

Diplomarbeit

**Das Ars ophthalmica Netzwerk
- ein Disease Management Programm zwischen der
Kepleruniversitätsklinik und den niedergelassenen
AugenärztInnen zur Behandlung der exsudativen
altersbedingten Makuladegeneration**

eingereicht von

Anna-Sofie Hofer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der Universitäts-Augenklinik

Unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Gerald Seidel

Dr. Siegfried Mariacher

In Kooperation mit der Klinik für Augenheilkunde und Optometrie des Kepler
Universitätsklinikum Linz

Linz, 18.01.2021

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.

Linz, am 18.01.2021

Anna-Sofie Hofer eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei jenen Personen bedanken, welche mich bei dem Verfassen dieser Arbeit und während meines Studiums unterstützt haben.

Allen voran bei meinen Betreuern Herrn OA Dr. Siegfried Mariacher und Herrn Priv.-Doz. Dr. Gerald Seidel, die mir das Erstellen dieser Arbeit ermöglicht haben. Danke für die Unterstützung und die Geduld, fürs Weiterhelfen bei Fragen und für das konstruktive Feedback!

Ein großes Dankeschön geht auch an Dr. Sophie Beka und Dr. Jascha Wendelstein, welche mir bei der Erstellung des Ethikantrags und bei der Datenauswertung zur Seite gestanden sind.

Ich will mich bei David bedanken, der immer für mich da ist, mich unterstützt und an mich glaubt.

Ganz herzlich möchte ich mich abschließend bei meiner gesamten Familie bedanken, welche mich bereits mein Leben lang unterstützt und mir mein Studium überhaupt erst ermöglicht hat.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen und deren Erklärung.....	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Zusammenfassung	11
Abstract.....	13
1. Einleitung	15
1.1. Aufbau des Auges.....	15
1.1.1. Histologie der Retina und angrenzender Strukturen.....	16
1.2. Altersbedingte Makuladegeneration (AMD).....	18
1.2.1. Definition AMD.....	18
1.2.2. Klassifikation	18
1.2.2.1. Frühform.....	18
1.2.2.2. Spätformen	19
1.2.2.2.1. Trockene AMD.....	19
1.2.2.2.2. Neovaskuläre AMD.....	20
1.2.2.3. AREDS-Klassifikation	20
1.2.3. Epidemiologie	22
1.2.4. Pathophysiologie.....	22
1.2.4.1. Histopathologie	23
1.2.4.1.1. Photorezeptorzellen	23
1.2.4.1.2. Retinales Pigmentepithel	23
1.2.4.1.3. Bruch-Membran	24
1.2.4.1.4. Aderhaut und Choriocapillaris.....	25
1.2.4.2. Pathogenese in den verschiedenen Stadien der AMD.....	25
1.2.4.2.1. Drusenbildung	25
1.2.4.2.2. Neovaskuläre AMD.....	26
1.2.4.2.3. Trockene AMD/ Geographische Atrophie	26
1.2.5. Risikofaktoren.....	26
1.2.5.1. Altern.....	26
1.2.5.2. Rauchen.....	27

1.2.5.3.	Zustand nach Katarakt-OP	28
1.2.5.4.	Genetik	28
1.2.5.5.	Weitere Risikofaktoren	29
1.2.6.	Protektive Faktoren.....	30
1.2.7.	Symptomatik.....	30
1.2.7.1.	Frühe AMD	30
1.2.7.2.	Trockene AMD	31
1.2.7.3.	Neovaskuläre AMD.....	31
1.2.7.4.	Auswirkung auf Lebensqualität	31
1.2.8.	Diagnostik	32
1.2.8.1.	Ophthalmoskopie	33
1.2.8.2.	Fluoreszenzangiographie.....	33
1.2.8.3.	Optische Kohärenztomographie.....	34
1.2.8.4.	Selbsttestung.....	35
1.2.9.	Therapie	36
1.2.9.1.	Ziele der Therapie	36
1.2.9.2.	Laserphotokoagulation	36
1.2.9.3.	Photodynamische Therapie (PDT).....	37
1.2.9.4.	Anti-VEGF und intravitreale Medikamentenapplikation (IVOM)	38
1.2.9.4.1.	Ranibizumab (Lucentis®)	38
1.2.9.4.2.	Bevacizumab (Avastin®)	38
1.2.9.4.3.	Aflibercept (Eylea®)	39
1.2.9.4.4.	Nebenwirkungen von intravitrealen Anti-VEGF	40
1.2.9.4.5.	Therapie-Schemata	40
1.2.9.4.5.1.	Pro Re Nata.....	40
1.2.9.4.5.2.	Treat-and-Extend	41
1.2.9.4.6.	Kostenvergleich	42
1.2.10.	Prognose	42
1.2.11.	Das Ars Ophthalmica Netzwerk.....	43
1.2.11.1.	Problemstellung.....	43
1.2.11.2.	Zielsetzung	44
2.	Methoden.....	46
2.1.	Studienpopulation.....	46
2.1.1.	Einschlusskriterien:.....	46
2.1.2.	Ausschlusskriterien	46

2.2. Projektablauf im Disease Management Programm „Ars ophthalmica“	47
2.3. Datenerhebung.....	47
2.3.1. Verwendete Geräte und verabreichte Medikamente.....	48
2.4. Statistische Analyse.....	48
3. Ergebnisse.....	51
3.1. Beschreibung der Studienpopulation.....	51
3.1.1. Seite des betroffenen Auges	51
3.1.2. Vergleich Vorbehandlung/ Erstbehandlung	52
3.1.3. Medikation.....	53
3.1.3.1. Medikation bei Erstbehandlung/Vorbehandlung.....	54
3.2. Visus und zentrale Netzhautdicke	55
3.3. Injektionsfrequenz	59
3.4. Anteil von Augen mit relativ hohem/niedrigem Visus.....	61
4. Diskussion	63
4.1. Problemstellung und Ziel	63
4.2. Vergleich Therapieschema	64
4.3 Vergleich von Studien	66
4.4. Einflüsse auf Visusoutcome	73
4.5. Stärken und Limitationen	76
4.6. Fazit	77
Literaturverzeichnis	78

Abkürzungen und deren Erklärung

AMD	altersbedingte Makuladegeneration
AO	Ars ophthalmica (=Name des Disease Management Programms)
AREDS	Age Related Eye Disease Study
BS	Buchstaben
bzw.	beziehungsweise
CFH	Komplementfaktor H
CNV	choroidale Neovaskularisation
DMP	Disease Management Programm
ETDRS	The Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluoreszenzangiographie
GA	geographische Atrophie
IF	Injektionsfrequenz
IVOM	intravitreale Medikamentenapplikation
KI	Konfidenzintervall
km	Kilometer
KUK	Kepler Universitätsklinikum
LogMAR	Logarithmus des minimal angle of resolution (=Kehrwert der Sehschärfe)
µm	Mikrometer
Mio.	Millionen
n	Anzahl der PatientInnen
nAMD	neovaskuläre AMD
NHD	Netzhautdicke
OCT	optische Kohärenztomographie

OP	Operation
OR	Odds Ratio (Odds Verhältnis)
PDT	Photodynamische Therapie
RPE	retinales Pigmentepithel
RNA	Ribonukleinsäure
SD-OCT	Spektral-Domänen-OCT
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
z.B.	zum Beispiel
zNHD	zentrale Netzhautdicke

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des Auges - Quelle: Talos, colored by Jakov [CC BY-SA
(<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)]

Abbildung 2: Schichten der Netzhaut - Quelle: Peter Hartmann at de.wikipedia, edited by
Marc Gabriel SchmidCreating SVG version by Юкатан [CC BY-SA
(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)]

Abbildung 3: Verhältnis rechtes Auge / linkes Auge

Abbildung 4: Verhältnis erstbehandelte und vorbehandelte PatientInnen

Abbildung 5: Verhältnis der angewandten Medikation

Abbildung 6: Medikation bei erstbehandelten und vorbehandelten PatientInnen

Abbildung 7: Mittlerer Visus ab Studieneinschluss im Ars ophthalmica DMP mit Follow-
Up von 2, 6, 12, 24, und 36 Monaten

Abbildung 8: Mittlere Visusdifferenz zu den definierten Zeitintervallen (2, 6, 12, 24, und
36 Monate ab Studieneinschluss), im Vergleich zur Baseline

Abbildung 9: Mittlere zentrale Netzhautdicke nach Studieneinschluss mit Follow-Up von
2, 6, 12, 24, und 36 Monaten im Ars Ophthalmica DMP

Abbildung 10: Mittlere Netzhautdicke zu den definierten Zeitintervallen (2, 6, 12, 24, und
36 Monate ab Studieneinschluss), im Vergleich zur Baseline

Abbildung 11: Injektionsfrequenz

Abbildung 12: Anteil an Augen mit Visus von ≥ 70 Buchstaben

Abbildung 13: Anteil an Augen mit Visus von ≤ 35 Buchstaben

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AREDS-Klassifikation (1)

Tabelle 2: absolute und relative Häufigkeit der Medikation

Tabelle 3: Visus und Visusänderung zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Studienbeginn

Tabelle 4: zentrale Netzhautdicke und Änderung der zentralen Netzhautdicke zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Studieneinschluss

Tabelle 5: Injektionsfrequenz nach einem, zwei, und drei Jahren

Tabelle 6: Häufigkeit der Augen mit relativ hohen bzw. relativ niedrigem Visus zu den verschiedenen Zeitpunkten ab Studienbeginn

Zusammenfassung

Einleitung:

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist in den Industrienationen eine der häufigsten Ursachen für eine Erblindung. Intravitreale Injektionen mit VEGF-Inhibitoren stellen aktuell die Therapie der Wahl dar und werden in Österreich praktisch ausschließlich im intramuralen Bereich durchgeführt. Eine Herausforderung der Anti-VEGF-Therapie besteht darin, dass die Wirkung meist nach wenigen Wochen abnimmt. Daher sind regelmäßige Kontrollen und bedarfsweise Wiederbehandlungen indiziert. Innerhalb des Ars ophthalmica Disease Management Programms (DMP) am Kepleruniversitätsklinikum Linz erfolgen die Kontrollen im niedergelassenen Bereich, bei Krankheitsaktivität werden die PatientInnen direkt zur Therapie in die Klinik zugewiesen. Dadurch kann der intramurale Bereich entlastet werden, die PatientInnen werden heimatnahe kontrolliert und können bei Bedarf ohne Verzögerung behandelt werden. Diese Arbeit soll die Population des Ars ophthalmica DMP charakterisieren und den Visus und die zentrale Netzhautdicke im Verlauf der Behandlung beschreiben.

Methoden:

Die Daten für diese retrospektive explorative Analyse wurden im Zeitraum von Jänner 2015 bis Dezember 2019 an der Augenklinik des Kepler Universitätsklinikums Linz erhoben. 363 Augen von 269 PatientInnen wurden in die Auswertung miteinbezogen. Die Zielparameter waren demographische Eckpunkte zu Studienbeginn; der Visus, die zentrale Netzhautdicke und die Injektionsfrequenz.

Ergebnisse:

Der mittlere LogMAR Visus der Studienpopulation war zu Studienbeginn $0,55 \pm 0,37$. Zwei Monate nach Therapiestart zeigte sich ein statistisch signifikanter Visusanstieg ($0,47 \pm 0,36$; $p < 0,001$). Der Visus von PatientInnen, die 6 Monate nach Studieneinschluss den zweiten Therapiezyklus absolviert hatten, lag bei $0,48 \pm 0,37$ ($p = 0,067$). Analog dazu war der Visus nach 12 Monaten $0,49 \pm 0,35$ ($p = 0,309$), nach 24 Monaten $0,50 \pm 0,39$ ($p = 0,588$) und nach 36 Monaten $0,44 \pm 0,33$ ($p = 0,599$), jeweils nach erfolgter Therapie; das heißt am letzten Behandlungstag.

Die zentrale Netzhautdicke betrug zu Studienbeginn im Mittel $394 \pm 123 \mu\text{m}$. Sie nahm nach 2 Monaten ($315 \pm 91 \mu\text{m}$; $p < 0,001$) signifikant ab, und blieb für den restlichen Studienverlauf stabil auf einem relativ niedrigem Niveau.

Die Injektionsrate der Erstbehandelten war 4,4 im ersten Jahr; 2,6 im zweiten Jahr und 1,8 im dritten Jahr.

Konklusion:

Im Ars ophthalmica DMP konnte vor allem initial eine Verbesserung der Sehkraft erzielt werden, der langfristige Erhalt des Visus ist im klinischen Alltag auch bei dünnerer Netzhaut schwierig.

Abstract

Introduction:

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of blindness in industrial nations. Intravitreal injections with VEGF-inhibitors are currently the first-line treatment. In Austria, therapy is provided almost exclusively in hospitals. One challenge in anti-VEGF therapy is that the effect usually decreases after a few weeks, which necessitates regular check-ups and retreatments. Within the Ars ophthalmica Disease Management Program (DMP) at the Kepler University Clinic in Linz, check-ups are outsourced to practice-based ophthalmologist. If the disease is active, patients are referred directly to the eye clinic for therapy. In this way, the intramural area can be relieved, the patients are monitored close to home and, if necessary, can be treated without delay. This thesis characterizes the population of the Ars ophthalmica DMP and describes the visual acuity and the central retinal thickness during the treatment.

Methods:

In a retrospective explorative study data from 363 eyes of 269 patients were collected between January 2015 to December 2019.

Demographic parameters, visual acuity, retinal thickness, and injection frequency are used as parameters.

Results:

The mean LogMAR visual acuity of the study population was 0.55 ± 0.37 at the start of the study. After two months, there was a statistically significant improvement of visual acuity (0.47 ± 0.36 ; $p < 0.001$). For those who finished their second therapy interval after 6 months the visual acuity was 0.48 ± 0.37 ($p = 0.067$). Analogous to this, visual acuity was 0.49 ± 0.35 ($p = 0.309$) after 12 months, 0.50 ± 0.39 ($p = 0.588$) after 24 months and 0.44 ± 0.33 ($p = 0.599$) after 36 months.

At the start of the study, the mean central retinal thickness was 394 ± 123 μm . It decreased significantly after 2 months (315 ± 91 μm ; $p < 0.001$) and stayed at a relatively low level for the rest of the study duration.

The injection rate of treatment naïve patients was 4.4 in the first year; 2.6 in the second year and 1.8 in the third year.

Conclusion:

Within the Ars ophthalmica DMP, an improvement of visual acuity was initially achieved. Long-term maintenance of visual acuity is difficult in clinical practice despite a low retinal thickness.

1. Einleitung

1.1. Aufbau des Auges

Der Augapfel eines Erwachsenen ist bei Normalsichtigen in axialer Ausrichtung etwa 24mm lang und besteht aus einer mehrschichtigen Wand und dem Augapfelinhalt. Die Wand wird durch folgende Strukturen gebildet:

- die äußere Hülle, bestehend aus Lederhaut (Sklera) und Hornhaut (Kornea)
- die Uvea, bestehend aus der Aderhaut (Choroidea), Regenbogenhaut (Iris) und Ziliarkörper
- Netzhaut (Retina) (2)

Den Augapfelinhalt bilden Iris, Ziliarkörper, Linse und Glaskörper. Die Lagebeschreibungen sind in Abbildung 1 zu finden.

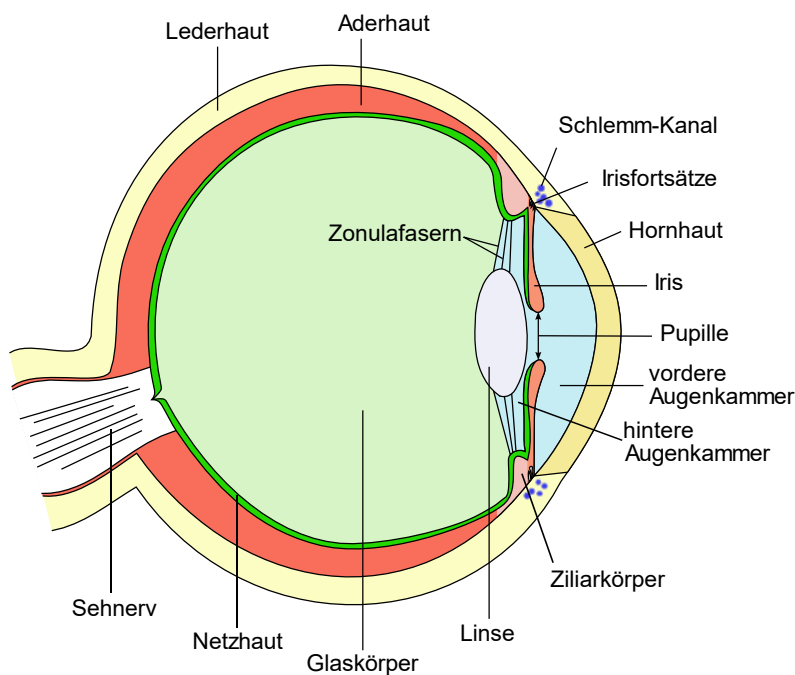


Abbildung 1: Aufbau des Auges

Hornhaut und Linse bilden zusammen mit der Regenbogenhaut als Blende das optische System des Auges. Bindehaut (Konjunktiva), Lider (Palpebrae) und Tränenorgane nennt man die »Anhangsgebilde« des Augapfels. Sie schützen bzw. befeuchten seine Oberfläche. Der Augapfel wird durch die sechs Augenmuskeln in den drei Hauptachsen bewegt. Am hinteren Augapfelpol tritt etwas nach nasal versetzt der Sehnerv aus und leitet mit 1,1 Mio.

Nervenfasern (Axone der retinalen Ganglienzellen) die Sehinformation an die Zentren des Gehirns weiter. (2)

Der Augapfel wird morphologisch in einen hinteren und vorderen Teil gegliedert:

- Der vordere Augenabschnitt umfasst Lederhaut, Bindehaut, Hornhaut, Iris, Ziliarkörper, Linse sowie Vorder- und Hinterkammer mit dem Kammerwasser.
- Der hintere Augenabschnitt umfasst den Glaskörper, die Aderhaut und die Netzhaut inklusive Sehnervenpapille. (2)

1.1.1. Histologie der Retina und angrenzender Strukturen

Die Retina stellt die innerste der 3 Schichten des Augapfels dar. Sie besteht aus der inneren Neurosensorischen Retina (aus sensorischen Zellen, Neuronen und unterstützenden Zellen) und dem äußeren retinalen Pigmentepithel (3). In Abbildung 2 sind die histologischen Schichten genauere beschrieben.

Die äußere Schicht der neurosensorischen Retina besteht aus Fotorezeptorzellen, von denen es zwei verschiedene Arten gibt: Zapfen werden für Farbsehen und Scharfsehen bei Helligkeit verwendet während Stäbchen für Dämmerungs- und Nachtsehen wichtig sind. Auf der Retina sind Stäbchen eher peripher und Zapfen vor allem zentral verteilt.

Fotorezeptoren können Lichtreize aufnehmen und in neuronale Signale umwandeln. Diese werden dann über bipolare Zellen, Horizontalzellen und amakrine Zellen in die Ganglienzellen weitergegeben, die an der Innenseite der Netzhaut liegen. Ihre Axone ziehen zur Papille und bilden von dort ab den Sehnerv. Die Papille ist die einzige Stelle der Netzhaut, die keine Fotorezeptoren enthält, wodurch der blinde Fleck im Gesichtsfeld entsteht.

Temporal der Papille liegt die pigmentierte und daher gelbliche Macula lutea (gelber Fleck), deren Zentrum eine kleine Vertiefung, die Fovea centralis, bildet. Die Fovea enthält ausschließlich dicht gepackte Zapfen und bildet somit die Stelle des schärfsten Sehens. (2)

Außen angrenzend liegt die gefäßreiche Aderhaut. Sie dient der Ernährung der Fotorezeptoren der Retina und hält die Temperatur des Auges konstant, indem sie die beim fotochemischen Prozess entstehende Wärmeenergie abführt.

Die Aderhaut besteht von innen nach außen aus:

- Bruch-Membran (Lamina elastica), aus elastischen und Kollagenfasern
- Choriokapillaris, einem Geflecht aus fenestrierten Kapillaren mit zahlreichen Anastomosen
- Lamina vasculosa, welche größere Gefäße (meist Venen) enthält (2)

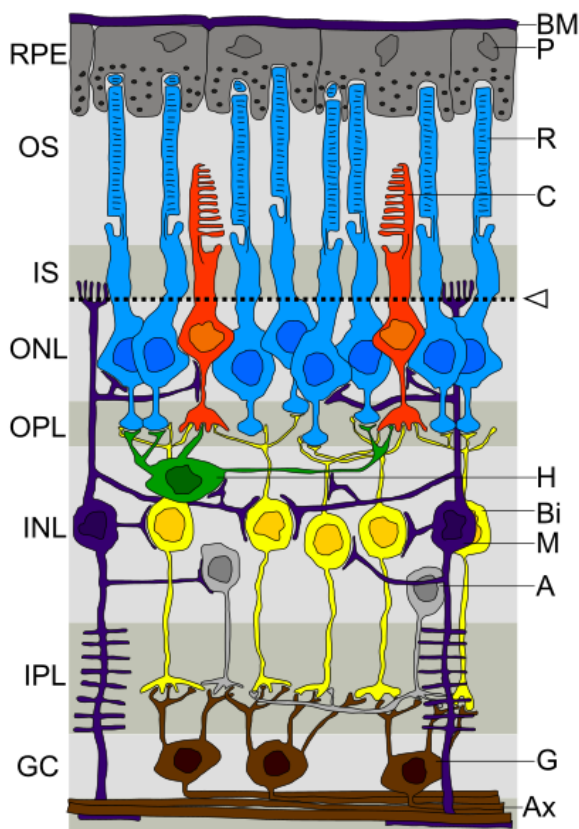


Abbildung 2: Schichten und Zelltypen der Retina

Legende linkerseits:

- RPE** retinales Pigmentepithel
OS Außensegmente der Photorezeptorzellen
IS Innensegmente der Photorezeptorzellen
ONL äußere nukleare Schicht
OPL Äußere plexiforme Schicht
INL innere plexiforme Schicht
GC Ganglienzellschicht

Legende rechterseits:

- BM** Bruch-Membran
P Pigmentepithelzelle
R Stäbchen
C Zapfen
H Horizontalzelle
Bi Bipolarzelle
M Müller-Zelle
A Amakrinzelle
G Ganglienzelle
Ax Axon

1.2. Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

1.2.1. Definition AMD

Die altersabhängige Makuladegeneration ist eine degenerative Erkrankung, bei der sich Struktur und Funktion der Makula lutea verschlechtern. Charakteristisch ist eine Anhäufung von extrazellulären Ablagerungen. Es kann weiters auch zu Atrophie oder Neovaskularisationen kommen. Typischerweise tritt die Erkrankung ab dem 50. Lebensjahr auf. (4) Im Spätstadium kommt es zu irreversibler Sehstörung des zentralen Gesichtsfelds. (5)

1.2.2. Klassifikation

Grundsätzlich wird die AMD in zwei Stadien eingeteilt: eine Frühform und eine Spätform. Bei Vorhandensein der Frühform gibt es eine kumulative Inzidenz von 14% innerhalb von zehn Jahren die Spätform zu entwickeln. (6)

Bei der Spätform unterscheidet man eine trockene (atrophe) und eine feuchte (exsudative/neovaskuläre) Form.

