abbildung 10: Durchschnittsalter aller behandelten Patienten sowie Patientinnen (n=1488)	43
Abbildung 11: Geschlechterverteilung in % (n=147)	44
Abbildung 12: Geschlechterverteilung in Absoluten Zahlen (n=147)	44
Abbildung 13: Durchschnittsalter der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen mit drei Behandlungsjahren (n=147)	45
Abbildung 14: Durchschnittswerte der erhaltenen Behandlungen pro Jahr (n=147)	46
Abbildung 15: Verhältnis zwischen rechtem und linkem Auge.....	46
Abbildung 16: Entwicklung der Therapiefrequenz in Graz	47

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Anatomischer Überblick:

Der menschliche Augapfel (Bulbus oculi) ist etwa 2,4 cm lang und hat annähernd die Form einer Kugel. Die Lederhaut (Sklera), die Aderhaut (Choroidea) und die Netzhaut (Retina) bilden von außen nach innen die Schichten des Bulbus.

Die Sklera besteht aus straffem Bindegewebe und bildet gemeinsam mit der Kornea (Hornhaut) die äußere Hülle des Bulbus oculi. Unter der Lederhaut liegt die für die Blutversorgung wichtige Aderhaut, die sich aus der Choriokapillaris (CC), der Lamina vascularis sowie der Bruch-Membran (BM) zusammensetzt. Die innerste Schicht ist die Netzhaut, welche aus dem retinalen Pigmentepithel (RPE) sowie den Stäbchen und Zapfen besteht und für die visuelle Sinneswahrnehmung entscheidend ist. Der Großteil des Augeninneren besteht aus dem Glaskörper, der vorwiegend aus Wasser sowie kollagenen Fasern aufgebaut ist. Der Glaskörper wird gemeinsam mit Choroidea und Retina als hinterer Augenabschnitt bezeichnet. (1,2)

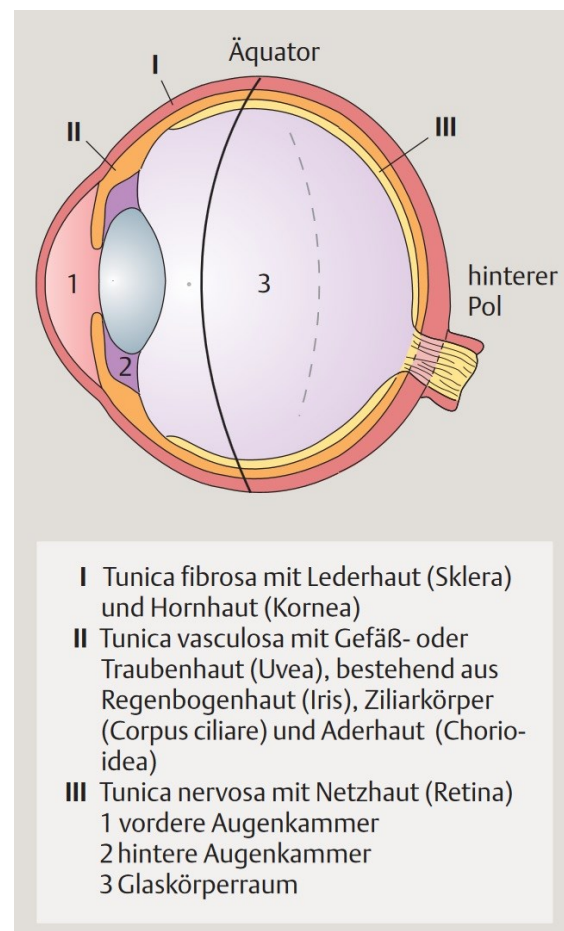


Abbildung 1: Schichtaufbau des Auges (2)

Die Gefäßversorgung der inneren Netzhautschichten erfolgt hauptsächlich über die kleinen Äste der A. centralis retina. Das Zentrum der Makula, die Fovea, ist gefäßfrei. Die äußeren Netzhautschichten werden durch Diffusion von der Choriokapillaris versorgt. (3) Die Choriokapillaris ist ein Netzwerk aus fenestrierten Blutkapillaren in der Choroidea, die

eine ungehinderte Versorgung der Bruch-Membran sowie der Retina und den RPE-Zellen plus deren Sehnervenzellen ermöglicht.

Die Makula lutea (sogenannter „gelber Fleck“) befindet sich im Bereich der Netzhautmitte. Der Name „gelber Fleck“ kommt vom Farbstoff Lutein, der in die Makula eingelagert ist und diese vor Schädigungen durch UV-Strahlen schützt. Im Zentrum liegt die trichterförmige Netzhautgrube (Fovea centralis retinae), diese enthält nur Zapfen, die jeweils einzeln innerviert werden, wodurch die hohe Sehschärfe in diesem Areal erklärt wird. Obwohl die Größe der Makula nur bei wenigen Millimetern liegt, befinden sich hier die meisten Sehzellen des Auges. Dadurch wird das Lesen, die Unterscheidung von zwei getrennten Objekten (Auflösung) und das Sehen von Farben und Formen ermöglicht. (4)

Das trichterförmige Aussehen der Fovea centralis beruht darauf, dass die innere Retinaschicht am Rand des Trichters liegt. Am Grund des Trichters, der Foveola (Durchmesser etwa 0,35mm), sind die Rezeptoren lediglich von Teilen der Müllerzellen bedeckt, sodass es zu keiner Streuung des Lichtstrahls an dieser Stelle kommt. Die Müllerzellen werden zum Nervengewebe gezählt und dienen unter anderem als Lichtleiter, die es ermöglichen, einstrahlendes Licht ungehindert zu den Rezeptorzellen zu führen. (5) In der Fovea centralis befinden sich fast ausschließlich Zapfenzellen (die Dichte liegt bei $175.000/\text{mm}^2$), welche 1:1 mit Ganglienzellen verbunden sind. Die Zapfen sind hier zudem besonders schmal, sodass es zu einer sehr hohen Auflösung in diesem Bereich kommt. (6) Am Trichterrand liegen die ersten Stäbchenzellen ringförmig um die Fovea, in der parafovealen Retina (entspricht etwa dem Makularand) ist das Verhältnis zwischen Stäbchen und Zapfen 1:1. Weiter entfernt vom Zentrum der Makula nimmt die Anzahl der Zapfen stetig ab. Die Nähr- und Sauerstoffversorgung der Fovea wird durch die Choriokapillaris gewährleistet, wobei der Transport via Diffusion durch die Bruch-Membran und das RPE erfolgt. (3)

1.1.2 Definition der altersabhängigen Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine im Alter auftretende fortschreitende Degeneration der Makula lutea, die hauptsächlich auf einer genetischen Disposition beruht. (4) Bedingt durch das meist bilaterale Auftreten stellt sie die häufigste Ursache für eine Erblindung in westlichen Ländern dar. (7) Definitionsgemäß entsteht sie ab dem 50. Lebensalter, als Ursache degenerativer Prozesse. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter stetig an. Die Erkrankungsrate liegt zwischen dem fünfzigsten und sechzigsten Lebensjahr bei etwa 10%, bei den über Achtzigjährigen bereits bei 30%. (8)

1.1.3 Formen:

Es ist möglich, die AMD in Abhängigkeit von ihrem Krankheitsfortschritt in eine Frühform und in eine Spätform zu unterteilen. Etwa 14% aller an AMD Erkrankten entwickeln eine Spätform. Während im Anfangsstadium der Erkrankung immer Schäden im Bereich des retinalen Pigmentepithels und Ansammlungen von Stoffwechselprodukten (Drusen) zwischen der Bruchmembran und dem RE sichtbar sind, kommt es bei der Spätform zu zwei möglichen Auswirkungen.

Je nach Art der Veränderung unterscheidet man eine trockene, atrophe von einer feuchten, exsudativen Form. Bei der trockenen AMD kommt es zu einem Verlust der RPE-Zellen und damit einhergehend zu einer geografischen (areolären) Atrophie. Die feuchte Form hingegen ist durch eine choroidale Neovaskularisation gekennzeichnet. Beide Subtypen unterscheiden sich in Therapie und Verlauf stark voneinander. (9)

1.1.3.1 Frühform der AMD:

Mit zunehmendem Alter kommt es zur Ansammlung von Stoffwechselprodukten unter der Netzhaut, welche nicht mehr adäquat abgebaut werden können. Diese Abbauprodukte lagern sich dadurch in der Makula als rundliche Flecken ab, welche man als Drusen bezeichnet. Die Drusenmakula gilt als die Vorstufe der AMD. Menschen mit Drusenmakula zeigen in der Regel noch keine Symptome. Zusätzlich können am Augenhintergrund bereits eine RPE- Atrophie und Hyperplasien erkennbar sein. (9)

1.1.3.2 Spätformen:

1.1.3.2.1 Trockene AMD:

Zu Beginn sind bei der trockenen AMD einzelne kleine Flecken auf der Makula sichtbar, die in weiterer Folge zu größeren Arealen konfluieren, sodass die Funktion der Netzhaut im Bereich der Makula nach einiger Zeit vollständig erlischt und dadurch zur Erblindung führt. (10)

Die Prävalenz steigt im höheren Alter stark an. So liegt das Risiko, innerhalb der nächsten zehn Lebensjahre eine atrophe AMD zu entwickeln bei 55- bis 64-Jährigen bei lediglich 0,04%, steigt aber deutlich in der Altersgruppe der über 85-Jährigen auf 4,2% an. (11)

Im Gegensatz zur feuchten Form dauert der Umbau und vollständige Funktionsverlust der trockenen Form mehrere Jahre. Die Veränderungen auf der Netzhaut führen, bedingt durch blinde Flecken, anfänglich zu Schwierigkeiten beim Lesen. Im Verlauf werden diese blinden Areale größer und das Lesen und Erkennen von Gesichtern wird deutlich erschwert. Im Endstadium sind die Symptome ident mit der feuchten Form. Die Betroffenen leiden an einem dunklen Fleck in der Mitte ihres Gesichtsfelds. Derzeit steht noch keine wirkungsvolle Therapie zur Behandlung der trockenen AMD zu Verfügung. (10)

1.1.3.2.2 Exsudative AMD:

Bei dieser Form beginnen Blutgefäße aus der Aderhaut in Richtung der Makula einzuwachsen. Diese neu entstehenden Gefäße zeigen keine regelrechte Anatomie und führen daher häufig zu Einblutungen und einem Flüssigkeitsaustritt. Diese Neubildung von Gefäßen wird durch ein Wachstumshormon (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) verursacht. Die Einblutungen führen bereits nach einigen Monaten zu Narben auf der Makula, während die restliche Netzhaut im Laufe der Erkrankung nahezu unberührt von pathologischen Veränderungen bleibt. (12)

1.1.4 AREDS- Kategorien:

Um die AMD einzuteilen, stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Eine der gängigsten ist die Kategorisierung nach der Age-Related Eye Disease Study (AREDS).

Kategorie 1:

Keine AMD:

Keine bis wenige kleine Drusen (kleine Drusen sind $< 63\mu\text{m}$ groß)

Kategorie 2:

Frühe AMD:

Mehrere kleine Drusen oder einige mittelgroße Drusen (zwischen $63\mu\text{m}$ und $124\mu\text{m}$ Größe), in mindestens einem Auge

Kategorie 3:

Intermediäre AMD:

Viele mittelgroße Drusen oder eine oder mehrere große Drusen ($\geq 125\mu\text{m}$ Größe), in mindestens einem Auge

Kategorie 4:

Fortgeschrittene AMD (nur in einem Auge):

Entweder ein Verlust von Photorezeptorzellen (trockene Form) oder eine choroidale Neovaskularisation (feuchte Form) (13)

1.2 Epidemiologie:

Die Prävalenz der altersbedingten Makuladegeneration steigt laut verschiedenen Studien ab dem 50. Lebensjahr exponentiell mit dem Alter an. So liegt die Prävalenz im Frühstadium der AMD bei 60-Jährigen bei 1 - 3%, beim 70-Jährigen bereits bei 20% und bei 80-Jährigen bei 30 - 40%. Von den 85-Jährigen leidet bereits jede/r Zweite an einem Frühstadium der Makuladegeneration. (14) Ist ein Auge an einer feuchten AMD erkrankt, liegt ein 50%iges Risiko für das andere Auge vor, innerhalb von zehn Jahren ebenfalls eine CNV zu entwickeln. (9)

Frauen erkranken dabei eher an beiden Augen als Männer, zudem weisen sie bilaterale Neovaskularisationen häufiger auf (odds Ratio 7.7). Für alle weiteren Läsionen gibt es keinen signifikanten Geschlechtsunterschied. (7)

1.3 Pathogenese:

Die Entstehung einer AMD beruht auf multifaktoriellen Ursachen, deren Zusammenhänge noch nicht ausreichend verstanden sind. (15) Oxidativer Stress und andere Schädigungen am retinalen Pigmentepithel und die darauf folgende Immunreaktion stehen im Verdacht, die Produktion von Gefäß-Wachstumsfaktoren und damit die Bildung von pathologischen choroidalen Gefäßen auszulösen. (16) Durch die hohe metabolische Aktivität und die ausgeprägte Sauerstoffversorgung sowie die hohe Anzahl an mehrfach ungesättigten Fettsäuren und die hohe UV-Lichtexposition sind die neurosensorische Netzhaut, die Bruchmembran, das RPE und die Choriokapillaris einem besonders hohen oxidativen Stress ausgesetzt. (17) Außerdem spielen altersbedingte Degenerationen in den choroidalen Gefäßen eine wichtige pathogenetische Rolle. (16)

1.3.1 Risikofaktoren der AMD:

1.3.1.1 Alter:

Die Zellen des Augenhintergrunds unterliegen, wie alle anderen Zellen im menschlichen Körper auch, einem natürlichen Alterungsprozess. Insbesondere das retinale Pigmentepithel, die Bruch-Membran und die Choriokapillaris der Aderhaut sind bei der Entstehung einer AMD von besonderer Bedeutung. Schädigungen kommen in diesen Zellen im Laufe des Alters vor allem durch oxidativen Stress zustande. Der hohe Metabolismus, die gute Sauerstoffversorgung und die starke Lichtexposition sind mögliche Auslöser für die Zerstörung dieser ausdifferenzierten Zellen. Die Fähigkeit der Regeneration ist in diesen Zellen im Vergleich zu anderen Geweben vermindert. (17)

1.3.1.2 Genetische Faktoren

Da die altersbedingte Makuladegeneration familiär gehäuft auftritt, ist es wahrscheinlich, dass genetische Faktoren die Prädisposition für eine Entstehung beeinflussen. In der klinischen Routine wird derzeit aber noch keine genetische Diagnostik durchgeführt, obwohl die relevanten Risikovarianten zwischen 15% und 65% bei der Entstehung einer AMD ausmachen. (18)

Seit mehreren Jahren sind zwei relevante genetische Risikofaktoren, das Komplementfaktor-H (CFH)-Gen auf Chromosom 1q32 und das ARM2-Gen auf Chromosom 10q26 bekannt.

