

**Diplomarbeit**

**Pharmakotherapie der altersbedingten  
Makuladegeneration**

eingereicht von

**Philipp Hofmeister**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler**

**Ao. Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe**

Graz, am 14.09.2021

*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.*

*Graz, am 14.09.2021*

*Philipp Hofmeister eh.*

## Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Univ.-Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für die verlässliche Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken. Darüber hinaus gilt mein Dank auch Frau Ao. Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe für die Begutachtung meiner Arbeit als Zweitbetreuerin.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, für die stets bedingungslos entgegengebrachte Liebe und Unterstützung. Danke dass ihr mir den schönen Lebensabschnitt der Studienzzeit ermöglicht habt.

Meiner Mutter Birgit, der ich nicht mehr persönlich danken kann, die mir mit ihrer Liebe und Leidenschaft den nötigen Willen für das Fortschreiten meines Weges spendete.

Meinem Vater Wolfgang, der mir immer verlässlich als starke, kraftspendende Eiche zur Seite stand und ohne den ich diesen Weg nie beschreiten hätte können.

Abschließend möchte ich mich bei all meinen Freunden bedanken, die mir trotz der fordernden Studienzzeit auch schlaflose Nächte aus willkommenen anderen Gründen bereiteten.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Glossar und Abkürzungen .....	v
Abbildungsverzeichnis .....	vi
Tabellenverzeichnis .....	vii
Zusammenfassung .....	viii
Abstract.....	x
1 Einleitung .....	1
1.1 Anatomie und Physiologie des Auges .....	2
1.1.1 Bulbus oculi.....	2
1.1.2 Vorderer Augenabschnitt.....	3
1.1.3 Hinterer Augenabschnitt.....	5
1.2 Definition der altersbedingten Makuladegeneration .....	9
1.3 Epidemiologie.....	9
1.3.1 Prävalenz .....	10
1.3.2 Inzidenz .....	11
1.3.3 Verlauf und Prognose des zweiten Auges .....	11
1.3.4 Risikofaktoren .....	11
1.3.5 Protektive Faktoren, Antioxidantien .....	14
1.3.6 Zukunftsprojektionen .....	15
1.4 Pathophysiologie exsudativer Makuladegeneration .....	16
1.5 Klinische Manifestationen.....	16
1.5.1 Frühe altersbedingte Makuladegeneration.....	16
1.5.2 Nicht-exsudative Makuladegeneration, geografische Atrophie .....	17
1.5.3 Exsudative Makuladegeneration, choroidale Neovaskularisation.....	18

1.6	Diagnostik.....	18
1.6.1	Funduskopie .....	19
1.6.2	Fluoreszenzangiographie .....	19
1.6.3	Optische Kohärenztomographie .....	20
1.7	Prophylaxe und Therapie.....	20
1.8	Verlauf und Prognose .....	21
2	Material und Methoden .....	22
3	Ergebnisse – Resultate.....	23
3.1	Anti-VEGF-Therapie der exsudativen AMD .....	23
3.1.1	Pharmakologische Basis.....	24
3.1.2	Wirkstoffe.....	25
3.1.3	Therapieschemata und Leitlinien.....	32
3.2	Zukünftige Behandlungsoptionen – ein Ausblick .....	36
3.2.1	Gentherapie.....	36
3.2.2	Depotsysteme .....	39
4	Diskussion .....	41
5	Literaturverzeichnis .....	45

## Glossar und Abkürzungen

AAV	adenoassoziierte Viren
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ARMS2	age-related-maculopathy-susceptibility-2-Gen
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
CFH	Komplementfaktor-H-Gen
CNV	Choroidale Neovaskularisationen
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
FAG	Fluoreszenzangiographie
HIF-1	hypoxia-inducible-factor-1
IOD	intraokulärer Druck
IVOM	intravitreale operative Medikamentengabe
MP	makuläres Pigment
OCT	optische Kohärenztomographie
PDS	ranibizumab Port Delivery System
PDT	Photodynamische Therapie
PIGF	Placental Growth Factor
PRN	pro-re-nata-Therapie
RG	Retinologische Gesellschaft
RPE	Retinales Pigmentepithel
rtPA	Gewebeplasminogen-Aktivator
sFlt-1	soluble-fms-like-tyrosine-kinase-1
TAE	treat-and-extend-Therapie
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schichten der Retina Quelle: Lüllmann-Rauch and Asan, 2019.....	7
Abbildung 2: Histologischer Schnitt nahe der Fovea centralis Quelle: Lüllmann-Rauch and Asan, 2019.....	8
Abbildung 3: Schema der Pigmentepithelabhebung: Ansammlung seröser Flüssigkeit in der Netzhaut, die aus der CNV austritt. Quelle: Lang, 2019.....	16
Abbildung 4: Makula mit multiplen gelb/weißen Drusen (Pfeil) Quelle: Lang, 2019.....	17
Abbildung 5: Ansammlung seröser Flüssigkeit in der Netzhaut, die aus der CNV austritt (Pfeile Bild links); Blutansammlung unter und in die Retina (Pfeile Bild rechts) Quelle: Lang, 2019.....	18
Abbildung 6: Mittlerer Visusverlauf nach intravitrealen Ranibizumab- und Placeboinjektionen über 24 Monate, Quelle: Rosenfeld et al., 2006 .....	28
Abbildung 7: Schematischer Strukturvergleich von Ranibizumab (A), Bevacizumab (B), Aflibercept (C): Fab steht für antigene-binding fragment, Ab steht für antibody, Fc steht für crystalline fragment, R1d2 steht für Domäne 2 des VEGFR1, R2d3 steht für Domäne 3 des VEGFR2.....	30

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klassifikation der AMD .....	10
Tabelle 2: Übersicht der aktuellen intravitrealen VEGF-Inhibitoren.....	32

# Zusammenfassung

## *Einleitung*

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist als degenerative Erkrankung die häufigste Erblindungsursache im fortgeschrittenen Alter der Bewohner und Bewohnerinnen westlicher Länder. Typisch sind Veränderungen der Makula, welche in progredienten Stadien klinisch mit Sehverschlechterung einhergehen. Die Erkrankung lässt sich in eine Frühform und zwei Spätformen, bestehend aus nicht exsudativer sowie exsudativer AMD mit typischer Ausbildung von choroidalen Neovaskularisationen (CNV) charakterisieren. Die Diagnose der AMD wird durch multiple bildgebende Verfahren, darunter die Fluoreszenzangiographie, die optische Kohärenztomographie und Funduskopie gestellt. Für die Therapie der häufigeren nicht exsudativen AMD steht bisweilen keine zufriedenstellende Behandlung zur Verfügung. Im Gegensatz dazu bietet die Pharmakotherapie der exsudativen AMD durch intravitreale Injektion von Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) eine breite Palette an Behandlungsmöglichkeiten.

## *Material und Methoden*

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden für diese Diplomarbeit Datensammlungen der Onlineplattformen PubMed, Google Scholar, einschlägige Fachliteratur, Leitlinien, Fachzeitschriften und wissenschaftliche Publikationen herangezogen. Unter der Eingabe folgender Keywords wurde in Kombination gesucht: AMD, age-related macular degeneration, neovascular age-related macular degeneration, pharmacotherapy, anti-VEGF, VEGF inhibitors, Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, Pegaptanib, Brolicizumab, emerging drugs, ocular gene therapies, viral vectors, nonviral vectors.

## *Ergebnisse*

Die Therapie mit intravitreal verabreichten VEGF-Inhibitoren bildet die moderne medikamentöse Standardbehandlung der exsudativen AMD. Aktuell sind die Präparate Ranibizumab, Aflibercept sowie Brolicizumab zugelassen und in ihrer Wirksamkeit vergleichbar einzustufen. Der als off-label-use verwendete Wirkstoff Bevacizumab kann in seiner Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate ebenso als gleichwertig betrachtet werden. Nach einer einheitlichen initialen Aufsättigungstherapie existieren unterschiedliche weiterführende Behandlungsstrategien. Neue in Entwicklung befindliche

Behandlungsmöglichkeiten sind Systeme mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, sogenannte Depotsysteme und die gentherapeutische Nutzung viraler Vektoren.

### ***Diskussion***

Mit der Entwicklung der Anti-VEGF-Wirkstoffe hat sich die intravitreale Injektion als klinischer Goldstandard in der Behandlung der exsudativen AMD etabliert. Die dafür notwendigen häufigen Wiederbehandlungstermine zur intravitrealen Injektion stellen allerdings eine zunehmende Problematik für die Betroffenen sowie auch seitens der Kliniken dar. Zukünftig könnten die gentherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten sowie Portsysteme mit verlängerter Wirkstofffreisetzung interessante Behandlungsalternativen werden.

# **Abstract**

## ***Introduction***

The age-related macular degeneration (AMD) is as a degenerative illness the leading cause for blindness of higher aged citizens in western countries. Typical are changes in the macula, which in advanced stages clinically present with visual deterioration. The disease can be characterized in an early form and two late forms, consisting of non-exudative and exudative AMD with typical development of choroidal neovascularization. The diagnosis of AMD is made by multiple imaging methods, including fluorescence angiography, optical coherence tomography and funduscopy. Currently there is no satisfactory treatment available for the therapy of the more common non-exudative AMD. In contrast, the pharmacotherapy of the exudative AMD offers a wide range of treatment options due to intravitreal injection of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors.