1.2.2.1. Frühform

Die Frühform wird auch als altersbedingte Makulopathie bezeichnet. Sie ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von entweder weichen Drusen oder anderen Arten von Drusen die mit Depigmentierung oder Hyperpigmentierung des RPE assoziiert sind. (7)

Bei der ersten publizierten internationalen Klassifikation von altersbedingter Makulopathie wird die Frühform folgendermaßen definiert:

- Diskrete weißlich-gelbe Flecken, die als "Drusen" bezeichnet werden und sich außerhalb der Neuroretina oder des RPE befinden. Der Durchmesser soll dabei $63\mu\text{m}$ oder größer sein.

- Drusen können weich und zusammenfließend sein und haben oft verschwommene Grenzen. Weiche, deutlich begrenzte Drusen haben eine gleichmäßige Dichte mit scharfen Kanten. Weiche undeutliche Drusen haben eine abnehmende Dichte von der Mitte nach außen mit unscharfen Rändern. Harte Drusen können vorkommen, aber sind nicht charakteristisch für eine altersbedingte Makulopathie
- Bereiche mit erhöhtem Pigmentgehalt oder Hyperpigmentation (in der äußeren Netzhaut oder Aderhaut) in Verbindung mit Drusen.
- Bereiche der Depigmentierung oder Hypopigmentierung des RPE, die meist stärker abgegrenzt sind als Drusen, ohne dass mit Drusen assoziierte Aderhautgefäße sichtbar sind.
- Die Sehschärfe wird nicht verwendet, um eine altersbedingte Makulopathie zu definieren. (8)

Typischerweise verursachen solche Veränderungen keine oder nur geringfügige Symptome. Die zentrale Sehschärfe ist in der Regel gut, allerdings können andere visuelle Defizite auftreten wie etwa eine verlängerte Dunkeladaptation, Sehprobleme bei schlechter Beleuchtung, eine Störung des Kontrastsehen oder Farbempfindens. (9, 10)

1.2.2.2. Spätformen

1.2.2.2.1. Trockene AMD

Trockene AMD oder geographische Atrophie (GA), ist durch das Vorhandensein scharf abgegrenzter atrophischer Läsionen der äußeren Netzhaut gekennzeichnet. Diese sind auf den Verlust von Photorezeptoren, retinalen Pigmentepithels, und der darunter liegenden Lamina choriocapillaris zurückzuführen und können zu einem irreversiblen Verlust der Sehfunktion führen. (11)

Diese trockene AMD schreitet im Gegensatz zur neovaskulären Form nur langsam fort, die Sehverschlechterung verläuft meist schleichend über viele Jahre.

Häufig entstehen GA-Areale nach Verkalkung und Regression weicher Drusen. Hier wird eine drusenbedingte Ernährungsstörung als Ursache für die Entstehung der GA angenommen. Eine GA kann aber auch primär auftreten, ohne vorangegangene Drusen. Typischerweise beginnt hier der Verlust retinaler Pigmentepithelzellen perifoveal, häufig im temporalen Bereich. (12)

Die atrophe Form ist bei 85-90% der AMD-Fälle vorhanden. (5)

1.2.2.2. Neovaskuläre AMD

Die feuchte Form wird auch als exsudative (im Fall von Flüssigkeitsaustritt), neovaskuläre oder disziforme (im Fall von Vernarbungen) AMD bezeichnet und wird durch eine oder mehrere der folgende Eigenschaften charakterisiert:

- Subretinale oder subepitheliale neovaskuläre Membranen
- Ablösung des Pigmentepithels von der Bruch-Membran. In Zusammenhang mit einer AMD kommt es zwischen diesen Schichten zur Ansammlung von Flüssigkeit oder Blut aufgrund eines Lecks durch okkulte neovaskuläre Läsionen. (13)
- Epiretinale, intraretinale, subretinale oder subpigmentale epitheliale Narben- oder Gliazellengewebe oder fibrinähnliche Ablagerungen.
- Subretinale Blutungen, die nicht mit anderen Netzhautgefäßerkrankungen zusammenhängen
- Harte Exsudate (Lipide) im Makulabereich, die nicht mit anderen Netzhautgefäßerkrankungen zusammenhängen (8)

Im Gegensatz zur trockenen AMD gibt es für die neovaskuläre Form gibt es zwar Therapieoptionen, allerdings kommt es im Vergleich zur trockenen Form trotzdem schneller zu einer Visusverschlechterung. Obwohl die neovaskuläre Form nur 10-15% der Gesamtprävalenz der AMD ausmacht, ist sie für mehr als 80% der Fälle von schwerem Sehverlust oder legaler Blindheit verantwortlich. (5, 14)

1.2.2.3. AREDS-Klassifikation

Es gibt mehrere Arten die AMD in Stadien einzuteilen. Die AREDS-Klassifikation ist die derzeit gängigste Einteilung der AMD und gibt Hinweise auf Vorbeugung, Prognose und Therapie. (15)

AREDS 1	Keine AMD	<ul style="list-style-type: none"> • Kleine Drusen (<63µm) • Drusengesamtfläche <125µm • Keine Pigmentveränderungen an BEIDEN Augen
AREDS 2	Frühe AMD	<ul style="list-style-type: none"> • Kleine Drusen (<63µm) oder intermediäre Drusen (63µm-125µm) • Drusengesamtfläche <125µm • Depigmentierung • Hyperpigmentierung >125 • Hyperpigmentierung mit vermuteter Depigmentierung
AREDS 3	Intermediäre AMD	<ul style="list-style-type: none"> • Große Drusen (>125µm) • Weiche, unscharf begrenzte Drusen (>63µm) mit Gesamtfläche >360µm • Weiche, scharf begrenzte Drusen (>63µm) mit Gesamtfläche >656µm • Extrafoveal (500µm Radius) geographische Atrophie
AREDS 4	Fortgeschrittene AMD	<p><i>AMD-bedingter Visus <0.63 und morphologisch keine fortgeschrittene AMD ODER in mindestens einem Auge:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zentrale geographische Atrophie mit fraglicher fovealer Beteiligung (innerhalb 500µm Radius) • Nachweis einer neovaskulären AMD <ul style="list-style-type: none"> ➤ Fibrovaskuläre oder seröse Pigmentepithelabhebung ➤ Seröse/hämorrhagische Ablösung der neurosensorischen Netzhaut ➤ Subretinale Blutung ➤ Subretinales fibröses Gewebe ➤ Photokoagulation im Rahmen der AMD

Tabelle 1: AREDS-Klassifikation (1)

1.2.3. Epidemiologie

Die AMD ist die häufigste Erblindungsursache für Erwachsenen in Industrieländern und weltweit nach Katarakt und Glaukom die dritthäufigste Ursache für Erblindungen. (16, 17) Angesichts der demographischen Entwicklung und verlängerter Lebenserwartung wird die Anzahl der Betroffenen voraussichtlich weiter zunehmen. (18)

Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu und zeigt einen exponentiellen Anstieg ab einem Alter von 70 Jahren.

Eine Gesamteinschätzung der Prävalenz abhängig vom Alter beträgt:

- 1% im Alter von 65–74 Jahren
- 5% im Alter von 75 bis 84 Jahren
- 13% bei Personen ab 85 Jahren

Die Prävalenz früher altersbedingter Makulopathie in der Alterskategorie 65–74 Jahre beträgt 15%, in der Alterskategorie 75–84 Jahre 25% und bei Personen ab 85 Jahren 30%. (19)

1.2.4. Pathophysiologie

Bei der AMD handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung deren molekulare Mechanismen trotz intensiver Forschung noch nicht vollständig geklärt sind. Immer mehr Hinweise deuten auf eine komplexe Wechselwirkung genetischer, umweltbedingter und metabolischer Faktoren hin, die zur Pathogenese der AMD beitragen. (20)

Entzündungsprozesse, oxidativer Stress und ein gestörter Fettstoffwechsel scheinen die wichtigsten Faktoren in der Entstehung zu sein. (21)

Histologisch betrachtet sind 3 Schichten des Auges bei der Entstehung einer AMD besonders relevant:

- das retinale Pigmentepithel
- die Bruch-Membran
- die Choriokapillaris der Aderhaut (22)

Ein Schlüsselprozess beim Sehverlust ist die schrittweise Zerstörung der Pigmentepithelschicht, an deren apikaler Seite die Fotorezeptoren sitzen und an deren basaler Seite die Blut-Retina-Schranke aufrecht erhalten wird. (23) Durch verschiedene degenerative Prozesse kommt es im Verlauf zur Verdrängung bzw. zum Absterben von Photorezeptorzellen und somit zum irreversiblen Sehverlust. (24)

1.2.4.1. Histopathologie

1.2.4.1.1. Photorezeptorzellen

Photorezeptorzellen verbrauchen mehr Sauerstoff pro Gramm Gewebe als jede andere Zellart im Körper. Die inneren Segmente des Photorezeptors sind reich an Mitochondrien, die benötigt werden, um diese hoch metabolisch aktiven Zellen mit Energie zu versorgen.

AMD ist klinisch durch einen Verlust der Sehfunktion gekennzeichnet, wobei bei AMD mehr Stäbchen- als Zapfenverlust beobachtet wurde. (5)

Bei der geografischen Atrophie wurde gezeigt, dass der Verlust von Photorezeptoren direkt mit dem Verlust von RPE verbunden war. Bei exsudativer AMD ist der Verlust von Photorezeptorzellen mit der Bildung von Narben assoziiert. Außerdem ist die Degeneration der Photorezeptoren abhängig von der Narbendicke: je dicker die Narbe ist, desto größer ist der Abstand der Photorezeptoren von den Choriocapillaris, ihrer Nährstoffquelle. (5)

1.2.4.1.2. Retinales Pigmentepithel

Das RPE spielt eine wichtige Rolle bei der Homöostase der Netzhaut. Es fungiert als Blut-Netzhaut-Schranke (zusammen mit den Endothelzellen der Choriocapillaris), setzt Wachstumsfaktoren frei und transportiert Ionen, Wasser und Stoffwechselendprodukten vom subretinalen Raum zum Blut. Das RPE liefert Nährstoffe an die Fotorezeptoren, absorbiert Licht und phagozytiert abgestoßene Photorezeptoren-Außensegmente. (5)

Zahlreiche Studien haben über altersbedingte Veränderungen des RPE berichtet wie mitochondriale DNA-Schädigung, veränderte Pigmentierung, Anreicherung von Lipofuszin, erhöhte Amyloid- β -Produktion, erhöhte Expression von Gewebefaktoren, lysosomale Dysfunktion und veränderte Expression von Strukturproteinen des RPE und verminderte Zelldichte. Die Reduktion der Zelldichte kann durch Apoptose geschehen, welche aufgrund von akkumulierten toxischen Substanzen eintreten kann. (5, 25)

1.2.4.1.3. Bruch-Membran

Die Bruch Membran ist eine dünne Bindegewebsschicht (2–4 μm), die sich strategisch zwischen dem metabolisch aktiven retinalen Pigmentepithel (RPE) und seiner Nahrungsquelle, der Choriocapillaris, befindet. Sie besteht aus einer elastin- und kollagenreichen extrazellulären Matrix, die als molekulares Sieb fungiert. (5)

Die Hauptfunktionen sind:

- 1) Regulieren der wechselseitigen Diffusion von Biomolekülen, Mineralien, Antioxidationskomponenten, Spurenelementen und Serumbestandteilen zwischen Aderhaut und RPE
- 2) Bereitstellung einer physikalischen Unterstützung für die RPE-Zelladhäsion
- 3) Wundheilung
- 4) Wirkung als Barriere, die die Zellwanderung der Netzhaut und der Aderhaut einschränkt

Mit dem Alter wird die Bruch Membran dicker aufgrund von Ansammlung noch nicht identifizierte Substanzen im Kollagenbereich und im Interkapillarbereich. Das Krankheitsrisiko ist mit der altersbedingten Dicke der Bruch Membran verbunden und führt zu mehreren funktionellen Änderungen, wie z.B. Änderungen der Elastizität und der hydraulischen Permeabilität. (5)

1.2.4.1.4. Aderhaut und Choriocapillaris

Studien haben gezeigt, dass die Dichte und der Durchmesser der Choriocapillaris und der mittelgroßen Aderhautgefäße mit dem Alter erheblich abnehmen, was zu einem verringerten Blutvolumen und Blutfluss in der Aderhaut führt. Der foveoläre Blutfluss nimmt mit zunehmendem Alter ab und nimmt bei AMD weiter ab. (5)

Es wird vermutet, dass es durch die verminderte Durchblutung zu Hypoxie und Ischämie kommen kann und somit die Entstehung einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) begünstigt. (26)

1.2.4.2. Pathogenese in den verschiedenen Stadien der AMD

1.2.4.2.1. Drusenbildung

Mit zunehmendem Alter kommt es zur Anreicherung von Lipofuszin-Granula (auch "Alterspigment"; zusammengestellt aus ca 50% Lipiden und 44% Proteinen) in den RPE-Zellen. (20) Normalerweise würden diese durch die Choriocapillaris eliminiert werden. Mit fortschreitender RPE-Dysfunktion kommt es jedoch zu Veränderungen der Permeabilität der Bruch Membran, die so zu einer Ansammlung von extrazellulärem Material (Drusen) zwischen diesen beiden Schichten führen. Das Auftreten von Drusen geht einher mit folgenden Veränderungen der Bruch-Membran: einer Verdickung der Kollagenschicht, einer Degeneration von Elastin und Kollagen in der Membran und deren Verkalkung. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass sich die Choriocapillaris bei PatientInnen mit AMD verdünnt, was zur Verringerung der Entfernung von extrazellulärem Material beitragen kann und somit die Bildung von Drusen fördert. (27) Drusen können inflammatorische, immunologische und vasoaktive Faktoren anziehen. (28)

1.2.4.2.2. Neovaskuläre AMD

Bei der neovaskulären AMD kommt es zu einer Funktionsminderung bis Verlust der Choriocapillaris, außerdem zum Absterben der Photorezeptoren und zur Dysfunktion der Bruch Membran. Die Hochregulierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) fördert das Auswachsen abnormaler Gefäße unter der Retina und führt zu einer fortschreitenden Schädigung der Bruch Membran. Im Endstadium kommt es zur Bildung einer scheibenförmige Narbe. Das visuelle Ergebnis einer neovaskulären AMD ist letztlich somit der dauerhafte Verlust des zentralen Sehvermögens. (27)

1.2.4.2.3. Trockene AMD/ Geographische Atrophie

Der Untergang des RPE führt zu einem Verlust von Photorezeptoren und folglich zu einem Verlust des Sehvermögens. Personen mit trockener AMD haben niedrige Spiegel des Ribonukleinsäure (RNA) spaltenden Enzyms DICER1 in RPE-Zellen. Dieser niedrige Spiegel von DICER1 führt zu einer verringerten Rate des Abbaus von RNA-Alu-Molekülen, das sind nicht kodierende Sequenzen von RNA. Die Überfülle an zytoplasmatischer RNA-Alu aktiviert entzündliche Proteine, was zur Aktivierung einer Kaskade molekularer Reaktionen führt, die zum Verlust von RPE-Zellen führen. Darüber hinaus scheint eine mitochondriale Dysfunktion im RPE bei AMD PatientInnen die GA Bildung zu begünstigen. (27)

1.2.5. Risikofaktoren

1.2.5.1. Altern

Altern stellt den wichtigsten, wenn auch einen nicht modifizierbaren Risikofaktor für die AMD dar. (29) Im Rahmen des Alterungsprozesse treten Veränderungen am Augenhintergrund auf. Die hohe metabolische Aktivität und Sauerstoffversorgung sowie

die hohe Konzentration vielfach ungesättigter Fettsäuren wie auch die starke Lichtexposition prädisponieren den Komplex aus neurosensorischer Netzhaut, RPE, Bruch-Membran und Choriocapillaris für altersbedingte Schäden durch oxidativen Stress. Da es sich bei den betroffenen Zellen zumeist um ausdifferenzierte, postmitotische Zellen handelt, ist das regenerationspotential im Vergleich zu anderen Geweben reduziert. (22)

1.2.5.2. Rauchen

Rauchen gilt als einer der Hauptrisikofaktoren, eine AMD zu entwickeln. Zahlreiche Studien belegen eine positive Korrelation zwischen Tabakkonsum und dem Auftreten einer AMD. Es gibt auch Hinweise, dass ehemalige RaucherInnen wieder ein niedrigeres Risiko als RaucherInnen haben, was auf einen reversiblen Effekt vermuten lässt.

Rauchen kann die Progression der AMD über verschiedene Pathomechanismen fördern: es kann zu einer Akkumulation von oxidativen Schäden in der Netzhaut beitragen. Rauchen kann auch die Durchblutung in der Aderhaut verringern und Ischämie, Hypoxie und Mikroinfarkte begünstigen, wodurch die Anfälligkeit der Makula für degenerative Veränderungen erhöht werden kann. Eine verminderte Durchblutung der Choriocapillaris ist mit AMD assoziiert. In einem Mausmodell scheint die Verabreichung von Nikotin den Schweregrad der experimentellen Neovaskularisation zu erhöhen. Weiters verringert Rauchen die optische Dichte des Makulapigments, welches den Gehalt an schützenden Carotinoiden, Lutein und Zeaxanthin in der Makula widerspiegelt. (30)

Rauchen fördert die Entwicklung von trockener und feuchter AMD, aber das Risiko sinkt nach längerer Nikotinkarenz wieder. In einer prospektiven Kohortenstudie zeigten RaucherInnen ein doppelt so hohes Risiko auf 7 Jahre an einer Form der AMD zu erkranken als NichtraucherInnen (RR=2,46). (31) Ähnliche Zahlen lieferte die EUREYE-Studie, wo aktive RaucherInnen im Vergleich zu NichtraucherInnen eine fast fünffach hohe Chance für eine GA und eine 2,5-fach hohe Chance für eine neovaskuläre AMD hatten.

Ehemalige RaucherInnen, die seit mehr als 20 Jahren damit aufgehört hatten hatten für GA ein ähnliches Odds-Verhältnis wie NichtraucherInnen, für neovaskuläre AMD war das Odds-Verhältnis noch immer erhöht (OR=1,49). (32)

1.2.5.3. Zustand nach Katarakt-OP

Im Rahmen der gemeinsamen Untersuchung zweier großen populationsbasierter Studien wird die Hypothese unterstützt, dass Katarakt-Operation bei älteren Personen mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen einer Spätform der AMD führt, insbesondere der neovaskulären AMD. Trotz Bereinigung verschiedenster Risikofaktoren hatten aphake oder pseudophake Augen in einem Zeitraum von 5 Jahren im Vergleich zu phaken Augen ein erhöhtes Risiko eine Spätform der AMD zu entwickeln mit einer Odds Ratio von 5,7. (33)

1.2.5.4. Genetik

Die Entstehung der AMD hat eine bedeutende genetische Komponente. Schon lange ist bekannt, dass neben dem Alter eine positive Familienanamnese ein wichtiger Risikofaktor für eine AMD ist. Bei Verwandtschaft ersten Grades mit einer an AMD (Spätform) erkrankten Person besteht ein über 2-fach erhöhtes Risiko, eine frühe AMD zu entwickeln, und ein über 4-fach erhöhtes Risiko, eine späte AMD zu entwickeln. (22)

Bis 2017 wurden 52 unabhängige häufige und seltene Genvarianten an 34 genetischen Loci identifiziert, die mit fortgeschrittener AMD assoziiert sind und mehr als die Hälfte der Erblichkeit erklären können. (34)

Diese Gene spielen beispielsweise eine Rolle bei der Steuerung der Immunantwort, in Entzündungsprozesse und der Retina-Homöostase. Einige der wichtigsten Gene sind:

- Komplementfaktor H (CFH) auf Chromosom 1. CFH unterdrückt normalerweise das Komplementsystem. Bei einer abnormalen CFH-Aktivität wird daher die Komplementkaskade eher aktiviert, was zu einer nachfolgenden

Entzündungsreaktion auf subretinale Gewebe führt. In Drusen konnten entzündliche Komponenten aus dem Kaskadenweg identifiziert werden.

- Außerdem können Umweltfaktoren wie Rauchen die CFH verringern. Das kann unter anderem dazu führen, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein signifikant erhöhtes AMD-Risiko haben.
- Komplementfaktor B (CFB), Komplementfaktor 2 (C2) am Chromosom 6 (27)

Für Variationen des ARMS2 (age-related maculopathy susceptibility 2), und das nahe gelegene HTRA1 (high-temperature requirement serine peptidase 1)-Lokus auf Chromosom 10 besteht auch eine starke Assoziation mit AMD, die Mechanismen dahinter sind weitgehend noch unklar. (35)

Es gibt allerdings auch protektive Haplotypen von Komplementfaktor B (CFB), Komplementfaktor 2 (C2) und Komplementfaktor H die zu einem verringerten AMD-Risiko führen können. (36)

1.2.5.5. Weitere Risikofaktoren

Hohes Lebensalter, Rauchen, erfolgte Katarakt-Operation und positive Familienanamnese zeigen also starke und konsistente Assoziation mit fortgeschrittener AMD. Risikofaktoren mit moderater und konsistenter Assoziation sind ein höherer Body-Mass-Index, eine Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck und ein höheres Plasma-Fibrinogen. Risikofaktoren mit schwächeren und inkonsistenten Assoziationen sind Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Diabetes, Irisfarbe, Vorgeschichte von zerebrovaskulären Erkrankungen sowie Cholesterin- und Triglyceridspiegel.