1.3.1.2.1 CFH

CFH dient im menschlichen Körper der Steuerung des alternativen Komplementsystems und hemmt normalerweise die Komplementaktivierung. Wenn das CFH- Gen funktionelle Defekte aufweist, kommt es zu einer überschießenden Aktivität dieses Systems. Dies führt zu einer Proteolyse und damit zur Schädigung körpereigener Strukturen. Der genaue Wirkort von CFH im Auge ist derzeit noch nicht geklärt. Bei heterozygoten Personen führt ein verändertes CFH-Gen zu 2,5-fach und bei homozygoten Personen zu einem 6,5-fach erhöhten Risiko an einer AMD zu erkranken. (19)

1.3.1.2.2 Chromosom 10

Auf diesem Chromosom sind gleich zwei Polymorphismen bekannt, die mit AMD assoziiert sind, ARM2 sowie HTRA1 („age-related maculopathy susceptibility 2“/ „human high temperature requirement serine protease A1“). Die genaue Funktion des ARMS2-Gens ist wie die von CFH noch nicht bekannt, es zeigte sich aber, dass ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Genpolymorphismen in diesem Gen und der Entstehung einer AMD vorliegt. Der zweite Polymorphismus HTRA1 kodiert eine Serinprotease, welche durch zellulären Stress aktiviert und in Pigmentepithel und Netzhaut exprimiert wird. (20)

1.3.1.3 Rauchen

Tabakkonsum wurde als der wichtigste modifizierbare Risikofaktor für die Entstehung und Progression bei AMD identifiziert. (21) So belegen viele Studien, dass es eine positive Korrelation zwischen Rauchen und der Entstehung einer AMD gibt. Ebenso konnte gezeigt werden, dass das Risiko an einer AMD zu erkranken, von Personen, die das Rauchen aufgegeben hatten, nahezu gleich hoch ist, wie das von Menschen, die nie geraucht haben. Es ist davon auszugehen, dass der erhöhte oxidative Stress sowie die herabgesetzte choroidale Perfusion bei Rauchern und Raucherinnen ursächlich für das erhöhte Risiko sind. (22)

1.3.2 Protektive Faktoren

Unter prophylaktischer Einnahme hoher Dosen von Antioxidantien und Zink konnte in der AREDS-Studie eine Risikoreduktion für die Entwicklung einer feuchten AMD von 25% erreicht werden. Dieser positive Effekt tritt allerdings nur bei der feuchten AMD auf und ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. (23) Der regelmäßige Verzehr von Fisch weist, bedingt durch die darin enthaltene Docosahexaensäure ebenfalls einen protektiven Effekt auf. Gleiches gilt für die Aminosäure Lutein, die in grünem Gemüse enthalten ist. Ein Body-Mass-Index (BMI) unter 25 zeigt zudem ebenfalls eine schützende Wirkung. (8)

1.3.3 Prognostische Faktoren

Von der AREDS Research Group wurde eine einfache Skala erstellt, um die Entwicklung einer fortgeschrittenen AMD vorherzusagen. Dieses Punktesystem beruht auf zwei klinisch einfach nachweisbaren Parametern, der Drusengröße und der Pigmentveränderung, sodass sie bei der klinisch-ophthalmoskopischen Untersuchung routinemäßig angewandt werden können. (13)

Hierbei werden beide Augen separat bewertet und die erreichten Punkte/Faktoren nachfolgend addiert. Ein Punkt wird für das Vorhandensein von großen Drusen (Größe $\geq 125\mu\text{m}$) und ein weiterer Punkt bei zudem vorhandenen Pigmentveränderungen im

untersuchten Auge vergeben. So sind maximal 2 Punkte/Faktoren pro Auge erreichbar.
(13)

Das 5-Jahres Risiko für die Entstehung einer fortgeschrittenen AMD schlüsselt sich nach diesem System folgendermaßen auf:

0 Faktoren:	0,5%
1 Faktor:	3%
2 Faktoren:	12%
3 Faktoren:	25%
4 Faktoren:	50%

1.3.4 Alterung der Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels

Die Retina ist aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften sehr empfindlich gegenüber den normalen Alterungsprozessen des Körpers. Die Zellen der Retina sind größtenteils nicht zur Teilung fähig, wodurch es im Laufe des Lebens zur Anhäufung von Schäden unterschiedlicher Genese kommt. Zudem sind die Photorezeptorzellen sowie das retinale Pigmentepithel metabolisch sehr aktiv. Die Lichtexposition, vor allem durch das kurzwellige, energiereiche Licht, führt in Verbindung mit dem hohen Sauerstoffgehalt der Retina zu oxidativer Schädigung der Zellen. (24) Hinzu kommt die Anhäufung von toxischen Substanzen wie Lipufuszin. Diese Faktoren wirken sich über die Lebenszeit auf die retinale Funktion aus und haben ein physiologisches Abnehmen der Sehfähigkeit zur Folge. (25)

1.3.5 Histopathologie

Als besonders relevante Strukturen für die AMD-Entstehung gelten das retinale Pigmentepithel, die Bruch Membran sowie die Choriokapillaris.

1.3.5.1 Retinales Pigmentepithel

Das retinale Pigmentepithel (RPE) befindet sich zwischen Bruch-Membran und den Photorezeptoren und ist wesentlich an der Pathogenese einer AMD beteiligt. Die Dicke der Retina (RPE plus neurosensorische Netzhaut) liegt bei 0,1 - 0,5 mm. (26) Eine wichtige Funktion des RPE ist der Transport von Nährstoffen zwischen Choriokapillaris und den Photorezeptoren. (27) Durch seine phagozytische Funktion dient es der Erneuerung der Photorezeptoraußensegmente. Im Laufe der Zeit lagert sich in den Zellen des RPE Lipofuszin an, welches zum größten Teil aus beschädigten Photorezeptoraußensegmenten und Bisretinoid-Produkten entsteht. Diese Einlagerungen führen zu einer Autofluoreszenz am Fundus und können die RPE dauerhaft schädigen. (28) Zudem verringert sich mit zunehmendem Alter die Anzahl der RPE-Zellen, sodass es zu einer Abnahme der Stoffwechselfunktion kommt. Dies hat eine weitere Ansammlung von Abbauprodukten wie Proteinen und Lipiden zur Folge, die nach und nach die Diffusion behindern. Diese Abbauprodukte liegen zwischen der Bruch-Membran und dem RPE und werden als Drusen bezeichnet. (8)

1.3.5.2 Bruch-Membran

Zwischen RPE und Choriokapillaris befindet sich die mehrschichtige Bruch-Membran. Im Laufe des Lebens verdickt sich diese Membran auf das Doppelte ihrer ursprünglichen Größe. Lipide werden eingelagert, wodurch sich ihr Diffusionswiderstand erhöht. Dies hat eine verminderte Versorgung der RPE zur Folge und führt wahrscheinlich auch zu einem veränderten Transport von Wachstumsfaktoren (VEGF), welche in der RPE gebildet werden. (29)

1.4 Klinische Manifestationen

Die AMD wird in zwei Stadien unterteilt, ein Frühstadium, welches vor allem durch Drusen charakterisiert ist und ein Spätstadium, das sich durch RPE-Abhebungen, geographische Atrophie, Risse in der RPE oder auch CNV präsentieren kann.

1.4.1 Frühform

1.4.1.1 Drusen

Das Auftreten von Drusen korreliert positiv mit dem Risiko, eine Visusminderung zu entwickeln. Drusen lassen sich bei bis zu 80% der Patienten und Patientinnen ab einem Alter von 60 Jahren nachweisen, stehen aber nicht zwangsweise mit einer AMD in Verbindung, sondern können z.B. auch bei anderen Ader- oder Netzhauterkrankungen auftreten. (30)

Drusen kann man in vier Kategorien unterteilen:

- 1 Harte Drusen
- 2 Weiche Drusen
- 3 Retikuläre Pseudodrusen
- 4 Kutikuläre Drusen

Im Rahmen der ophthalmoskopischen Untersuchung ist es gut möglich, zwischen harten und weichen Drusen zu unterscheiden, während sich die diffusen Drusen nur mittels histologischer Untersuchung der Präparate eindeutig feststellen lassen. Retikuläre Pseudodrusen sind am besten mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) und kutikuläre Drusen mittels Angiogramm darzustellen. (30) Die unterschiedlichen Formen können im selben Auge vorkommen und häufig liegt eine symmetrische Verteilung in beiden Augen vor. (31)

1.4.1.1.1 Harte Drusen:

Diese Drusen entstehen mit zunehmendem Alter und gelten als normale Veränderung der Netzhaut. Sie sind scharf begrenzt und unter 50 µm groß. Aus harten Drusen können sich mit der Zeit weiche Drusen entwickeln („drusen-softening“). Das Vorhandensein von mehr als acht Drusen kann ein Hinweis auf eine pathologische Veränderung sein, ist jedoch nicht allein mit der AMD assoziiert. (30)

1.4.1.1.2 Weiche Drusen:

Diese Form der Drusen befindet sich zwischen der RPE und der Bruchmembran und stellt eine extrazelluläre Ablagerung dar. In den Drusen finden sich diverse Proteine und Lipide, sowie verschiedene Entzündungskomponenten. Weiche Drusen können miteinander verschmelzen, verkalken oder sich zurückbilden. Durch die Vergrößerung der konfluierenden Drusen kann es zu umschriebenen RPE-Abhebungen kommen. Nach dem Zurückbilden bleibt meist ein pigmentloser Bereich auf der Netzhaut zurück. So zeigt sich in der Fundusautofluoreszenz eine Region mit reduziertem oder gar keinem Signal. (30,31)

Weiche Drusen sind im Rahmen einer Funduskopie als gelbliche, oftmals konfluierende Areale erkennbar. Im SD-OCT-Scan zeigen sich diese Areale aufgrund der unterhalb befindlichen Ablagerungen als kugelförmige Abhebungen des RPE. (32)

1.4.1.1.3 Retikuläre Pseudodrusen:

Retikuläre Pseudodrusen (RPD) sind subretinal liegende drusenartige Ablagerungen (SDD) und stellen einen Risikofaktor für die Entstehung einer feuchten AMD dar. Bei bis zu 60% aller Menschen mit geografischer Atrophie lassen sich über der BM liegende retikuläre Pseudodrusen nachweisen. (30)

Bei der Funduskopie sind diese Drusen als kleine weißliche Punkte zu erkennen, die sich im SD-OCT als kleine Ablagerungen über der RPE im subretinalen Raum darstellen. Die RPD sind dabei deutlich vom RPE abgrenzbar. (32)

1.4.1.1.4 Kultikuläre Drusen:

Diese Art der Drusen wird auch als Basallaminadrusen bezeichnet und stellt eine Sonderform dar. Kultikuläre Drusen treten meist im mittleren Alter auf und zeigen eine gute Prognose. In der Funduskopie können sich in ihrer Gegenwart vitelliforme Läsionen mit subretinal liegender gelblicher Flüssigkeit befinden, die nahe der Makula liegen. Bei der Angiografie sind viele kleine uniforme rundliche Defekte erkennbar, die als „Stars in the sky“ bezeichnet werden. Die kultikulären Drusen sind im Gegensatz zu weichen Drusen noduläre, hyaline Verdickungen der Basalmembran des RPE. (31)

1.4.1.2 Hypo- und Hyperpigmentation

Häufig liegen nicht nur Drusen, sondern auch fokale Hyper- oder Hypopigmentationen am RPE vor. Diese Pigmentveränderungen gehen in der Regel mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer CNV einher. Hypopigmentierungen können nicht nur durch den Verlust der RPE-Zellen entstehen, sondern auch bei einer in der Regel harmlosen Abnahme der intrazellulären Melaningranula vorkommen. (31)

1.4.2 Spätform

1.4.2.1 Trockene AMD/Geographische Atrophie



Abbildung 2: Funduskopisches Bild einer trockenen AMD aus der internen Bilddatenbank der Universitäts-Augenklinik Graz

Die geographische Atrophie (GA) ist ein hypopigmentierter, scharf begrenzter Bereich an der äußeren Netzhautschicht, der durch die Atrophie des RPE und der Choriokapillaris entsteht. Die GA kann unifokal oder multifokal auftreten. Ca. 35% der durch die altersbedingte Makuladegeneration verursachten Erblindung sind auf die geographische Atrophie zurückzuführen. In histopathologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Zellen der äußeren Netzhautschicht, des RPE sowie der Choriokapillaris dem Zelltod erliegen.

In der funduskopischen Untersuchung sind scharf begrenzte helle Areale, in denen sich häufig größere Gefäße zeigen (siehe Abbildung 2), erkennbar. Das SD-OCT und die Fundusautofluoreszenzbildgebung (FAF) eignen sich als nicht-invasive Methoden dazu, den Verlauf der GA in der klinischen Routine zu dokumentieren. (33)

1.4.3 Feuchte AMD/Choroidale Neovaskularisation

Die choroidale Neovaskularisation (CNV) ist die Bezeichnung für die Neuentstehung von qualitativ minderwertigen Gefäßen aus der Aderhaut. Durch das Austreten von Blut aus diesen Gefäßen kommt es zu einem fibroglialen Reiz, der eine Narbenbildung zur Folge hat. Die CNV ist ein häufig auftretendes und relevantes Symptom der AMD, da sie der Grund für den raschen Visusverlust darstellt. In Tierexperimenten fand man heraus, dass VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) für das abnorme Gefäßwachstum, nicht aber für den Durchbruch dieser Gefäße durch die Bruchmembran verantwortlich ist. Beteiligt an der Ausbildung der CNV sind Endothelzellen und Perizyten sowie Makrophagen, Lymphozyten und Fibroblasten. (17)

Obwohl die CNV am häufigsten bei einer AMD auftritt, kann sie auch bei anderen Erkrankungen vorkommen. Traumatische Rupturen der Aderhaut, eine multifokale Choroiditis oder Angioid Streaks führen zu Veränderungen in der Bruchmembran, die eine CNV-Entstehung begünstigen.

Darüberhinaus kommt es mit zunehmendem Alter vermehrt zu Ablagerungen in der Bruchmembran und deren angrenzenden Strukturen, die zu einer Verhärtung und Verdickung des Gewebes führen. Dies hat ein hypoxisches Umgebungsmilieu zur Folge.