## ***Material and methods***

As part of a systematic literature search, data collections of online platforms, Google Scholar, relevant specialist literature, guidelines, trade journals and scientific publications were used for this thesis. Following keywords were used in combination: AMD, age-related macular degeneration, neovascular age-related macular degeneration, pharmacotherapy, anti-VEGF, VEGF inhibitors, Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, Pegaptanib, Brolucizumab, emerging drugs, ocular gene therapies, viral vectors, nonviral vectors.

## ***Results***

The therapy with intravitreal administered anti-VEGF active ingredients forms the modern standard treatment of the exudative AMD. Ranibizumab, Aflibercept and Brolucizumab are currently approved and comparable in their effectiveness. The off-label use with Bevacizumab can also be considered equivalent in its effectiveness and side effect rate. After a unified initial therapy, different further treatment strategies exist. New treatment options in development are systems with extended drug release, so-called depot systems and the genetic therapy with the use of viral vectors.

## ***Discussion***

With the development of anti-VEGF active ingredients, intravitreal injection has established itself as a clinical gold standard in the treatment of exudative AMD. However, the necessary frequent re-treatment dates for intravitreal injections constitute an increasing problem for

patients as well as for the clinics. In the future, gene therapeutic treatment options as well as port systems with extended drug release could become interesting treatment alternatives.

# 1 Einleitung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungsursache im fortgeschrittenen Alter westlicher Länder. (Maier *et al.*, 2007) Der überwiegende Teil der über 65-jährigen Europäer und Europäerinnen präsentiert sich bereits mit pathologischen Fundusveränderungen, welche einer beginnenden AMD verdächtig sind. Der stetige demografische Wandel und die zunehmend höhere Lebenserwartung lassen diesen Trend noch verstärken und wird zu einer Zunahme der Betroffenen in Zukunft führen. In der Vergangenheit waren die Möglichkeiten einer AMD-Behandlung sehr bescheiden, sodass der Mehrheit der Betroffenen keine Hoffnung auf eine Stabilisierung oder Verbesserung gemacht werden konnte. Die Einführung der Therapie mit Inhibitoren gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) in den vergangenen Jahren stellte schließlich eine ophthalmologische Revolution dar und konnte die Erfolgsaussichten in der Behandlung exsudativer AMD rapide verbessern. Andererseits führte die rasante Entwicklung und klinische Etablierung wirksamer Behandlungsmöglichkeiten zu einer zunehmenden ökonomischen Belastung des Gesundheitswesens. Häufige Wiederbehandlungstermine in der etablierten Anti-VEGF-Therapie stellen für die betroffenen Patienten und Patientinnen als auch für die Kliniken eine große Herausforderung dar. (Schrader, 2006) Aus diesem Grund ist die Erforschung neuartiger und langwirksamer Behandlungsmöglichkeiten ein wichtiger Aspekt für die Bewältigung dieser zunehmenden Herausforderungen. (Stolba *et al.*, 2017) Diese Diplomarbeit soll einen Überblick über die Anatomie des Augenapparates, der Histologie als auch der Physiologie geben und so die Basis zum Verständnis weiterführender Kapitel liefern. In weiteren Kapiteln sollen neben der Definition und Epidemiologie, auch die Pathophysiologie und klinische Manifestationen sowie die Diagnostik, Prophylaxe und Verlauf der AMD erörtert werden. Anschließend soll speziell auf die aktuelle Therapie der exsudativen AMD, ihre pharmakologischen Ansätze, die verschiedenen etablierten Wirkstoffe, aktuelle Therapiestrategien und Leitlinien eingegangen werden. Ergänzend soll ein Ausblick auf potenziell zukünftige Behandlungsmöglichkeiten und Alternativen zur Anti-VEGF-Therapie gegeben werden.

Die vorliegende Arbeit soll Interessierten die Möglichkeit geben, durch eine Zusammenfassung spezifischer Literatur der AMD sich einen Überblick über den Stand der Wissenschaft zu dieser Thematik zu verschaffen. Die folgenden Kapitel haben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, jedoch sollen die wichtigsten Ergebnisse vermittelt werden.

## **1.1 Anatomie und Physiologie des Auges**

### **1.1.1 Bulbus oculi**

Der menschliche Augapfel (Bulbus oculi) ist unter physiologischen Bedingungen ca. 24 mm lang und besitzt einen annähernd kugelförmigen, geschichteten Aufbau. Die Lederhaut (Sklera) bildet gemeinsam mit der transparenten Hornhaut (Kornea) die äußerste Schicht des Bulbus. Im Vergleich zur weißen, bindegewebigen Sklera ist die Krümmung der Kornea stärker ausgeprägt. Der Limbus corneae bildet die natürliche Begrenzung beider Schichten. Die Gefäßhaut (Uvea, Tunica vasculosa bulbi) bildet die mittlere Schicht und besteht aus der Aderhaut (Choroidea), der Regenbogenhaut (Iris) und dem Ziliarkörper (Corpus ciliare). Im Inneren des Bulbus oculi schließt die Netzhaut (Retina) an, welche aus einem sensorischen Teil (Pars optica) und einem retinalen Pigmentepithel (Pars caeca) besteht. (Grehn, 2012a) Unterteilt wird das Auge von ventral nach dorsal in drei Räume: der vorderen Augenkammer, der hinteren Augenkammer und dem Auginnenraum, welches aus dem Glaskörper (Corpus vitreum) gebildet wird. Iris, Cornea und Linse (Lens cristallina) bilden die Begrenzung der vorderen Augenkammer. (Kahle, Frotscher and Schmitz, 2018)

Schützende und gleichzeitig befeuchtende Anhangsgebilde des Auges sind die Bindehaut (Konjunktiva), Lider (Palpebrae) und die Tränenorgane. Der Bulbus oculi wird medial, lateral als auch dorsal von der Orbita, ventral von den Palpebrae, den Lidplatten (Tarsi palpebrae) und dem Septum orbitale begrenzt. Fett- und Fasziengewebe ermöglichen die freie Beweglichkeit des Bulbus in der knöchernen Orbita. Sechs Augenmuskeln sorgen für die Motilität des Bulbus in insgesamt drei Hauptachsen. Am dorsalen Augapfelpol tritt der Sehnerv (Nervus opticus), welcher aus den Axonen der retinalen Ganglienzellen gebildet wird aus. Ein Netzwerk feiner Bindegewebsstränge umhüllt den Bulbus (Tenon-Kapsel). Die Tenon-Kapsel erstreckt sich von dorsal aus der Durascheide des Nervus opticus kommend bis nach ventral zum Limbus, wo sie in die Muskelfasern übergeht. (Grehn, 2012a)

Grundsätzlich wird am Augapfel zwischen einem vorderen und hinteren Abschnitt unterschieden. Diese weisen unterschiedliche Funktionen auf und der Vergleich mit einem Kamerasystem ist daher sehr naheliegend. Im vorderen Abschnitt liegt der bildentwerfende Apparat. Kornea und Linse als lichtbrechende Medien entsprechen dem Linsensystem, die Iris der Funktion einer Blende. Die im hinteren Abschnitt gelegene Retina erfüllt als

lichtwahrnehmende Fläche die Funktion eines Filmes oder Sensors. (Grehn, 2012a; Kahle, Frotscher and Schmitz, 2018)

## **1.1.2 Vorderer Augenabschnitt**

### **1.1.2.1 Bindehaut**

Die zweiteilige Bindehaut (Conjunctiva) umschließt einerseits den ventralen Anteil des Bulbus als Conjunctiva bulbi und bildet nach den Umschlagsfalten (Fornix conjunctivae) der Lidinnenseite die Conjunctiva tarsi. Funktionell dient sie dem Bulbus als „Verschiebeschicht“ und erlaubt das widerstandslose Gleiten innerhalb der knöchernen Orbita durch die Benetzungssubstanzen ihrer Drüsen (Becherzellen) bei Drehbewegungen. (Grehn, 2012a)

### **1.1.2.2 Hornhaut**

Die mehrschichtige, transparente Hornhaut (Kornea) liegt vor dem Limbus corneae, welcher den Übergang der Sklera zur Kornea markiert. Kammerwasser, Tränenflüssigkeit und Gefäße am Limbus versorgen die ansonsten gefäßfreie Kornea mit Sauerstoff. (Ulfig, 2015) Ausgangspunkt der Licht-brechenden Medien des Auges bildet die Kornea mit ihrer Brechkraft von ca. 43 Dioptrien. (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019) Die Transparenz der Kornea wird vom Quellungsgrad und Flüssigkeitsgehalt ihrer Bestandteile bewirkt und kann daher unter nicht physiologischen Umständen zu einer Trübung ihrerseits führen. Die als Sammellinse wirkende Kornea ist charakterisiert durch folgende Schichten (von vorne nach hinten):

1. Vorderes Kornealepithel (mehrschichtig, nicht verhornendes Plattenepithel)
2. Bowman-Membran (Lamina limitans anterior)
3. Substantia propria (Hornhautstroma)
4. Descemet-Membran (Lamina limitans posterior)
5. Hornhautendothel (Kahle, Frotscher and Schmitz, 2018)