Die Kenntnis dieser Risikofaktoren, die von ärztlicher Seite leicht beurteilt werden können, kann bei der Identifizierung und angemessenen Überweisung von Personen mit AMD-Risiko hilfreich sein. (37)

1.2.6. Protektive Faktoren

In einer großen multizentrischen klinischen AREDS-Studie wurde die Wirkung von hochdosierten Vitamine C, E, und Provitamin A (beta-Carotin) und Zink auf das Fortschreiten der AMD und die Sehschärfe bei über 4700 Personen untersucht. Nach 6,3 Jahren verringerte die Verwendung dieses Kombi-Präparats die Progression zu fortgeschrittener AMD bei Personen mit intermediärer AMD oder schlechter um etwa 25%. Einige Aspekte sollten hierbei jedoch hervorgehoben werden:

- 1.) Die Risikoreduktion betraf die neovaskuläre Form der makuladegeneration.
- 2.) Es ist unwahrscheinlich, dass die Dosierung der Nahrungsergänzungsmittel in der AREDS-Formulierung ausschließlich über die Nahrung erfolgt.
- 3.) Die Vorteile sind für Personen außerhalb der empfohlenen Risikogruppe unklar.
- 4.) Es sollte auf das potenzielle Risiko von hochdosiertem β -Carotin hingewiesen werden, welches das Risiko für Lungenkrebs erhöhen kann. (38, 39)

In der Folgestudie (AREDS 2 Studie) wurde eine alternative Therapie empfohlen, bei der hochdosiertes β -Carotin durch Lutein und Zeaxanthin ersetzt wird, wodurch das Lungenkrebsrisiko reduziert werden soll. (40)

Laut AREDS-Empfehlungen erfüllen Personen mit intermediärer oder fortgeschrittener AMD (gemäß den AREDS-Kategorien) die Kriterien für eine empfohlene Vitaminsupplementierung. (41)

1.2.7. Symptomatik

1.2.7.1. Frühe AMD

Bei der frühen altersbedingten Makuladegeneration ist der Sehverlust im Allgemeinen mild und oft asymptomatisch. Es können jedoch einige Symptome auftreten, darunter verschwommenes Sehen, visuelle Skotome, verminderte Kontrastempfindlichkeit, abnormale Dunkelanpassung (Schwierigkeiten beim Einstellen von hellem zu schwachem

Licht) und die Notwendigkeit von hellerem Licht oder einer zusätzlichen Vergrößerung zum Lesen von Kleingedrucktem. (14)

1.2.7.2. Trockene AMD

PatientInnen mit symptomatischer trockener AMD präsentieren sich mit Beschwerden wie ein allmähliches Einsetzen von verschwommenem Sehen auf einem oder beiden Augen. Es kommt zu Schwierigkeiten bei Aktivitäten, die eine gute Sehschärfe benötigen wie Fahren oder Lesen. Das Dämmerungssehen kann eingeschränkt sein, für manche Aktivitäten sind helleres Licht oder Vergrößerungslinsen nötig. Auch neue Skotome im zentralen oder perizentralen Gesichtsfeld können auftreten. Typischerweise entwickeln sich diese Beschwerden bei trockener AMD langsam über Monate bis Jahre. (42)

1.2.7.3. Neovaskuläre AMD

Es kann zu akuter Sehverzerrung oder Verlust des zentralen Sehvermögens einseitig kommen. Die Krankheit existiert meistens in beiden Augen, aber präsentiert sich typischerweise vorerst nur auf einer Seite. Gerade Linien können wellig und verzerrt erscheinen, ein Symptom, welches als Metamorphopsie bezeichnet wird. Es können auch Kanten von Fenstern oder Türen als gekrümmt erscheinen. Zusätzlich dazu können Personen mit neovaskulärer AMD innerhalb von kurzer Zeit einen plötzlichen, tiefgreifenden Sehverlust infolge einer subretinalen Blutung oder einer Flüssigkeitsansammlung wegen einer choroidalen Neovaskularisation aufweisen. (42)

1.2.7.4. Auswirkung auf Lebensqualität

Obwohl die meisten Menschen mit fortgeschrittener AMD nicht vollständig erblinden, verringert ein Sehverlust häufig die Lebensqualität erheblich und ist bei bis zu einem Drittel der PatientInnen mit Behinderung und klinischer Depression verbunden, selbst

wenn nur ein Auge betroffen ist. Studien zeigen, dass Personen mit AMD von höherem Stress, geringerer Zufriedenheit, geringerem Aktivitätsniveau und erhöhter Depression berichten als Menschen ähnlichen Alters ohne AMD. PatientInnen mit altersbedingter Makuladegeneration sollten während ihrer gesamten Behandlung auf diese Probleme hin überwacht werden. Sobald sich auf einem Auge eine fortgeschrittene AMD entwickelt, besteht eine erhebliche Wahrscheinlichkeit (zirka 43%) für ihre Entwicklung in das andere Auge innerhalb von 5 Jahren. Das Risiko einer legalen Blindheit in beiden Augen für eine Person mit einseitigem Sehverlust aufgrund einer neovaskulären AMD kann über einen Zeitraum von 5 Jahren etwa 12% betragen. (14, 38)

1.2.8. Diagnostik

Neben der grundlegenden Anamnese mit Abfrage nach Symptomen und Risikofaktoren (AMD in der Familie, Rauchgewohnheiten) gibt es eine Reihe von diagnostischen Untersuchungsmethoden.

AMD wurde traditionell auf Grundlage einer klinischen Untersuchung oder der Beurteilung von Farb-Fundus-Fotografien und Fluoreszenzangiographie diagnostiziert. In den letzten zwei Jahrzehnten wurden die Spektral-Domänen optische Kohärenztomographie (SD-OCT) und die Autofluoreszenzbildgebung zusätzlich verwendet, um Läsionen mit verbesserter Auflösung zu erkennen. (38)

Vor allem die neovaskuläre Form kann einen akut auftretenden und schnell fortschreitenden Verlauf zeigen, welcher das zentrale Sehen stark beeinträchtigt. Eine frühzeitige Erkennung des Ausbruchs der Krankheit und eine kontinuierliche Nachsorge sind obligatorisch, da der Sehverlust bei verzögerter Diagnose und Behandlung irreversibel werden kann. Zahlreiche klinische Studien haben gezeigt, dass mit einer besseren anfänglichen Sehschärfe bessere Endergebnisse erzielt werden können. Daher ist es wichtig, das das Bewusstsein bei Personen ab 50 Jahren geschärft wird; von ärztlicher Seite sollten regelmäßig AMD-Screenings durchgeführt werden. (43)

1.2.8.1. Ophthalmoskopie

Ophthalmoskopie oder Fundoskopie ist eine Untersuchung bei der der Fundus durch eine Spiegelung des Augenhintergrundes betrachtet werden kann.

Bei der direkten Ophthalmoskopie erfolgt die Untersuchung mit dem Ophthalmoskop (elektrischer Augenspiegel) und es entsteht ein aufrechtes, seitengleiches Netzhautbild in 16-facher Vergrößerung. Refraktionsfehler werden mit Linsen- sogenannten Recoss-Scheiben- korrigiert werden. Diese Methode ist einfach und bietet eine starke Vergrößerung. Allerdings können nur die zentralen Anteile der Netzhaut beurteilt werden, das entstehende Bild ist zwei-dimensional. Diese Untersuchung hat in der Diagnostik von AMD eine mittlerweile untergeordnete Rolle. (44)

Bei der indirekten Ophthalmoskopie erfolgt die Untersuchung mittels Sammellinse, die vor das Auge gehalten wird. Es entsteht ein umgekehrte, seitenverkehrtes Netzhautbild in zwei- bis sechsfacher Vergrößerung. Auch die Peripherie des Fundus kann beurteilt werden. Das Bild ist dreidimensional. Diese Methode erfordert Übung, feine Details sind hier nicht immer beurteilbar. (44)

Wenn Fundusuntersuchungen klinische Anzeichen eines Netzhautödems, einer Ablösung des RPEs, oder einer Blutungen feststellen, ist eine weitere Untersuchung durch eine OCT erforderlich. (43)

1.2.8.2. Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie (FA) war viele Jahre das wichtigste Diagnose- und Follow-up-Instrument für AMD-PatientInnen. Heutzutage gibt es nicht-invasive Alternativen (wie etwa die SD-OCT). Trotzdem spielt die FA weiterhin eine Schlüsselrolle im diagnostischen Prozess, beispielsweise als Grundlage für die klinische Klassifizierung und die Einleitung einer Therapie. Es stellt den Goldstandard der Diagnose von CNV dar und wird grundsätzlich zur Sicherung der Erstdiagnose einer neovaskulären AMD verwendet. (45)

Die Rolle von FA besteht darin, Netzhautgefäße und neovaskuläre Netzhaut- oder Aderhautproliferationen sowie deren dynamische Merkmale wie Perfusion und Exsudation zu visualisieren. Bei neovaskulärer AMD zeigt sich das Austreten von Farbstoff aus pathologischen neuen Gefäßen in die Netzhautstrukturen als Hyperfluoreszenz, deren Intensität und Ausdehnung während der Untersuchungsdauer zunimmt. Diese Leckage wird nach ihrer Position (subfoveal, juxtafoveal oder extrafoveal) und durch seine Merkmale (klassisch, okkult oder gemischt) klassifiziert. Dabei gilt:

- Die klassische CNV stellt eine Läsion dar, die die RPE-Schicht durchdrungen hat und sich im subretinalen Raum befindet.
- Die okkulte CNV bezieht sich auf eine neovaskuläre Läsion, die sich unter dem RPE befindet. (43)

Bei trockener AMD zeigt das Angiogramm verschiedene Grade von Drusen (normalerweise als stark hyperfluoreszierende Flecken) und Atrophie (gut abgegrenzte hyperfluoreszierende Bereiche, die sich aus einer erhöhten Visualisierung der angrenzenden choroidalen Fluoreszenz ergeben). (43)

Trotz des großen Nutzen bei der Darstellung von Gefäßleckagen ist die Fluoreszenzangiographie ein invasives, zeitaufwändiges Verfahren, das mit Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Anaphylaxie verbunden sein kann. (45)

Die OCT-Angiographie hat sich als neuer nicht-invasiver Ansatz herausgestellt, der keinen Farbstoff benötigt. Diese Methode erkennt intra- und transretinale Blutungen und das Vorhandensein choroidaler Gefäßnetzwerke. (38, 46)

1.2.8.3. Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ermöglicht die nicht-invasive Abbildung von Augenstrukturen. Die Funktionsweise ist quasi analog zur B-Mode-Ultraschallbildgebung, mit der Ausnahme, dass kein Schall, sondern Licht verwendet wird. Die Grenzfläche zwischen verschiedenen Augengeweben kann durch Änderungen der Reflexionseigenschaften zwischen den Geweben bestimmt werden. (47)

Eine spezielle Technologie ist die Spectral Domain OCT (SD-OCT), auch unter dem Überbegriff Fourier Domain OCT bekannt. Die Erfassungsmethode mit einem Spektrometer ist viel effizienter und daher ist die SD-OCT um mehrere Größenordnungen empfindlicher als die ursprünglichen Zeitdomänen-OCTs. Die höhere Empfindlichkeit der SD-OCT-Technologie ermöglicht die Erkennung schwächerer Signale und eine schnellere Datenerfassung. (47)

Die OCT hat sich zu einer etablierten Diagnosetechnologie im klinischen Management der altersbedingten Makuladegeneration entwickelt. Es wird zur Primärdiagnose, Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit und Langzeitüberwachung eingesetzt. Bei der frühen AMD können pathognomonische Merkmale wie Drusen, Pseudodrusen und Anomalien des retinalen Pigmentepithels auf qualitative und quantitative Weise abgebildet werden, um frühe Anzeichen von Krankheitsaktivität zu identifizieren und das Progressionsrisiko zu definieren. Bei fortgeschrittener AMD kann die Krankheitsaktivität durch qualitative und quantifizierte Analysen der Flüssigkeitsansammlung, wie intraretinale zystoide Flüssigkeit, subretinale Flüssigkeit und Pigmentepithelablösung, klar überwacht werden. (48)

1.2.8.4. Selbsttestung

Verzerrungen des Sehens (Metamorphopsien) sind häufige Symptome bei Schwellungen der zentralen Netzhaut und können mittels Amsler Gitter von PatientInnen selber beobachtet werden. (14)

Das Amsler Gitter ist eine quadratischen Anordnung vertikaler und horizontaler Linien. Skotome und visuelle Verzerrungen können sich als wahrgenommene Brüche, Wellen oder fehlende Teile den Gitterlinien manifestieren. Viele PatientInnen sind sich dieser subtilen Veränderungen des Sehvermögens nicht bewusst. Daher sind regelmäßige Untersuchungen durch Spezialisten von größter Bedeutung, um die altersbedingte Makuladegeneration zu objektivieren, da eine frühzeitige Identifizierung und Behandlung zu besseren visuellen Ergebnissen führt. (14)

In der Vergangenheit wurden vor allem Amsler-Gittertests verwendet, um Anomalien im zentralen Gesichtsfeld zu identifizieren, welche auf eine neovaskuläre Umwandlung hinweisen können. Sie sind jedoch mit einer relativ geringen Sensitivität verbunden:

In einem systematischen Review von 12 Studien zeigte das Amsler Gitter insgesamt eine mittlere Spezifität von 97% und eine mittlere Sensitivität von 78%, allerdings mit einer großen Variabilität der Sensibilität zwischen 34% und 100%. (49, 50)

Nichtsdestotrotz sind regelmäßige Selbsttestungen mit dem Amsler-Gitter auch heute noch für die Zeit zwischen den Facharztkontrollen empfohlen. (43)

1.2.9. Therapie

1.2.9.1. Ziele der Therapie

Gegenwärtig gibt es keine Heilung für fortgeschrittene AMD. Allerdings können VEGF-Inhibitoren Sehverlust bei Personen mit neovaskulärer AMD minimieren und ihn teilweise sogar umkehren. (51)

- Vermeidung von Sehverschlechterung und Erblindung (im gesetzlichen Sinn) - soweit möglich
- Rechtzeitige Erkennung und Therapie behandlungsbedürftiger Stadien durch:
 - präventive Untersuchung der Makula in der Bevölkerung ab dem 55. Lebensjahr
 - Untersuchung der Makula bei subjektiver Symptomatik wie Metamorphopsie und andere Anzeichen von Sehverschlechterung
 - Aufklärung über den Verlauf der Erkrankung und deren Auswirkung auf die berufliche und private Situation des PatientInnen

1.2.9.2. Laserphotokoagulation

Früher wurden in Fällen, in denen die choroidale Neovaskularisation von der Fovea ausreichend weit entfernt war ($>200\ \mu\text{m}$) und noch nicht geblutet hat, die Gefäßschlingen durch Laserkoagulation mit einem Argon-Grün-Laser verödet. Rezidive wachsen oft in Richtung Zentrum. Die Laserkoagulation beruht auf dem Prinzip der Kauterisierung der ernährenden Gefäße der subfovealen Neovaskularisierung. Dadurch soll die Ansammlung

von subretinaler Flüssigkeit gestoppt und das Fortschreiten der Krankheit verhindert werden. (2, 52)

Für die Verhinderung eines schweren Sehverlusts bei Personen mit neovaskulärer AMD zeigt sich bei einem Vergleich von Laserphotokoagulation zu Beobachtung, dass 60% der nicht behandelten Augen einen schweren Sehverlust hatten, im Gegensatz zu 25% der behandelten Augen. (52)

Insgesamt kann die Laserphotokoagulation bei neovaskulärer AMD dazu beitragen, das Fortschreiten des Sehverlusts zu verlangsamen. Es kann jedoch mit einem erhöhten Risiko für Sehverlust im frühen Stadium nach der Behandlung verbunden sein. Eine Laserphotokoagulation bei subfovealer CNV ist grundsätzlich kontraindiziert. Insbesondere mit dem Aufkommen effektiver pharmakologischer Therapien ist die Rolle von Laserphotokoagulation bei CNV in erster Linie historisch (2, 52)

1.2.9.3. Photodynamische Therapie (PDT)

Durch intravenöse Injektion eines photosensiblen Porphyrin-Farbstoffes (Verteporfin /Visudyne), der sich im Gefäßendothel anreichert, kann man durch anschließende Bestrahlung mit Laserlicht eine klassische choroidale Neovaskularisation (CNV) verschließen. Dadurch konnte ein verbesserter Erhalt des Visus festgestellt werden, aber keine Visusverbesserung. Die Wirksamkeit bei der exsudativen Makuladegeneration ist aber schlechter als die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren und wird deshalb nicht mehr routinemäßig ausgeführt. (2, 52)

Bei der polypoidalen choroidalen Vaskulopathie, einem Subtypen der AMD mit abnormal verzweigten Gefäßnetzwerk und polypoiden Dilatationen der Aderhaut, zeigt sich eine Kombinationstherapie aus VEGF-Antikörpern und PDT in manchen Studien (je nach verwendeter Anti-VEGF Substanz) effektiver als eine Anti-VEGF Monotherapie. (53)

1.2.9.4. Anti-VEGF und intravitreale Medikamentenapplikation (IVOM)

Eine wirksame Behandlung der neovaskulären AMD basiert auf der Hemmung des angiogenen Proteins VEGF (vascular endothelial growth factor), das auch in der Netzhaut produziert und durch Hypoxie oder anderen bestimmten Bedingungen induziert wird. VEGF erhöht die Gefäßpermeabilität der Netzhaut und fördert die Neovaskularisation. (54)

Das erste Anti-VEGF-Medikament, das zur Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen wurde, war Pegaptanib im Jahr 2004, welches VEGF und größere Isoformen bindet. (38) Derzeit ist es allerdings nicht mehr in Verwendung aufgrund der besseren visuellen Ergebnisse anderer, neuerer Anti-VEGF-Wirkstoffe. (55, 56)

1.2.9.4.1. Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper mit einem FAB-Fragment (fragment antigen binding), welches alle aktiven Formen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF-A neutralisieren kann. In der doppelblinden Marina-Studie wurden PatientInnen mit altersbedingter Makuladegeneration mit monatlichen IVOMs behandelt. Die erhaltene Dosis an Ranibizumab in den 3 Gruppen betrug 0,3 mg oder 0,5 mg oder Scheininjektionen ohne den Wirkstoff. Die mittlere Zunahme der Sehschärfe betrug 6,5 Buchstaben in der 0,3-mg-Gruppe und 7,2 Buchstaben in der 0,5-mg-Gruppe, verglichen mit einer Abnahme von 10,4 Buchstaben in der Scheininjektionsgruppe. (57)

1.2.9.4.2. Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper, der VEGF bindet und blockiert. Er wurde zur Anwendung bei malignen Erkrankungen des Brust-, Lungen- und Magen-Darm-Trakts entwickelt. Bevacizumab wird für die neovaskuläre AMD im “off-label-use” verwendet, das bedeutet, dass es zwar eine Zulassung für das Medikament gibt, es jedoch in anderer Art als in der Arzneimittelzulassung beschrieben angewandt wird.

Viele gut konzipierte randomisierte kontrollierte Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab bei der Behandlung von Augenkrankheiten, insbesondere neovaskulärer AMD, bewertet. Die ersten Hauptstudien waren die britische IVAN-Studie und der amerikanische Vergleich von Studien zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration CATT. Die IVAN-Studie zeigte, dass Ranibizumab und Bevacizumab eine ähnliche Wirksamkeit hatten und die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (z.B. arterielle thrombotische Ereignisse oder Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz) zwischen den beiden Arzneimitteln nicht unterschiedlich war. Die CATT-Studie ergab, dass Ranibizumab und Bevacizumab eine ähnliche Wirksamkeit bei der Sehschärfe hatten und dass sich die Raten für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall nicht unterschieden. Zahlreiche andere Studien bestätigen, dass Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab bei der Behandlung von neovaskulärer AMD nicht unterlegen ist. (58)

1.2.9.4.3. Aflibercept (Eylea®)

Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das an die Isoformen VEGF-A und VEGF-B sowie an den stark verwandten Plazentawachstumsfaktor (PlGF) bindet und seit 2011 für die Behandlung der nAMD zugelassen ist. Seine Bindungsaffinität für VEGF ist größer als die von Bevacizumab oder Ranibizumab, was zu einer potentiell längeren Wirkdauer im Auge führt und eventuell weniger häufige Dosierung nötig sind. (59)

VIEW 1 und VIEW 2 sind zwei multizentrische klinische Phase-III-Studien, in denen Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept und Ranibizumab zur Behandlung von neovaskulärer AMD verglichen werden. VIEW 1 an Standorten in den USA und Kanada, VIEW 2 an Standorten in Europa, dem Nahen Osten, Asien und Lateinamerika. Die Behandlung erfolgt in den ersten drei Monaten einmal monatlich und danach in zweimonatigem Abstand mit 2 mg Aflibercept. Die beiden Studien zeigten, dass Aflibercept in Wirksamkeit und Sicherheit dem monatlichen Ranibizumab entspricht. Aflibercept bietet daher den potenziellen Vorteil, die Belastung durch monatliche Bewertungen und Behandlungen zu verringern und die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit monatlichen intravitrealen Injektionen zu verringern. (52) In der klinischen Routine wird Aflibercept ähnlich den anderen 2 anti-VEGF Substanzen bis zu monatlich verabreicht und eine deutliche Reduktion der Injektionszahl ist nicht ersichtlich.