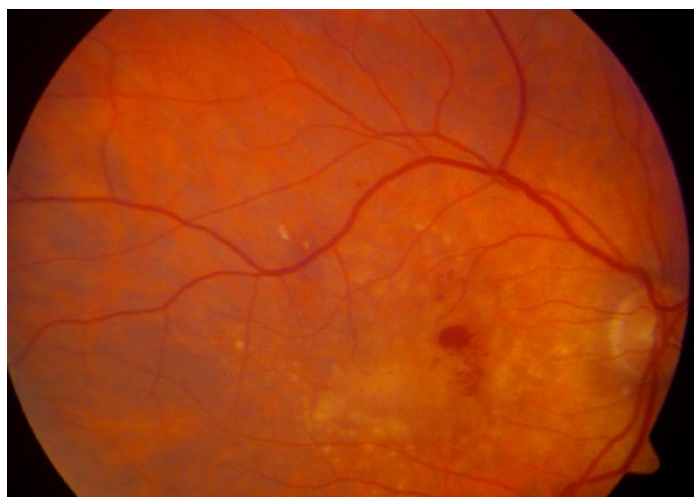


Abbildung 3: Funduskopisches Bild einer feuchten AMD aus der internen Bilddatenbank der Universitäts-Augenklinik Graz

Bei Gesunden liegt ein ausgewogenes Verhältnis zwischen pro- und antiangiogenen Wachstumsfaktoren vor. Die Wirkung von VEGF ist proangiogen, während PEDF

(Pigment Epithelium Derived Growth Factor) antiangiogen wirkt. Kommt es nun im Alter zu einer Ischämie, verlagert sich das Gleichgewicht zugunsten von VEGF. Auch wenn VEGF nicht alleine für die Entstehung einer CNV verantwortlich ist, kann er als einer der wesentlichsten Faktoren konstatiert werden, da er die Gefäßneubildung aus der Choroidea aktiviert. Die neu gebildeten Gefäße wachsen durch die Bruchmembran in Richtung Retina. Aufgrund ihres nicht regelrechten anatomischen Aufbaus kommt es zu Schäden in deren Gefäßwand. Dies hat Leckagen zur Folge, die zu einer Ansammlung von Blut- und Lipidbestandteilen im subretinalen Raum führen. Erfolgt zu diesem Zeitpunkt keine Therapie, kommt es im weiteren Verlauf zu einem Makulaödem, einer RPE- Abhebung und schließlich zu einer Vernarbung. (34,35)



Abbildung 4: Funduskopisches Bild eines Zentralskotoms aus der internen Bilddatenbank der Universitäts- Augenklinik Graz

1.4.3.1 Die drei Typen der choroidalen Neovaskularisation

1.4.3.1.1 *Typ-1-CNV (auch als okkulte CNV bezeichnet):*

Diese Form kann im OCT unterschiedlich imponieren. Die Neovaskularisationen liegen dabei unter der RPE und führen entweder zu einer serösen oder fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung (PED). Die seröse PED erscheint als glatte, regelmäßig und scharf begrenzte kugelförmige hyporeflektive RPE-Erhebung, während die fibrovaskuläre PED aus festen materialgefüllten Schichten mit mittlerer oder hoher Reflektivität, getrennt durch hyporeflektive Areale, zu erkennen ist. Im OCT zeigt sich die subretinale Flüssigkeit als dunkler Raum zwischen der RPE und der Netzhaut. Die intraretinal auftretenden

Exsudationen erscheinen als runde, schwarze zystoide Räume, wobei allerdings nicht alle zystoiden Veränderungen von der CNV herrühren. Persistierende zystoide Räume können auch ein Zeichen einer irreversiblen Netzhautdegeneration sein. (36)

1.4.3.1.2 Typ-2-CNV (klassische CNV)

Diese Form liegt im subretinalen Raum und ist häufig mit einer diskreten PED in Verbindung mit hyperreflektiven Läsionen, die sich vorwiegend unter den subretinalen Läsionen befinden, assoziiert. Zudem finden sich bei der Typ-2-CNV häufig eine Verdickung der Netzhaut, eine subretinale Flüssigkeitsansammlung, zystoide Räume und/oder eine PED. (36)

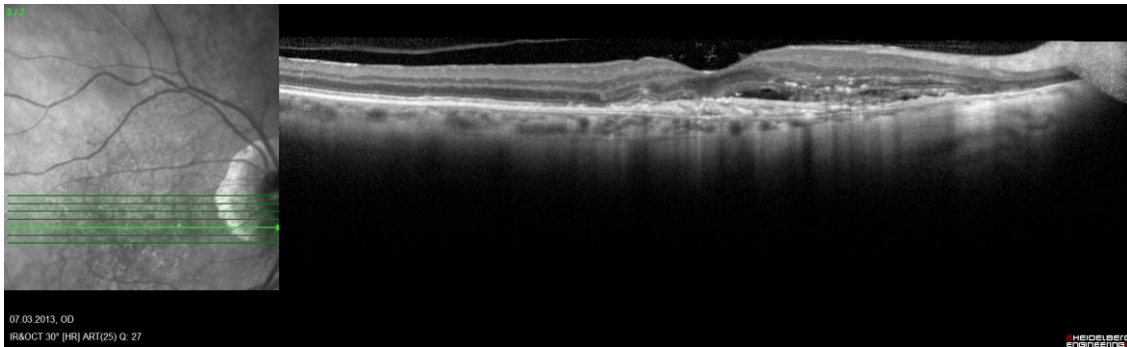


Abbildung 5: OCT Bild einer minimal klassischen CNV aus der internen Bilddatenbank der Universitäts- Augenklinik Graz

1.4.3.1.3 Typ-3-CNV (retinale angiomatöse Proliferation)

Hierbei kommt es zur Proliferation von intraretinalen Gefäßen, die exsudieren und sich mit der Choriokapillaris verbinden (chorioretinale Anastomose). Im OCT wird sie als kleine Erosion oder Erhebung des RPE, welche man als „Kissing Sign“ bezeichnet, beschrieben. Die Typ-3-CNV tritt in Verbindung mit einer subretinalen oder intraretinalen Flüssigkeitsansammlung auf und erscheint als scharfe kuppelförmige Ausstülpung im OCT. (36)

1.4.4 Differenzialdiagnose:

Da eine AMD im höheren Alter die häufigste Ursache für eine choroidale Neovaskularisation ist, kommen auch mehrere andere Differenzialdiagnosen (DD) in Frage. Zu den anderen Ursachen einer CNV zählen eine Entzündung der Retina, eine Myopie oder andere seltene Netzhauterkrankungen. In der Regel ist es leicht möglich, ein diabetisches Makulaödem von einer altersbedingten Makuladegeneration zu unterscheiden.

Als weitere DD ist der retinale Venenverschluss zu nennen, der auch mit Netzhautblutungen, Ödemen und Sehverschlechterung einhergeht. Auch eine vitelliforme Musterdystrophie wird häufig mit einer feuchten AMD verwechselt. Die trockene AMD hingegen muss gegenüber einer zentralen alveolären Pigmentepitheldystrophie sowie einer toxischen Makulopathie, wie z.B. durch Chloroquin verursacht, und anderen Netzhautdystrophien abgegrenzt werden. (30)

1.5 Diagnostik

Um den Fundus zu untersuchen, stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, welche jeweils ihre Vorzüge, aber auch ihre Einschränkungen mit sich bringen. Im Folgenden wird auf die für die klinische Routine wichtigen diagnostischen Tools eingegangen und auf die Erklärung der eher für Studien relevanten Methoden verzichtet.

Durch die Augenhintergrundspiegelung bei medikamentös erweiterten Pupillen kann man die Diagnose anhand der morphologischen Veränderungen stellen. Andere Untersuchungen wie die optische Kohärenztomographie (OCT) oder Fluoreszenzangiographien (FA) können ebenfalls eingesetzt werden.

1.5.1 Selbsttest bei Verdacht auf AMD

Da durch die Entstehung einer CNV das wahrgenommene Bild verzerrt wird (Metamorphopsie), eignen sich gerade Linien und Gitterstrukturen gut, sich selbst zu testen. Wenn Betroffene beispielsweise die Linien eines Sudoku-Rätsels in der Zeitung gebogen wahrnehmen, kann dies auf eine Ödembildung hinweisen und sollte daher vom

Augenarzt oder der Augenärztin abgeklärt werden. Ebenso gibt es eine eigene Prüfkarte, das Amsler-Gitter. Die Aussagekraft einer Selbstüberprüfung ist allerdings sehr gering, so konnte eine Studie zeigen, dass lediglich etwa 10% der Personen, bei denen eine neu diagnostizierte CNV aufgetreten ist, eine Veränderung während eines Amsler-Gittertests bemerkten. (37)

1.5.2 Funduskopie/Ophthalmoskopie

Schon seit über 150 Jahren hat sich die Untersuchung mittels Augenspiegel zur Beurteilung des Augenhintergrunds bewährt. Die Netzhaut kann hierbei durch ein Ophthalmoskop direkt oder indirekt (unter Zuhilfenahme einer Linse) betrachtet werden. (38)

Bei der direkten Funduskopie entsteht ein aufrechtes, vergrößertes Abbild der Netzhaut (meist in 16-facher Vergrößerung). Dies ermöglicht eine gute Beurteilung von kleinen Veränderungen am Augenhintergrund, lässt aber, bedingt durch den kleinen Bildausschnitt, nur erschwert eine Gesamtbeurteilung zu.

Daher bedient man sich bei der indirekten Funduskopie einer Sammellinse, die zwischen dem zu untersuchenden Auge und dem Auge des Untersuchenden gehalten wird, um eine große Übersicht der Netzhaut zu erreichen. Bei dieser Untersuchung entsteht ein waagrecht und senkrecht verkehrtes Bild in zwei- bis sechsfacher Vergrößerung. (4)

1.5.3 Optische Kohärenztomographie

Die OCT stellt eine Standarduntersuchung dar und dient als zusätzliches nicht-invasives Verfahren bei der Diagnostik der AMD.

Bei der optischen Kohärenztomographie werden Querschnitte der Netzhaut mittels Laserlicht aufgenommen, in denen man Veränderungen in und unter der Retina gut darstellen kann. Diese Methode kann zur In-vivo-Untersuchung der Makula verwendet werden und hat eine Auflösung von $< 10 \mu\text{m}$ longitudinal und $< 20 \mu\text{m}$ transversal. Ein Laser tastet das zu untersuchende Areal am Augenhintergrund ab und der zurückgeworfene Lichtstrahl wird gemessen. Die Stärke des zurückgeworfenen Lichts und die Zeit, welche

der Strahl braucht lassen Rückschlüsse über die entfernten Objekte ähnlich der Ultraschalluntersuchung zu. Dieses Verfahren dient der Vermessung eines Makulaödems und kann zur Verlaufskontrolle genutzt werden. Da die Untersuchung sehr einfach und für den Patienten oder die Patientin schonend ist, eignet sie sich gut, um den Verlauf der feuchten Form zu dokumentieren. Wenn im OCT keine Flüssigkeitsansammlung sichtbar ist, braucht man zu diesem Zeitpunkt keine Behandlung, tritt neuerlich ein Ödem auf, so muss die Behandlung wieder weitergeführt werden. (39)

1.5.4 Fundusautofluoreszenz

Die Fundusautofluoreszenz macht sich die besonderen Eigenschaften von Molekülen des retinalen Pigmentepithels, vor allem von Lipofuszin zu Nutze, um ein Bild zu generieren. Das Verfahren dient der Verlaufskontrolle sowie der Dokumentation und ermöglicht eine genaue Erfassung der Ausdehnung einer geographischen Atrophie. Mit dieser nichtinvasiven Technik ist es möglich, die lipofuszinhaltige Zellschicht der RPE am okulären Fundus darzustellen. (40) In den Bereichen, an denen eine GA vorliegt, fehlt die Autofluoreszenz, so lässt sich eindeutig zwischen intakter RPE-Schicht und geschädigten Zonen unterscheiden. Durch die Verwendung einer halbautomatischen Messmethode können die Bereiche einer GA genau und einfach quantifiziert werden. Mittels eigener Eye-Tracking-Systeme kann der Krankheitsverlauf der GA zudem gut dokumentiert werden. (41)

1.5.5 Fundusangiographie

Bei der Fluoreszenzangiographie können die Gefäße der Netzhaut und die Gefäßneubildungen dargestellt werden. In der Angiographie kommen zwei Farbstoffe zur Anwendung, Indozyaningrün (ICGA) und Natriumfluoreszein (FA), die intravenös verabreicht werden. Da dies einen venösen Zugang erfordert, gilt diese Methode als invasiv. Die Dauer der Bildgebung beträgt zwischen 10 und 30 Minuten und liefert ein dynamisches 2D-Bild, das zur Beurteilung der retinalen Zirkulation und des choroidalen Blutflusses verwendet wird. Die FA gilt als der Gold- Standard zur Identifikation einer choroidalen Neovaskularisation. Die Retina und deren Pathologien können jedoch durch Leckagen verdeckt werden und die genaue Beurteilung der Ausdehnung einer

Neovaskularisation dadurch erschwert sein. Zudem ist durch die geringe Tiefenauflösung eine genauere Untersuchung der Strukturen nicht möglich. Die Auswertung der Bilder bedarf einer genauen Unterscheidung und Kenntnis von Typ 1 CNV (zwischen RPE und Bruch-Membran) und Typ 2 CNV (supretinaler Raum über der RPE). CNV Typ 1 braucht eine größere Menge an angereicherten Farbstoff, um sichtbar zu werden. ICGA kann aufgrund der längeren Wellenlänge gegenüber Fluoreszein tiefer in Pigment und Blut eindringen und ist daher bei der okkulter CNV von Vorteil. ICGA sowie FA haben aber diverse Nachteile, sie sind teuer, erfordern einen relativ großen Zeitaufwand und sind daher für die klinische Routine nicht gut geeignet. (42)

1.6 Prophylaxe und Therapie

1.6.1 Nahrungsergänzung

Die Wirkung von Nahrungsergänzungsmitteln auf AMD-Patienten und -Patientinnen wurde in den großen, randomisierten ARED-Studien erforscht. Für Erkrankte, die gewisse Merkmale der AMD erfüllten (Kategorie 3 und 4 lt. ARED), konnte die kombinierte Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln eine Verzögerung der Krankheitsprogression bewirken.

Mindestens ein Merkmal muss für die Indikation zur Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln zutreffen:

- Das Vorhandensein von mindestens einer großen Druse ($> 125 \mu\text{m}$) in einem Auge
- Intermediäre Drusen ($63 - 125 \mu\text{m}$) mit einer Gesamtausdehnung von mindestens $360 \mu\text{m}$
- Eine nicht-zentrale GA in mindestens einem Auge
- Eine zentrale GA
- Das Vorhandensein einer neovaskulären AMD
- Ein Visus von $< 20/32$ aufgrund einer AMD

Empfohlen ist die Kombination aus Vitamin C 500 mg, Vitamin E 400 IE, Zink 80 mg, Kupfer 2 mg und β -Karotin 15 mg, wobei sich in der ARED2-Studie zeigte, dass anstelle

von β -Karotin die Einnahme von Lutein 10mg und Zeaxanthin 2 mg sinnvoller ist und die Dosierung von Zink auf 25 mg herabgesetzt werden sollte. (43-45)

1.6.2 Laserphotokoagulation und photodynamische Therapie

Bei der Laserphotokoagulation werden Blutgefäße durch Wärmeenergie verödet. Dies soll das Einwachsen von Gefäßen unter die Makula (CNV) und somit die Entstehung eines Skotoms verhindern. Dieses Verfahren kann dazu dienen, das Fortschreiten des Sehverlusts hinauszuzögern. Da diese Therapie aber auch mit einem erhöhten Risiko für eine Visusverschlechterung assoziiert ist, gilt die Laserphotokoagulation als nicht mehr empfehlenswert bei subfovealer CNV, vor allem, wenn man die verschiedenen, zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapiealternativen bedenkt. Denn durch die Hitzeentwicklung des Lasers werden auch gesunde Bereiche der Netzhaut geschädigt, sodass dieses Verfahren nur im Randbereich der Makula Anwendung findet, wo es jedoch nur selten zu krankhaften Gefäßneubildungen kommt.

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird ein Kaltlaser verwendet. Bei der Behandlung wird die photosensibilisierende Eigenschaft eines intravenös verabreichten Medikaments (Verteporfin/Visudyne®) genutzt, um gezielt Blutgefäße mit dem Laserlicht zu veröden. In den Bereichen, in denen sich das zuvor verabreichte Medikament eingelagert hat, führt das auftreffende Laserlicht zu einer Verödung. Dieses Medikament lagert sich bevorzugt in den neu gebildeten Gefäßen an, wodurch eine Schädigung der gesunden Netzhaut vermindert wird. Nach einer Therapiesitzung muss für die Wirkdauer des Medikaments (48 Stunden) eine spezielle Sonnenbrille getragen werden, da sonst der Wirkstoff durch Tageslicht weiterhin aktiviert wird. Meist wird diese Therapie nur mehr in Kombination mit neueren Methoden angewandt. (46)

1.6.3 Anti-VEGF-Therapie: Grundlagen und Substanzen

Die pharmakologische Therapie hat in den letzten Jahren die photodynamische Therapie und die Laserkoagulation in der Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration ersetzt.