### **1.1.2.3 Iris**

Vor der Linse liegend bildet die Iris, funktionell ähnlich einer Kamera eine Art Blende. Ihren Ursprung hat sie am Ziliarkörper als Iriswurzel und erstreckt sich bis zum Pupillenrand (Margo pupillaris). Die vordere Schicht besteht aus pigmenthaltigem mesodermalem Stroma, die ektodermale Rückseite bildet die Pars iridicae retinae. In Abhängigkeit des ektodermalen Pigmentgehaltes erscheint die Iris braun, grün oder blau. (Kahle, Frotscher and Schmitz,

2018) Die vom Lichteinfall abhängige zentrale Öffnung der Iris markiert die Pupille. Glatte Muskulatur ermöglicht die Adaptation der Pupille. Sie wird bei hohem Lichteinfall einerseits durch den M. sphincter pupillae vom parasymphathischen Anteil des Nervus oculomotorius verengt (Miosis). Andererseits sorgt der Halssymphathicus bei geringem Lichteinfall durch die Innervation des M. dilatator pupillae für eine Pupillenerweiterung (Mydriasis). (Grehn, 2012a)

#### **1.1.2.4 Ziliarkörper**

Der zirkuläre Ziliarkörper (Corpus ciliare) dient mit seinem muskulären Anteil der Anpassung der Sehschärfe bei Nah- und Fernsehen (Akkommodation), indem er den Krümmungsgrad der Linse entsprechend reguliert. Im Querschnitt erscheint der Corpus ciliare als dreieckige Gestalt, die wiederum in eine hintere Pars plana und eine vordere Pars plicata gegliedert wird. Die Pars plana setzt sich nach hinten in die Choroidea fort. In der Pars plicata befindet sich der die Akkommodation bewirkende Ziliarmuskel, als auch die Ziliarfortsätze (Processus ciliares). Die Kammerwasserproduktion erfolgt durch das Epithel des Corpus ciliare, dessen Zonulafasern (Fibrae zonulares) den Aufhängeapparat der Linse bilden. (Grehn, 2012a)

#### **1.1.2.5 Linse**

Die transparente Linse (Lens crystallina) besitzt eine bikonvexe Form. (Ulfig, 2015) Hinter der Pupille liegt sie eingebettet in die tellerförmige Grube des Glaskörpers. Mit ihrem Brechungsindex von ca. 20 Dioptrien, von außen nach innen zunehmend, trägt sie maßgeblich zu den Licht brechenden Medien des Auges bei. Am Linsenäquator (Linsenrand) ansetzend, übernehmen die Zonulafasern des Ziliarkörpers die Aufhängung der Linse. Bei der Naheinstellungs-Akkommodation nimmt durch die Kontraktion des Ziliarmuskels die Eigenelastizität der Linse zu und die Wölbung bzw. die Brechkraft wird verstärkt. Zeitgleich kommt es zu einer Miosis der Pupille und die Vorderkammer flacht ab. (Grehn, 2012a) Linsenfasern bilden die Hauptmasse der Linse. Die Vorderfläche wird vom einschichtigen isoprismatischen Linsenepithel überzogen. Umgeben wird die Linse von einer dicken Basalmembran (Linsenkapsel), an der seitlich am Linsenäquator die Zonulafasern ansetzen. Das Kammerwasser diffundiert durch die Kapsel und versorgt so die ansonsten gefäß- und nervenlose Linse. Im Gegensatz zum Linsenrand befinden sich im Linsenkern ältere Linsenfasern, welche lebenslang vom Epithel gebildet werden. (Ulfig, 2015)

### **1.1.2.6 Vorderkammer, Hinterkammer, Weg des Kammerwassers**

Die Vorderkammer liegt zwischen der Kornea, der Linse und der Iris. Zwischen der Linse, der Iris und dem Glaskörper befindet sich die Hinterkammer. Dem Liquor cerebrospinalis ähnelnd findet sich in beiden Kammern das Kammerwasser, welches vom Ziliarepithel gebildet wird. (Ulfig, 2015) Das in die Hinterkammer sezernierte Kammerwasser fließt durch die Pupille hindurch in die Vorderkammer in Richtung des Kammerwinkels (Iridokornealwinkel). Über ein dortiges schwammiges Abflusssystem (Trabekelwerk, Trabeculum corneosclerale) mündet es anschließend durch Spalten innerhalb der Trabekeln (Fontana-Räume) in den Schlemm-Kanal (Sinus venosus sclerae). Abflusskanälchen, welche die Sklera durchbrechen, führen das Kammerwasser schlussendlich in die episkleralen Venen. Mit etwa 15% des Kammerwassers beteiligt sich der uveosklerale Abflussweg am Kammerwasserkreislauf. Vom Kammerwinkel kommend mündet das Kammerwasser dabei direkt in die Extrazellulärräume von Uvea und Sklera und weiter in die Vortexvenen. (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019) Der Weg des Kammerwassers trägt so wesentlich zum Augeninnendruck (intraokulärer Druck, IOD) bei und beträgt unter physiologischen Bedingungen 10-20 mmHg. (Füeßl, Middeke and Würtemberger, 2014)

### **1.1.3 Hinterer Augenabschnitt**

#### **1.1.3.1 Glaskörper**

Der zellfreie Glaskörper (Corpus vitreum) liegt als gallertige Masse hinter der hinteren Augenkammer und erfüllt eine den Bulbus ausfüllende Funktion. (Bommas-Ebert, Teubner and Voß, 2011) Er besitzt eine geringe Brechkraft (1,3 Dioptrien), keine Gefäße und keine Nerven. (Grehn, 2012a) Die gallertige Masse des Glaskörpers ist ein Hydrogel, welches zu 98% aus Wasser (an Hyaluronsäure gebunden) und 2% Kollagen besteht. Er grenzt sich von seiner Umgebung durch die transparente Glaskörpergrenzmembran (Membrana hyaloidea) ab. Der Glaskörper liegt der Umgebung physiologisch an folgenden Stellen an:

1. Glaskörperbasis (Ora serrata)
2. hintere Linsenkapsel (Ligamentum hyaloidocapsulare, Wieger-Ligament)
3. Papilla nervi optici (Martegiani-Ring) (Hahn, 2012)

### **1.1.3.2 Aderhaut**

Die Aderhaut (Choroidea) bildet den gefäßreichen hinteren Anteil der Uvea. Sie wird von außen durch die Sklera und von innen durch die Retina begrenzt. (Bommas-Ebert, Teubner and Voß, 2011) Von innen nach außen weist die Choroidea folgende Schichtung auf:

1. Bruch-Membran (Lamina elastica)
2. Choriokapillaris (Anostomosen-Geflecht)
3. Lamina vasculosa (Grehn, 2012a)

Die Choroidea markiert das am stärksten durchblutete Gewebe des Körpers und dient funktionell der Ernährung der Retinarezeptoren sowie dem Abtransport von Wärmeenergie, die im Zuge des fotochemischen Prozesses entsteht. Außerdem unterstützen Melanozyten die unerwünschte Streulichtabsorption. (Hahn, 2012)

### **1.1.3.3 Netzhaut**

Die Netzhaut (Retina) ist in ihrer Funktion und der Geschichte ihrer Entwicklung ein vorgeschobenes Hirnteil, bestehend aus Sinneszellen und Neuronen, welche das auftreffende Licht verarbeiten und an die Sehzentren des Gehirns weiterleiten. (Grehn, 2012a) Die Retina kann als innerste Augenhaut in drei Abschnitte, welche sich in ihrer Lichtempfindlichkeit unterscheiden, gegliedert werden: Pars optica retinae, Pars ciliaris retinae und Pars iridica retinae. Lichtempfindliche Photorezeptoren kleiden als Pars optica retinae den Augenhintergrund aus. Im Gegensatz dazu formen Pars ciliaris retinae, von der Pars optica retinae durch die Ora serrata getrennt, und Pars iridica retinae gemeinsam die blinde, lichtunempfindliche Pars caeca retinae. (Kahle, Frotscher and Schmitz, 2018) Die auf die Pars optica retinae einfallenden Lichtstrahlen durchdringen sämtliche Schichten der Retina, bis sie die Fotorezeptoren als letzte, äußerste Schicht und gleichzeitig erstes Neuron (1) erreichen. Sobald das Licht die dortigen Stäbchen und Zapfen erreicht, kommt es durch eine photochemische Reaktion zur Entstehung von elektrischen Signalen. Von den Bipolarzellen als zweites Neuron (2) erreicht das Signalpotential über die Ganglienzellen als drittes Neuron (3) den Nervus opticus.