1.2.9.4.4. Nebenwirkungen von intravitrealen Anti-VEGF

Das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei intravitrealen Injektionen ist gering. Unerwünschte Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion von Anti-VEGF-Mitteln, wie etwa Endophthalmitis, Netzhautablösung oder erhöhtem Augeninnendruck, sind in allen Studien selten. Die Endophthalmitisrate im ersten Jahr der VISION-Studie betrug 0,16% pro Injektion und in der neueren CATT-Studie betrug sie 0,06% pro Injektionen, also eine von 1700 Injektionen. Während des ersten Jahres der VISION-Studie betrug die Rate der Netzhautablösung 0,08% pro Injektion und die Rate des traumatischen Katarakts 0,07% pro Injektion. Bezüglich der Langzeit-Sicherheit von Ranibizumab 0,5 mg zeigt sich je nach Studie ein erhöhten Augeninnendruck: bei der "SECURE-Studie" eine Erhöhung um 6,4%, bei der "SUSTAIN-Studie" um 7%. (60)

Eine intravitreale Anti-VEGF Therapie bei nAMD ist nicht mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod verbunden. (61)

1.2.9.4.5. Therapie-Schemata

Im Jahr 2006 führten zwei der wichtigsten randomisierten klinischen Studien MARINA und ANCHOR Ranibizumab zur Behandlung der neovaskulären AMD ein, wobei die Therapie monatliche intravitreale Injektionen umfasste. Aufgrund von sozioökonomischen Aspekten und dem hohen Kostenaufwand von monatlichen Anti-VEGF-Injektionen suchte man nach Alternativen durch individualisierte Therapieschemata. (62)

1.2.9.4.5.1. Pro Re Nata

Das erste individualisierte Behandlungsschema, das eingeführt wurde, war das „nach Bedarf“ - oder Pro-Re-Nata-Schema (PRN), das eine monatliche Bildgebung mit optischer Kohärenztomographie (OCT) und eine klinische Untersuchung zur Erkennung eines frühen Wiederauftretens der Krankheit erforderte. Es zeigt die Notwendigkeit einer erneuten

Behandlung: Die PatientInnen erhalten nur dann eine Injektion, wenn die OCT ein Wiederauftreten von Flüssigkeit oder Blutungen zeigte. Das PRN-Regime ermöglicht daher eine geringere Anzahl von Injektionen, es sind jedoch monatliche Kontrollbesuche erforderlich. (62)

1.2.9.4.5.2. Treat-and-Extend

Das „Treat and Extend“-Regime zielt darauf ab, die PRN-Behandlung zu verbessern, indem die Anzahl der Besuche verringert wird und nicht erst bei einer bereits eingetretenen morphologischen oder funktionellen Verschlechterung behandelt wird. Treat and Extend ist im Vergleich zu PRN ein pro-aktives Therapieschema und bietet ein individuelles Dosierungsschema: Es besteht aus einer Ladedosis der ersten monatlichen Injektionen. Nach festgelegten Kriterien, z.B. sobald die Sehschärfe (VA) stabil ist, keine Makula-Blutung mehr vorliegt und bei der OCT keine Netzhautödeme mehr festgestellt werden, erhalten die PatientInnen am Untersuchungstermin und auch weiterhin regelmäßige Injektionen, allerdings verlängert sich das Intervall zwischen den Behandlungen um beispielsweise jeweils 2 Wochen, solange die Netzhaut trocken und stabil bleibt, bis zu einem festgelegten Intervall (z.B. 14 Wochen). Bei jedem Besuch werden die bestkorrigierten Visuswerte, die klinischen Befunde und die OCT-Veränderungen aufgezeichnet. Die PatientInnen erhalten eine Injektion unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Krankheitsaktivität. Wenn sich die oben genannten Parameter nicht ändern, verlängert sich das Intervall bis zum nächsten Besuch um eine fixe, im Vorfeld definierte Dauer (z.B. 2 Wochen). Liegen jedoch Hinweise auf eine Krankheitsaktivität vor, verkürzt sich das Intervall für die nächste geplante Injektion und Untersuchung (um z.B. 2 Wochen). Dadurch können sich Patient und Klinik relativ weit im Voraus auf die Behandlung einstellen. (62)

1.2.9.4.6. Kostenvergleich

Obwohl alle drei Wirkstoffe bei der Erhaltung des Sehvermögens wirksam sind, gibt es große Unterschiede bei den Kosten: Bevacizumab ist circa um den Faktor 20 günstiger als Ranibizumab und Aflibercept. Bevacizumab wird bei neovaskulärer AMD off-label verwendet und es waren keine teuren Zulassungsstudien für IVOMs nötig, ein Hauptgrund warum die Kosten für die Anwendung geringer sind. Die studienbasierte belegte Wirksamkeit von Bevacizumab in Verbindung mit den dramatisch niedrigeren Kosten führt zu einer häufigen Anwendung trotz On-Lable-Arzneimittelalternativen. Da die EU-Mitgliedstaaten darauf abzielen, die Ausgaben für die Gesundheitsversorgung einzudämmen und Ressourcen effizient zuzuweisen, ist zu erwarten, dass Bevacizumab bei der AMD-Behandlung in manchen Gesundheitssystemen die erste Wahl ist. In ganz Europa bestehen jedoch große Unterschiede in Bezug auf Regeln und Gesetze in Bezug auf die Verwendung dieses Off-Label-Arzneimittels. (63)

Die Verwendung von Bevacizumab für die neovaskuläre AMD variiert in europäischen Ländern stark und reicht von nicht existent (0%) bis sehr hoch (97%). In Österreich finden ungefähr 90% der Anti-VEGF-Behandlung in einem öffentlichen Krankenhaus statt und werden erstattet. Es gibt keine nationalen Empfehlungen zur bevorzugten Verwendung von Anti-VEGF Substanzen. (58)

1.2.10. Prognose

Von der AREDS Studiengruppe wurde eine Skala erstellt um das 5-Jahres-Risikos der Entwicklung von der AMD-Frühform zu fortgeschrittener AMD abzuschätzen. Das Punktesystem beruht auf folgenden einfachen klinischen Parametern: Das Vorhandensein von einer oder mehr großen Drusen ($\geq 125 \mu\text{m}$, die typische Breite einer Netzhautvene am Bandscheibenrand) und jede Pigmentanomalie wird in jedem Auge mit einem Punkt bewertet. Sind keine großen Drusen vorhanden, wird das Vorhandensein von intermediären Drusen ($\geq 63 \mu\text{m}$) in beiden Augen mit einem Punkt bewertet. Fortgeschrittene AMD in einem Auge wiegt zwei Punkte. Die Punktzahl beider Augen werden schließlich addiert, wodurch sich in Summer 0-4 Punkte ergeben können. (1)

Das 5-Jahres-Risiko nach Punkteanzahl beträgt:

- 0 Punkte = 0,5%
- 1 Punkte = 3%
- 2 Punkte = 12%
- 3 Punkte = 25%
- 4 Punkte = 50%

Die Risikostufen dieser Skala sind ähnlich, wenn sie auf bevölkerungsbasierte und klinische Studien angewendet wurde. (15)

1.2.11. Das Ars Ophthalmica Netzwerk

Für die Therapie der neovaskulären AMD wurde 2015 am Kepler Uniklinikum Linz ein neues Disease Management Programm (DMP) gegründet, das sogenannte “Ars Ophthalmica” Netzwerk. In diesem Netzwerk geht es darum, dass die Augenabteilung des Kepler Universitätsklinikums (KUK) und niedergelassene AugenärztInnen zusammenarbeiten und die PatientInnen gemeinsam betreuen. Somit soll durch die optimierte Zusammenarbeit des intra- und extramuralen Bereichs die Behandlungsqualität und -effizienz gesteigert werden.

1.2.11.1. Problemstellung

Die altersbedingte Makuladegeneration ist aufgrund steigender Lebenserwartung nicht nur eine medizinisch, sondern auch eine sozioökonomisch Herausforderung. Die Therapie der exsudativen AMD erfolgt durch intravitreale Injektionen von VEGF-Inhibitoren und sollte frühestmöglich, jedoch im Idealfall spätestens 14 Tage nach Indikationsstellung erfolgen. Die Herausforderung in der Anti-VEGF Therapie besteht in der Tatsache, dass die Wirkung nach etwa 4 Wochen verstrichen ist und somit regelmäßige Kontrollen und bedarfsweise Wiederbehandlungen indiziert sind. Die hohen Kosten der Therapie und die dafür nicht vorgesehene Refundierung durch öffentliche Hand sind der Grund dafür, dass

sie in Österreich beinahe ausschließlich im intramuralen Bereich durchgeführt wird. Dadurch ist Anzahl der ambulanten Spitalsbesuche enorm gestiegen und stellt eine kaum zu bewältigende Herausforderung dar.

Um betroffenen PatientInnen den Zugang zur IVOM rasch zu garantieren und unnötige Ambulanzbesuche zu ersparen, können PatientInnen im Disease Management Programm, aus dem niedergelassenen Bereich direkt zur IVOM zugewiesen werden, ohne vorherigen Ambulanzbesuch. Somit sollen unnötige Ambulanzbesuche, Wartezeiten und Therapieverzögerungen vermieden werden. Die Behandlung mittels IVOM erfolgt nach einem PRN-Schema, also immer dann wenn Zeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen. Die PatientInnen erhalten initial eine Loading Dose von 3 Injektionen im Abstand von je 4 Wochen. Nach einer Serie aus 3 Injektionen erfolgt die Kontrolle im niedergelassenen Bereich 4 Wochen nach der letzten Injektion. Bei erneuter Krankheitsaktivität können die PatientInnen wieder direkt zur Therapie zugewiesen werden. Ansonsten erfolgen monatliche Kontrollintervalle im niedergelassenen Bereich.

1.2.11.2. Zielsetzung

Ziel von Ars ophthalmica ist es, bei gegebenen Ressourcen, den PatientInnen eine möglichst optimale Betreuung durch eine enge Zusammenarbeit der niedergelassenen FachärztInnen mit der Augenabteilung des KUK Linz anbieten zu können. Durch die gemeinsame Betreuung des intra- und extra-muralen Bereichs soll der intramurale Bereich durch die Auslagerung der Kontrolltermine entlastet werden; zugleich soll es eine Erleichterung für PatientInnen mit langen Anfahrtswegen zur Klinik sein, da die Kontrolltermine im niedergelassenen Bereich und in lokaler Nähe zum Wohnort durchgeführt werden können. Die Behandlung der nAMD innerhalb des Ars ophthalmica Disease Management Programms (DMP) eignet sich auch als Pilotprojekt für andere Erkrankungen wo eine koordinierte Zusammenarbeit des intra- und extramuralen Bereichs zu einer optimierten Behandlung führen können. Die erworbenen Erkenntnisse und Prozesse sollen beispielgebend für weitere Regionen sein und an jedem anderen Ort in Österreich umgesetzt werden können.

Der Therapieerfolg einer Behandlung von einer neovaskulären AMD mittels intravitrealer Medikamentenapplikation ist nicht zuletzt von der Therapiefrequenz abhängig. Es zeigte sich, dass eine durchschnittliche Behandlung von weniger als 4 - 4,5 maliger intravitrealer Medikamentenapplikationen im ersten Behandlungsjahr schlechtere Therapieergebnisse liefert als höhere Injektionsfrequenzen. (64, 65)

In der nachfolgenden Arbeit analysieren wir die Baseline Charakteristika der Patientenpopulation im Ars ophthalmica DMP. Wir beobachten die Entwicklung der Population bezüglich benötigter Injektionen und zu diesen Zeitpunkten des Visus und der Netzhautdicke.

2. Methoden

2.1. Studienpopulation

Die Daten für diese retrospektive Analyse wurden im Zeitraum von Jänner 2015 bis Dezember 2019 an der Augenklinik des Kepler Universitätsklinikums Linz gesammelt. Dafür wurden alle PatientInnen mit neovaskulärer AMD miteinbezogen, welche im Rahmen des Disease Management Programms Ars ophthalmica durch intravitreale Medikamentenapplikation behandelt werden. Unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgten im Untersuchungszeitraum insgesamt 1335 IVOMs bei 363 Augen von 269 PatientInnen.

2.1.1. Einschlusskriterien:

- Vorliegen einer exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration ; per Definition eine frische Blutung und/oder neu aufgetretene intraretinale und/oder subretinale Flüssigkeit in der OCT
- Bereitschaft und schriftliche Einwilligungverständnis zur Therapie mittels IVOM
- Niedergelassener Augenarzt bzw. niedergelassene Augenärztin muss Teil des Ars ophthalmica Netzwerks sein

2.1.2. Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre
- Diabetisches Makulaödem, Zentralvenen- oder Venenastthrombosen
- Fehlende Zustimmung oder Ablehnung zur Teilnahme am Ars ophthalmica Disease Management Programms (DMP) von PatientInnenseite

2.2. Projektablauf im Disease Management Programm „Ars ophthalmica“

Innerhalb des Ars Ophthalmika-Netzwerks werden PatientInnen von niedergelassenen AugenärztInnen direkt an die ophthalmologische Tagesklinik überwiesen, und können noch am selben Tag intravitreale Injektionen erhalten. Die Behandlung wird nach einem PRN-Schema durchgeführt, das aus drei initialen Injektionen im Abstand von vier Wochen besteht. Danach folgen monatliche Kontrollen. Im Falle einer erneuten oder verbleibenden Krankheitsaktivität können die PatientInnen direkt zur Klinik zugewiesen werden, um weitere Behandlungen zu erhalten (jeweils ein Set von 3 Injektionen). Um das Vorhandensein einer aktiven choroidalen Neovaskularisation festzustellen, verwenden die niedergelassenen AugenärztInnen eine Fundusuntersuchung, um neue Blutungen zu erkennen, und eine OCT Untersuchung, um entweder Flüssigkeit innerhalb oder unterhalb der Netzhaut oder unterhalb des retinalen Pigmentepithels zu erkennen.

Da die Krankheitsaktivität intramural nicht nochmals bestätigt werden muss, sondern gleich die Therapie starten kann, kann eine Verzögerung der Therapie verhindert werden. Zudem entfällt ein zusätzlicher Termin in der Augenambulanz, der für PatientInnen mit Aufwand (z.B. An- und Abreise) und Wartezeiten einhergeht und zudem aus gesundheitsökonomischer Sicht eine Belastung bedeutet hätte. Die Ausnahme hierbei ist die Erstzuweisung, hier findet auch im Spital nochmals eine Untersuchung statt.

2.3. Datenerhebung

Für die Auswertung wurden folgende Daten herangezogen: Geburtsdatum der PatientInnen, Seite des behandelten Auges, verwendeter Wirkstoff der IVOM, die Info, ob bereits Vorbehandlungen stattgefunden haben, die Zeitpunkte der intravitrealen Injektionen sowie Visus und Netzhautdicke zu diesen Zeitpunkten.

2.3.1. Verwendete Geräte und verabreichte Medikamente

Alle Untersuchungsgeräte wurden wie üblich im klinischen Alltag auch außerhalb des Programms oder eines Studiensettings verwendet und haben eine CE Kennzeichnung. Der Visus wurde unter Verwendung eines Autorefraktometers (Humphrey Automatic Refractor Model 599; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) bestimmt, die Netzhautdicke wurde im OCT-Scans mithilfe eines SD-OCT-Systems (Spectralis; Heidelberg Engineering GmbH Heidelberg, Deutschland) ermittelt.

Die Sehschärfe wurde auf einer Dezimalskala gemessen und unter Verwendung folgender Formeln in logMAR transformiert: $\text{logMAR} = \text{Log}_{10}(1 / \text{VA})$. In der logMAR-Notation entsprechen niedrigere Werte einer besseren Sicht, und wenn sich die Sehschärfe verschlechtert, steigt der Wert der logMAR. Für jede Zeile der LogMAR-Änderung gibt es 0,1 Δ und für jeden Buchstaben 0,02 Δ .

Für die IVOM wurde eine Behandlung mit Bevacizumab 1,25 mg (Avastin®) oder Aflibercept 2,0 mg (Eylea®) verwendet.

2.4. Statistische Analyse

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurde eine deskriptive Statistik für den Behandlungsbeginn erstellt. Hier wurde evaluiert, wie viele PatientInnen bereits vorbehandelt waren, ob das rechte oder linke Auge verwendet wurde und welcher Wirkstoff für die Behandlung verwendet wurde.

Der primäre Endpunkt in dieser Analyse war der Mittelwert und die mittlere Veränderung von Visus und zentraler Netzhautdicke nach bestimmten Zeitintervallen (2, 6, 12, 24 und 36 Monate).

Der sekundäre Endpunkt beschreibt den Anteil der PatientInnen welche eine relativ gute Sehfunktion haben (definiert als $\text{LogMAR} \leq 0,3$, bzw. ≥ 70 Buchstaben) und jene, die eine relativ schwache Sehfunktion haben (definiert als $\text{LogMAR} \geq 1$ bzw. ≤ 35 Buchstaben; entspricht der Definition von legaler Blindheit (66)). Dieser Anteil soll zum Zeitpunkt der ersten Injektion, nach einem, zwei und drei Jahren bestimmt werden.

Der Visus wird als LogMAR angegeben, also dem Logarithmus vom Kehrwert der Sehschärfe (MAR=minimal angle of resolution), der vor allem im wissenschaftlichen Kontext verbreitet ist. Zur vereinfachten Anschaulichkeit werden in dieser Arbeit LogMAR-Ergebnisse zusätzlich in ETDRS-Buchstaben umgerechnet und in der Diskussion auch umgekehrt. Eine Änderung um LogMar 0,1 entspricht einer einzeiligen Änderung im Snellen-Diagramm oder einer einzeiligen Änderung im ETDRS-Diagramm, welches aus 5 Buchstaben (BS) besteht (logMAR-0,02 entspricht +1 BS). (67)

Eine weitere Nebenzielgröße ist die Injektionsfrequenz. Diese wurde für die erstbehandelten PatientInnen ermittelt (n=206). Genauer definiert fielen darunter jene PatientInnen, die zum ersten Mal eine IVOM im Rahmen des Disease management Programms (DMP) erhielten, mindestens das erste Therapieintervall aus 3 Injektionen vollendeten und potentiell für den Zeitraum von einem bzw. 2 bzw. 3 Jahre behandelt werden konnten. Zusätzlich wurde auch die Behandlungsfrequenz im ersten, zweiten und dritten Jahr ermittelt für erstbahandelte PatientInnen welche für potentiell 3 Jahre therapiert werden konnten (letzter dokumentierter IVOM-Termin minus 3 Jahre; n=159).

Die statistische Analyse wurde mithilfe von SPSS (Version 26.0, IBM) durchgeführt.

Für den Verlauf ab Einschluss bzw. Therapiebeginn wurden Intervalle nach 2, 6, 12, 24 und 36 Monaten definiert. Das 2-Monats-Intervall umfasste alle Augen, welche zwischen dem 59. und 62. Tag ihre dritte IVOM erhielten, also den ersten 3-Monats-Zyklus abgeschlossen haben. Das 6-Monats-Intervall beinhaltet Daten der Augen die nach durchschnittlich 183 Tagen (Bereich 130-225 Tage) den zweiten Zyklus abgeschlossen haben (dritte Injektion des zweiten Zyklus). Ins 12-Monats-Intervall fallen jene Daten die nach durchschnittlich 366 Tagen (245-496 Tage) den dritten Zyklus vervollständigt haben. Das 24-Monats-Intervall enthält Daten jener Augen welche nach durchschnittlich 737 Tagen (444-1029 Tage) den fünften Zyklus abgeschlossen haben, das 36-Monats-Intervall Daten welche nach im Mittel 1066 Tagen (666-1757 Tage) den siebten Zyklus beendeten. Es wurden nur die Daten von PatientInnen aufgenommen, die eine Behandlung innerhalb dieser Bereiche des jeweiligen Follow-up-Intervalls erhalten haben, da in der klinischen Praxis die Zeit zwischen zwei Behandlungszyklen aufgrund des individuellen Behandlungsbedarfs stark variieren kann.

Durch diese Aufteilung sind Personen mit schlechter Therapieadhärenz oder langen Therapie-Pausen nicht in der Analyse inkludiert. Es werden somit die Daten jener Augen ausgewertet, welche mit einer gewissen Regelmäßigkeit in Behandlung waren.

Die Loadingdosis der ersten 2 Monate haben 363 Augen (100%) absolviert. Nach 2 Monaten lagen Daten aller 363 Augen (100%) vor. Für die 6-Monats-Intervalldaten waren 111 Augen (31%) vorhanden. Im 12-Monats-Intervall gab es Daten von 129 Augen (36%), im 24-Monats-Intervall von 86 Augen (34%) und im 36-Monats-Intervall waren Daten von 55 Augen (15%) verfügbar.

Mit den Daten zu den definierten Intervallen wurde der Mittelwert inklusive Standardabweichung von Visus und zentraler Netzhautdicke ermittelt, außerdem wurde die Änderung dieser Werte zwischen den verschiedenen Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Behandlungsbeginn als Differenz gemessen. Die Daten wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft. Diese wurde mit einem $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

Vor Beginn der Datenauswertung wurde die Studie bei der Ethikkommission des Landes Oberösterreich eingereicht. Diese beurteilte die Studie unter Beachtung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki als unbedenklich und genehmigte die Durchführung. Die Nummer des Votums lautet 1249/2019.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Studienpopulation

Für die Analyse wurden 363 Augen von 269 PatientInnen eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug $78,6 \pm 8,3$ Jahre.

3.1.1. Seite des betroffenen Auges

In Abbildung 3 wird das Erkrankungsverhältnis von rechtem (51%; n=186) und linkem Auge (49%, n=177) dargestellt. Es ist ersichtlich, dass rechte und linke Augen in unserer Population gleichem Ausmaß von feuchter AMD betroffen sind.

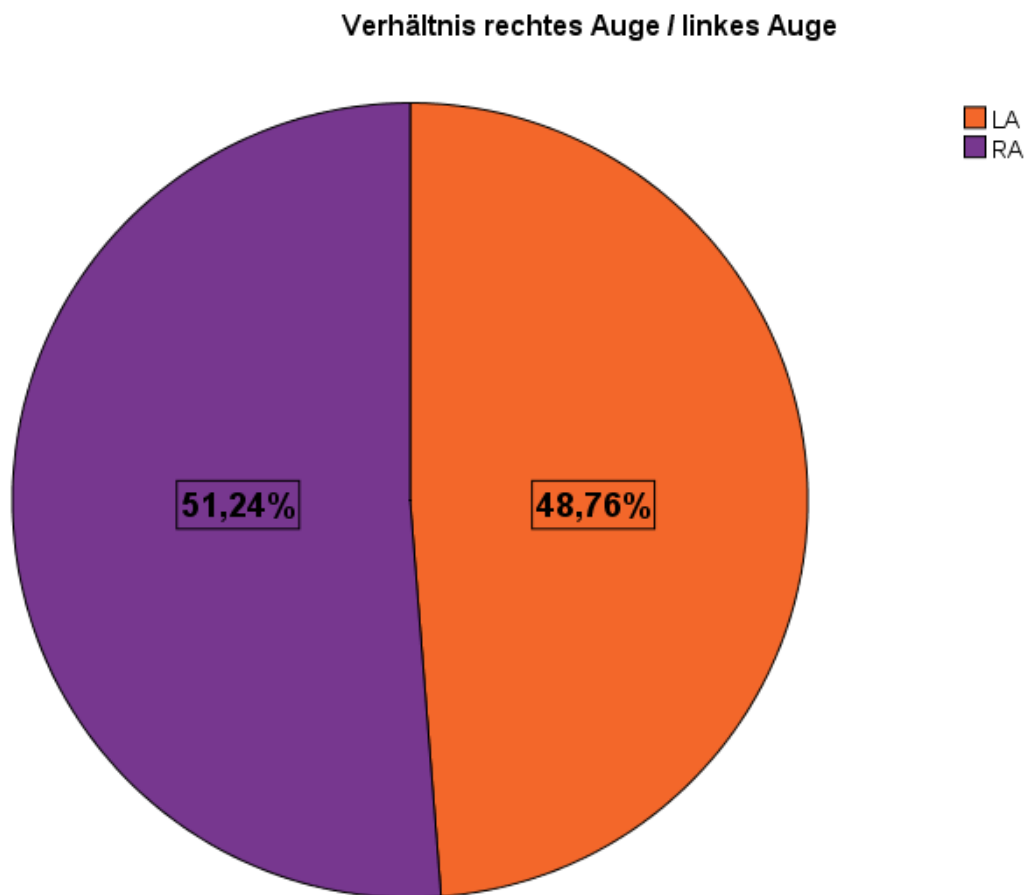


Abbildung 3: Verhältnis von rechten Auge und linken Augen mit feuchter AMD

3.1.2. Vergleich Vorbehandlung/ Erstbehandlung

Innerhalb der Studienpopulation wurden 157 Personen (43,25%) bereits vor der Datenerhebung im Ars ophthalmica Disease Management Programm (DMP) durch intravitreale Medikamentenapplikation therapiert. Dem gegenübergestellt erhielten 206 PatientInnen (56,75%) innerhalb des DMP zum ersten Mal eine Behandlung der nAMD, wie in Abbildung 4 ersichtlich ist.