Derzeit stehen für die Anti-VEGF-Therapie vier Wirkstoffe zur Verfügung:

- Pegaptanib/Macugen® (wurde bereits 2004 in den USA für die AMD Behandlung zugelassen)
- Ranibizumab/Lucentis® (2006 zugelassen)
- Bevacizumab/Avastin® (Ursprünglich aus der Krebsforschung, Colon-Ca)
- Aflibercept/Eylea®

Diese VEGF-Inhibitoren haben in der Therapie der feuchten Form der AMD die anderen Behandlungsformen verdrängt. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor ist maßgeblich an der Angiogenese beteiligt. Bei der physiologischen Angiogenese findet durch die Balance zwischen inhibierenden und stimulierenden Signalen ein geregeltes Wachstum statt. Kommt es zu einer Zunahme an proangiogenetischen Signalen, hat dies ein pathologisches Gefäßwachstum zur Folge. Die Expression von VEGF wird vor allem durch eine vorhandene Hypoxie und/oder UV-B-Strahlung hochreguliert. Kommt es in den RPE- Zellen zu einer altersbedingten Hypoxie oder einer Entzündung steigt dort die VEGF- Sekretion weiter an. Diese ausgeschütteten VEGFs binden an die Tyrosinkinase-Rezeptoren der Endothelzellen der umliegenden Gefäße und regen dort die Angiogenese an. Zudem ist bei der Angiogenese die Permeabilität der Gefäße erhöht und imponiert klinisch dann als choroidale Neovaskularisation mit Ödembildung. (47)(48)

Intravitreale Medikamentenapplikation:

Die lokale Applikation der Medikamente durch eine Injektion in das betroffene Auge, hat den Vorteil, dass eine hohe Wirkdosis des VEGF-Inhibitors an der Makula ankommt und keine systemischen Nebenwirkungen auftreten. Die Anwendung von Augentropfen kommt nicht in Frage, da die Wirkdosis an der Makula viel zu gering wäre.

Das Medikament wird mit einem etwa 3 - 4 mm großen Abstand vom Hornhautrand, im Bereich der Pars Plana, mittels einer Nadel in das betroffene Auge injiziert, wodurch eine

Verletzung der Netzhaut vermieden wird. Generell zu bedenken gilt, dass bei dieser Therapie das Risiko einer Keimeinbringung in das behandelte Auge besteht und dies zu einer Endophthalmitis führen kann. Die Behandlung erfolgt in lokaler Anästhesie (Tropfanästhesie) und unter sterilen OP-Bedingungen. Neuere Applikationsarten sind derzeit in der Erprobung (z.B. Slow-release-Medikamententräger). (49)

Um mit der Therapie mittels intravitrealer operativer Medikamentengabe (IVOM) zu beginnen, müssen zuvor einige diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden, um die klare Indikation für den Eingriff zu stellen. Dazu zählen die Bestimmung des bestkorrigierten Visus, die Ophthalmoskopie beider Augen und die Darstellung mittels SD-OCT, sowie die Fluoreszeinangiographie. Wenn durch die vorhergegangenen Untersuchungen eine CNV nachgewiesen werden konnte, ist eine Therapie mittels IVOM indiziert. Bei der Verlaufskontrolle sind alle oben genannten Untersuchungen bis auf die Fluoreszeinangiographie neuerlich erforderlich. (50)

Pegaptanib – Macugen®

Macugen® (Eyetechn/Pfizer) wurde 2004 als erste Substanz zur Behandlung einer AMD von der Food and Drug Administration zugelassen. Es handelt sich bei dem Präparat um ein künstlich synthetisiertes Oligonukleotid, das ähnlich einem Antikörper wirkt und selektiv mit der VEGF₁₆₅-Unterform eine Bindung eingeht. Durch diese Verbindung kann VEGF₁₆₅ nicht mehr an den Rezeptoren der Gefäßendothelzellen wirken und somit ist es möglich, die Signalaktivierung zu verhindern. Pegaptanib wird alle sechs Wochen intravitreal appliziert. In einer groß angelegten Studie konnte eine Steigerung der Permeabilität und eine Hemmung der Angiogenese mittels Pegaptanib gezeigt werden. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass eine Dosierung von 0,3 mg bei 70% der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen genügte, um eine Stabilisierung, das heißt, eine Verringerung von weniger als drei Zeilen auf einer Lesetafel, nach einem Jahr zu erreichen. Bei einigen der teilnehmenden Personen (6%) konnte sogar eine Verbesserung des Visus von über drei Zeilen erreicht werden. Die größte Gefahr, mit einem Risiko von 1,3%, war die Keimeinbringung und die damit einhergehende Endophthalmitis im Rahmen der Therapie. Dieses Risiko konnte nach Optimierung der Sterilität jedoch auf 0,2% gesenkt werden. (51)

Ranibizumab – Lucentis®

Dieses Medikament ist ein Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers (Fab-Fragment), welches mit den aktiven Isoformen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors VEGF-A eine Bindung eingeht und diesen dadurch in seiner Funktion hemmt. Das Molekulargewicht von Ranibizumab beträgt lediglich 48 kDa und ist somit deutlich geringer als das Bevacizumabs. Im Gegensatz zu Bevacizumab ist Ranibizumab nicht glykosyliert und wurde zudem durch gezielte Mutationen an sechs Stellen modifiziert, um dadurch die Bindungsaffinität zu steigern. In einer zwei Jahre lang andauernden Studie (MARINA) wurde die Wirksamkeit von 0,3 mg und 0,5 mg Ranibizumab gegenüber reinem Verum verglichen. Nach zweijähriger monatlicher Behandlung kam es bei 90% der teilnehmenden Personen zu einer Stabilisierung (definiert als einen Buchstabenverlust unter 15). Im Vergleich zum oben beschriebenen Macugen® konnte bei 30% der Teilnehmer und Teilnehmerinnen eine Steigerung der Sehschärfe von über 15 Buchstaben beobachtet werden. Unbehandelte Patienten und Patientinnen erlitten einen Sehschärfeverlust von 14,9 Buchstaben, während bei den mit Ranibizumab behandelten Personen eine Steigerung an Sehschärfe von 6,6 Buchstaben bei der 0,5 mg Dosierung und von 5,4 Buchstaben bei der 0,3 mg Dosierung erreicht wurde. (52)

Bevacizumab – Avastin® („off-label-use“)

Bevacizumab, wie auch Ranibizumab, sind beide vom gleichen Entwickler (Genentech) hergestellt und unterscheiden sich in ihrem chemischen Aufbau lediglich gering voneinander. Bevacizumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper und wirkt gegen alle VEGF-A-Isoformen. Das Molekulargewicht beträgt etwa 148 kDa. Das Medikament wird in der Augenheilkunde im off-label-use verwendet, da es ursprünglich für die intravenöse Gabe bei Colonkarzinomen entwickelt wurde. Vorteile von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab könnten die längere Halbwertszeit und die stabilere molekulare Struktur sein, da diese Eigenschaften längere Pausen zwischen den Behandlungen und somit auch weniger Sitzungen insgesamt ermöglichen. (49,52)

2012 stellte eine Studie Ranibizumab und Bevacizumab gegenüber. Die Dosis pro intravitrealer Injektion lag bei 0,5 mg Ranibizumab in 0,05 ml Lösung und bei 1,25 mg Bevacizumab in 0,05 ml Lösung. Es zeigte sich, dass nach ein- sowie nach zweijähriger Anwendung bei gleichem Therapieregime der Visuserhalt nahezu ident war. Nach zwei Jahren war die Sehfähigkeit bei mindestens 60% der Patienten und Patientinnen je Gruppe bei 20/40 oder besser. Im Vergleich zu 10% bei Unbehandelten und 15% bei Patienten und Patientinnen, die mit einer Methode vor 2005 behandelt wurden. Zudem ist erkennbar, dass eine PRN-Therapie (pro re nata), das Wachstum von choroidalen Neovaskularisationen betreffend, gegenüber der monatlichen Injektion unterlegen ist. (52,53)

Aflibercept - Eylea®

Aflibercept, ein rekombinantes Fusionsprotein, bindet an alle VEGF-A-Isoformen und diese damit inhibieren. Im Vergleich zu oben genannten Medikamenten, kann es auch an den Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF), der ebenfalls bei der retinalen Neovaskularisation beteiligt ist, binden. Die Injektionslösung liegt in Fertigspritzen vor. Die Behandlung erfolgt in den ersten drei Monaten einmal monatlich und danach zweimonatig mit 2 mg Aflibercept. In den folgenden Behandlungsjahren wird das Intervall anhand der Morphologie sowie der Funktion angepasst und gegebenenfalls auf bis zu drei Monate ausgedehnt. In den VIEW Studien zeigte sich, dass Aflibercept gegenüber Ranibizumab als gleichwertig einzustufen ist. Im Rahmen der zwei Jahre dauernden Studie lag der Anteil an teilnehmenden Personen, die ihre Sehschärfe erhalten, konnten bei 91,5% (Aflibercept) bzw. 91,6% (Ranibizumab). Der Rückgang der choroidalen Neovaskularisation war mit 3 - 5mm² bei beiden Medikamenten ident. (46)

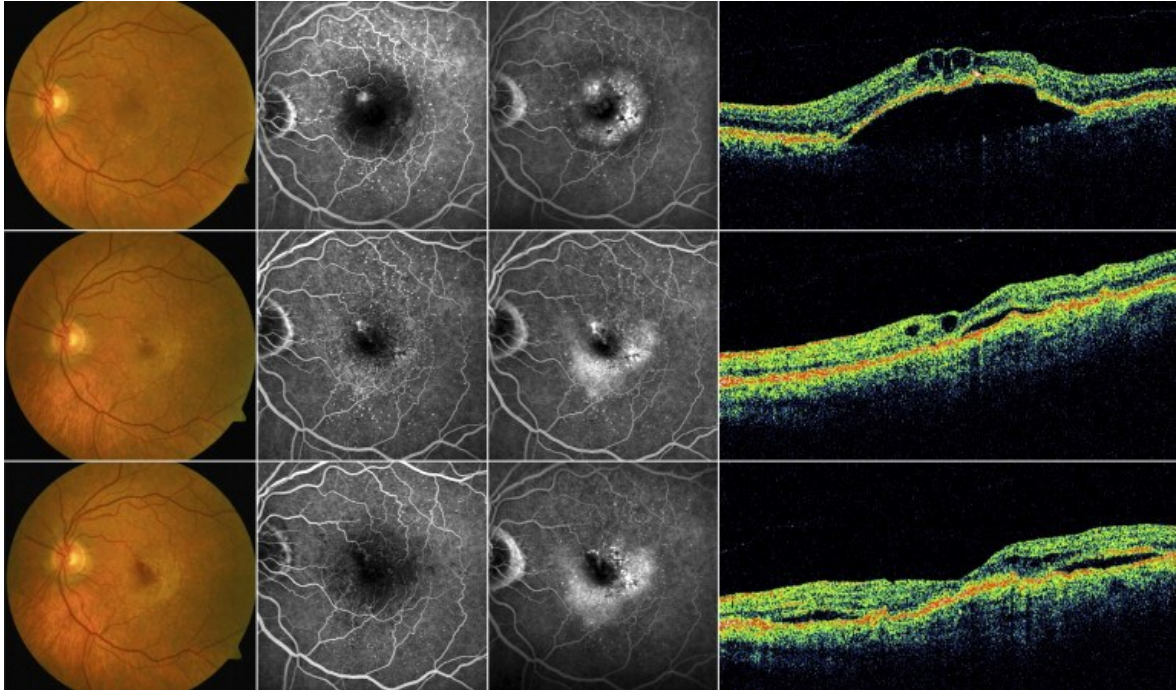


Abbildung 6: Bilder einer feuchten AMD unter Behandlung mit Bevacizumab aus der internen Bilddatenbank der Universitäts- Augenklinik Graz

Einschränkungen der Anti-VEGF-Therapie:

In aller Regel haben Ranibizumab und Bevacizumab einen hohen therapeutischen Nutzen. Menschen, die ein insuffizientes Ansprechen zeigen, werden in zwei Gruppen unterteilt: Initiale Non-Responder und Tachyphylaxie-Patienten und -Patientinnen. Während bei Initialen Non-Respondern schon während der Induktionsphase der Therapie keine Wirkung nachweisbar ist, nimmt die Wirkung bei Tachyphylaxie-Patienten und -Patientinnen mit jeder Medikamentengabe kontinuierlich ab. In einer retrospektiven Studie wurden die Initialen Non- Responder genauer untersucht. Von 218 untersuchten Augen lag die Anzahl an Initialen Non- Respondern bei 22 Augen (10,1%). Darunter waren 21 männliche Patienten und eine weibliche Patientin, der Altersdurchschnitt lag bei 69 Jahren und die meisten litten an einer okkulten CNV. Diese Studie schlussfolgert, dass VEGF nicht bei allen an AMD erkrankten Menschen gleich stark an der Krankheitsentstehung beteiligt ist. Als Alternative sollte bei dieser Personengruppe Aflibercept zur Therapie verabreicht werden. (54)

Sollte es bei einer zuvor durchgeführten Behandlung mit Ranibizumab oder Bevacizumab zu keinem Therapieansprechen gekommen sein, stellt der Umstieg auf Aflibercept eine mögliche Alternative dar. In einer retrospektiven Analyse von 96 Non-Responder-Augen konnte ein positiver Effekt von Aflibercept auf Pigmentepithelabhebungen gezeigt werden, selbst wenn diese schon lange existierten. So kam es bereits nach der dritten Injektion zu

einer Reduktion der Pigmentepithelabhebungen von zuvor durchschnittlich 241 μm ($\pm 208\mu\text{m}$) auf 195 μm ($\pm 162\mu\text{m}$) und einem leichten Anstieg der Sehschärfe (+1,9 Buchstaben). Diese Daten legen nahe, dass es unabhängig von der Anzahl an zuvor durchgeführten Injektionen an Bevacizumab oder Ranibizumab, sinnvoll sein kann, die Therapie auf Aflibercept umzustellen. (55)

Kortisontherapie:

Auch die intravitreale Injektion eines Kortikosteroids wie Triamcinolon ist möglich. Bei anderen Erkrankungen, wie etwa dem diabetischen Makulaödem, einem retinalen Venenverschluss oder bei Uveitis hat diese Therapie bereits Anwendung gefunden. (56)

Allerdings sind VEGF-Inhibitoren den Kortikosteroiden in ihrer Wirkung deutlich überlegen und weisen zudem erheblich weniger Nebenwirkungen auf. (57)

1.6.4 Therapieschemata bei der Anti-VEGF-Behandlung

Um eine aktive CNV zu therapieren, stehen mehrere Therapieschemata zur Verfügung. Zeichen einer neuerlichen Aktivität sind: subretinale Flüssigkeit, die Persistenz oder Verdickung der diffusen Netzhaut, eine Zunahme der intraretinalen zystoiden Flüssigkeitsräume, eine neue Pigmentepithelabhebung, neue intra- oder subretinale Blutungen oder eine erneute Visusreduktion bedingt durch eine CNV. (53) Solange ein Behandlungserfolg zu erwarten ist, sollte therapiert werden. Dies ist nicht immer leicht zu definieren und beruht auf der Erfahrung des behandelnden Arztes einerseits und auf der Compliance der erkrankten Person andererseits. So muss immer individuell für jede zu behandelnde Person diese Entscheidung neu getroffen werden.