Folgende zehn Schichten sind für die Retina charakteristisch:

1. Pigmentepithelschicht (PE)
2. Stäbchen und Zapfen (Photorezeptoren) (St+Z)
3. Äußere Grenzschiicht (ÄGr)
4. Äußere Körnerschicht (ÄK)
5. Äußere plexiforme Schicht (ÄP)
6. Innere Körnerschicht (IK)
7. Innere plexiforme Schicht (IP)
8. Ganglienzellschicht (GZ)
9. Nervenfaserschicht (NF)
10. Innere Grenzschiicht (IGr) (Hahn, 2012)

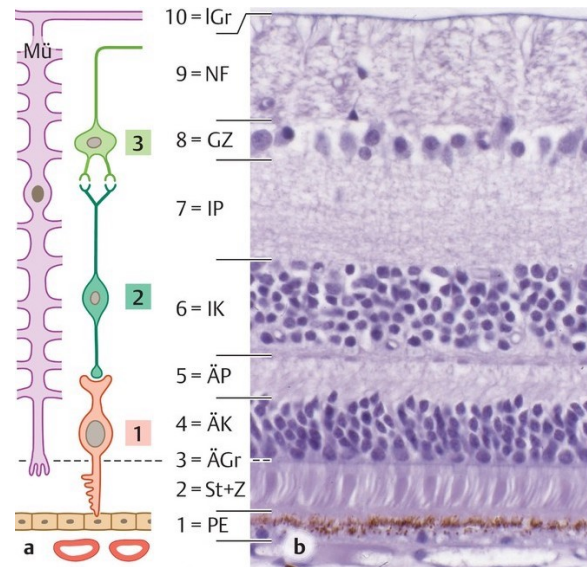


Abbildung 1: Schichten der Retina  
Quelle: Lüllmann-Rauch and Asan, 2019

Die in der gesamten Retina auffindbaren Müller-Stützzellen (Mü) bilden den Stützapparat der Retina und sind im Wesentlichen senkrecht in die Retina eingelassene Gliazellen. (Grehn, 2012a) Das photopische Sehen (Farb- und Helligkeit) wird durch ca. 7 Mio. Zapfen ermöglicht, die wiederum die Summe aus roten, grünen und blauen Zapfen sind. Dem stehen etwa 120 Mio. Stäbchen gegenüber und sind für das mesopische (Dämmerung) und skotopische (Nacht) Sehen zuständig. (Hahn, 2012) Die Makula lutea markiert, ungefähr in der Netzhautmitte gelegen, den „gelben Fleck“. Der Durchmesser der Retina nimmt zur Mitte hin ab, diese Einsenkung nennt man Fovea centralis. Für die zentrale, grubenartige Einsenkung (Foveola) ist die Abwesenheit von Stäbchen aber der hohe Zapfenanteil typisch. (Grehn, 2012a) Durch die hohe Dichte an Zapfen erreicht die Fovea centralis das höchste Auflösungsvermögen und ist auch der Ort des schärfsten Sehens. (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

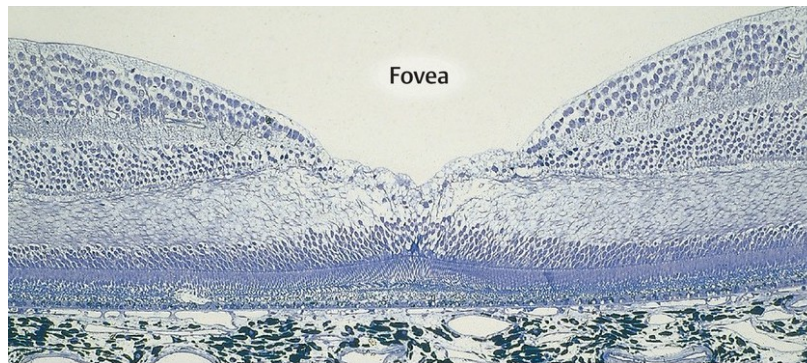


Abbildung 2: Histologischer Schnitt nahe der Fovea centralis  
Quelle: Lüllmann-Rauch and Asan, 2019

Das retinale Pigmentepithel (RPE), gebildet durch zahlreiche Tight junctions, erfüllt als äußere Blut-Retina-Schranke eine Transport- und Barrierefunktion zwischen Retina und Choroidea. Weitere Funktionen der RPE sind: Phagozytose und Recycling von Vitamin A, Streulichtabsorption, Nährstofftransport. (Hahn, 2012) Die inneren und äußeren Anteile der Retina werden aus zwei Richtungen durch getrennte Blutgefäßsysteme versorgt:

1. A. centralis retinae (Innere Anteile)
2. Aa. choroideae (Äußere Anteile)

Die Zentralarterie (A. centralis retinae) tritt, aus der A. ophthalmica entspringend, gemeinsam mit dem Sehnerv (N. opticus) in das Auge ein. Als autoregulierte Endarterie ohne Kollateralen versorgt sie mit ihren 4 Ästen die inneren Netzhautschichten. Den Verzweigungen der Zentralarterie folgend vereinigen sich die retinalen Venen zur V. centralis retinae. Die Aderhautarterien (Aa. choroideae) übernehmen die Versorgung der äußeren Netzhautschichten inklusive der Fotorezeptoren und sorgen mit ihrem vergleichsweise hohem Blutminutenvolumen zusätzlich für den Abtransport von, im Zuge des fotochemischen Prozesses entstehenden, hohen Temperaturen. (Grehn, 2012a) Die Äste der A. centralis retinae liegen radiär um die Makula angeordnet, erreichen aber mit ihren Kapillaren nicht das Zentrum der Fovea centralis. Vielmehr sorgen die Aa. choroideae mittels Diffusion durch die Bruch-Membran hindurch für die wichtige Blutversorgung des Makulazentrums. (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

#### **1.1.3.4 Papille, Nervus opticus**

Der Nervus opticus gliedert sich in drei Abschnitte:

1. Intrabulbärer Teil

Betrachtet man den Augenhintergrund (Fundus), präsentiert sich nasal der Makula gelegen die Sehnervenpapille (Papilla nervi optici). Die rezeptorfreie Papille wird als sogenannter „blinder Fleck“ aus konvergierenden retinalen Ganglienzellen gebildet. Dementsprechend zeigt sich perimetrisch am blinden Fleck ein physiologischer, absoluter Ausfall im Gesichtsfeld. Nachdem die Axone durch die Sklera auf Höhe der Lamina cribrosa aus dem Bulbus austreten, erhalten sie eine Myelinscheide.

## 2. Intraorbitaler Teil

Nach dem Durchtritt des N. opticus durch die Sklera mündet er über das Foramen opticum und den knöchernen Canalis nervi optici in die Schädelhöhle.

## 3. Intrakranieller Teil

Intrakraniell kreuzen sich schließlich im Chiasma opticum der rechte und linke Sehnerv. Die Optikusscheide umschließt mit ihren drei Hirnhäuten (Pia mater, Arachnoidea, Dura mater) den Nervus opticus. (Hahn, 2012)

## **1.2 Definition der altersbedingten Makuladegeneration**

Bei der AMD handelt es sich um eine ophthalmologisch degenerative Erkrankung der Makula, welche in progredienten Stadien mit Sehverschlechterung einhergeht. Primäre RPE- und Drusen-Veränderungen stellen charakteristische klinische Befunde dar. (Bowling, 2016) Die AMD basiert auf einer vom RPE ausgehenden Funktionsstörung. (Hahn, 2012)

## **1.3 Epidemiologie**

Die AMD stellt als chronische Erkrankung der Retina weltweit eine der Hauptursachen für Visusverlust dar. (Lim *et al.*, 2012) In westlichen Ländern ist sie bei Patienten und Patientinnen über 50 Jahren die häufigste Ursache für Erblindung und zeigt bei einer zu erwartenden Prävalenz von weltweit 288 Mio. bis zum Jahr 2040 eine stark zunehmende Tendenz. Die schnell progrediente exsudative AMD ist mit einem Anteil von 10-20% zwar die seltenere Variante der AMD-Formen, ist aber für etwa 90% der Fälle mit schwerem Visusverlust verantwortlich. (Stolba *et al.*, 2017) Zahlreiche populationsbasierte, epidemiologische Studien konnten den größten Anteil des Visusverlustes erst in fortgeschrittenen Stadien der AMD nachweisen. (Lim *et al.*, 2012) Um die Klassifikation der AMD (siehe Tabelle 1) zu vereinfachen und gleichzeitig epidemiologische Studien vergleichbar zu machen, wurde im Jahre 1995 ein standardisiertes Klassifikationssystem geschaffen, welche eine klare Abgrenzung der frühen und späten AMD (Atrophische oder exsudative AMD) ermöglicht. (Bird *et al.*, 1995)

<b>Form der AMD</b>	<b>Charakteristik</b>
<b>Frühe AMD</b>	Unscharf begrenzte weiche Drusen, Hypo- oder Hyperpigmentierung des RPE
<b>Späte AMD</b>	Atrophische oder exsudative AMD
- <b>Atrophische AMD = nicht exsudative AMD</b>	Scharf begrenzte Läsion >175 µm Durchmesser mit Defekten des RPE und sichtbaren choroidalen Gefäßen
- <b>Neovaskuläre AMD = Exsudative AMD</b>	Abhebung des RPE, subretinale neovaskuläre Membranen, subretinale Blutung, harte Exsudate, Narben, glöse oder fibrinoide Ablagerungen