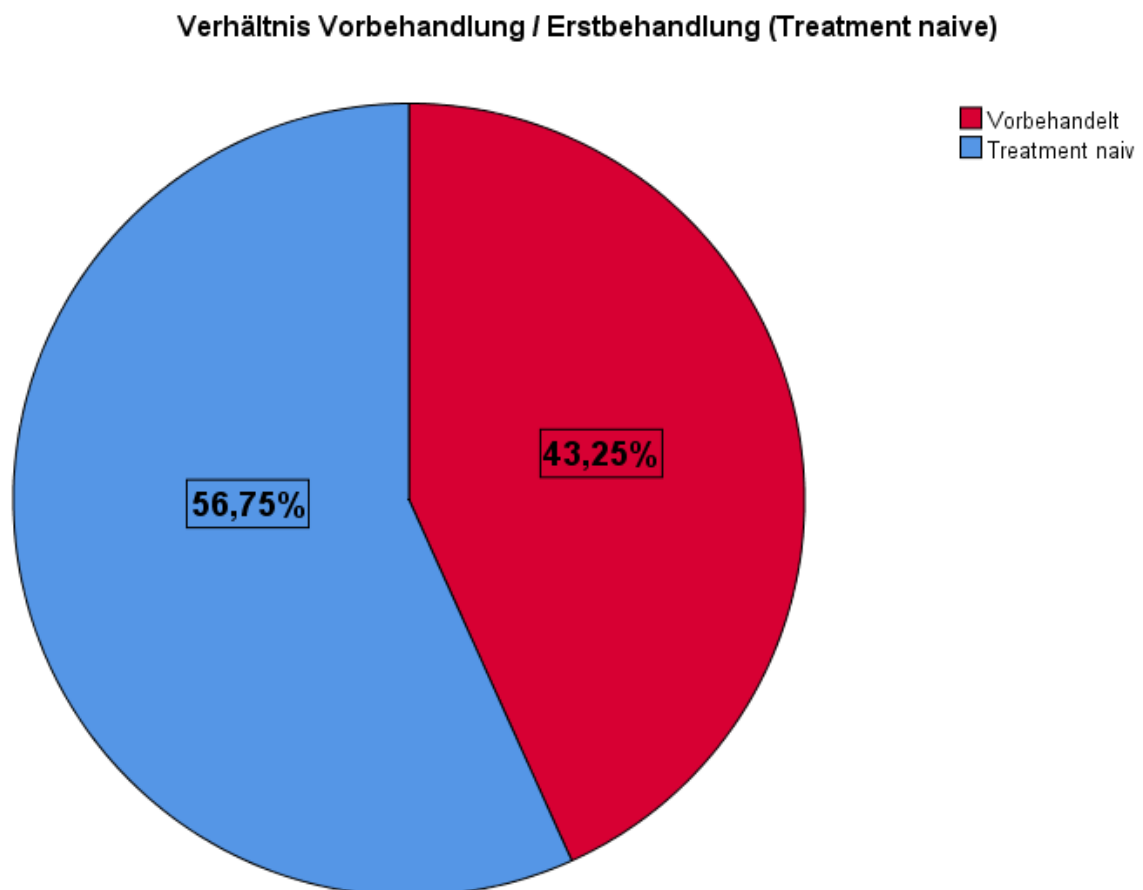


Abbildung 4: Verhältnis erstbehandelter und vorbehandelter PatientInnen

3.1.3. Medikation

In Abbildung 5 wird dargestellt, dass mit 65% (n=236) der Studienpopulation mehr PatientInnen mit Bevacizumab therapiert wurden im Vergleich zu den 35% (n=127), die eine Behandlung mit Aflibercept erhielten.

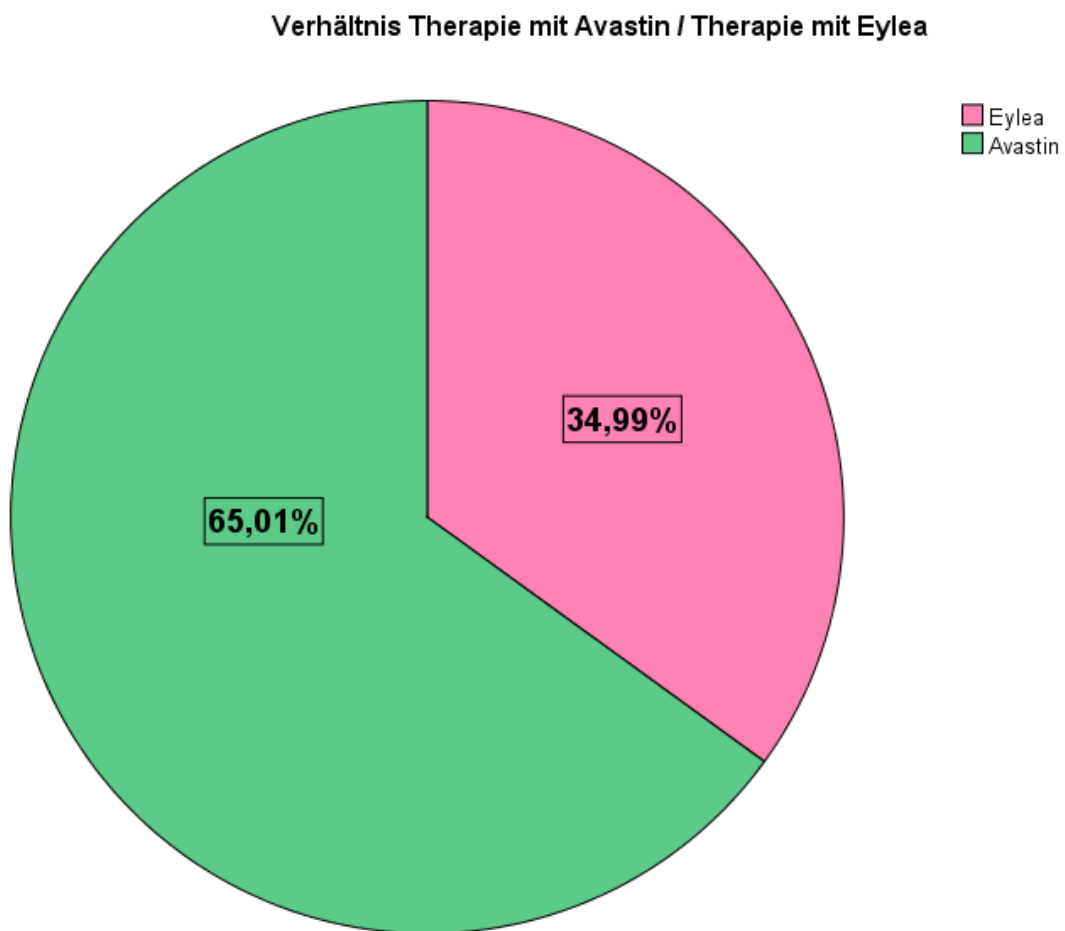


Abbildung 5: Verhältnis der angewandten Medikation

3.1.3.1. Medikation bei Erstbehandlung/Vorbehandlung

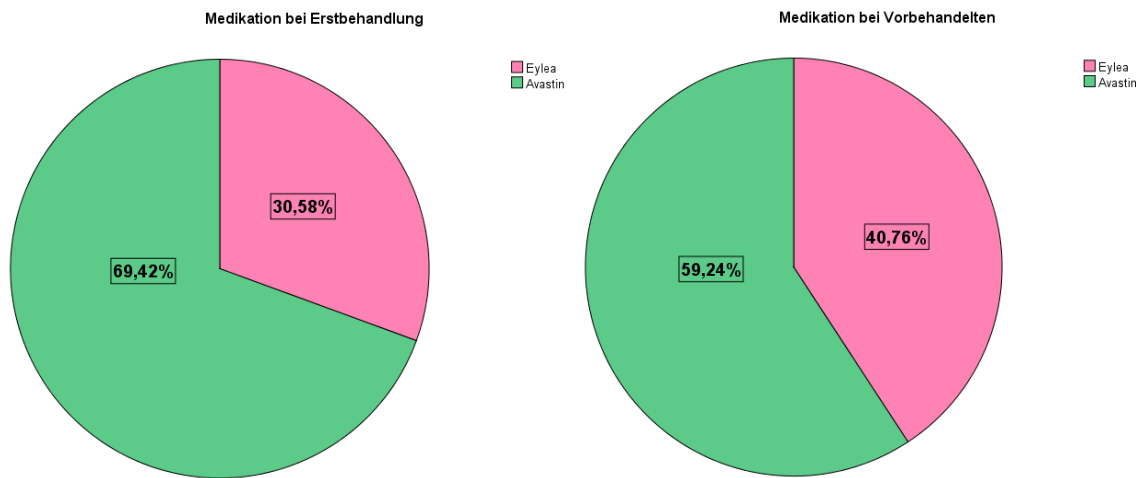


Abbildung 6 (links: Medikation bei Erstbehandlung; rechts: Medikation bei Vorbehandelten)

Von jenen PatientInnen, die zum ersten Mal eine Behandlung erhielten wurden 70% (n=143) mit Bevacizumab und 30% (n=63) mit Aflibercept behandelt. PatientInnen, die schon vor dem Einschluss ins Ars ophthalmica Disease Management Programm (DMP) behandelt wurden erhielten in 60% (n=93) Bevacizumab und in 40% Aflibercept (n=64).

In der folgenden Tabelle (Tabelle 2) sind Häufigkeiten und Prozentsätze der Medikation auf einen Blick ersichtlich:

Medikation bei Erstbehandlung

Medikation bei Vorbehandlung

	Absolute Häufigkeit (Anzahl)	Relative Häufigkeit [%]		Absolute Häufigkeit (Anzahl)	Relative Häufigkeit [%]
Bevacizumab (Avastin)	93	59,2		143	69,4
Aflibercept (Eylea)	64	40,8		63	30,6
Gesamt	157	100,0		206	100,0

Tabelle 2: absolute und relative Häufigkeit der Medikation

3.2. Visus und zentrale Netzhautdicke

Der durchschnittliche LogMAR Visus der Studienpopulation war zu Studienbeginn $0,55 \pm 0,37$. Zwei Monate nach Therapiestart zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Sehkraft ($0,47 \pm 0,36$; $p < 0,001$). Verglichen mit Behandlungsbeginn konnte auch nach 6 Monaten ($0,48 \pm 0,37$; $p = 0,067$), 12 Monaten ($0,49 \pm 0,35$; $p = 0,309$), 24 Monaten ($0,50 \pm 0,39$; $p = 0,588$) und 36 Monaten ($0,44 \pm 0,33$; $p = 0,599$) ein höherer Visus als bei Studieneinschluss gemessen werden.

Die stärkste Visusveränderung war bereits nach dem ersten Behandlungsintervall von 2 Monaten mit einer signifikanten Differenz von LogMAR $-0,08 \pm 0,23$ ($p < 0,001$) zu verzeichnen. Für die Zeit danach blieb eine verbesserte Visusveränderung im Verlauf des ersten Jahres vorerst erhalten (6 Monate: $-0,04 \pm 0,26$, $p = 0,067$; 12 Monate: $-0,05 \pm 0,26$, $p = 0,309$), und zeigte nach 2 Jahren allerdings eine Verschlechterung zum Ausgangswert (24 Monate: $0,04 \pm 0,19$, $p = 0,588$; 36 Monate: $0,03 \pm 0,33$, $p = 0,599$).

Follow-Up ab Studieneinschluss	Baseline	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
Visus der jeweiligen Gruppe zur Baseline	$0,55 \pm 0,37$	$0,55 \pm 0,37$	$0,52 \pm 0,33$	$0,52 \pm 0,33$	$0,46 \pm 0,32$	$0,41 \pm 0,28$
Visus zu Zeitpunkten (in LogMAR und Buchstaben)	$0,55 \pm 0,37$ 57,5 BS	$0,47 \pm 0,36$ 61,5 BS	$0,48 \pm 0,37$ 61 BS	$0,49 \pm 0,35$ 60,5 BS	$0,50 \pm 0,39$ 60 BS	$0,44 \pm 0,33$ 63 BS
Visusänderung zu Baseline (in LogMAR und Buchstaben)	0	$-0,08 \pm 0,23$ +4 BS \pm 11,5	$-0,04 \pm 0,26$ +2 BS \pm 13	$-0,02 \pm 0,27$ +1 BS \pm 13,5	$+0,04 \pm 0,34$ -2 BS \pm 8,5	$+0,03 \pm 0,33$ -1,5 BS \pm 16,5
Anzahl PatientInnen	n=363	n=363	n=111	n=129	n=86	n=55

Tabelle 3: Visus und Visusänderung zu den verschiedenen Zeitpunkten ab Studieneinschluss im Ars ophthalmica DMP

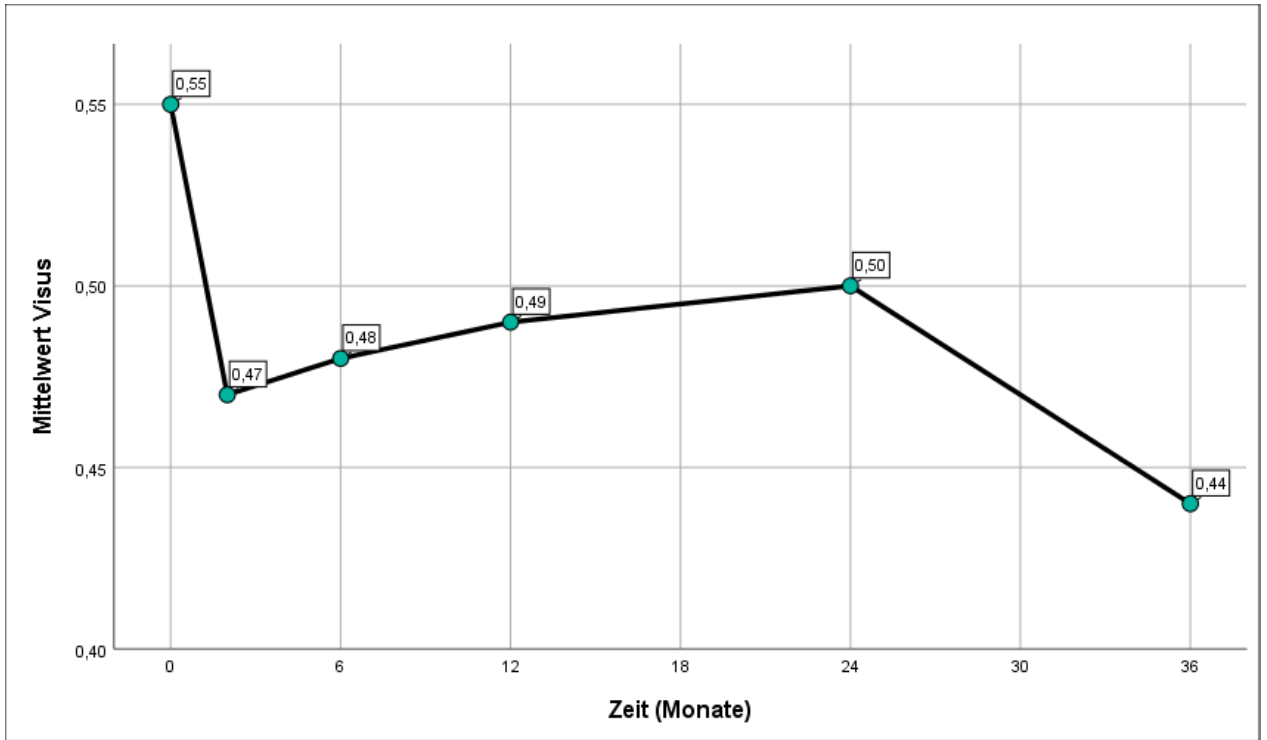


Abbildung 7: Mittlerer Visus (in LogMAR) ab Studieneinschluss im Ars ophthalmica DMP mit Follow-Up von 2, 6, 12, 24, und 36 Monaten

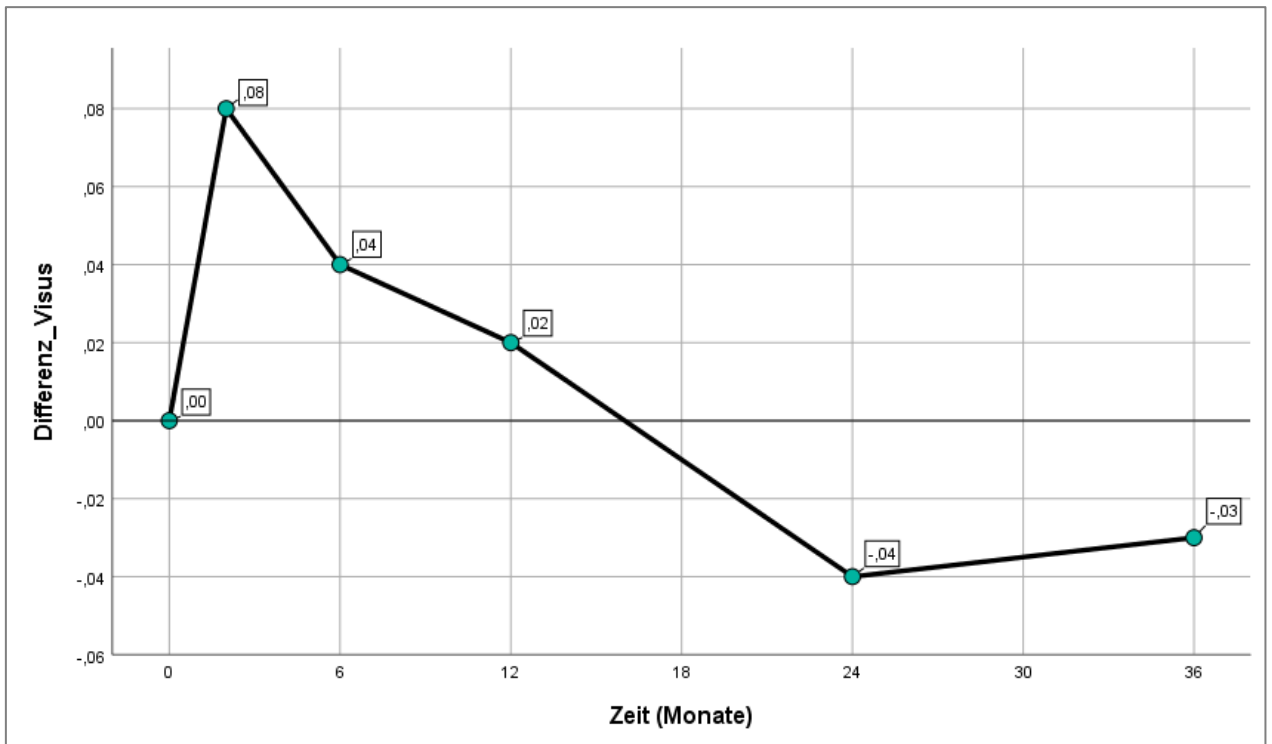


Abbildung 8: Mittlere Visusdifferenz (in LogMAR) zu den definierten Zeitintervallen (2, 6, 12, 24, und 36 Monate ab Studieneinschluss), im Vergleich zur Baseline

Zu Studienbeginn betrug der Mittelwert der zentralen Netzhautdicke $394 \pm 123 \mu\text{m}$. Sie nahm nach 2 Monaten ($315 \mu\text{m} \pm 91$; $p < 0,001$) signifikant ab, war nach 6 Monaten ($339 \mu\text{m} \pm 125$; $p < 0,001$, Signifikanz im Vergleich mit dem Baseline-Wert) im Vergleich dazu wieder leicht erhöht und verkleinerte sich weiter nach 12 Monaten ($325 \mu\text{m} \pm 103$; $p < 0,001$), 24 Monaten ($326 \mu\text{m} \pm 103$; $p < 0,001$) und 36 Monaten ($307 \mu\text{m} \pm 64$; $p < 0,001$). Die Signifikanzen beziehen sich immer auf den Baseline-Wert; auf Korrektur bei multiplem Testen wurde aufgrund des explorativen Studiendesigns verzichtet. Die mittlere zentrale Netzhautdicke zu den verschiedenen Zeitpunkten ist in Abbildung 9 visualisiert.

Die Änderung der zentralen Netzhautdicke im Vergleich zum Behandlungsbeginn war nach 2 Monaten $-78 \mu\text{m} \pm 101$ ($p < 0,001$). Diese Differenz blieb relativ stabil und hielt auch nach 6 Monaten ($-80 \mu\text{m} \pm 115$, $p < 0,001$), 12 Monaten ($-80 \mu\text{m} \pm 111$, $p < 0,001$), 24 Monaten ($-85 \mu\text{m} \pm 115$, $p < 0,001$) und 36 Monaten noch an ($-75 \mu\text{m} \pm 103$, $p < 0,001$).

Zur zentralen Netzhautdicke (zNHD) gab es weniger Daten als zum Visus, die fehlenden Daten wurden nicht in der Berechnung berücksichtigt.