Eine kontinuierliche Behandlung, wie sie bei der Zulassungsstudie für Ranibizumab (Lucentis®) zur Anwendung kam, wurde bisher nicht länger als für die Dauer von zwei Jahren durchgeführt. Zu bedenken ist, dass eine lebenslange kontinuierliche Therapie wahrscheinlich zu einer Reduktion der Lebensqualität für den Patienten bzw. für die Patientin führt. Eine genaue Definition, wann eine Therapie einzustellen ist, liegt nicht vor. Zudem sprechen das durch die vermehrte Anzahl an Injektionen erhöhte

Endophthalmitisrisiko sowie eine Zunahme an geographischer Atrophie gegen diese lebenslange Dauertherapie. (58)

Eine andere Möglichkeit der Behandlung besteht in einem individualisierten Schema mit geplanten Kontrolluntersuchungen. Hierbei wird eine SD-OCT-Untersuchung für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs verwendet und die morphologischen Veränderungen werden beurteilt. (59) Zu Beginn der Therapie wird für die Dauer von drei Monaten, jedes Monat eine Injektion durchgeführt, danach wird nach dem Treat and Extend- oder dem PRN- Schema weiterbehandelt.

In der Treat&Extend-Behandlung wird monatlich solange weiter injiziert bis es zu einer Inaktivierung der CNV kommt. Danach wird das Behandlungsintervall um zwei Wochen verlängert. Sollte die AMD weiterhin inaktiv sein, wird das Intervall wieder und wieder um vierzehn Tage erweitert. Wenn eine drei monatige Kontrollfrequenz erreicht wurde, gilt die AMD als inaktiv. Ab diesem Zeitpunkt können weitere Kontrolltermine in drei monatigem Abstand vereinbart werden. Bei neuerlichem Auftreten von Aktivitätszeichen wird das Intervall wieder um 14 Tage verkürzt. Bei diesem Behandlungsschema waren im ersten Jahr 8,5 Behandlungen erforderlich. (60)

1.7 Rehabilitation

1.7.1 Lesefähigkeit bei AMD

Wenn es zum Verlust der Lesefähigkeit kommt, wird dies von den Betroffenen als große Einschränkung in deren Alltag erlebt. Die Fähigkeit zu lesen ist für die Selbstständigkeit und für die allgemeine Lebensqualität von hohem Stellenwert, sodass der Erhalt der Lesefähigkeit ein Schwerpunkt in der Rehabilitation darstellt. (61)

Um den eigenen Visus grob abzuschätzen, kann eine Zeitung zu Hilfe genommen werden. Die kleingedruckte Schrift kann mit einer Sehschärfe von 0,4 - 0,5 und die Überschriften mit einer Sehschärfe von 0,1 - 0,2 gelesen werden. Bei den dabei durchgeführten Lesetests müssen ältere Menschen ihre Lesebrille tragen. (62)

1.7.2 Vergrößernde Sehhilfen bei AMD

Um den betroffenen Personen bei fortgeschrittener AMD weiterhin einen annähernd normalen Alltag zu ermöglichen, kann es sinnvoll sein, ihnen speziell angepasste Sehhilfen zu verschreiben.

Hierzu gehören Kaltlichtlampen zur Erhöhung des Kontrasts, Lupen oder starke Lesebrillen, sowie technische Hilfsmittel, wie eine digitale Lupe oder ein Vorlesegerät. Patienten und Patientinnen können diese Sehhilfen in Optikfachgeschäften für ihre Bedürfnisse anpassen lassen. (62)

Die Verbesserung der Lesefähigkeit kann durch eine der zahlreichen vergrößernden Sehhilfen erzielt werden. In Studien konnte bei 94% der Patienten und Patientinnen eine Steigerung der Lesegeschwindigkeit durch die verwendete Sehhilfe erreicht und eine durchschnittliche Verbesserung von 45 Wörter pro Minute erzielt werden. (63)

1.8 Verlauf der Erkrankung:

Die Erkrankung tritt plötzlich auf, die Patienten und Patientinnen klagen über unscharfes Sehen und Verzerrungen, die durch das Vorwölben der Netzhaut bedingt sind. Gerade Linien werden von den betroffenen Personen wie Kurven beschrieben. Im Endstadium der AMD leiden die Erkrankten, wie auch bei der trockenen Form, an einem dunklen bis schwarzen Fleck in der Mitte des Gesichtsfelds. Lesen ist aufgrund dessen nicht mehr möglich und führt damit zu einer starken Beeinträchtigung im Alltag. (12)

Kontrollintervalle bei AMD: Bei kleinen, weichen Drusen sollten jährliche augenärztliche Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. Handelt es sich um große, konfluierende Drusen oder die atrophe Form wird eine halbjährliche Kontrolle empfohlen. Im Falle einer feuchten AMD sollten die Untersuchungsintervalle bei ein bis drei Monaten liegen. Im Endstadium beider Erkrankungen sind jährliche Kontrollen ausreichend. (64)

1.9 Zielsetzung

Derzeit sind Pegaptanib (Macugen®), Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®) zur medikamentösen Behandlung einer AMD zugelassen, wobei deren Therapieerfolg über zwei Jahre als gleichwertig zu betrachten ist. Bevacizumab (Avastin®) wird an der Univ. Augenklinik Graz im „off-label-use“ aufgrund mehrerer Studienergebnisse - unter anderem der CATT- Studie - angewandt, die die gleiche Effektivität wie Ranibizumab zeigen konnten. (53,58)

Der Therapieerfolg einer Behandlung von einer altersbedingten Makuladegeneration mit choroidaler Neovaskularisation mittels intravitrealer Medikamentenapplikation ist von der Therapiefrequenz abhängig. Es zeigte sich, dass eine Behandlung mittels 4 - 4,5 maliger intravitrealer Medikamentenapplikationen im ersten Behandlungsjahr unzureichend ist und sich negativ auf das Therapieergebnis auswirkt. (65-67)

In der nachfolgenden Arbeit wird verglichen wie sich die Behandlungsfrequenz von Patienten und Patientinnen an der Univ. Augenklinik Graz zu den Therapieempfehlungen in der Literatur verhält. Darüberhinaus wird durch diese Arbeit gezeigt wie sich die Behandlungsfrequenz an der Univ. Augenklinik Graz im Vergleich zum Zeitraum 2006 bis 2009 verändert hat. Die Ergebnisse der Studie sollen einen objektiven Vergleich zwischen der vorherigen Auswertung auf der einen und der Literatur auf der anderen Seite ermöglichen und die derzeitige Behandlung evaluieren.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten- und Patientinnenauswahl

Zwischen Januar 2010 und Dezember 2013 wurden an der Universitäts- Augenklinik – LKH- Univ. Klinikum Graz 11302 intravitreale Medikamentenapplikationen durchgeführt. Insgesamt wurden in dem genannten Zeitraum n=2457 Patienten und Patientinnen mit einer Anti-VEGF-Therapie behandelt. Die Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 2013 und Microsoft Access 2013 ausgewertet. Die erhaltenen Informationen aus der

Datenbank der Univ. Augenklinik Graz beinhalten das Geburtsdatum, das Geschlecht, das behandelte Auge sowie alle Operationstermine. Diese Primärdaten wurden unter Zuhilfenahme von Microsoft Access 2013 aufbereitet und danach ausgewertet.

2.2 Datenerhebung

Alle Daten wurden aufgrund von zuvor definierten Eigenschaften evaluiert. Jene Patienten und Patientinnen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder durch das Zutreffen eines Ausschlusskriteriums nicht in die Studie aufgenommen werden konnten, wurden ausgeschlossen. Von den 2457 Behandelten konnten 1487 in die Erhebung aufgenommen werden. Davon wurden 147 Patienten und Patientinnen über volle drei Behandlungsjahre therapiert und genauer analysiert.

2.2.1 Aus- und Einschlusskriterien

Folgende **Einschlusskriterien** mussten für eine Teilnahme an der Studie von den Patienten und Patientinnen erfüllt werden:

Sie mussten an einer therapiebedürftigen feuchten altersbedingten Makuladegeneration, unabhängig des Ausprägungsgrades der choroidalen Neovaskularisation, leiden. Die Therapie musste mittels Bevacizumab durchgeführt werden.

Ausschlusskriterien:

Patienten und Patientinnen, die bereits vor dem Jahr 2010 eine Medikamenteninjektion in den hinteren Augenabschnitt erhielten, wurden ausgeschlossen.

2.2.2 Ausgewertete Parameter

Erhoben wurden folgende Parameter:

- Alter (zum Zeitpunkt des ersten OP-Termins)
- Geschlecht
- Angabe des behandelten Auges (linkes Auge LA, rechtes Auge RA)

- Anzahl der erhaltenen Injektionen pro Behandlungsjahr pro Auge
- Gesamtanzahl der Behandlungen pro Auge

2.3 Datenauswertung

Die durchschnittliche Therapiefrequenz wurde anhand der verfügbaren Daten für das erste, zweite und dritte Jahr der Therapie unter Zuhilfenahme der bekannten Operationstermine berechnet. Zudem wurden die enthaltenen Informationen über das Alter, das Geschlecht und das betroffene Auge evaluiert. Die Daten wurden danach zur besseren Darstellung mithilfe von MS Excel 2013 graphisch aufbereitet. Die Mittel- und Medianwerte von Geschlecht, Alter und Anzahl von erhaltenen Injektionen wurden ebenso bestimmt.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt, welches die Durchführung der Studie genehmigte. Die Nummer des Votums lautet 28-052 ex 15/16.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Abbildung 7 zeigt das prozentuelle Verhältnis zwischen Frauen (n=1009) und Männern (n=479), die im Zeitraum 2010 - 2013 behandelt wurden (gesamt n=1488).

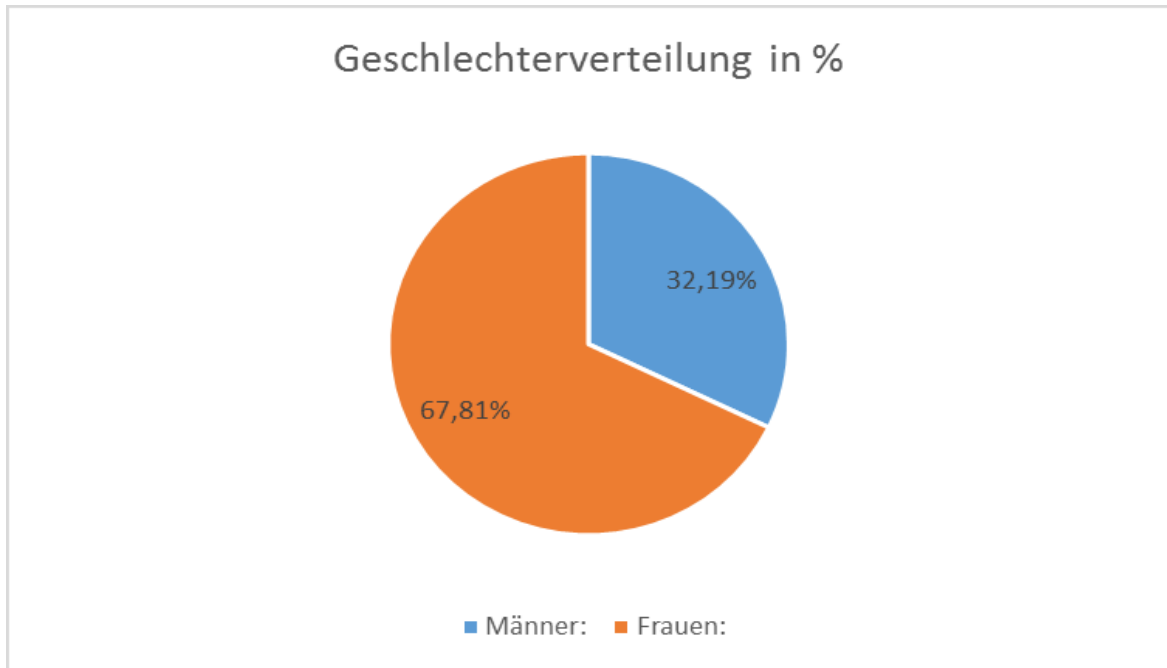


Abbildung 7: Geschlechterverteilung aller eingeschlossenen Personen in % (n= 1488)

Das nachfolgende Diagramm (Abbildung 8) zeigt, dass mit höherem Alter die Anzahl der Patienten und Patientinnen deutlich zunimmt. Die Mehrzahl aller Teilnehmenden (n=766, 51,47%), die zwischen 2010 und 2013 eine intravitreale Injektion erhielten, ist zwischen 80 und 89 Jahre alt.

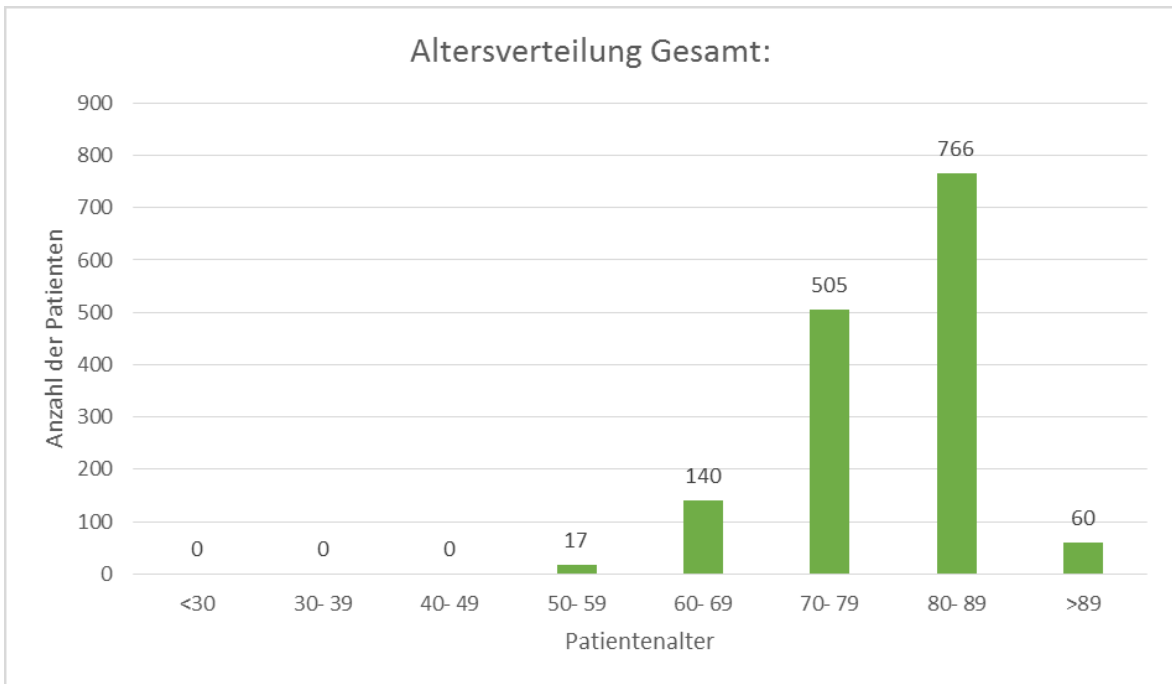


Abbildung 8: Altersverteilung Gesamt (n=1488)

Der Altersdurchschnitt aller eingeschlossenen Personen lag bei Beginn der ersten Therapie bei 79,44 Jahren. Die älteste Person war 101 Jahre und die jüngste 50 Jahre alt.

In allen Altersgruppen zeigt sich eine deutliche Dominanz des weiblichen Geschlechts (siehe Abbildung 9).