*Tabelle 1: Klassifikation der AMD  
Quelle: Holz et al., 2011*

### 1.3.1 Prävalenz

Populationsbasierte Studien inkludieren zum großen Teil folgende ethnische Gruppen: Kaukasier\*innen, Afrikaner\*innen, Asiaten\*innen und Hispanier\*innen. Die frühe AMD kann hinsichtlich der Prävalenz von der späten AMD abgegrenzt werden. Eine deutliche Korrelation des Lebensalters und der Prävalenzrate der frühen AMD zeigt sich bei allen Ethnien. Die Gesamtprävalenz der frühen AMD bei Personen unter 55 Jahren beträgt bei Hispanier\*innen 6%, bei Kaukasier\*innen 4%, bei Asiaten\*innen und Afrikaner\*innen jeweils 3%. Blickt man bei der frühen AMD auf die Altersgruppe über 75 Jahren, so zeigt sich bereits ein deutlicher Anstieg der Gesamtprävalenz: Kaukasier\*innen 24%, Hispanier\*innen 22%, Asiaten\*innen 13% und Afrikaner\*innen 11%. Vergleichend dazu bewegt sich die Gesamtprävalenz der späten AMD bei der Altersgruppe unter 55 Jahren in allen Ethnien zwischen 0,0% und 0,2%. Ab einem Alter von 75 Jahren steigt die Prävalenz am stärksten bei Kaukasier\*innen auf 6,5%, 2,4% bei Asiaten\*innen, 1,3% bei Hispanier\*innen und 0,6% bei Afrikaner\*innen. Von der späten AMD sind also Kaukasier\*innen am stärksten betroffen und zeigen dementsprechend einen exponentiellen altersabhängigen Anstieg. (Kwok *et al.*, 2002; Sho *et al.*, 2003; Maruko *et al.*, 2007) Offensichtlich entwickelt sich bei Afrikaner\*innen und Hispanier\*innen trotz der hohen Prävalenz bei frühen Formen im Vergleich zu Kaukasier\*innen also seltener eine späte AMD-Form. Ein Erklärungsversuch dieses Widerspruches ist der bei Afrikaner\*innen und Hispanier\*innen höhere Pigmentanteil des RPE und der damit assoziierten protektiven Wirkung des Melanins gegen oxidativen Stress. (Jampol and Tielsch, 1992; Pieramici *et al.*, 1994)

### **1.3.2 Inzidenz**

Die Wissenschaft kann auf eine Vielzahl an publizierten Inzidenzstudien der vergangenen Jahrzehnte zurückgreifen. Das 10-Jahres-Gesamtrisiko betreffend zu nennen wären hier beispielsweise die Barbados-Eye-Studie mit 13,9%, die Los-Angeles-Latino-Eye-Studie mit 17,7% oder die Copenhagen-City-Eye-Studie mit 23%. Die Inzidenzunterschiede sind vermutlich auf Differenzen beim Studiendesign, Zeitlimitationen oder auf unterschiedliche Risikofaktoren zurückzuführen. Geschlechtsspezifisch scheint es keine Unterschiede bei den Inzidenzraten zu geben. (Buch *et al.*, 2005; Leske *et al.*, 2006; Varma *et al.*, 2010) Die Rotterdam-Studie, welche Populationen aus Nordamerika, Europa und Australien einschließt, beschreibt einen deutlichen Anstieg der Inzidenz für Altersgruppen ab dem 75. Lebensjahr für jeweils beide späten AMD-Formen. (Smith *et al.*, 2001)

### **1.3.3 Verlauf und Prognose des zweiten Auges**

Weist der Fundushintergrund weiche Drusen und Pigmentveränderungen auf, so ist dies ein maßgeblicher Risikofaktor für die Entwicklung einer späten AMD. Für betroffene Patienten und Patientinnen erhöht sich dadurch das Risiko auf etwa 1,3-6% pro Jahr. (Mukesh *et al.*, 2004; Klein *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007) Patienten und Patientinnen mit vorhandenen harten Drusen weisen kein erhöhtes Risiko auf, in den darauffolgenden 5 Jahren an einer späten AMD-Form zu erkranken. (Klein *et al.*, 2002; Van Leeuwen *et al.*, 2003) Inwiefern haben Veränderungen eines Auges Einfluss auf das zweite, nicht betroffene Auge? Etliche Studien geben ein 5-Jahres-Risiko von 30-40% für das zweite Auge an, an einer späten Form zu erkranken. (Klein *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007; Varma *et al.*, 2010) Analog dem ersten Auge sind bereits vorhandene Drusenareale und Pigmentveränderungen Risiken für die Entstehung einer späten AMD-Form für das Partnerauge. (Van Leeuwen *et al.*, 2003; Klein *et al.*, 2007) Die Beaver Dam Eye Study weist darauf hin, dass die AMD-Form des Partnerauges meist auch dem des erstbetroffenen Auges entspricht. (Klein *et al.*, 2007)

### **1.3.4 Risikofaktoren**

#### **1.3.4.1 Alter**

Das Lebensalter stellt den Hauptrisikofaktor für eine AMD dar. Biologische Alterungsprozesse der Neuroretina und dem RPE gehen mit einer zunehmenden Anfälligkeit einher, Krankheiten zu entwickeln, können aber nicht als eigenständige Krankheit per se dargestellt werden. Als zentraler pathophysiologischer Teil der AMD wird die Retina

beispielsweise im Alter durch einen Rückgang der mitochondrialen Funktion, Zunahme oxidativer Schäden, Lipofuszin-Akkumulation sowie degenerativer Veränderungen der Bruch-Membran sensibler gegenüber exogenen, schädigenden Faktoren wie Licht und Zigarettenrauch. (Holz *et al.*, 2011)

#### **1.3.4.2 Genetischer Einfluss**

Mittlerweile sind viele Genvarianten bekannt, welche mit schweren Formen der AMD assoziiert sind. Prädispositionen sind das Komplementfaktor-H-Gen (CFH) auf Chromosom 1q32, das ARMS2-Gen (LOC387715) auf Chromosom 10q26 und das HTRA1-Gen. Mehr als 60% der schweren AMD-Fälle sind Träger oder Trägerinnen dieser prädisponierten Gene. (Conley *et al.*, 2006; Swaroop *et al.*, 2007) Ein großer Teil des AMD-Risikos liegt in der Kombination bestimmter genetischer Varianten. Zu diesem Schluss kamen mehrere großangelegte genomorientierte Assoziationsstudien. Die meisten dabei detektierten Genvarianten spielen eine große Rolle in der Aktivierung des Komplementsystems, Entzündungsvorgängen im Rahmen des oxidativen Stresses, dem Lipidstoffwechsel, der Angiogenese und dem Remodeling der Extrazellulären Matrix. (Chen *et al.*, 2010; Fritsche *et al.*, 2013; Han *et al.*, 2020) Im Falle von synchronem Auftreten mehrerer Genprädispositionen (CFH- und ARMS2-Gen) konnten nachweislich signifikant erhöhte AMD-Assoziationen festgestellt werden, im Besonderen Spätformen der AMD. Die Wahrscheinlichkeit an einer AMD zu erkranken ist demnach für homozygote Kombinationsträger um das bis zu 50-fache erhöht. (Rivera *et al.*, 2005; Schaumberg, 2007) Das familiär gehäufte Auftreten der Makuladegeneration unterstreicht demnach die Relevanz der genetischen Prädisposition umso mehr und könnte als Basis neuer Therapieansätze dienen. (Chen *et al.*, 2010; Fritsche *et al.*, 2013; Han *et al.*, 2020)

##### **1.3.4.2.1 Komplementfaktor-H-Gen**

Eine tragende Rolle nimmt das kodierte CFH-Gen als Steuerelement im alternativen Komplementweg ein und ist damit ein essenzieller Bestandteil beim Ablauf von inflammatorischen Prozessen. Das CFH-Gen kann durch seine zentrale Funktion bei entzündlichen Prozessen und damit auch in Zusammenhang mit oxidativem Stress im Rahmen des pathophysiologischen Prozesses der AMD unter anderem als ätiologischer Faktor angesehen werden. (Kanda, Abecasis and Swaroop, 2008)

#### **1.3.4.2.2 age-related-maculopathy-susceptibility-2-Gen**

Das auf Chromosom 10q26 lokalisierte age-related-maculopathy-susceptibility-2-Gen (ARMS2) kodiert für ein mitochondriales Protein, die genaue biologische Funktion ist aber nach wie vor nicht gänzlich geklärt. Mehrere Studien legen wie beim CFH-Gen eine wesentliche Funktion in der Regulation des oxidativen Stresses im retinalen Gewebe als mitochondriales Protein nahe. (Kanda *et al.*, 2007; Katta, Kaur and Chakrabarti, 2009)