Follow-Up ab Studieneinschluss	Baseline	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
zNHD (μm) der jeweiligen Gruppe zur Baseline	394 ± 123	392 ± 123	422 ± 146	408 ± 136	412 ± 141	381 ± 84
zNDH (μm) zu Zeitpunkten	394 ± 123	315 ± 91	341 ± 126	328 ± 105	327 ± 105	305 ± 63
Änderung zNHD (μm) zu Baseline	0	-78 ± 101	-80 ± 115	-81 ± 111	-85 ± 115	-75 ± 103
Anzahl PatientInnen	n=355	n=332	n=101	n=116	n=80	n=52

Tabelle 4: Zentrale Netzhautdicke und Veränderung der zentralen Netzhautdicke über die Zeit ab Studieneinschluss im Ars ophthalmica DMP. zNHD = zentrale Netzhautdicke (zNHD)

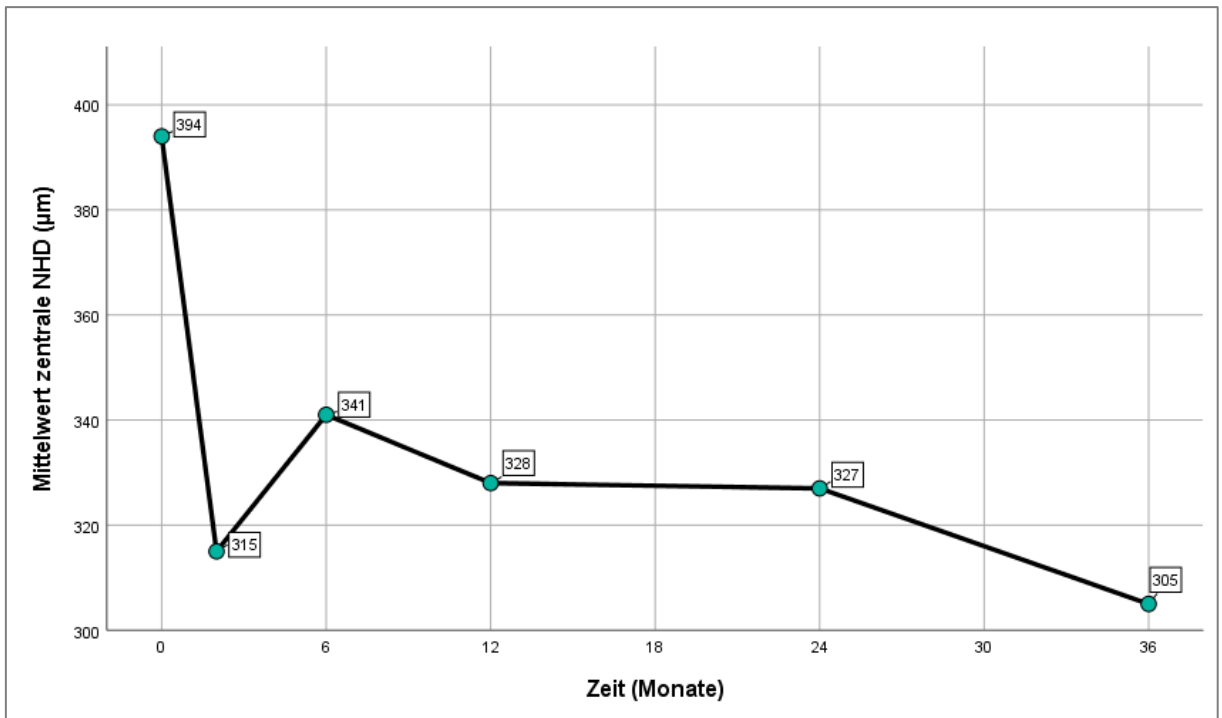


Abbildung 9: Mittlere zentrale Netzhautdicke (in μm) nach Studieneinschluss mit Follow-Up von 2, 6, 12, 24, und 36 Monaten im Ars Ophthalmica DMP; zNHD= zentrale Netzhautdicke

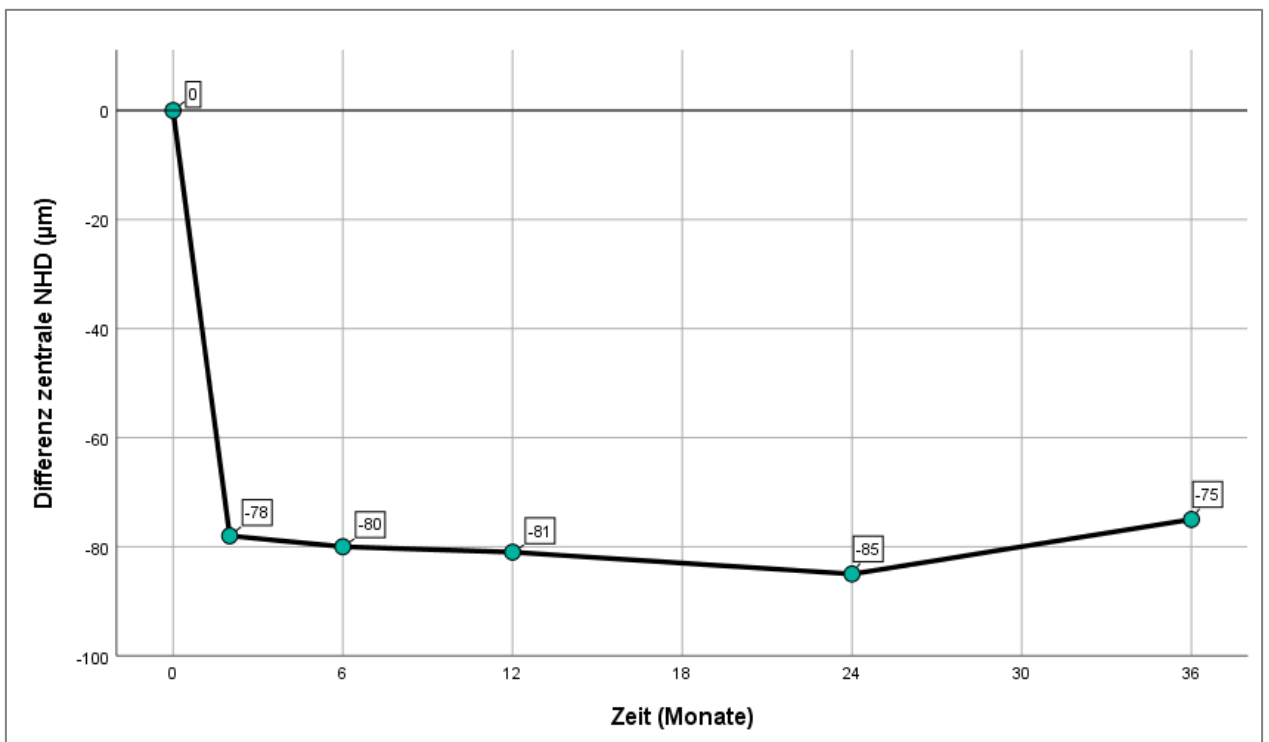


Abbildung 10: Mittlere Netzhautdicke (in μm) zu den definierten Zeitintervallen (2, 6, 12, 24, und 36 Monate ab Studieneinschluss), im Vergleich zur Baseline; zNHD= zentrale Netzhautdicke

3.3. Injektionsfrequenz

Die Injektionsfrequenz wurde für alle behandlungsnaive Augen ermittelt (n=206). Genauer definiert fielen darunter jene Augen, welche zum ersten Mal eine IVOM erhielten, mindestens das erste Therapieintervall aus 3 Injektionen vollendeten und potentiell für den Zeitraum von zumindest einem Jahr im AO Programm beobachtet werden konnten; bzw für das zweite Behandlungsjahr wurden nur Daten jener Augen miteinbezogen, welche zeitlich für potentiell 2 Jahre beobachtet werden konnten, für die Rate im dritten Jahr jene Augen welche für potentiell 3 Jahre beobachtet werden konnten. Für das erste Jahr ergab das eine Injektionsfrequenz von 4,4; in zweiten Jahr 2,6 und im dritten Jahr 1,8.

Bei der Behandlungsfrequenz für therapienaive Augen welche für potentiell drei volle Jahre beobachtet werden konnten fielen 159 Augen in die Berechnung ein. Davon wurden 108 Augen für mindestens ein Jahr therapiert und erreichten in diesem Jahr eine Behandlungsrate von 4,97 IVOMs. Weitere 71 Augen waren mindestens zwei Jahre in Behandlung, mit einer Rate von 4,10 Injektionen im zweiten Jahr. Davon wiederum wurden 39 Augen über mindestens 3 Jahre behandelt und hatten eine Injektionsfrequenz von 4,41 im dritten Jahr. Mit diesen Daten ließ sich auch die Dropout Rate ermitteln. Sie lag im ersten Jahr bei 32% (von 159 auf 108 Augen), fürs zweite Jahr ergab sich eine Dropout Rate von 34% (von 108 auf 71 Augen), und im dritten Jahr eine Ausfallrate von 45% (von 71 auf 39 Augen). Über alle 3 Jahre ergab das eine Dropout-Rate von 75% (von 159 auf 39 Augen).

Injektionsfrequenz	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr
Behandlungsnaive Augen über die Therapiejahre unter der Voraussetzung, dass das jeweilige Behandlungsjahr vollständig erfasst wurde	4,44 (n=199)	2,57 (n=192)	1,18 (n=160)
Behandlungsnaive Augen mit einem potentiellen Beobachtungszeitraum von 3 vollen Jahren (n=159) und aktiver Behandlung für mindestens 1 bzw. 2 bzw. 3 Jahre	4,97 (n=108)	4,10 (n=71)	4,41 (n=39)

Tabelle 5: Injektionsfrequenz im ersten, zweiten, dritten Jahr; n=Anzahl an PatientInnen

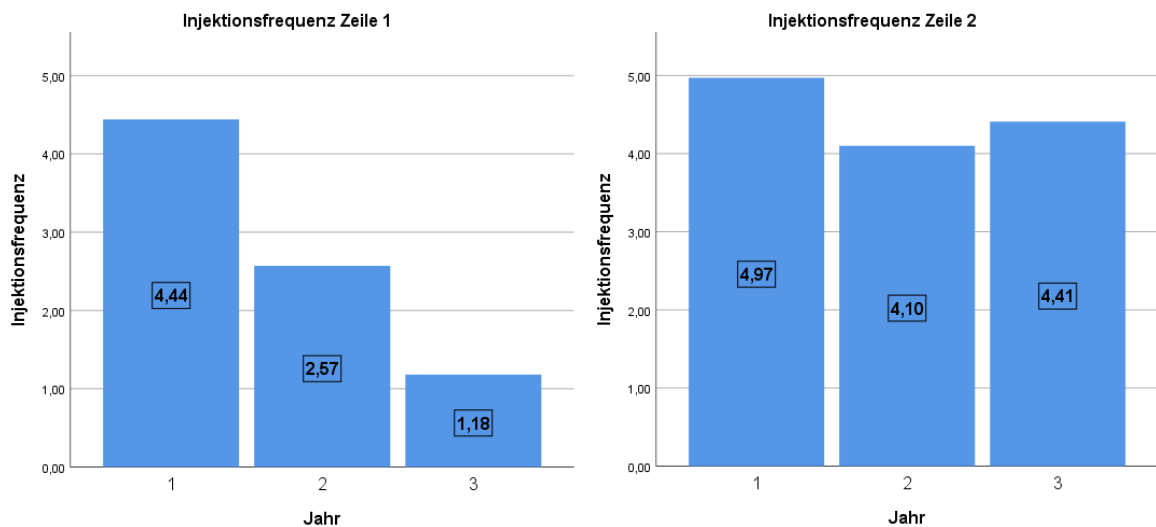


Abbildung 11: Injektionsfrequenz behandlungsnaiver Augen, Visualisierung von Tabelle 5: links Zeile 1, rechts Zeile 2

3.4. Anteil von Augen mit relativ hohem/niedrigem Visus

Zu Therapiebeginn hatten 35% der PatientInnen einen Visus von ≥ 70 Buchstaben (LogMAR $\leq 0,3$ bzw. Sehkraft $\geq 20/40$) und 24% hatten einen Visus von ≤ 35 Buchstaben (LogMAR ≥ 1 bzw. Sehkraft $\leq 20/200$).

Der Anteil von Augen mit relativ gutem Visus lag zu Studienbeginn somit bei 35%. Nach dem ersten Behandlungsjahr lag der Prozentsatz bei 44%, wobei die Baseline dieser Gruppe einen bei der Baseline einen Anteil von 36% hatte. Auch nach zwei und drei Jahren lag der Anteil bei 44%, die Baseline war 42%, bzw. 46%. Der Anteil an Augen mit relativ gutem Visus konnte also in den ersten zwei Jahren erhöht werden, im dritten Jahr fiel der Anteil im Vergleich zu Studienbeginn.

Der Anteil von Augen mit einem Visus von ≤ 35 Buchstaben lag anfangs bei 24%, nach einem Jahr bei 23%, nach 2 Jahren bei 26% und nach 3 Jahren bei 16%. Auch hier ist zu beachten, dass der Anteil zu Behandlungsbeginn je nach beobachteter Gruppe unterschiedlich ist. Tendentiell stieg auch der Anteil an Augen mit relativ niedrigem Visus. Die genauen Werte sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

	Baseline (n=363)	1 Jahr (n=129)	2 Jahre (n=86)	3 Jahre (n=55)
Visus ≥ 70 Buchstaben (Baseline/Ende)	35%	36% / 44%	42% / 44%	46% / 44%
Visus ≤ 35 Buchstaben (Baseline/Ende)	24%	20% / 23%	15% / 26%	11% / 16%

Tabelle 6: Häufigkeit der Augen mit relativ hohen bzw. relativ niedrigem Visus zu den verschiedenen Zeitpunkten ab Studienbeginn. Zu den jeweiligen Zeitpunkten wurden die Ergebnisse einer Population mit den Baseline-Ergebnissen nur dieser Individuen verglichen.

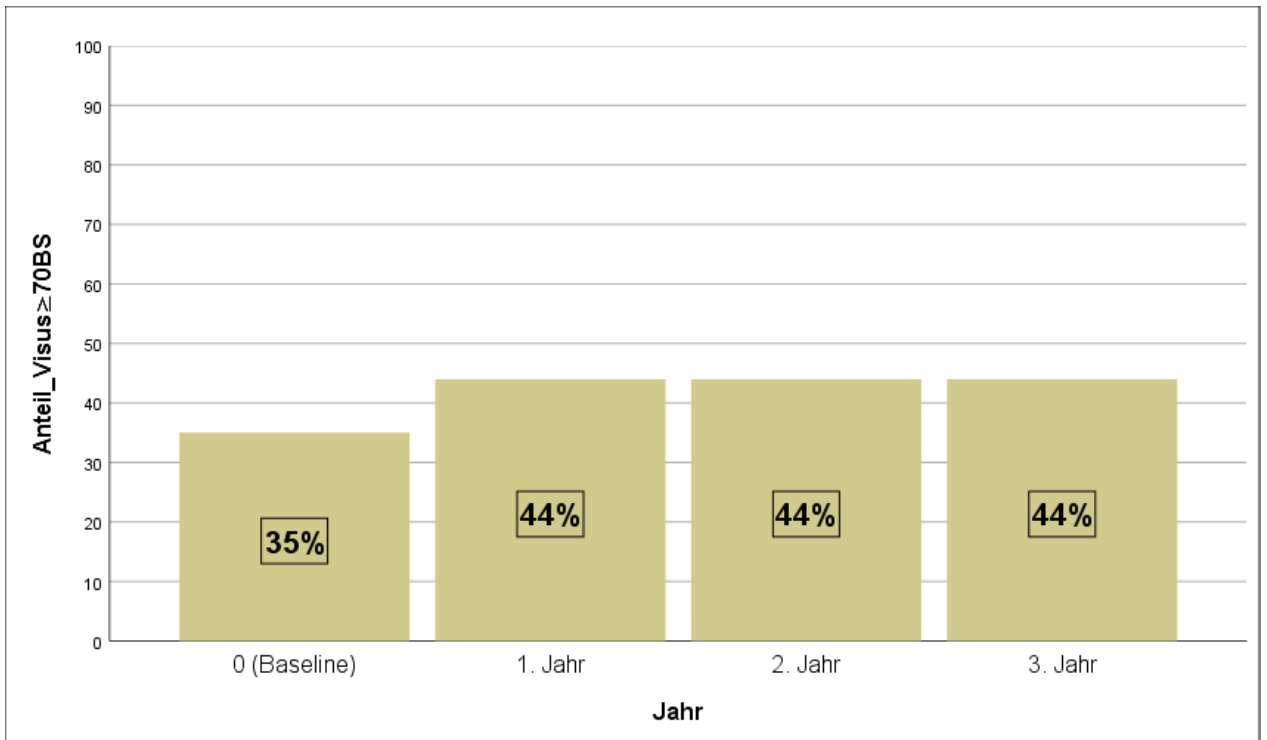


Abbildung 12: Anteil an Augen mit Visus von ≥ 70 Buchstaben (BS)

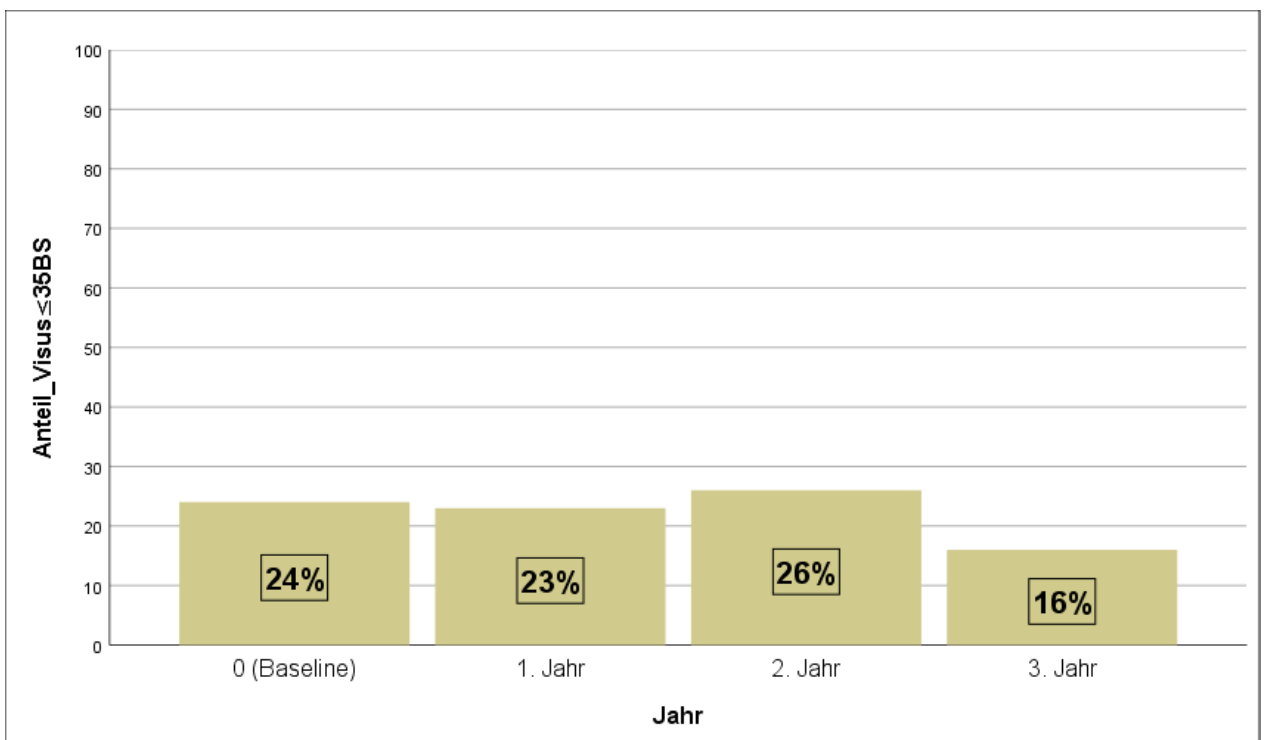


Abbildung 13: Anteil an Augen mit Visus von ≤ 35 Buchstaben (BS)

4. Diskussion

4.1. Problemstellung und Ziel

Die Behandlung der neovaskulären AMD gestaltet sich aufgrund des Therapieschemas mit monatlichen Kontrollen und den bedarfsweisen, oft regelmäßigen Injektionen als sehr aufwändig. Dies stellt aus gesundheitsökonomischer Sicht eine starke Belastung dar und kann sowohl für PatientInnen als auch für behandelnde ÄrztInnen eine große Herausforderung sein. Die Behandlung erfordert einen enormen Zeitaufwand und eine hohe Compliance der PatientInnen. Diese müssen zum Teil lange Anreisen in Kauf nehmen oder sind auf eine Begleitperson angewiesen - zwei der Hauptgründe für eine eingeschränkte Therapieadhärenz und einem folglich schlechterem Visusoutcome. (68)

Mit Einführen des Ars ophthalmica Netzwerk wurde unter anderem versucht den Behandlungsvorgang zu vereinfachen: Wird im niedergelassenen Bereich eine Krankheitsaktivität festgestellt, so können PatientInnen (mit Ausnahme der Erstdiagnose) direkt zur Therapie an der Augenklinik zugewiesen werden. Dafür muss somit kein extra Termin vereinbart werden, und abgesehen von der Erstbehandlung ist keine nochmalige Diagnosebestätigung notwendig, sondern die Behandlung kann unmittelbar mit minimaler Zeitverzögerung erfolgen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die PatientInnen im Ars ophthalmica DMP (Disease Management Programms) zu charakterisieren. Dies ermöglicht eine bessere Einschätzung der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf diese Population. Die wichtigsten Parameter, die dafür herangezogen werden sind der Visus und die zentrale Netzhautdicke, sowie die jährliche Injektionsfrequenz der Studienpopulation. Über die Injektionsfrequenz konnten zudem Daten zur Adhärenz der Studienpopulation herangezogen werden, wobei es im ersten Jahr zu einer Ausfallrate von 32% kam. Die Injektionsfrequenz liegt deutlich unter der Frequenz von prospektiven kontrollierten Studien, decken sich aber mit anderen Real-life Studien.

4.2. Vergleich Therapieschema

Als Therapieschema wird am Kepler Universitätsklinikum Linz für nAMD PatientInnen ein individualisiertes PRN-Schema angewendet. Dieses beinhaltet eine Loading Dose von 3 intravitrealen Injektionen in monatlichem Abstand, gefolgt von monatlicher Beobachtung und Wiederaufnahme der Behandlung, wenn Zeichen einer Krankheitsaktivität in der OCT festgestellt werden. In diesem Fall erfolgt erneut ein Therapieintervall von 3 Injektionen in monatlichem Abstand.