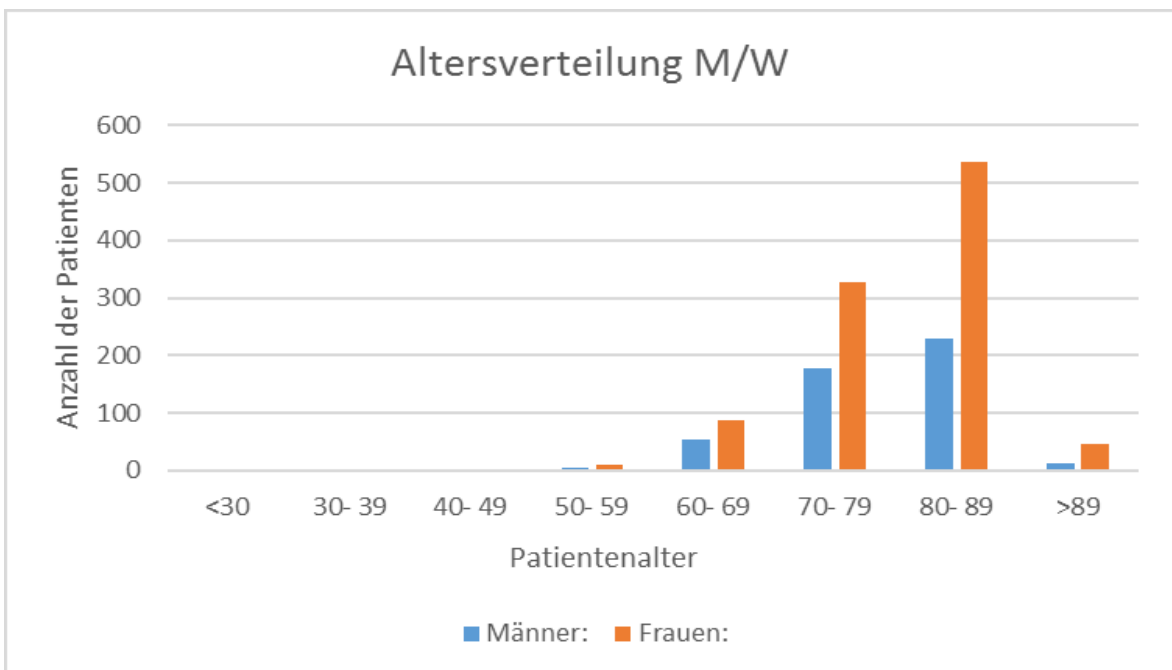


Abbildung 9: Altersverteilung der unterschiedlichen Geschlechter (n=1488)

Durchschnittlich waren Frauen um etwa 1,7 Jahre älter als Männer. Männer waren im Schnitt 78,3 ($\pm 7,70$), Frauen 80 ($\pm 7,53$) Jahre alt. Der Altersdurchschnitt beider Geschlechter lag bei 79,4 ($\pm 7,62$) Jahren.

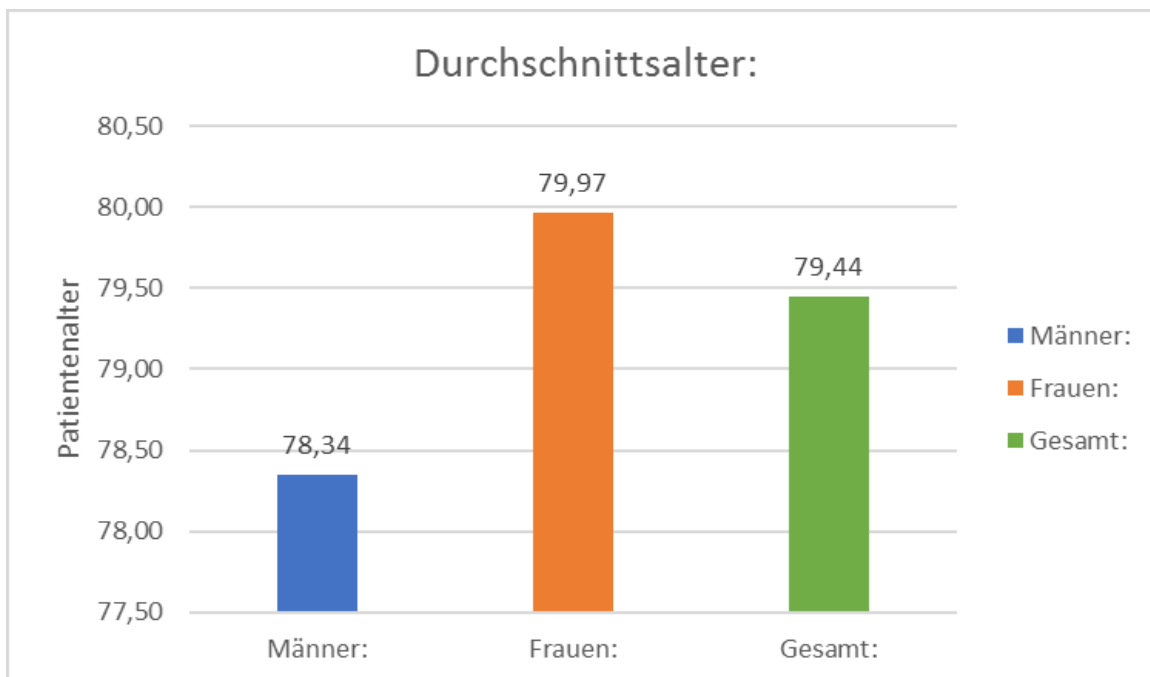


Abbildung 10: Durchschnittsalter aller behandelten Patienten sowie Patientinnen (n=1488)

3.2 Patienten und Patientinnen mit drei Behandlungsjahren

Insgesamt wurden 147 Patienten und Patientinnen über volle 3 Behandlungsjahre an der Universität-Augenklinik Graz behandelt. Die Geschlechterverteilung zeigt nur unwesentliche Unterschiede im Vergleich zur oben gezeigten gesamten Studienpopulation. 73,13% waren weiblich (n=106) und 26,88% waren männlich (n=41).

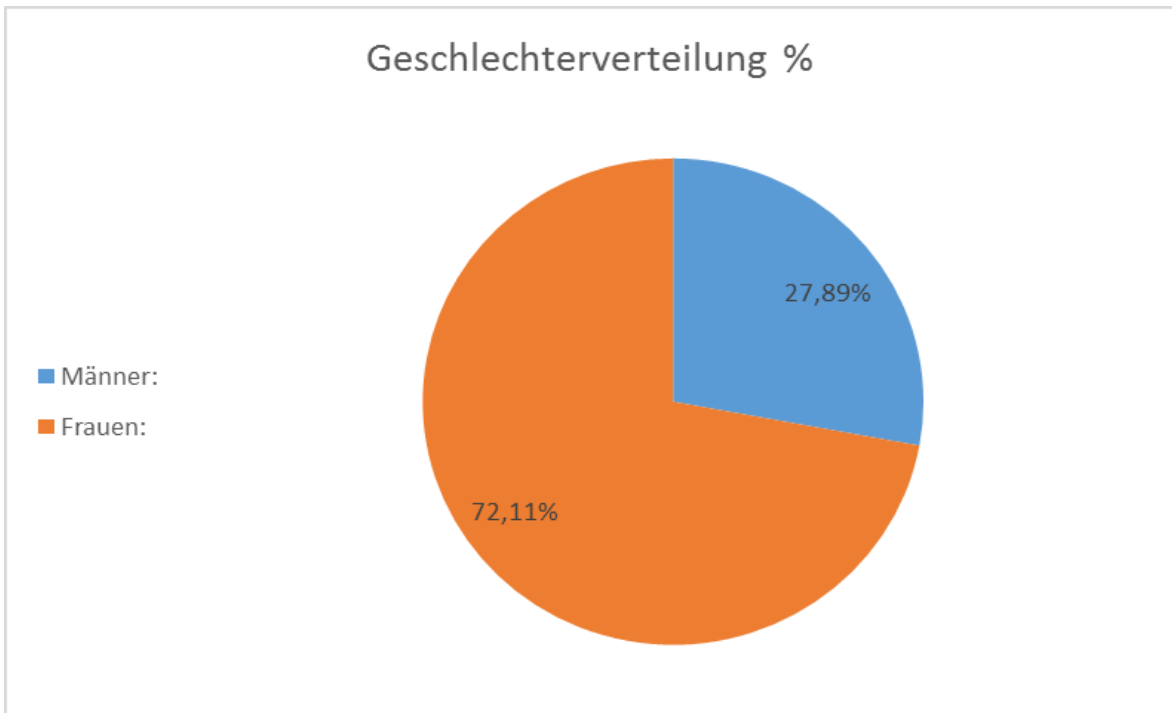


Abbildung 11: Geschlechterverteilung in % (n=147)

Es wurden 41 Männer und 106 Frauen über volle drei Behandlungsjahre geführt, insgesamt waren 147 Patienten über drei Jahre in Betreuung.

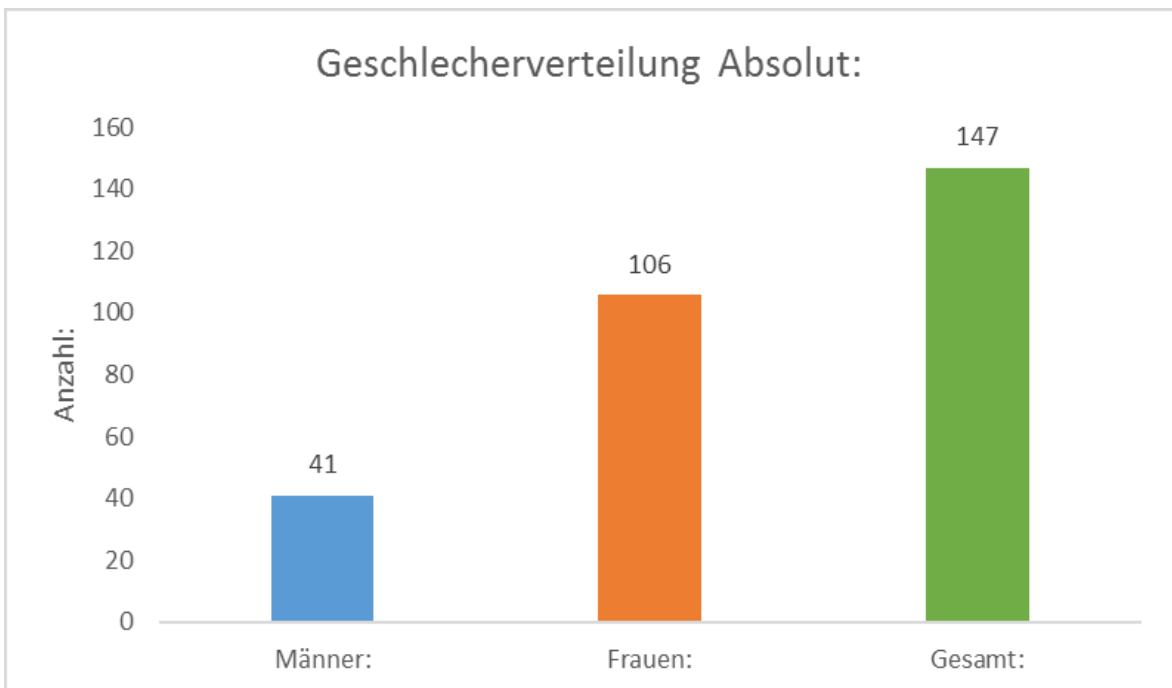


Abbildung 12: Geschlechterverteilung in Absoluten Zahlen (n=147)

Ein Altersunterschied zwischen den Geschlechtern ist nicht mehr zu erkennen. Im Durchschnitt waren die behandelten Personen 78,2 Jahre alt (M: $\pm 6,02$ F: $\pm 7,43$ G: $\pm 6,73$).

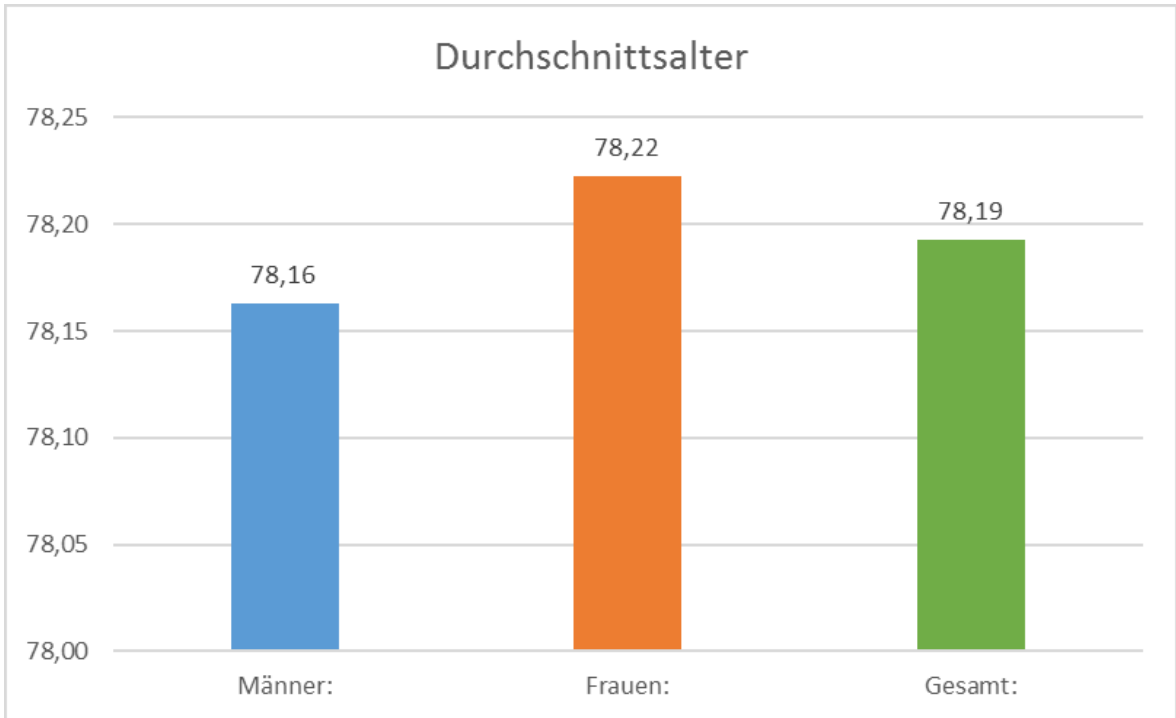


Abbildung 13: Durchschnittsalter der Studienteilnehmenden mit 3. Behandlungsjahren (n=147)

Die 147 Personen wurden im Durchschnitt im ersten Behandlungsjahr 5,01- (M: $\pm 1,84$, F: $\pm 1,84$, G: $\pm 1,84$), im zweiten 3,47- (M: $\pm 1,90$, F: $\pm 1,75$, G: $\pm 1,82$) und im dritten 2,98-mal (M: $\pm 1,77$, F: $\pm 1,86$, G: $\pm 1,82$) mittels intravitrealer Medikamentenapplikation behandelt. Auch hier gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Das Maximum an Behandlungen lag bei elf im ersten, zehn im zweiten und neun im dritten Behandlungsjahr.