#### **1.3.4.3 Lebensstil und Umweltfaktoren**

Neben dem genetischen Aspekt als Risikofaktor ist der Lebensstil ein weiterer, im Gegensatz aber modifizierbarer, Risikofaktor. Im Folgenden wird ein Überblick über die jeweiligen Risikokomponenten gegeben. Der wichtigste vermeidbare Risikofaktor der AMD ist der Konsum von Zigaretten. Die große Mehrheit aller durchgeführten Assoziationsstudien untermauern diesen Zusammenhang. (Ardourel, 2000; Smith *et al.*, 2001; Lim *et al.*, 2012) Vergleicht man die Prävalenzdaten zwischen Rauchenden und Nichtrauchenden, so besteht für Raucher und Raucherinnen ein 2-3 mal höheres Risiko an einer AMD zu erkranken. Im ersten Jahr nach Nikotinkarenz sinkt das Risiko unabhängig vom Alter um etwa 6,7%. (Neuner *et al.*, 2007) Der negative Effekt des Rauchens basiert vermutlich auf einer Vielzahl an pathologischen Prozessen, unter anderem auf der reduzierten choroidalen Perfusionsrate, der verstärkten Radikalexposition (oxidativer Stress), der retinalen Pigmentreduktion, der verstärkten Immunaktivität und nicht zuletzt der potenzierten angiogenen Wirkung. (Klein *et al.*, 2008) Adipositas nimmt als allgemein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor auch bei der AMD eine dementsprechende Rolle ein. Diverse Studien konnten eine Korrelation von einem Body-Mass-Index >30 (BMI) mit dem Auftreten einer AMD belegen. (Schaumberg *et al.*, 2001) Der Einfluss auf die choroidale Perfusionsrate bei hypertenem Blutdruck stellt einen weiteren Risikofaktor für die AMD dar und begünstigt durch die Drusenbildung die weitere AMD-Progression. Der Melanin Gehalt in der Choroidea scheint einen protektiven Effekt vor Sonnenlichtschäden zu besitzen. Dies scheint eine plausible Erklärung der Kausalität zwischen Irisfarbe und dem vermehrten Auftreten einer AMD zu sein. Die ätiologischen Hintergründe der AMD sind also sehr divers und multifaktoriell. Aus diesem Grund erfordert es tiefere Forschung, da das Verständnis und Wissen der Risikofaktoren einen wesentlichen Einfluss auf die Prävention und Therapie der AMD haben. (Boltz *et al.*, 2010)

### **1.3.5 Protektive Faktoren, Antioxidantien**

Da oxidativer Stress eine pathophysiologisch prominente Rolle der AMD einnimmt, thematisieren zahlreiche durchgeführte Studien den protektiven Effekt von Antioxidantien auf die Entstehung und Progression der AMD. Einen potenziellen, antioxidativ wirksamen Schutz der zentralen Netzhaut stellen das makuläre Pigment (MP) sowie die vom menschlichen Körper nicht synthetisierbaren Vitamine C, Vitamin E und  $\beta$ -Karotin dar.

#### **1.3.5.1 Makuläres Pigment, Karotinoide**

Beim zentral in der Macula lutea befindlichen MP handelt es sich biochemisch betrachtet um eine Anreicherung der beiden Mikronährstoffe Lutein und Zeaxanthin. Da es sich bei Karotinoiden um vom menschlichen Körper nicht frei synthetisierbare Mikronährstoffe handelt, müssen sie essenziell von außen in Form von Nahrung supplementiert werden. Gebildet werden die beiden lichtabsorbierenden Karotinoide ausschließlich in pflanzlichen Membranen von Chloroplasten und Mikroorganismen. Dort leiten sie bevor die Photosynthese der Pflanze stattfinden kann die absorbierte Lichtenergie an das Chlorophyll weiter und ermöglichen einen Schutz vor Photooxidation (oxidativer Stress). Die lichtinduzierte Apoptose der Photorezeptoren wird durch das MP signifikant reduziert, dies beruht auf den für die Netzhaut antioxidativen Merkmalen wie etwa die Reduktion von freien Radikalen und reaktiver Sauerstoffspezies. (Rehak, Fric and Wiedemann, 2008) Inwiefern kann eine diätetische Supplementierung von Karotinoiden die Makulapigmentdichte und im Weiteren die Sehschärfe beeinflussen? Basierend auf den Erhebungen der randomisierten, placebokontrollierten LAST-Studie konnte eine direkte, positive Korrelation erfasst werden. Die erste Gruppe, dessen Teilnehmende 10 mg Lutein verabreicht bekamen, als auch die Vergleichsgruppe, die zusätzlich weitere Antioxidantien, Vitamine und Mineralien einnahm, wiesen einen signifikanten Anstieg der Makulapigmentdichte auf. Erweiternd konnte man in beiden Vergleichsgruppen eine Zunahme der Sehschärfe ermitteln. (Richer *et al.*, 2004) Kontroversiell diskutiert bleibt aber der direkte Zusammenhang zwischen dem Auftreten oder der Progression einer AMD und dem verstärkten Zufuhr von Lutein und Zeaxanthin. Eine Supplementation von Karotinoiden über die Nahrung und die damit erhöhte Serumkonzentration kann aber, im gegenwärtigen Wissen der antioxidativen Eigenschaften des Makulapigments, als positiv im Zusammenhang mit der Entwicklung einer AMD erachtet werden. (Rehak, Fric and Wiedemann, 2008)

### 1.3.5.2 Vitamine und Mikronährstoffe

Die Rolle von supplementierten Vitamin A, C, E,  $\beta$ -Karotin, Kupfer und Zink wurde im Rahmen der randomisierten, placebokontrollierten AREDS-Studie (Age-Related-Eye-Disease Study) untersucht, dessen Teilnehmende über einen Zeitraum von 6 Jahren drei verschiedene Kombinationen der oben angeführten Antioxidantien erhielten und mit der Placebokontrollgruppe verglichen wurden. Die Daten der Studie belegen einen positiven Effekt von Nahrungsergänzungsmitteln auf die Krankheitsprogression der fortgeschrittenen AMD durch eine kombinierte Einnahme von Vitamin C 500mg, Vitamin E 400 IE, Zink 80mg, Kupfer 2mg und  $\beta$ -Karotin 15mg. (Kassoff *et al.*, 2001) In der darauffolgenden, modifizierten AREDS2-Studie wurde auf die  $\beta$ -Karotin Supplementation verzichtet, da insbesondere  $\beta$ -Karotin einnehmende Raucher und Raucherinnen mit Lungenkrebs assoziiert sind, und die Zinkdosierung auf 40mg reduziert, da eine zu hohe Zinkdosierung mit einer Prostatahyperplasie oder einer Alzheimer-Demenz vergesellschaftet wird. Ergänzend wurden 10mg Lutein, 2mg Zeaxanthin und 1g  $\omega$ -3-Fettsäuren als empfehlenswerte Kombinationsdosis empfohlen. (Rehak, Fric and Wiedemann, 2008; Chew *et al.*, 2013) Unter den  $\omega$ -3-Fettsäuren scheinen im speziellen die Docosahexaensäure und die Eicosapentaensäure einen angiologisch, protektiven Effekt auf die Netzhaut und damit positiven Einfluss auf die AMD zu besitzen. (Connor *et al.*, 2007)

### 1.3.6 Zukunftsprojektionen

Wie kann man sich die zukünftige epidemiologische Entwicklung der AMD vorstellen? Angesichts des global steigenden Bevölkerungswachstums und der gleichzeitig vermehrten Bevölkerungsalterung (Haupttrisikofaktor der AMD) geht man weltweit von einer enormen Prävalenz-Zunahme auf 288 Mio. Patienten und Patientinnen im Jahr 2040 (Stand 2020: 196 Mio.) aus. (Wong *et al.*, 2014) Projiziert man die vorliegenden Prävalenzdaten und den zu erwartenden Verlauf der AMD auf ein europäisches Land wie Dänemark, so entspricht das einer Zunahme um 75% bis 2040. Allerdings werden in derartigen Hochrechnungen keine bereits heute eintretenden Änderungen des Lebensstils wie verminderter Nikotinkonsum und auch die vermutlich verbesserten Interventionsmöglichkeiten berücksichtigt. Dennoch stellen solche Daten eine Herausforderung für die zukünftige Ophthalmologie dar. (Lindekleiv and Erke, 2013)

## 1.4 Pathophysiologie exsudativer Makuladegeneration

Im fortgeschrittenen Alter kommt es zu einer kumulativen Überlastung des RPE und bildet so die Basis zur Entstehung einer AMD. Durch den Zusammenbruch der täglichen Stoffwechsellistung der retinalen Pigmentepithelzellen akkumulieren sich zunehmend Abbauprodukte in Form von Ablagerungen hyalinen Materials, sogenannten Drusen, woraufhin die Pigmentepithelzellen zugrunde gehen und sich Leckagen in der Bruch-Membran ausbilden. Die Choriokapillaris wird schließlich nicht mehr ausreichend abgedichtet und eine Gewebshypoxie ist die Folge. Dies wiederum führt zur stimulierenden Expression des vascular endothelial growth factor (VEGF), deren angiogenetische Wirkung zum Einwachsen von Gefäßen der Choriokapillaris führt. Sobald es zu einem Einwachsen von Schlingen choroidaler Gefäße durch Lücken im Pigmentepithel und in der Bruch-Membran kommt, spricht man vom Stadium einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) im Rahmen einer exsudativen AMD. Im Gegensatz zur physiologischen Choriokapillaris weisen die so einwachsenden Gefäßschlingen keinen stabilen Wandaufbau auf und zeigen daher eine hohe Blutungsneigung, welche wiederum durch Netzhautblutungen die zentrale Retina zerstört. Im Spätstadium lässt sich oft eine fibrinöse Narbenbildung beobachten, begleitet von kranzförmig angeordneten Lipidexsudationen. Klinisch präsentiert sich das vom Spätstadium betroffene Auge in der Regel mit einer Erblindung (Visus <1/50). (Grehn, 2012b)