Prinzipiell gibt es verschiedene Möglichkeiten für die Therapie der nAMD: Für die Zulassungsstudien von Ranibizumab, MARINA (57) und ANCHOR (69) wurde eine monatliche Behandlung angewendet. Es zeigte sich, dass nicht nur den Sehverlust verhindert, sondern auch eine Sehschärfeverbesserung zwischen 7 (okkulte und klassische CNVs; MARINA) und 11 ETDRS-Buchstaben (klassische CNVs; ANCHOR) über 2 Jahre erzielt werden konnte (57, 69). Abbruchskriterien wurden für diese Therapie allerdings keine definiert. Kritikpunkte einer kontinuierlichen Therapie sind eine Beeinträchtigung der Lebensqualität, ein erhöhtes Risiko für Endophthalmitis (60) und möglicherweise geographische Atrophie (70); außerdem die ökonomische Belastung wegen der häufigen Injektionen. Eine lebenslange Dauertherapie scheint daher schwer realisierbar.

In der CATT-Studie wurden die Kosten genauer unter die Lupe genommen: Die geschätzten 2-Jahres-Arzneimittelkosten pro PatientIn schwankten zwischen 705 US-Dollar bei PatientInnen, die Bevacicumab im PRN-Schema erhielten; und 44.800 US-Dollar bei monatlichen Ranibizumab-Injektionen. Da die Behandlung von PatientInnen auf unbestimmte Zeit fortgesetzt wird, ist zu erwarten, dass das kumulierte finanzielle Ausmaß zunehmen wird.

Aufgrund der hohen Kosten und des hohen Aufwands in der Patientenführung bei monatlichen Injektionen folgten eine Reihe an prospektiver Studien, in denen untersucht wurde, ob die Visusergebnisse der Zulassungsstudien auch mit weniger als 12 jährlichen Injektionen von Ranibizumab erreicht werden können. Mit einem auf Morphologie basierenden PRN-Regime war es möglich, ähnlich gute Visusergebnisse wie bei den Zulassungsstudien zu erreichen. In einer Schweizer Studie wurden beispielsweise ähnlich gute Ergebnisse über 3 Jahre beobachtet: Benötigt wurden dafür 7 Injektionen im ersten Jahr und jeweils 5 Injektionen im zweiten und dritten Jahr (71). Phase-IV-

Versorgungsstudien zeigten allerdings, dass die Visusergebnisse in europäischen Ländern schlecht und der initiale Visusgewinn nach der Loading-Phase nach 12 Monaten zumeist komplett wieder aufgebraucht waren. Die Ursache dafür war vermutlich eine hochgradige Unterversorgung der Augen mit durchschnittlich 4,3 Injektionen im 1. Jahr. (72)

In einem Review von 15 randomisiert kontrollierten Studien mit etwa 7700 TeilnehmerInnen wurde festgestellt, dass monatliche Injektionen nach einem Jahr wahrscheinlich wirksamer sind als PRN-Therapien mit sieben oder acht Injektionen im ersten Jahr. Der Unterschied ist allerdings gering und nicht signifikant. PRN Schemata waren mit einem geringeren Risiko für Endophthalmitis assoziiert im Vergleich zu monatlichen Injektionen. Dabei soll allerdings auch darauf hingewiesen werden, dass im klinischen Alltag Unterbehandlungen wahrscheinlich häufiger sind. Verwendet wurden in den miteinbezogenen Studien des Reviews sowohl Bevacizumab, Ranibizumab als auch Aflibercept. Langzeitdaten wurden in dieser Untersuchung nicht evaluiert. (73)

Das Treat and Extend-Regime beinhaltet 4-wöchentliche Injektionen bis zum maximalen Effekt. Anschließend soll das Intervall bis zur nächsten Behandlung um 1-2 Wochen ausgedehnt werden mit einem empfohlenen Maximum von meist bis zu 12 Wochen. Eine IVOM erfolgt also bei jedem Besuch. Bei Aktivitätszeichen wird das Behandlungsintervall um ein definiertes Zeitintervall verkürzt, bei trockenem Befund verlängert. Mit Treat and Extend ist man also in der Lage, proaktiv zu behandeln und das Zeitintervall individuell an die behandelte Person und der jeweils aktuellen Krankheitsaktivität anzupassen, eine Unterbehandlung kann somit oft verhindert werden. Gerade bei der nAMD ist es gewünscht, einen rezidivierenden Aktivitätsanstieg der Erkrankung zu verhindern, da dieser prinzipiell immer wieder irreversible Schäden für das Makulagewebe bedeutet. (74)

In Studien konnte gezeigt werden, dass PatientInnen individuell immer wieder nach nahezu ähnlichen Zeitintervallen unter der Behandlung mit Anti-VEGF Injektionen ein Ödemrezidiv entwickeln. Mit Treat and Extend kann man für jeden Patienten und jede Patientin das individuelle Therapieintervall „heraustitrieren“. (74)

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurde von 1332 behandelten Augen das Visusoutcome von PRN oder Treat and Extend Behandlungen mit Ranibizumab untersucht. Im Vergleich zeigte sich eine größere Visusverbesserung in der Treat and Extend-Gruppe. Am stärksten war dieser Unterschied im Zeitraum von 16 bis 22 Monate nach Behandlungsbeginn: Während in der PRN Gruppe eine Visusverbesserung von

LogMAR -0,1 (5 BS) erfolgte, war die Visusänderung in der Treat and Extend Gruppe -0,19 (10 BS). Die Injektionsfrequenz war in der Treat and Extend Gruppe mit 6,8 jährlichen IVOMs höher als in der PRN Gruppe mit 5 jährlichen Injektionen, obwohl in dieser Gruppe durchschnittlich 10 Untersuchungen pro Jahr stattfanden. Dies kann teilweise auf das starre und standardisierte Injektionsschema im Treat and Extend-Regime zurückzuführen sein. Ein weiterer Grund kann eine bessere Compliance der PatientInnen angesichts einer geringeren Patientenbelastung in der Treat and Extend-Gruppe sein. (75)

4.3 Vergleich von Studien

Ars Ophthalmica DMP

Im Ars ophthalmica Disease Management Programm (DMP) werden die Antikörper Bevacizumab für etwa 2/3 aller Augen und Aflibercept für das restliche Drittel verwendet. Bei vergleichbarem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil wurde aufgrund ökonomischer Vorteile primär das kostengünstige Bevacizumab bevorzugt. Aufgrund der off-label Verwendung von Bevacizumab wird bei kritischen Erkrankungen (wie Myokardinfarkt oder zerebralem Insult) direkt mit Aflibercept begonnen. Erfolgt kein Ansprechen auf die Therapie von Bevacizumab wird ebenfalls auf Aflibercept umgestellt. Demnach ist es nachvollziehbar, dass bei Erstbehandelten 3 von 10 Personen mit Aflibercept versorgt werden, während Personen die bereits vor Studienbeginn behandelt wurden etwas häufiger Aflibercept erhielten: in dem Fall waren es 4 von 10 Personen.

Der Visus erreichte bei einem Ausgangswert von LogMAR $0,55 \pm 0,37$ (entspricht 57,5 BS) nach 2 Monaten die größte Verbesserung mit einem Gewinn von LogMAR $-0,08 \pm 0,23$ (entspricht +4 BS $\pm 11,5$) auf. Die Verbesserung der Sehkraft hielt im ersten Jahr an (logMAR $-0,02 \pm 0,27$; entspricht +1BS $\pm 13,5$), ab dem zweiten Jahr kam es verglichen mit dem Ausgangsvisus zu einer Verschlechterung von $0,04 \pm 0,34$ (-2 BS $\pm 8,5$), im dritten Jahr betrug die Differenz $0,03 \pm 0,33$ (-1,5BS $\pm 16,5$).

Interessant dabei ist, dass der durchschnittliche Visus nach dem dritten Jahr $0,44 \pm 0,33$ beträgt (63 BS), und trotz einem mittleren Verlust von $0,03 \pm 0,33$ (-1,5 BS) in dieser Subgruppe noch immer höher liegt als der mittlere Ausgangsvisus der vollständigen

Studienpopulation. Ein Hinweis dafür, dass PatientInnen mit einem höheren Startvisus tendenziell länger in Therapie bleiben, bzw. später abbrechen.

Die Erstbehandelten mit einer potentiellen Behandlungsdauer für ein bzw. zwei bzw. drei Jahre erhielten im ersten Jahr 4,4 Injektionen; in zweiten Jahr 2,6 und im dritten Jahr 1,8 IVOMs. Bei jenen Erstbehandelten welche potentiell für volle drei Jahre therapiert werden konnten (n=159) und für mindestens ein/zwei/drei Jahre in Behandlung waren war die Injektionsfrequenz im ersten Jahr 4,97 (n=108), im zweiten Jahr 4,10 (n=71) und im dritten Jahr 4,41 (n=39). Dies ergab eine Ausfallrate von 75% über 3 Jahre.

Bei den Ergebnissen zeigt sich zudem eine starke Abnahme der Netzhautdicke bereits nach dem ersten Behandlungs-Intervall: 2 Monate nach Therapiebeginn konnte eine Reduktion von $78\mu\text{m} \pm 101\mu\text{m}$ ($p < 0,001$) erreicht werden. Diese Abnahme konnte unter der regelmäßigen Behandlung relativ stabil gehalten werden können und zeigte im Verlauf kaum Schwankungen.

Ein direkter Vergleich mit anderen Studien ist aufgrund der speziellen Definition der Studienpopulation kaum möglich: Zu beachten ist, dass in die Berechnung (wie im Methodik-Teil beschrieben) nur Daten jener Augen miteinbezogen wurden, welche eine regelmäßige Therapie erhielten. Somit können jene Personen mit langen Therapie-Pausen (etwa aufgrund schlechter Compliance, Ausfall aufgrund einer Krankheiten, oder anderen Gründen) ausgeschlossen werden. Zu bedenken ist, dass somit auch Augen ausgeschlossen werden, die ein gutes Therapie-Ansprechen haben und keine häufigen Injektionen benötigen (bei trockener Netzhaut). Im Laufe der Behandlung wurde folglich die Studienpopulation auch immer kleiner, einerseits aufgrund von gutem Therapie-Ansprechen, andererseits auch aufgrund von schlechtem Therapie-Ansprechen.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Studien konnten die Werte für Visus und zentraler NHD im Ars ophthalmica DMP nur an den Terminen der Injektionen ausgewertet werden. Der Grund dafür ist, dass die eigentlichen Kontrollen im niedergelassenen Bereich stattfanden, und keine extramuralen Daten vorhanden waren. In den Daten für die statistische Analyse wurden der Ausgangswert und der letzte Wert des jeweiligen letzten Termins des dreiteiligen Injektionsintervalls herangezogen. Somit war die Wirkung der dritten IVOM zum Zeitpunkt der Messung noch nicht entfalten. Dies könnte dazu führen, dass die gemessenen Werte nicht dem maximalen Effekt der Behandlung entsprechen und einer der Gründe sein, dass die Ergebnisse schwächer als in anderen Studien ausgefallen

sind. Weitere Ursachen für unterschiedliche Ergebnisse im allgemeinen werden weiter unten in der Diskussion angeführt.

Grundsätzlich zeigen prospektive Studien wie die CATT-Studie oder MANTA Studie bessere Ein-Jahresergebnisse bezogen auf den Visus (6 bis 7 Buchstaben Gewinn bei CATT und 4 bis 5 Buchstaben bei MANTA) als unsere Real-Life Daten. Auch die große retrospektive Studien zeigen häufig nur mäßigen Visusanstieg nach einem Jahr Behandlung. (Tufail, AURA). Im Folgenden sehen Sie eine Auswahl der dazu publizierten Daten.

CATT

In der randomisierten CATT-Studie wurden verschiedene Antikörper und Therapieschemata über 2 Jahre lang untersucht. Die IVOMs erfolgten mit den Antikörpern Ranibizumab oder Bevacizumab, die Injektionen erfolgten bei Bedarf oder monatlich. Nach zwei Jahren konnte im Vergleich der Wirkstoffe ein sehr ähnliches Ergebnis erreicht werden (Differenz Bevacizumab - Ranibizumab: -1,4 BS; 95% Konfidenzintervall (KI)= -3,7 bis 0,8; $p=0,21$). Der mittlere Visusgewinn war bei monatlicher Behandlung etwas größer als bei der PRN-Therapie (Differenz -2,4 BS; 95% KI = -4,8 bis -0,1; $p< 0,05$), wobei der Unterschied nicht sehr hoch, aber statistisch signifikant war. Der Visusgewinn lag zwischen 5 BS (± 18 BS) (in der Bevacizumab/PRN-Gruppe) und 8,8 BS (± 16 BS) (in der Ranibizumab/monatlich-Gruppe). Der Ausgangsvisus lag je nach Gruppe zwischen durchschnittlich 66 und 69 BS und war somit im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch.

In der CATT-Studie wurde zudem beobachtet, dass der Wechsel einer kontinuierlichen Therapie auf ein PRN-Schema den nahezu identischen Visusverlauf hatte wie ein direkt begonnenes individualisiertes Behandlungsschema.

Beide Wirkstoffe reduzierten die Flüssigkeit in oder unter der Netzhaut erheblich und bereits nach dem ersten Therapieintervall. Nach zwei Jahren war dieser Effekt am stärksten in der Gruppe mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen mit einer Abnahme von durchschnittlich $91\mu\text{m}$ ($\pm 152\mu\text{m}$), am schwächsten war der Effekt in der Ranibizumab-PRN Gruppe mit einer durchschnittlichen Reduktion von $78\mu\text{m}$ (± 131) nach zwei Jahren.

Um diese Ergebnisse zu erzielen lag die durchschnittliche Injektionsfrequenz bei den monatlich Behandelten bei etwa 11,5 pro Jahr. Bei den bedarfsweise Behandelten erhielt die Ranibizumab-Gruppe im ersten Jahr 6,9 und 5,7 IVOMs im zweiten Jahr; die Bevacizumab-Gruppe 7,7 im ersten und 6,4 IVOMs im zweiten Jahr. (76, 77)

MANTA

Von der österreichischen MANTA Forschungsgruppe wurden in einer prospektiven randomisierten doppel-blind Studie der Visusverlauf von Bevacizumab und Ranibizumab verglichen. Nach der Initialphase von 3 Injektionen erhielten PatientInnen eine Wiederbehandlung im Falle eines Visus-Verlusts von 5 BS; oder bei Krankheitsaktivität in der OCT oder in der FA.

In beiden Gruppen war in den ersten drei bis vier Monaten ein starker Anstieg zu verzeichnen. Danach konnte die Sehschärfe über das erste Jahr aufrechterhalten werden. Der Ausgangsvisus war in der Bevacizumab-Kohorte 57 ± 13 BS (LogMAR 0,55); in der Ranibizumab-Kohorte $56,4 \pm 13,5$ BS (LogMAR 0,57). Nach einem Jahr konnte eine Verbesserung des Visus um 4,9 Buchstaben (LogMAR -0,1) in der Bevacizumab-Gruppe und 4,1 Buchstaben (LogMAR -0,08) in der Ranibizumab-Gruppe erreicht werden. Diese Erhöhung der Sehkraft wurde in diesem ersten Behandlungsjahr mit 6,1 Injektionen für Bevacizumab und 5,8 für Ranibizumab erreicht.

Die Werte für die zentrale Netzhautdicke sanken in der Bevacizumab-Gruppe von 375 ± 8 μ m auf 288 ± 8 μ m (-86,3 μ m) und in der Ranibizumab-Gruppe von 365 ± 8 μ m auf $275,14 \pm 7$ μ m (-89,9 μ m). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen waren nicht signifikant ($p = 0,81$). (78)

GEFAL

In der GEFAL-Studie wurde die Effektivität von Ranibizumab und Bevacizumab in einer prospektiven, doppelblinden Studie evaluiert. Es wurde nach einem PRN-Schema behandelt, wobei das betroffene Auge jedes Monat neu evaluiert wurde und bei Krankheitsaktivität eine IVOM verabreicht wurde. Nach drei und zwölf Monaten wurde für Bevacizumab eine Visusverbesserung von 5,3 ($\pm 10,6$) bzw. 5,4 ($\pm 14,4$) Buchstaben erreicht, für Ranibizumab lag der Visusgewinn nach diesen Zeitspannen bei 4,1 ($\pm 11,9$)

bzw. 3,6 ($\pm 14,2$) Buchstaben. Somit zeigten beide Wirkstoffe nach einem Jahr eine ähnliche Effektivität, auch hier wurde deren Gleichwertigkeit also gezeigt.

Die durchschnittliche Injektionsfrequenz pro Jahr war 6,8 ($\pm 2,7$, $p=0,39$) für Bevacizumab und 6,5 ($\pm 2,4$, $p=0,39$) für Ranibizumab. Dabei benötigten etwa 13% der PatientInnen nach den 3 initialen Injektionen keine weiteren IVOMs, während auf der anderen Seite ein kleiner Prozentsatz (4,2% der Bevacizumab-Gruppe; 1,6% der Ranibizumab-Gruppe) jedes Monat eine Injektion benötigte. Beide Wirkstoffe verminderten die zentrale Netzhautdicke mit einer durchschnittlichen Reduktion von 95 μm für Bevacizumab und 107 μm für Ranibizumab. (79)

Tufail

In einer Studie von Tufail et al. konnte mithilfe einer Datenbank eine große Menge an Daten der Behandlung mit Ranibizumab in der PRN-Anwendung aus dem Real-Live-Setting ausgewertet werden. Eingeschlossen waren mehr als 10 000 PatientInnen, deren mittleres Alter 79 Jahre war. Zu Behandlungsbeginn betrug der Visus 55 Buchstaben (logMAR 0,62), nach einem Jahr 57 (Änderung von +2 verglichen mit Behandlungsbeginn), nach 2 Jahren 56 (+1), nach 3 Jahren 53 Buchstaben (-2).

Die Behandlungsfrequenz betrug 5,7 (Median: 6) IVOMs im ersten Jahr, 3,7 IVOMs im zweiten (Median 4); und 3,7 Injektionen im dritten Jahr (Median 4). Die Anzahl an ambulanten Kontrollen war 9,2 im ersten Jahr 8,2, im zweiten und 8,2 im dritten Jahr.

Der Visus nach 12 Monaten war positive assoziiert mit einer hohen Ausgangs-Sehkraft und negative assoziiert mit dem Alter. Die Änderung des Visus war negativ assoziiert mit dem Anfangsvisus. (80)

AURA

Die Behandlung der nAMD in der klinischen Praxis wurde auch von der AURA-Studiengruppe in verschiedenen Ländern mit insgesamt über 2000 PatientInnen mit dem mittleren Alter von 77 Jahren untersucht. Da zum Zeitpunkt der Studie noch andere Empfehlungen herrschten war für die Entscheidung der Wiederbehandlung allerdings nicht der OCT-Befund ausschlaggebend, sondern ein Visusverlust von 5 Buchstaben.

Nach dem ersten Jahr wurde eine mittlere Veränderung der Sehschärfe von +2,4 Buchstaben und nach 2 Jahren von +0,6 beobachtet. Eine durchschnittliche Verbesserung des Visus wurde bis etwa Tag 120 beobachtet, danach trat eine zunehmende Visusreduktion auf.

PatientInnen erhielten durchschnittlich 5 Injektionen im ersten Jahr und 2,2 im zweiten Jahr. Die mittlere Anzahl an Kontrollen war im zweiten Jahr mit 4,9 deutlich niedriger als im ersten mit 8,6 Kontrollbesuchen. (81)

FRB

Von der FRB-Studiengruppe wurden Daten über 5 Jahre lang aus der klinischen Routine erhoben und analysiert. Es wurden über 1200 Augen mit verschiedenen Therapie-Schemata behandelt, das mittlere Alter bei der ersten Visite betrug 79 Jahre. Der mittlere Ausgangsvisus von 55,1 Buchstaben (± 19 BS) konnte deutlich verbessert werden mit dem Höchstwert von 61,4 BS (Standardabweichung in Studie nicht angegeben), also einem Gewinn von 6,3BS nach 6 Monaten. Der mittlere Visus konnte für 5 Jahre über dem durchschnittlichen Ausgangswert gehalten werden, nach 7 Jahren war er allerdings schlechter als zu Behandlungsbeginn: Bei PatientInnen, die über 3 Jahre lang beobachtet wurden, konnte nach dieser Zeitspanne ein Visusgewinn von durchschnittlich 2,2 BS erreicht werden (von $58,2 \pm 17$ BS auf $60,4 \pm 21$ BS). Nach 5 Jahren war die Visusänderung +0,7 BS im Vergleich zum Ausgangswert. Nach 7 Jahren Behandlung war der Visus um 2,7 BS geringer als zu Behandlungsbeginn.

In den ersten 12 Monaten war der Mittelwert (inklusive Angabe des Median) an Injektionen 6,1 (6) bei durchschnittlich 8,7 (9) Kontrollen. Die Mittelwerte (und Mediane) an Injektionen im zweiten bis fünften Jahr waren 4,9 (5), 4,9 (5), 5,4 (6), und 4,9 (5). Im sechsten und siebten Jahr blieb die Frequenz annähernd gleich mit 5,1 (5) und 4,7 (5) Injektionen pro Jahr. Die Anzahl an jährlichen Kontrollen blieb für das zweite bis siebte Jahr relativ stabil zwischen 7 und 9.

Für 53% der Augen wurde die Therapie innerhalb der ersten 5 Jahre abgebrochen. Trotz anfänglicher Visusgewinne hatte sich die mittlere Sehschärfe dieser Augen zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs auf den Ausgangswert oder darunter verschlechtert. (82)

Anteile mit relativ hohem bzw. relativ niedrigem Visus

Der Anteil an Augen mit einem relativ gutem Visus (definiert als ≥ 70 BS) liegt im Ars ophthalmica DMP zu Beginn bei 35% und konnte nach einem, 2 und 3 Jahren auf 44% gesteigert werden. Es ist allerdings wichtig, die Resultate mit den Basiswerten der jeweiligen Untergruppe zu vergleichen: So hatten jene Augen welche 2 Jahre lang behandelt wurden zu Behandlungsbeginn in 42% (nach 2 Jahren: 44%) eine Sehkraft von mindestens 70 Buchstaben, bei jenen Augen welche 3 volle Jahre im DMP waren, waren es zu Beginn 46% (nach 3 Jahren 44%). Es zeigt sich die Tendenz, dass bei einem höheren Ausgangswert auch langfristig bessere Ergebnisse erzielt werden können.