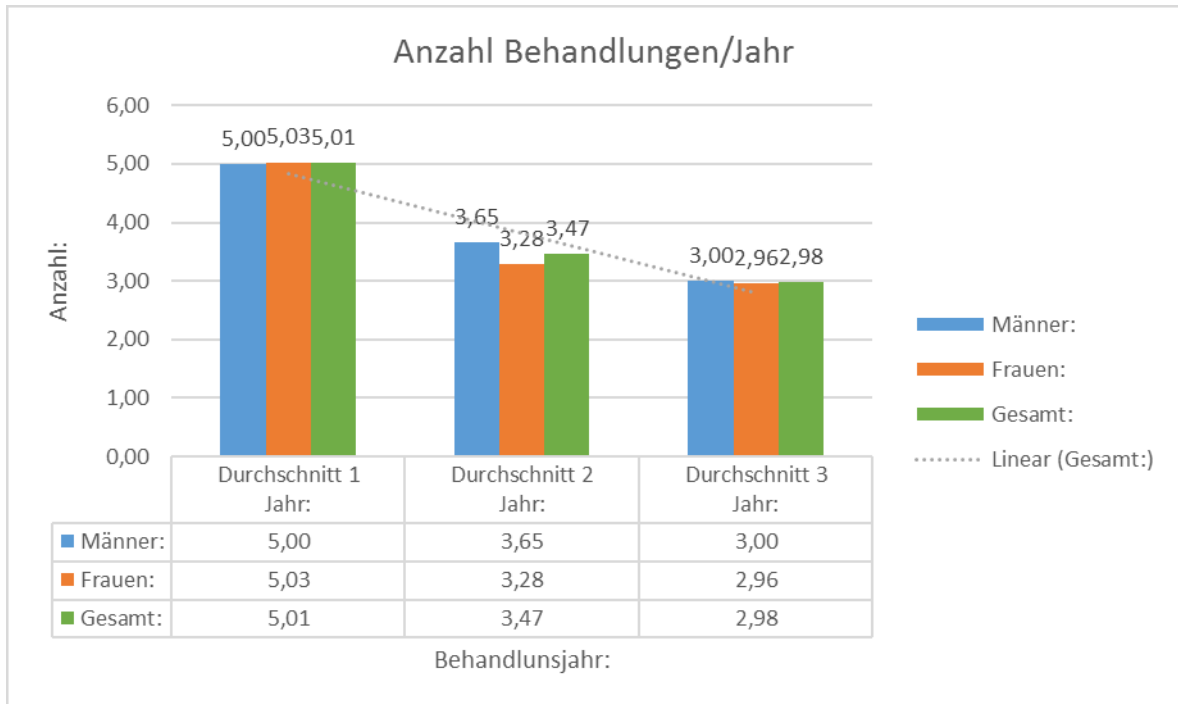


Abbildung 14: Durchschnittswerte der erhaltenen Behandlungen pro Jahr (n=147)

Das linke Auge ist mit 63,27% bei diesen Patienten und Patientinnen häufiger betroffen.

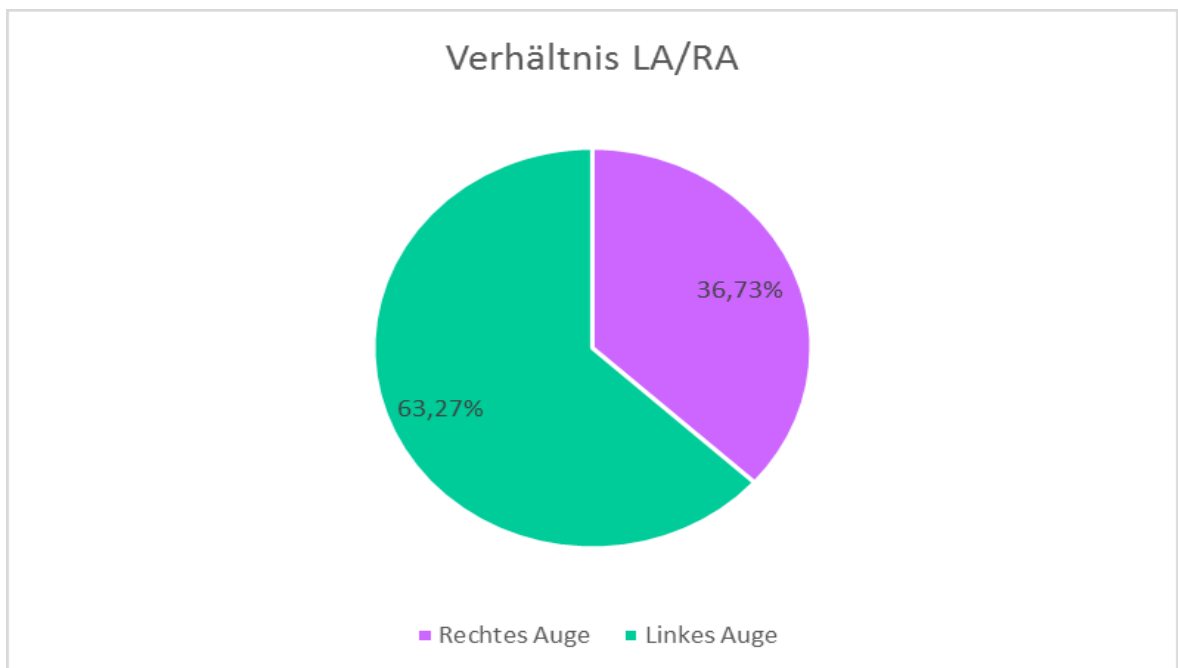


Abbildung 15: Verhältnis zwischen rechtem und linkem Auge

3.3 Entwicklung der Therapiefrequenz:

Verglichen mit der Studie aus dem Jahr 2009 konnte eine Steigerung der Therapiefrequenz in Graz erreicht werden.

So liegt die durchschnittliche Anzahl an Injektionen im ersten Behandlungsjahr bei 5,01 im Vergleich zu damaligen 3,18. Noch deutlicher wurde eine Verbesserung im zweiten Jahr erreicht. Im Zeitraum zwischen 2010 und 2013 wurden Patienten und Patientinnen im zweiten Behandlungsjahr mit 3,47 Injektionen versorgt während zwischen 2006 und 2009 dieser Wert nur bei 0,7 Injektionen lag. Im dritten und letzten nachverfolgten Jahr wurden im selbigem Zeitraum durchschnittlich 0,34 intravitreale Injektionen durchgeführt, während die Anzahl nun auf 2,98 gesteigert werden konnte. (68)

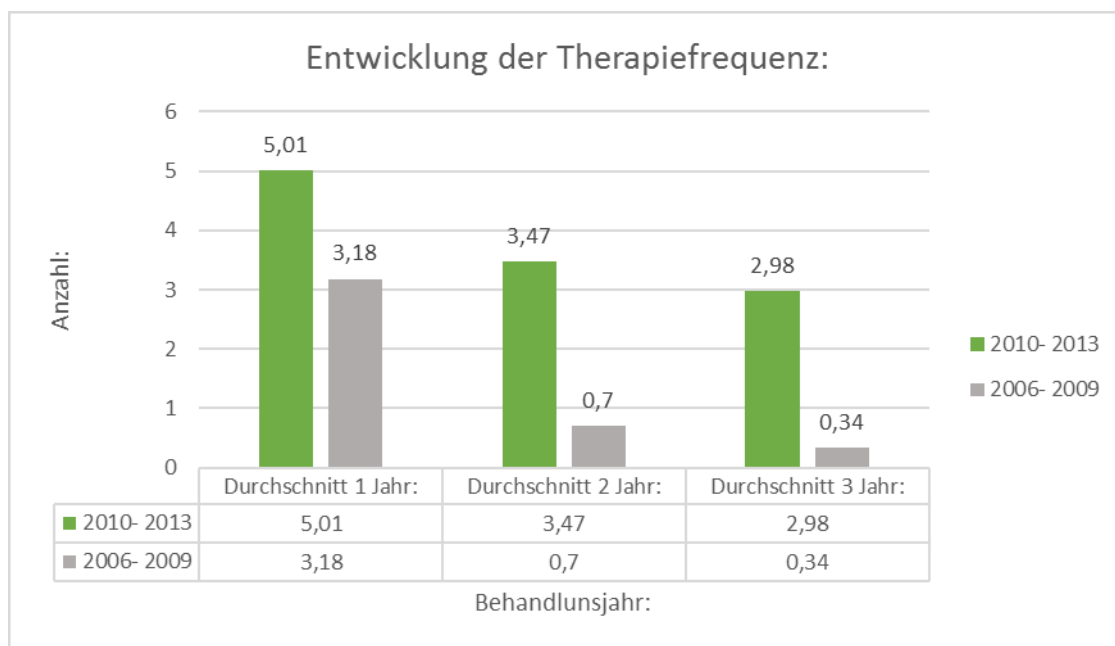


Abbildung 16: Entwicklung der Therapiefrequenz in Graz

4 Diskussion

Diese Arbeit hatte das Ziel, die derzeitige Frequenz der intravitrealen Therapie bei AMD an der Univ.-Augenklinik Graz zu untersuchen. Ebenfalls sollte ein Vergleich mit einer vorherigen Evaluierung der Therapiefrequenz vom Zeitraum 2007 - 2009 an der Grazer Klinik erfolgen. Die relevantesten Daten der Studie beziehen sich auf die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen mittels Bevacizumab pro Behandlungsjahr pro Patient/in.

An der Grazer Augenklinik wird in Anlehnung an das PRN- Schema behandelt. So erfolgt die Initialbehandlung durch drei intravitreale Medikamentenapplikationen in vier- bis sechswöchigem Abstand. Weitere Injektionen werden nur bei neuerlichem Auftreten von klinischen Zeichen einer feuchten AMD durchgeführt. (53)

Im PRN- oder Observate&Treat-Schema wird anhand der morphologischen Veränderungen im SD-OCT und/oder der Befunde der Funduskopie über das weitere Vorgehen entschieden. Dieses Vorgehen bringt einige positive Effekte mit sich. Zum einen wird eine "Über-Therapie" vermieden, zum anderen können momentan nicht-behandlungsbedürftige Patienten und Patientinnen rasch erkannt werden. Da somit nur bei einem entsprechenden morphologischen Korrelat behandelt wird, ist das Risiko einer Endophthalmitis reduziert und die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen erhöht. (69) In diesem Schema sollte darüber hinaus die Therapie nicht fortgesetzt werden, wenn kein eindeutiger Nutzen für den Patienten/die Patientin erkennbar ist. Dies ist der Fall bei einem Visusabfall unter 0,05, einer Vernarbung der choroidalen Neovaskularisation oder einer RPE-Atrophie. Bei einem Sehvermögen unter 0,05 muss unter anderem eine frisch aufgetretene Blutung ausgeschlossen werden, da diese den Visus vorübergehend stärker reduziert. (64)

Eine Kontrolle nach einer intravitrealen Medikamentenapplikation sollte in den ersten Tagen nach Injektion durchgeführt werden, um so potentielle Komplikationen zu entdecken. (50)

In der CATT- sowie in der Harbor-Studie kam das PRN-Schema ebenfalls zur Anwendung. Nach der durchgeführten Initialphase mittels 3-maliger monatlicher Injektion folgten Kontrolltermine in 4-wöchigem Abstand und nur bei Auftreten von Zeichen einer Aktivität im SD-OCT wurde behandelt. Bei der Harbor-Studie waren Durchschnittlich 7 bis 7,5 Injektionen im ersten Behandlungsjahr und im darauffolgenden Jahr 5 Behandlungen notwendig, um die Sehschärfe zu erhalten. Wie im Treat&Extend- Schema wird auch hier das Kontrollintervall verlängert, wenn es innerhalb von sechs Monaten zu keiner neuerlichen Aktivität kommt.

Da nicht jeder niedergelassene Augenfacharzt und nicht jede niedergelassene Augenfachärztin über ein SD-OCT-Gerät verfügt und diese Untersuchung derzeit nicht von den österreichischen Krankenkassen bezahlt wird, kann auch ein abgewandeltes Behandlungsschema benutzt werden, das den Visus als Richtwert für die Aktivität heranzieht. Studien, die sich mit der alleinigen Therapie einer AMD auf Basis der Visusveränderung beschäftigen, liegen derzeit allerdings noch nicht vor. In den Zulassungsstudien werden die Kriterien der Visusanalyse genau definiert, die Testung der Sehschärfe ist in den streng standardisierten Verfahren dadurch sehr zeitaufwendig. Unter ambulanten Bedingungen kann dieser hohe Standard nicht gehalten werden und ist daher in der Praxis nicht zu erreichen. In den retrospektiven Studien wurde festgestellt, dass ein neuerlicher Visusverlust aufgrund eines Wiederauftretens einer CNV zu einer irreversiblen Sehschärfenverminderung führt. (70) So kann ein Behandeln, das nach Visusverschlechterung durchgeführt wird, nahezu immer als zu spät angesehen werden und ist damit einer morphologischen Kontrolluntersuchung deutlich unterlegen. Daher ist eine alleinige Kontrolle des Visus nicht ausreichend, um eine neuerliche Aktivität einer AMD frühzeitig zu erkennen und muss daher um andere Methoden ergänzt werden.

Es ist somit sinnvoll, ein Therapieschema zu wählen, das den Mittelweg aus kontinuierlicher Therapie und dem zu späten Therapieren bei alleiniger Visuskontrolle darstellt.

Dies wird momentan durch das Treat&Extend- sowie das PRN-Schema versucht.

Vergleicht man die Therapiefrequenz an der Universitäts-Augenklinik in Graz mit der Anzahl an Therapien, die in Studien notwendig waren, um die Sehschärfe zu erhalten, so wird deutlich, dass unsere Frequenz an Injektionen zu niedrig ist. (71-75)

In der GEFAL-Studie wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab bei der Anwendung des PRN-Schemas über ein Jahr hinweg beobachtet. In dieser doppelverblinden randomisiert durchgeführten Studie konnte keine Unterlegenheit von Bevacizumab nachgewiesen werden. Es gab weder Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen noch in deren Wirksamkeit. Ebenso zeigten die anatomischen Veränderungen im Laufe der Therapie annähernd die gleiche Ausprägung. Die benötigte Anzahl an Injektionen lag bezogen auf Bevacizumab (1,25mg) bei 6,8 ($\pm 2,7$) und bei Ranibizumab (0,5mg) bei 6,5 ($\pm 2,4$) Injektionen innerhalb eines Behandlungsjahres. 13,1% aller Patienten und Patientinnen benötigten lediglich die ersten drei Injektionen, wohingegen 4,2% der mit Bevacizumab behandelten Personen und 1,6% der Ranibizumab Patienten und Patientinnen monatliche IVOMs benötigten. (72)

In der KREBS-Studie waren im Mittel 6,3 Injektionen notwendig um eine AMD zu therapieren. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass sich durch die Kombination mit einer PDT (einen Tag nach intravitrealer Behandlung) positiv auf die Zahl der IVOMs auswirkte (4,8 versus 6,3). Allerdings ist dieses Verfahren aufwändig und wird momentan noch nicht in der klinischen Routine durchgeführt. (75)

In der HARBOR-Studie benötigten die Patienten und Patientinnen in der PRN-Gruppe vier Injektionen weniger (6,9 - 7,7) als die Personen in der Gruppe, die monatlich therapiert wurden (11,2 - 11,3). Es wurde gezeigt, dass ein nach PRN-Strategie-Therapieren zu einem doch beachtlichen Visuserhalt führen kann, auch wenn sich eine monatliche Injektion mit 0,5 mg Ranibizumab als optimal erwiesen hat. (76)

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 war kein signifikanter Unterschied zwischen einer intravitrealen Injektion mittels Ranibizumab gegenüber Bevacizumab erkennbar. Wie in der oben erwähnten KREBS-Studie wiesen die Ergebnisse ebenfalls auf eine möglicherweise sinnvolle Kombination aus PDT und IVOM hin. (77)

Es ist davon auszugehen, dass sich, bedingt durch die Alterung der österreichischen Bevölkerung, die Therapiekosten einer AMD deutlich erhöhen werden. So wurde eine Steigerung der Patienten- und Patientinnenanzahl mit einer therapiebedürftigen AMD ab dem 60. Lebensjahr von 2,3% im Jahr 2006 auf 3,9% der Bevölkerung im Jahr 2050 vorhergesagt. (14) Bedenkt man den großen Preisunterschied der beiden Medikamente Ranibizumab und Bevacizumab und die nahezu idente Wirkung sowie deren Nebenwirkungen, kann Bevacizumab im PRN-Schema in Graz als die derzeit ökonomischste Therapie angesehen werden.