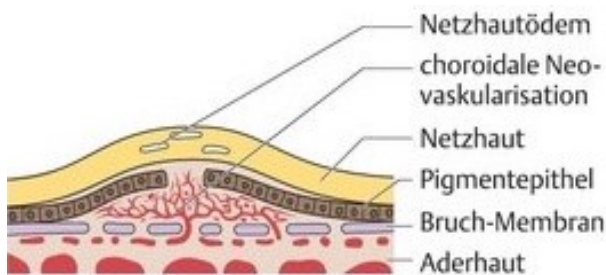


Abbildung 3: Schema der Pigmentepithelabhebung: Ansammlung seröser Flüssigkeit in der Netzhaut, die aus der CNV austritt. Quelle: Lang, 2019

## 1.5 Klinische Manifestationen

### 1.5.1 Frühe altersbedingte Makuladegeneration

Frühstadien der AMD sind sehr häufig und präsentieren sich klinisch durch fokale Drusen und/oder irreguläre Hyper- und Hypopigmentierungen am hinteren Augenpol. Typischerweise unterliegen Drusen zeitlich dynamischen Veränderungen und zeigen meist

eine symmetrische Ausprägung. Zu berücksichtigen ist eine hohe klinische Individualität der Ausprägungsformen, wobei bei Frühformen meist eine gute Sehschärfe besteht. Betroffene Patienten und Patientinnen erleiden bis zum Lebensende meist keine höhergradige visuelle Beeinträchtigung.



*Abbildung 4: Makula mit multiplen gelb/weißen Drusen (Pfeil)  
Quelle: Lang, 2019*

### **1.5.2 Nicht-exsudative Makuladegeneration, geografische Atrophie**

Die im klinischen Sprachgebrauch auch geografische Atrophie bezeichnete Spätform der trockenen AMD zeigt typischerweise funduskopisch gut abgrenzbare, depigmentierte Atrophie-Areale und umfasst mehrere anatomische Schichten, bestehend aus Photorezeptorschicht, RPE und Choriokapillaris. Das Vorliegen einer geografischen Atrophie schließt eine CNV nicht gegenseitig aus, so kann sich eine CNV auf Basis einer geografischen Atrophie durchaus ausbilden. Aufgrund der Mehrschichtigkeit einer geografischen Atrophie zeigt sich in den entsprechenden Arealen ein Absolutskotom. Klinisch zeigen sich außerdem eine herabgesetzte Sehfunktion in Dämmerlicht und eine reduzierte Kontrastsensitivität. Ist die Fovea centralis noch nicht von der Ausbildung einer geografischen Atrophie betroffen kann dies durchaus mit einer sehr guten Sehschärfe einhergehen. Wesentlicher Faktor für die Sehfunktion ist die Mitverwendung exzentrischer Netzhautareale durch Erlernen einer stabilen Fixation. So ist die Erfassung der Lesegeschwindigkeit, welche im Verlauf abnimmt, ein hilfreiches Tool für die Einschätzung der Sehfunktion. Bei fortgeschrittener Krankheitsprogression und Leseschwierigkeiten können vergrößernde Sehhilfen und Beleuchtungssysteme die Lebensqualität betroffener Patienten und Patientinnen sinnvoll steigern.

### 1.5.3 Exsudative Makuladegeneration, choroidale Neovaskularisation

Die exsudative Makuladegeneration ist deutlich seltener als die nicht exsudative Form, führt jedoch durch die raschere Progression schnell zu einer starken Sehminderung. Die exsudative AMD ist durch die Invasion von Blutgefäßen am hinteren Augenpol, sogenannten CNV charakterisiert. Die damit einhergehende Leckage, Blutung sowie Narbenbildung kann die Funktion der Makula stark einschränken. Unter den Spätstadien stellt die auch feuchte AMD genannte exsudative Form die häufigste Ätiologie für eine Minderung des zentralen Sehens dar. Eine Abnahme der visuellen Sehschärfe, erstmalig oft bemerkt durch eine Minderung der Lesefähigkeit, mitunter begleitet von Metamorphopsien (Verzerrtsehen) und Gesichtsfeldausfällen bilden die Hauptsymptome einer CNV. Bei Erstvorstellung zeigen sich meist eine Blutung, ein zystoides Makulaödem, eine subretinale Flüssigkeit und eine Abhebung des RPE. Die moderne Pharmakotherapie antagonisiert VEGF, um so die Sehschärfe der Betroffenen langfristig zu stabilisieren, eine Verbesserung zeigt sich jedoch nur bei wenigen Patienten und Patientinnen. Um einen schweren Sehverlust zu verhindern und die Sehkraft zu erhalten ist somit eine frühzeitige Diagnosestellung wegweisend. (Holz *et al.*, 2011)



Abbildung 5: Ansammlung seröser Flüssigkeit in der Netzhaut, die aus der CNV austritt (Pfeile Bild links); Blutansammlung unter und in die Retina (Pfeile Bild rechts) Quelle: Lang, 2019

## 1.6 Diagnostik

In der AMD-Diagnostik stehen mittlerweile multiple bildgebende Verfahren zur Verfügung, welche fotografisch detailreiche Fundusaufnahmen ermöglichen. So ermöglichen

monochromatische und farbphotographische Aufnahmen die Darstellung des Augenhintergrundes. Seit der Entwicklung der Fluoreszenzangiographie (FAG) bietet sich zudem die Möglichkeit die vaskuläre Anatomie und Physiologie darzustellen. Den größten Informationszuwachs brachte allerdings die Einführung der optischen Kohärenztomographie (OCT), deren hohe Auflösungsstärke die Visualisierung von Retina, RPE und Choroidea nachhaltig prägte. Im klinischen Setting ist meist eine kombinierte Nutzung mehrerer bildgebenden Verfahren üblich. (Holz *et al.*, 2011) Die Erstdiagnose einer AMD stellt sich per Funduskopie in Mydriasis. Mithilfe der invasiven FAG gelingt die Zuordnung zum Stadium der AMD. Therapieentscheidend ist schließlich die kombinierte Betrachtung des optischen Schnittes durch die Netzhaut mittels OCT sowie FAG. (Lang, 2019)

### **1.6.1 Funduskopie**

Die auch Augenspiegelung genannte Darstellung des Augenhintergrundes, insbesondere die Untersuchung der Retina und der sie versorgenden Gefäße mittels Spaltlampenmikroskop gliedert sich in direkte und indirekte Ophthalmoskopie. Bei der direkten Ophthalmoskopie mittels Kontaktglas nach Goldmann betrachtet man durch direktes Aufsetzen eines Dreispiegelglases nach vorhergegangener Lokalanästhesie auf die Hornhaut den Augenhintergrund. Das Kontaktglas erlaubt durch seine drei schräggestellten Spiegel zudem die Inspektion der Netzhautperipherie. Bei der indirekten Ophthalmoskopie entsteht durch Vorhalten einer 78- oder 90-dpt-Lupe vor das Auge ein umgekehrt reelles Bild der Retina, welches mit der Spaltlampe vergrößert betrachtet wird und einen größeren Überblick als das Kontaktglas ermöglicht.

### **1.6.2 Fluoreszenzangiographie**

Die invasive, kontrastmittelgestützte Fluoreszenzangiographie der Netzhaut erlaubt nach intravenöser Bolus-Injektion eines fluoreszierenden Farbstoffs die Diagnostik bei Gefäßerkrankungen des Auges. Eine Funduskamera erfasst nach der Injektion von Fluorescein-Na den zeitlichen Ablauf zwischen Einstrom und Verteilung des Farbstoffs sowie mögliche Leckagen, wie sie beispielsweise bei CNV auftreten können. Die Aderhautgefäße sind aufgrund der höheren Durchblutung im Vergleich zu den Netzhautgefäßen zu einem früheren Zeitpunkt vollständig gefüllt. Die FAG stellt also eine Möglichkeit dar die vaskuläre Anatomie und Pathologie ersichtlich zu machen, welche mittels Funduskopie möglicherweise übersehen werden.