In der Untersuchung der FRB-Studiengruppe konnte der Anteil mit mindestens 70 Buchstaben von 23% zu Beginn nach 3 Jahren auf 37% gesteigert werden, nach 7 Jahren lag der Wert bei 40%. Auch hier wurde gezeigt, dass es wichtig ist, den Anteil nicht nur mit dem allgemeinen Baseline-Wert zu vergleichen, sondern immer mit den Augen der jeweiligen Gruppe: Bei jenen Augen, die nach 3 Jahre noch an der Studie teilnahmen lag der Baseline-Wert bei 27% (nach 3 Jahren bei 37%), bei jenen Augen, die nach 7 Jahren noch in Behandlung waren lag der Baseline-Wert bei 32% (nach 7 Jahren bei 40%). (82)

In der Studie von Tufail et al. lag der Anteil bei Beginn bei 16% und konnte nach einem Jahr auf 30% erhöht werden und in den folgenden drei Jahren stabil bei 30% gehalten werden. (80) In der CATT-Studie war der Anteil in der PRN-Gruppe bei Beginn bei 37% und konnte in den beiden darauffolgenden Jahren auf knapp über 60% gesteigert werden. (77) Der Prozentsatz zu Behandlungsbeginn von ausschließlich diesen Augen wurde in diesen beiden Studien nicht evaluiert. In diesen Studien erhielten alle Augen die Therapie zum ersten Mal, im Vergleich dazu wurden in der AO-Studienpopulation auch vorbehandelte Augen in die Auswertung inkludiert. Alle genannten Untersuchungen konnten im Verlauf eine Erhöhung des Anteil mit guter Sehstärke erreichen.

Der Anteil an Augen mit relativ schlechter Sehkraft (definiert als ≤ 35 Buchstaben) lag in der AO Studienpopulation zu Studienbeginn bei 24%, nach dem ersten Jahr bei 23%(Baseline: 20%), nach 2 Jahren bei 26% (Baseline: 15%) und nach 3 Jahren bei 16% (Baseline: 11%).

Bei der FRB-Studiengruppe war dieser Anteil bei Behandlungsbeginn 17% und nach 3 Jahren, 18%, wobei in dieser Subgruppe der Wert zu Therapiebeginn bei 12% lag. (82)

In der Studie von Tufail et al. war der Prozentsatz von Augen mit relativ schlechtem Visus zu Beginn bei 20% und blieb in den folgenden beiden Jahren relativ stabil, erreichte aber nach 3 Jahren fast 30%. (80) In der CATT Studie lag der Anteil bei Behandlungsbeginn bei 5% nach einem Jahr bei 6% und nach 2 Jahren bei 7%. (77) In den genannten Studien konnte der Prozentsatz mit niedrigem Visus relativ stabil gehalten werden, auch hier wäre es wichtig, den Wert mit der jeweiligen Untergruppe zu vergleichen, dieser wurde neben der AO-Studie nur in der FRB-Studie evaluiert.

4.4. Einflüsse auf Visusoutcome

Trotz vergleichbarer Injektionsrate und ähnlichem Therapieschema waren in den angeführten Studien Schwankungen der Visusentwicklung zu beobachten. Gründe für diese Unterschiede können vielfältig sein:

In den Studien von Tufail und der FRB-Gruppe konnten dargestellt werden, dass Augen mit einer initial schlechteren Sehkraft von einer vergleichsweise großen Visusverbesserung profitierten. Bei Augen mit einem hohen Anfangsvisus war der Nettogewinn niedriger oder negativ, trotzdem erreichten diese Augen langfristig ein besseres Sehniveau. Diese sogenannte Ceiling- und Floor-Effekte lassen sich so erklären: Augen mit einem initial schlechten Visus können nicht viel schlechter werden; und Augen, die bereits initial eine hohe Sehkraft haben können nicht um vieles besser werden. Langfristig ist das Ergebnis jedenfalls besser, wenn die Therapie möglichst bald und bei einem noch guten Visus begonnen wird. Ein hoher Visus bei Behandlungsbeginn kann auch als Erfolg der Erstdiagnostik gesehen werden, bei der Erkennung der Erkrankung und Zuweisung rasch erfolgt sind. Man sollte diese Tatsachen bei Beurteilung der relativ schlechteren Visusveränderung im Verlauf daher im Hinterkopf behalten. (80, 82)

Eine Ausnahme von diesem Phänomen sind Augen mit einem Ausgangsvisus von weniger als 37 BS, diese weisen nur geringe Zuwächse auf. Eine Vermutung dahinter ist, dass in diesen Fällen bereits zu große irreversible Schäden entstanden sind. (79)

Weiters wurde beschrieben, dass Augen mit einem besseren Ausgangsvisus tendenziell bessere längerfristige Ergebnisse erzielen konnten. Diese Personen setzten die Behandlung

mit größerer Wahrscheinlichkeit fort und waren vergleichsweise oft länger in Behandlung. (82)

Wenn bei PatientInnen auch das zweite Auge an nAMD erkrankt, ist die Sehkraft des zweiten erkrankten Auges zu Behandlungsbeginn durchschnittlich höher als beim ersten erkrankten Auge. Im Verlauf kann der Visus länger auf einem hohen Niveau gehalten werden, interessanterweise auch wenn der Start-Visus vergleichbar mit dem des ersten erkrankten Auge ist. Es wird davon ausgegangen, dass es eine niedrigere Schwelle für die Behandlung des zweiten Auges durch ÄrztInnen und PatientInnen gibt: PatientInnen können die Symptome regelmäßiger überwachen und sich aufgrund der laufenden Behandlung des ersten Auges möglicherweise einer genaueren Nachsorge unterziehen. Die Krankheit kann eventuell schon diagnostiziert werden bevor visuelle Symptome der neovaskulären AMD auftreten. (83)

Ein weiterer Faktor für das Visusoutcome ist das Alter: es wurde beschrieben, dass höheres Alter bei Erstvorstellung unabhängig von anderen Faktoren mit schlechteren Visusergebnissen nach einer Anti-VEGF-Behandlung korreliert. (83) Bei steigendem Alter wurde zudem die Anzahl an Injektionen geringer. Die wichtigsten Gründe dafür sind wahrscheinlich ein suboptimales Ansprechen auf die Behandlung bei älteren Menschen, körperliche Schwierigkeiten bei häufigen und regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen und potenzielle Enttäuschung der PatientInnen über die Behandlungsergebnisse. (65) Ein weiterer häufiger Grund warum Therapie oder Kontrolltermine nicht wahrgenommen wurden, waren Komorbiditäten. Auch diese nehmen mit dem Alter tendenziell zu. (84)

Der wohl wichtigste beeinflussbare Faktor für ein gutes Visusergebnis ist die Injektionsfrequenz, die deutlich mit einem verbessertem Visusoutcome korreliert. (85) Studien konnten zeigen, dass eine Frequenz von mindestens 7 jährlichen Injektionen öfter zu einer deutlichen Sehverbesserung führt, als bei 5 oder weniger jährlichen Injektionen. (86) Ein großes Problem dabei ist, dass im klinischen Alltag oft keine ausreichende Injektionsfrequenz erreicht wird:

In der deutschen prospektiven WAVE-Studie wurden die Daten von 3500 PatientInnen über ein Jahr lang erhoben. Sie wurden dabei mit Ranibizumab im PRN-Schema therapiert. Die durchschnittliche Injektionsrate lag bei lediglich 4,34 IVOMs pro Jahr. Dabei erhielten nur etwa ein Drittel der Studienpopulation auch nach der Loading-Phase weitere IVOMs. Der Visus erreichte nach der ersten Verlaufskontrolle nach 4 Monaten einen Höchstwert

mit einer Änderung von LogMAR -0,09 (+4,5 BS); nach 12 Monaten konnte dieser Gewinn allerdings nicht erhalten werden bei einer Verschlechterung des LogMAR von 0,02 (verglichen zum Baseline-LogMAR 0,72). Die zentrale Netzhautdicke konnte in diesen 12 Monaten um 79 µm verringert werden (Ausgangswert 349µm). (65)

In einer Studie aus den USA wurden retrospektiv Daten von über 280 000 neudiagnostizierten PatientInnen untersucht. Die durchschnittliche Injektionsrate lag im ersten Jahr bei 4,3 pro behandeltem Auge. Es wurde gezeigt, dass mehr als die Hälfte (54%) der PatientInnen die Behandlung im ersten Jahr abbrechen, und dass 62% die Behandlung innerhalb der ersten 18 Monate abbrechen. (72)

Im Ars ophthalmica DMP ergaben sich ähnliche Injektionsfrequenzen bei behandlungsnaiven Augen (4,44 IVOMs im ersten Jahr). Die Wahrscheinlichkeit ist groß, dass sich bei der vergleichbaren Injektionsfrequenz auch im Ars ophthalmica DMP ähnlich schlechte Visusänderungen ergeben hätten, wenn man auch diese Augen bei der Berechnung miteinbezogen hätte.

In der französischen Studie war die Verlustrate des Follow-Up-betrag fünf Jahre nach der Erstbehandlung etwa 57%. Die Ursachen für den Therapieabbruch wurden mithilfe von Fragebögen evaluiert, dieser wurde von etwa der Hälfte der betroffenen PatientInnen absolviert. Die Hauptgründe für die Beendigung waren die große Entfernung von zu Hause zum Krankenhaus (52%), die subjektive Unzufriedenheit mit den Vorteilen intravitrealer Injektionen (35%) und die übermäßige Belastung durch periodische Eingriffe Follow-up-Besuche (24%). (87)

Drei Faktoren waren statistisch signifikant mit dem Absetzen der Nachsorge verbunden: hohes Alter zu Studienbeginn (82,2 vs. 76,5 Jahre, $P < 0,001$), schlechte bestkorrigierte Sehschärfe zu Studienbeginn (42,5 vs. 51,0 Buchstaben, $P = 0,020$), und große Entfernung von zu Hause zum Krankenhaus (132 vs. 17,1 km, $P < 0,001$). (87)

Ein Lösungsansatz könnten Erinnerungs-Nachrichten via SMS vor den Terminen sein. Bei ambulanten Krankenhausbesuchen im Rahmen nicht ophthalmologischer Krankheitsbilder konnten Ausfälle reduziert werden (12% bis 16% nach SMS versus 19% bis 39% ohne SMS). (88)

4.5. Stärken und Limitationen

Eine Stärke dieser Studie ist, dass eine breite Patientenpopulation eingeschlossen wurde, welche die alltäglichen AMD PatientInnen abbildet; auch Daten von Personen mit zusätzlichen Augenerkrankungen oder Komorbiditäten und mit verschiedenen Ausgangssituationen (sehr guter/sehr schlechter Baseline-Visus; nicht nur Erstbehandelte) wurden miteinbezogen. Die Verwendung von Real-Life-Daten ermöglicht eine bessere Repräsentation von PatientInnen aus dem klinischen Alltag. Somit konnte eine gute Baseline-Charakterisierung erfolgen.

Limitationen dieser Studie sind das retrospektive Studiendesign; bei einer fehlenden Kontrollgruppen ist ein Erkenntnisgewinn sehr schwierig. Weiters sind bestätigte Risikofaktoren wie etwa das Rauchverhalten von PatientInnen nicht bekannt. In dieser Studie sind zudem nur die Behandlungstermine bekannt- die Anzahl an Kontrollterminen, welche im niedergelassenen Bereich stattfinden wurden nicht erhoben. Somit kann kein Rückschluss erfolgen wie konsequent PatientInnen Kontrolltermine wahrgenommen haben und wie hoch die Compliance von PatientInnen war. Auch eine Überlebens-Bias kann nicht ausgeschlossen werden.

Mit zunehmendem Follow-up war die Anzahl an evaluierbaren Augen niedrig (nach 36 Monaten: n=55).

Eine Einschränkung dieser Arbeit ist weiters, dass nur eine sehr spezifische Gruppe an PatientInnen evaluiert wurde: nur jene, die wie im Methodik-Teil beschrieben in den definierten Zeitintervallen Injektionen erhielten und somit relativ regelmäßig in Behandlung waren. Dadurch können Ausreißer ausgeschlossen werden, wie etwa PatientInnen, die ausschließlich die initiale Aufsättigungsphase ohne weitere Injektionen erhielten oder PatientInnen, die nur zwei Therapie-Intervalle mit großem Abstand dazwischen abgeschlossen haben. Wenn dieser zeitliche Abstand lange andauert ist davon auszugehen, dass sich Visus und zentrale Netzhautdicke in dieser „therapielosen“ Zeit stark verschlechtert und somit das Ergebnis verzerrt. Um die Therapieadhärenz besser abschätzen zu können haben wir die zusätzlich alle erstbehandelten Augen unserer Population analysiert und dabei eine Dropout-Rate von 75% über 3 Jahre festgestellt.

4.6. Fazit

Bei Betrachtung der Injektionsfrequenz der erstbehandelten Subgruppe von 4,4 im ersten Jahr wird ersichtlich, dass beim Großteil eine unzureichende Versorgung herrscht. In dieser Studie wurden nur die Therapiefrequenz erhoben, die Frequenz an Kontrollterminen ist unbekannt, was keinen direkten Rückschluss auf die Compliance ermöglicht. In Anbetracht von bekannten Studien ist allerdings stark zu vermuten, dass auch in dieser Studienpopulation viele Kontrolltermine nicht wahrgenommen wurden. Dabei sollte der Vorteil im Ars ophthalmica DMP daran liegen die Belastung der PatientInnen zu reduzieren und die Adhärenz zu steigern.

Um die genauen Gründe für schlechte Therapieadhärenz herauszufinden sind noch weitere Studien notwendig; interessant wären beispielsweise Evaluierungen der Abbruchgründe mittels Fragebögen oder Kohortenstudien bei denen eine Gruppe regelmäßige Erinnerungsnachrichten erhält.

Literaturverzeichnis

1. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2005;123(11):1570-4.
2. Grehn F. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
3. Lotery A, Trump D. Progress in defining the molecular biology of age related macular degeneration. *Human genetics*. 2007;122(3-4):219-36.
4. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2019.
5. Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Molecular aspects of medicine*. 2012;33(4):295-317.
6. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1767-79.
7. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ, Lee KE, Danforth LG, et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2001;119(9):1354-9.
8. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Survey of ophthalmology*. 1995;39(5):367-74.
9. Curcio CA. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(4):Amd160-amd81.
10. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 2001;20(6):705-32.
11. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(3):369-90.

12. von Strachwitz CN. [Atrophic age-related macular degeneration]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2013;110(6):555-65; quiz 66-7.
13. Gonzalez A, Khurshid G. Treatment of retinal pigment epithelial detachment secondary to exudative age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology case reports*. 2018;9:18-22.
14. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2606-17.
15. Liew G, Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Wang JJ. Validating the AREDS Simplified Severity Scale of Age-Related Macular Degeneration with 5- and 10-Year Incident Data in a Population-Based Sample. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1874-8.
16. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(11):844-51.
17. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Munoz B, Friedman DS, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2004;122(4):477-85.
18. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2014;2(2):e106-16.
19. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *European journal of epidemiology*. 2003;18(9):845-54.
20. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological reports : PR*. 2006;58(3):353-63.
21. Desmettre TJ. Epigenetics in Age-related Macular Degeneration (AMD). *Journal francais d'ophtalmologie*. 2018;41(9):e407-e15.
22. Herrmann P, Holz FG, Charbel Issa P. [Etiology and pathogenesis of age-related macular degeneration]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2013;110(4):377-87; quiz 88-9.
23. Ratnayaka JA, Serpell LC, Lotery AJ. Dementia of the eye: the role of amyloid beta in retinal degeneration. *Eye (London, England)*. 2015;29(8):1013-26.
24. Blasiak J. Senescence in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2020.
25. Golestaneh N, Chu Y, Xiao YY, Stoleru GL, Theos AC. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration. *Cell death & disease*. 2017;8(1):e2537.

26. Grunwald JE, Metelitsina TI, Dupont JC, Ying GS, Maguire MG. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(3):1033-8.
27. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:1313-30.
28. Algere PV, Kvanta A, Seregard S. Drusen maculopathy: a risk factor for visual deterioration. *Acta ophthalmologica*. 2016;94(5):427-33.
29. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 2001;20(2):227-53.
30. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (London, England)*. 2005;19(9):935-44.
31. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *Jama*. 1996;276(14):1147-51.
32. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PT, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1157-63.
33. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology*. 2003;110(10):1960-7.
34. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nature genetics*. 2016;48(2):134-43.
35. Cipriani V, Leung HT, Plagnol V, Bunce C, Khan JC, Shahid H, et al. Genome-wide association study of age-related macular degeneration identifies associated variants in the TNXB-FKBPL-NOTCH4 region of chromosome 6p21.3. *Human molecular genetics*. 2012;21(18):4138-50.
36. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nature genetics*. 2006;38(4):458-62.
37. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology*. 2010;10:31.
38. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10153):1147-59.

39. Cheung CM, Wong TY. Is age-related macular degeneration a manifestation of systemic disease? New prospects for early intervention and treatment. *Journal of internal medicine*. 2014;276(2):140-53.
40. 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;309(19):2005-15.
41. Hochstetler BS, Scott IU, Kunselman AR, Thompson K, Zerfoss E. Adherence to recommendations of the age-related eye disease study in patients with age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(8):1166-70.
42. Cunningham J. Recognizing age-related macular degeneration in primary care. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2017;30(3):18-22.
43. 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). *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(9):1144-67.
44. Dahlmann C. *Crashkurs Augenheilkunde*. 1st ed. München: Elsevier GmbH; 2009. 115-6 p.
45. Usman M, Iqbal K, Ali MH, Nafees K. Features and Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Cureus*. 2019;11(12):e6485.
46. de Jong JH, Braaf B, Amarakoon S, Grafe M, Yzer S, Vermeer KA, et al. Treatment Effects in Retinal Angiomatic Proliferation Imaged with OCT Angiography. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2019;241(3):143-53.
47. Chen TC, Cense B, Pierce MC, Nassif N, Park BH, Yun SH, et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2005;123(12):1715-20.
48. Schmidt-Erfurth U, Klmscha S, Waldstein SM, Bogunovic H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*. 2017;31(1):26-44.
49. Ly A, Nivison-Smith L, Zangerl B, Assaad N, Kalloniatis M. Self-reported optometric practise patterns in age-related macular degeneration. *Clinical & experimental optometry*. 2017;100(6):718-28.
50. Faes L, Bodmer NS, Bachmann LM, Thiel MA, Schmid MK. Diagnostic accuracy of the Amsler grid and the preferential hyperacuity perimetry in the screening of patients with age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Eye (London, England)*. 2014;28(7):788-96.

51. Marshall LL, Roach JM. Prevention and treatment of age-related macular degeneration: an update for pharmacists. *The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists*. 2013;28(11):723-37.
52. 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 research international*. 2013;2013:830837.
53. Qian T, Li X, Zhao M, Xu X. Polypoidal choroidal vasculopathy treatment options: A meta-analysis. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(1).
54. Zhou B, Wang B. Pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. *Experimental eye research*. 2006;83(3):615-9.
55. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC ophthalmology*. 2018;18(1):130.
56. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(8):Cd005139.
57. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2006;355(14):1419-31.
58. Bro T, Derebecka M, Jorstad OK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2020;258(3):503-11.
59. Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(8):1032-5.
60. Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, Ehlers JP, Schoenberger SD, Yeh S, et al. Safety and Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(1):55-63.
61. Dalvin LA, Starr MR, AbouChehade JE, Damento GM, Garcia M, Shah SM, et al. Association of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy With Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Death in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration. *JAMA ophthalmology*. 2019;137(5):483-90.

62. Jaki Mekjavic P, Zaletel Benda P. Outcome of 5-Year Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Intravitreal Anti-VEGF Using "Treat and Extend" Regimen. *Frontiers in medicine*. 2018;5:125.
63. van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB, van der Wilt GJ, Klevering BJ, Rovers MM, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration-A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PloS one*. 2018;13(5):e0197670.
64. 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. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2014;252(4):647-55.
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 ophthalmologica*. 2013;91(6):540-6.
66. Larsen PP, Thiele S, Krohne TU, Ziemssen F, Krummenauer F, Holz FG, et al. Visual impairment and blindness in institutionalized elderly in Germany. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2019;257(2):363-70.
67. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2009;107:311-24.
68. Droege KM, Muether PS, Hermann MM, Caramoy A, Viebahn U, Kirchhof B, et al. Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2013;251(5):1281-4.
69. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.e5.
70. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying GS, Maguire MG, Toth CA, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2014;121(1):150-61.
71. Lala C, Framme C, Wolf-Schnurrbusch UE, Wolf S. Three-year results of visual outcome with disease activity-guided ranibizumab algorithm for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(6):526-30.

72. Curtis LH, Hammill BG, Qualls LG, DiMartino LD, Wang F, Schulman KA, et al. Treatment patterns for neovascular age-related macular degeneration: analysis of 284 380 medicare beneficiaries. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(6):1116-24.e1.
73. Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;5(5):Cd012208.
74. Hufendiek K, Pielen A, Framme C. [Strategies of Intravitreal Injections with Anti-VEGF: "Pro re Nata versus Treat and Extend"]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(8):930-9.
75. Augsburger M, Sarra GM, Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2019;257(9):1889-95.
76. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2011;364(20):1897-908.
77. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
78. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(3):266-71.
79. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
80. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1092-101.
81. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *The British journal of ophthalmology*. 2015;99(2):220-6.
82. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, et al. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1837-45.

83. Lee AY, Lee CS, Butt T, Xing W, Johnston RL, Chakravarthy U, et al. UK AMD EMR USERS GROUP REPORT V: benefits of initiating ranibizumab therapy for neovascular AMD in eyes with vision better than 6/12. *The British journal of ophthalmology*. 2015;99(8):1045-50.
84. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, et al. COMPLIANCE AND ADHERENCE OF PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA TO INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY IN DAILY PRACTICE. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018;38(12):2293-300.
85. Wecker T, Grundel B, Reichl S, Stech M, Lange C, Agostini H, et al. Anti-VEGF injection frequency correlates with visual acuity outcomes in pro re nata neovascular AMD treatment. *Scientific reports*. 2019;9(1):3301.
86. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, et al. [Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2015;112(3):246-54.
87. Boulanger-Scemama E, Querques G, About F, Puche N, Srouf M, Mane V, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: A five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2015;38(7):620-7.
88. Downer SR, Meara JG, Da Costa AC. Use of SMS text messaging to improve outpatient attendance. *The Medical journal of Australia*. 2005;183(7):366-8.