Erfreulicherweise ist es an der Univ. Augenklinik Graz gelungen, die AMD-Therapie mittels IVOMs im Zeitraum von 2010 bis 2013 gegenüber der vorher durchgeführten Evaluierung zu steigern. Zu Beginn der Anti-VEGF-Therapie wurde damals von durchschnittlich 3,4 Injektionen im ersten und nur mehr 1,5 Injektionen im zweiten Behandlungsjahr ausgegangen. (78) Eine weitere vergleichende Studie ergab 4,8 notwendige Behandlungen mit Bevacizumab im ersten Behandlungsjahr, auch dies konnte in Graz mit im Durchschnitt 5,01 IVOMs erfolgreich erreicht werden, ist aber weiterhin zu gering. (79)

Dass sich in unserer Studie mehr Frauen einer Therapie unterzogen, ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die exsudative AMD häufiger beim weiblichen Geschlecht auftritt. (27) Außerdem liegt die Lebenserwartung bei Frauen etwas höher, sodass diese zahlenmäßig häufiger an einer therapiebedürftigen AMD leiden. (80) Das Verhältnis zwischen den Geschlechtern blieb zwischen 2006 - 2009 und 2010 - 2013 annähernd gleich. (68)

Auf die anatomischen Veränderungen im Laufe der Therapie konnte in unserer Studie nicht eingegangen werden, da die Daten von Retinadicke sowie Visus nicht für jeden Patienten und jede Patientin vorlagen und wir somit keine repräsentativen Aussagen treffen konnten.

In der SEVEN-UP- Studie, die den Verlauf einer exsudativen AMD bei Patienten und Patientinnen über sieben bis acht Jahre nach Einschluss in die ANCHOR oder MARINA Studie untersuchte, zeigte sich auch nach diesem langen Zeitraum bei einigen der PatientInnen die Notwendigkeit einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie. Die

Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen erhielten 24 Monate lang monatlich eine Ranibizumab Injektion und für weitere 24 Monate eine Therapie bei Bedarf. Nach vier Jahren lag die durchschnittliche Anzahl an Injektionen pro Person/Auge jedoch nur mehr bei 1,6 pro Behandlungsjahr. Nach durchschnittlich 7,3 Jahren Ranibizumab-Therapie lag bei 33% der Patienten und Patientinnen ein Visus von 20/70 oder besser vor. Beinahe 23% erreichten einen Visus von 20/40 oder besser, jedoch lag bei 37% ein Visus von 20/200 oder schlechter vor. Bei 6% der Patienten und Patientinnen waren beide Augen so schwer betroffen, dass sie als blind anzusehen waren. Im angegebenen Zeitraum verloren die Studienteilnehmenden durchschnittlich 8,6 Buchstaben. Hingegen wurde in einer kleinen Gruppe von Patienten und Patientinnen, die über elf IVOMs in den folgenden Jahren nach den ersten beiden 24 Monatszyklen erhielten ein signifikanter Gewinn an Sehschärfe erreicht (durchschnittlich +3,9 Buchstaben). (74)

Verglichen mit der SEVEN-UP-Studie wurde in der Langzeituntersuchung der American Academy of Ophthalmology ein weit besseres Ergebnis erreicht. Im Durchschnitt konnte bei den insgesamt 1212 Augen, die behandelt wurden, ein Gleichbleiben der Sehschärfe erreicht werden. Von 131 Augen konnten nach sieben Jahren 40% einen Visus von 20/40 oder besser halten und lediglich 18% erreichten einen Visus von 20/200 oder schlechter. Nach sieben Jahren lag der durchschnittliche Verlust bei 2,6 Buchstaben, während es in der SEVEN-UP-Studie 8,6 Buchstaben waren. Begründet wird dies mit einer höheren Anzahl an intravitrealen Injektionen. Durchschnittlich wurden die Patienten und Patientinnen in dieser Studie mit etwa fünf Injektionen pro Jahr therapiert, also mindestens doppelt so häufig wie in der SEVEN-UP-Studie. Für einen Verlust von über zehn Buchstaben war zu 37% eine geographische Atrophie und zu 31% eine subretinale Fibrose verantwortlich. (73)

Es ist davon auszugehen, dass die derzeitige Therapie in Graz nicht ausreicht, um einen Visuserhalt zu gewährleisten. Jedoch kann durch die Zunahme von SD-OCT-Geräten in den Praxen die Therapie für immer mehr Patienten und Patientinnen rechtzeitig erfolgen. Zudem kann die Therapiefrequenz durch eine Anti-VEGF-Behandlung mittels IVOM im niedergelassenen Bereich gesteigert werden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Grehn F. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges. In: Grehn F, editor. Augenheilkunde. 31.th ed. Stuttgart; 2012. p. 3-15.
- (2) Sachsenweger M. Bulbus oculi (Augapfel). In: Sachsenweger M, editor. Augenheilkunde. 2.th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003. p. 4-11.
- (3) Lüllmann- Rauch R. Auge. Taschenlehrbuch Histologie. 3.th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 572-598.
- (4) Lang G. Netzhaut (Retina). In: Lang G, editor. Augenheilkunde. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. p. 321-392.
- (5) Agte S, Junek S, Matthias S, Ulbricht E, Erdmann I, Wurm A, et al. Muller glial cell-provided cellular light guidance through the vital guinea-pig retina. *Biophys J* 2011 Dec 7;101(11):2611-2619.
- (6) Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 1990 Feb 22;292(4):497-523.
- (7) Wang JJ, Mitchell P, Smith W, Cumming RG. Bilateral involvement by age related maculopathy lesions in a population. *Br J Ophthalmol* 1998 Jul;82(7):743-747.
- (8) J. Wachtlin UK. AMD: Altersabhängige Maulopathie. In: J. Wachtlin UK, editor. *Retina* Stuttgart: Thieme; 2008. p. 121-145.
- (9) Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Meuer SM, Huang G. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study¹ ¹The authors have no proprietary interest in the products or devices mentioned herein. *Ophthalmology* 2002;109(10):1767-1779.
- (10) Strachwitz CN. Atrophic age-related macular degeneration. *Ophthalmologe* 2013 Jun;110(6):555-567.
- (11) Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001 Apr;108(4):697-704.
- (12) Herrmann P, Holz FG, Charbel Issa P. Etiology and pathogenesis of age-related macular degeneration. *Ophthalmologe* 2013 Apr;110(4):377-87; quiz 388-9.
- (13) Ferris F, Davis M, Clemons T, Lee L, Chew E, et al. A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570.
- (14) Schrader WF. Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society. *Ophthalmologe* 2006 Sep;103(9):742-748.

- (15) Fernandez AB, Wong TY, Klein R, Collins D, Burke G, et al. Age-related macular degeneration and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2012 Apr;119(4):765-770.
- (16) van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol* 2014;232(2):151- 164.
- (17) Herrmann P., Holz F.G., Charbel Issa P. Ätiologie und Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe* 2013;110(4):377-389.
- (18) Fritsche LG, Chen W, Schu M, Yaspan BL, Yu Y, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013 Apr;45(4):433-9, 439e1-2.
- (19) Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complementary factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15(18):2784-2790.
- (20) Scholl HP, Fleckenstein M, Charbel Issa P, Keilhauer C, Holz FG, Weber BH. An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2007 Feb 7;13:196-205.
- (21) Nowak JZ. AMD--the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: in search of effective therapeutics. *Acta Pol Pharm* 2014 Nov-Dec;71(6):900-916.
- (22) Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005;19(9):935-944.
- (23) Schütt F, Pauleikhoff D, Holz F. Vitamine und Spurenelemente bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe* 2002 04/01;99(4):301-303.
- (24) Ehrlich R, Harris A, Kheradiya NS, Winston DM, Ciulla TA, et al. Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clin Interv Aging* 2008;3(3):473-482.
- (25) Boulton M, Wassell. Ageing of the human retinal pigment epithelium. In: *Retinal Pigment Epithelium and Macular Diseases*; 1998;62:19-28.
- (26) Kellner U. Physiologie und Pathophysiologie der Retina und des Glaskörpers. In: Kellner U. WJ, editor. *Retina* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 9-18.
- (27) Nasemann J. Netzhaut (Retina). In: Sachsenweger M, Klaub V, Nasemann J, editors. *Duale Reihe Augenheilkunde*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2002. p. 248-299.
- (28) Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 Jun;41(7):1981-1989.
- (29) Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994 Mar;112(3):402-406.

- (30) Dietzel M, Pauleikhoff D, Holz FG, Bird. Frühe AMD. In: Holz FG, editor. Altersabhängige Makuladegeneration. 3.th ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2011:105-113.
- (31) Holz FG, Pauleikhoff D. Manifestationsformen und Prognose. In: Holz FG, editor. Altersabhängige Makuladegeneration. 1.th ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1997. p. 62-85.
- (32) Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010 Sep;117(9):1775-1781.
- (33) Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Göbel AP, Lindner M, von Strachwitz C, et al. Geographische Atrophie: Differenzialdiagnose, Verlauf und aktuelle Therapieansätze. *Zeitschrift prakt. Augenheilkunde* 2014(35):275-286.
- (34) Fauser S, Engelmann K, Krohne TU, Lappas A, Kirchhof B, Jousen AM. Pathogenesis of choroidal neovascularization. Old concepts, new questions. *Ophthalmologie* 2003 Apr;100(4):300-305.
- (35) Wachtlin J. AMD: choroidale Neovaskularisation. In: Kellner U. WJ, editor. *Retina* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 129-145.
- (36) Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014 Sep;98(9):1144-1167.
- (37) Fine AM, Elman MJ, Ebert JE, Prestia PA, Starr JS, Fine SL. Earliest Symptoms Caused by Neovascular Membranes in the Macula. *Arch Ophthalmol* 1986;104(4):513-514.
- (38) Foerster M.H. *Ophthalmoskopie*. In: J. Wachtlin UK, editor. *Retina* Stuttgart: Thieme; 2008. p. 21-24.
- (39) Augustin J. Grundzüge der ophthalmologischen Messtechnik. In: Kramme R, editor. *Medizintechnik*. 4.th ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2011. p. 271-295.
- (40) Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, et al. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995(36):718-729.
- (41) Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Adrion C, Krämer I, Eter N, et al. Tracking Progression with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Geographic Atrophy Caused by Age-Related Macular Degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(8):3846-3852.
- (42) de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International Journal of Retina and Vitreous* 2015;1(1).

- (43) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Aktuelle Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA zu Nahrungsergänzungsmitteln bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD). 2014.
- (44) Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA 2013 May 15;309(19):2005-2015.
- (45) Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol 2001 Oct;119(10):1417-1436.
- (46) Hanout M, Ferraz D, Ansari M, Maqsood N, Kherani S, Sepah YJ, et al. Therapies for neovascular age-related macular degeneration: current approaches and pharmacologic agents in development. Biomed Res Int 2013;2013:830837.
- (47) Bartz-Schmidt KU. Intravitreale Pharmakotherapie: Entwicklungen und Status quo In: Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. (Hrsg) Intravitreale Pharmakotherapie: Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge. In: Bartz-Schmidt KU ZF, editor. Intravitreale Pharmakotherapie: Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge Stuttgart: Schattauer Verlag; 2008. p. 1-4.
- (48) Grisanti S Z, F. Angiogenese. In: Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F (Hrsg) Intravitreale Pharmakotherapie: Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge. In: Bartz-Schmidt KU ZF, editor. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2008. p. 6-20.
- (49) Finger RP, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG. Therapeutic anti-VEGF in ophthalmology: physiopathology and treatment of age-related macular degeneration. Pharm Unserer Zeit 2007;36(6):424-430.
- (50) Retinologischer Gesellschaft und BVA. Stellungnahme von DOG, Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. November 2014.
- (51) Holz FG, Helb HM, Bindewald-Wittich A, Scholl HPN. Moderne Arzneimitteltherapie der altersabhängigen Makuladegeneration. Internist 2006;47(2):192-198.
- (52) Mohr-Andrä M, Mohr K. Ranibizumab bei Makuladegeneration. Angiogenese-Hemmung gegen Sehverlust. Pharm Unserer Zeit 2007;36(6):437-440.
- (53) CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011 May 19;364(20):1897-1908.
- (54) Otsuji T, Nagai Y, Sho K, Tsumura A, Koike N, et al. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). Clin Ophthalmol 2013;7:1487-1490.

- (55) Fasnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Nov;252(11):1705-1709.
- (56) Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and Intravitreal Triamcinolone Acetonide Combination Therapy for Occult Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141(4):638-638.e10.
- (57) Peter J, Kertes, Alejandro Oliver. The Intravitreal Use of Corticosteroids - Balancing Benefit and Risk. *Ophthalmology Rounds* 2011;8(5):1-6.
- (58) Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012 Jul;119(7):1388-1398.
- (59) Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014 Sep;98(9):1144-1167.
- (60) Pauleikhoff D, Bertram B, Holz FG, Kirchhof B, Bartz-Schmidt U, et al. Anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: therapeutic strategies. *Ophthalmologie* 2013 Feb;110(2):191-198.
- (61) N.X. Nguyen, M. Weismann, S. Trauzettel-Klosinski. Ophthalmologische und soziale Rehabilitation sehbehinderter Patienten Eine retrospektive Analyse an der Tübinger Sehbehindertenambulanz von 1999– 2005. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2008;105(6):563-569.
- (62) Feltgen N. HH. Diagnostics and Treatment of Age-related Macular Degeneration. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 2011;87:452-457.
- (63) Nguyen NX, Weismann M, Trauzettel-Klosinski S. Improvement of reading speed after providing of low vision aids in patients with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2009;87(8):849-853.
- (64) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration -therapeutic strategies: statement of the German Ophthalmological Society, the German Retina Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany - November 2014. *Ophthalmologie* 2015 Mar;112(3):237-245.
- (65) Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 2013 Sep;91(6):540-546.
- (66) Wolf A, Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Apr;252(4):647-655.

- (67) Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015 Feb;99(2):220-226.
- (68) Hesse R. Anti-VEGF Behandlungsfrequenz bei exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration über drei Jahre im Routinebetrieb; 2009.
- (69) Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti- VEGF Therapie. *Ergänzende Stellungnahme Der Ophthalmologe* 2011;1:86-90. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2011(1):86-90.
- (70) Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, Chauhan DS, Baird PN, et al. Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012 Apr;153(4):678-86, 686.e1-2.
- (71) Ozkaya A, Alkin Z, Karakucuk Y, Yasa D, Yazici AT, Demirok A. Bevacizumab versus Ranibizumab on As-Needed Treatment Regimen for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Turkish Patients. *ISRN Ophthalmol* 2013 Aug 29;2013:151027.
- (72) Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013 Nov;120(11):2300-2309.
- (73) Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, et al. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology* 2015 Sep;122(9):1837-1845.
- (74) Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013 Nov;120(11):2292-2299.
- (75) Krebs I, Vécsei Marlovits V, Bodenstorfer J, Glittenberg C. Comparison of Ranibizumab monotherapy versus combination of Ranibizumab with photodynamic therapy with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica* 2013;91(3):178-183.
- (76) Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suner IJ, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013 May;120(5):1046-1056.
- (77) Ba J, Peng RS, Xu D, Li YH, Shi H, et al. Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015 Sep 28;9:5397-5405.

(78) Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2009(148):59-65.

(79) De Bats F, Grange JD, Cornut PL, Feldman A, Burillon C, et al. Bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration: a retrospective study of 58 patients. *J Fr Ophtalmol* 2012 Nov;35(9):661-666.

(80) Amt der Steiermärkischen Landesregierung. Registerzählung 2011 – Bevölkerung, Haushalte, Familien. *Steirischen Statistiken* 2014;1(2/23/2016):37-44.