### **1.6.3 Optische Kohärenztomographie**

Die nicht invasive optische Kohärenztomografie erlaubt einen bildgebenden, hochauflösenden Querschnitt durch die Netzhaut zu legen, einem histologischen Schnitt ähnelnd. Technisch beruht die OCT auf der unterschiedlichen Laserlichtreflexion an Grenzflächen der Netzhaut und lässt daher intraretinale Veränderungen, Abhebungen der sensorischen Netzhaut oder des RPE sowie subretinale Neovaskularisationen präzise darstellen. (Grehn, 2012b)

## **1.7 Prophylaxe und Therapie**

Bisweilen gibt es keine nachgewiesene, medikamentöse Therapie der häufigeren trockenen AMD. Vielmehr lautet das Behandlungsziel auslösende Risikofaktoren wie Rauchen zu minimieren und zu erwägen mithilfe der kombinierten Substitution von Mikronährstoffen und Antioxidantien (Lutein, Zink, Karotinoide) basierend auf der ARED-Studie (siehe Punkt 1.3.5) die Krankheitsprogression in frühen Stadien protektiv einzudämmen. (Lang, 2019)

Die Entwicklung medikamentös wirksamer Therapieoptionen der nicht-exsudativen AMD macht aufgrund der hohen und nicht restlos verstandenen Komplexität der AMD-Pathogenese weiterhin keine signifikanten Fortschritte. (Wright and Ambati, 2017)

Im Gegenzug dazu erzielte die Pharmakotherapie der exsudativen AMD, insbesondere bei Vorliegen von CNV große Entwicklungsfortschritte und bietet eine breite Palette an Behandlungsmöglichkeiten. So ist eine zufriedenstellende Intervention allerdings auch hier nicht in jedem Stadium möglich. Aufgrund des gleichen Ursprungs von RPE und neuronaler Netzhaut besitzt das RPE keine großartige Regenerationsfähigkeit, altersbedingt degenerative Prozesse des RPE sind somit nicht reversibel. Mit der Einführung der intravitrealen Injektion von VEGF-Inhibitoren hat sich die Anti-VEGF-Therapie klinisch als erste Behandlungsoption einer exsudativen AMD etabliert. Durch die wiederholte Applikation von VEGF-Inhibitoren in den Glaskörper kann eine ausreichend hohe Konzentration des Antikörpers an der Zielstruktur, der Netzhaut erreicht werden und so den Großteil der CNV zu einer Rückbildung stimulieren respektive zu einem erhaltenen bis verbesserten Visus beitragen.

Alternative Therapieverfahren in Ausnahmefällen stellen die Photodynamische Therapie (PDT), die Laserkoagulation, die Netzhautrotation sowie die operative Entfernung von Koagel bei ausgedehnten subretinalen Blutungen dar, welche allerdings nur selten zur

Anwendung kommen. Die nicht mehr routinemäßige angewendete PDT basiert auf dem lasergestützten Verschluss von CNV nach vorangegangener Porphyrin-Farbstoff-Injektion in die Vene, welcher sich im Endothel der Gefäßknäuel anreichert. Bei papillennaher CNV zieht man heute nur mehr in seltenen Fällen die Laserkoagulation der Gefäßschlingen in Betracht, dessen Argon-Grün-Laser durch Verödung zu einem Verschluss der CNV führt.

Mit der ebenfalls selten durchgeführten und komplikationsreichen Methode der chirurgischen Netzhautrotation versucht man durch Drehung die betroffene Makula auf eine Region mit intaktem RPE zu verlegen. Kommt es im Verlauf der Krankheitsprogression zu einer subretinalen Blutung kann als Gegenmaßnahme durch intravitreale Injektion von Gewebeplasminogen-Aktivator (rtPA) versucht werden, geronnenes Blut zu verflüssigen und im Gegenzug durch ebenfalls injiziertes Expandergas die wieder flüssig gewordene Blutung in eine weniger störende Region zu verschieben. Zeigt sich jedoch eine größere, fortgeschrittene subretinale Blutung mit Koagelbildung so besteht die Möglichkeit einer chirurgischen Intervention. Über die Anlage eines künstlichen Netzhautloches (Retinotomie) mittels Vitrektomie wird dabei das subretinale Blut mikrochirurgisch entfernt. (Grehn, 2012b)

## **1.8 Verlauf und Prognose**

Die altersbedingte Makuladegeneration präsentiert sich typischerweise mit einem chronisch progredienten Visusverlust. Signifikante klinische Risikofaktoren für einen progressiven Verlauf stellen weiche, große und konfluierende Drusen, fokale Hyperpigmentierungen und eine bestehende arterielle Hypertonie dar. Die von Betroffenen selbstständig durchführbare Verlaufskontrolle mittels Amsler-Karte, einem Gitterliniennetz zur Detektion von Metamorphopsien bei vorhandenem Makulaödem ist ein gängiges Tool in der Ophthalmologie. Wie bereits beschrieben (siehe Punkt 1.3.6) besteht bei bereits vorhandener CNV an einem Auge ein etwa 40-prozentiges Risiko für die Pathogenese einer weiteren exsudativen AMD auch am Partnerauge. Mit der erfolgreichen Einführung der Anti-VEGF-Therapie zeigte sich eine deutliche Besserung in der Krankheitsprognose exsudativer AMD. Ergänzend kann durch die Nutzung individuell angepasster vergrößernder Sehhilfen wie beleuchtete Leselupen, Lupenbrillen oder Bildschirmlesegeräte bei bis zu 80% der Betroffenen das Restsehvermögen und damit auch die Lesefähigkeit verbessert werden. (Lang, 2019)

## 2 Material und Methoden

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine systematische Literaturrecherche, basierend auf Datensammlungen der Onlineplattformen PubMed, Google Scholar sowie einschlägiger Fachliteratur, Leitlinien, Fachzeitschriften und wissenschaftlichen Publikationen. Nach folgenden Begriffen wurde in Kombination gesucht:

AMD

Age-related macular degeneration

Neovascular Age-related macular degeneration

Pharmacotherapy

Anti-VEGF

VEGF Inhibitors

Bevacizumab

Ranibizumab

Aflibercept

Pegaptanib

Brolucizumab

Emerging drugs

Ocular gene therapies

Viral vectors

Nonviral vectors

Zur Literaturverwaltung wurde das Zitierprogramm Mendeley herangezogen, welches über ein Google-Chrome Plug-in die Schnittstelle zwischen der online gefundenen Literatur und dem Textverarbeitungsprogramm Word darstellte. Mithilfe von Mendeley war es möglich die Quellen zentralisiert zu speichern, zu verwalten und in die Arbeit zu integrieren.

## **3 Ergebnisse – Resultate**

### **3.1 Anti-VEGF-Therapie der exsudativen AMD**

Die Therapie mit Anti-VEGF-Pharmaka bildet die moderne medikamentöse Standardbehandlung der exsudativen AMD. (Lang, 2019) Die anfänglich zur Verfügung stehende, in ihrer Effektivität aber überschaubare Therapie mittels Laserbehandlung wurde in weiterer Folge von der photodynamischen Therapie abgelöst, deren Einsatz erstmals eine Visusstabilisierung möglich machte. Die Etablierung der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie führte schließlich zu einem Durchbruch in der Therapie der exsudativen AMD. (Schmetterer and Garhöfer, 2012) So führt die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren bei den meisten Fällen der exsudativen AMD zu einer temporären oder sogar bleibenden Rückbildung der CNV und analog zu einer Besserung des Sehvermögens und der Lesefähigkeit. (Grehn, 2012b) Sämtliche Varianten der CNV indizieren eine Anti-VEGF-Therapie, einen ausreichenden Behandlungserfolg zeigen allerdings nur aktive Formen der CNV. Im Gegensatz dazu besteht bei einer reifen fibrotischen, disziformen Narbe mit geringem Flüssigkeitsanteil kaum Therapieansprechen. (Bowling, 2016)

Um eine ausreichend hohe Wirkkonzentration des Antikörpers an der Retina zu erzielen, erfolgt die Wirkstoffinjektion mittels kurzer Kanüle über die Pars plana des Ziliarkörpers in den Glaskörper. Weiters erfordert die Durchführung der intraokularen Injektion zur Vorbeugung von Infektionen ein steriles Setting im Operationssaal. Ein Abstand von ca. 3,5-4 mm posterior zum Limbus corneae bildet den idealen Injektionsort. (Grehn, 2012b) Im klinischen Sprachgebrauch wird die Injektion in den hinteren Augenabschnitt aufgrund der nötigen Sterilität nicht nur als Eingriff klassifiziert, sondern als intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) bezeichnet. (Pieritz, 2012) In der Praxis steht eine Vielzahl an unterschiedlichen VEGF-Inhibitoren zur Verfügung, welche je nach Therapieschema üblicherweise in einem Abstand von 4-6 Wochen mehrmals injiziert werden. (Grehn, 2012b)

Mögliche zu berücksichtigenden Risiken der Anti-VEGF-Injektion sind Amotio retinae (Netzhautablösung), Linsenverletzung im Rahmen der Applikation, Risse des Pigmentepithels, Endophthalmitis, eine chronische Erhöhung des intraokulären Druckes

(IOD) sowie eine sterile Uveitis. So beschreibt Kanski als systemische Komplikation ebenfalls eine leicht erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen. (Bowling, 2016)

### **3.1.1 Pharmakologische Basis**

Das bereits in den 1980-er Jahren entdeckte Vascular Endothelial Growth Factor Molekül nimmt sowohl physiologisch als auch bei neoplastischen, inflammatorischen und ischämisch/hypoxisch bedingten Erkrankungen eine tragende Rolle in der Regulation der Angiogenese ein. Die Angiogenese umschreibt definitionsgemäß die Gefäßneubildung aus bereits vorbestehenden Blutgefäßen, angefangen in der embryonalen Entwicklung, im ausgereiften Organismus bis hin zur Hypoxie bedingten, reaktiven Neovaskularisation. Pathologische Neovaskularisationen, entsprechend der CNV bei exsudativer AMD entstehen auf Basis eines Ungleichgewichtes von pro- und anti-angiogenetische Faktoren. So wirkt VEGF als pro-angiogenetisches Schlüsselmolekül bei der Bildung und Ausreifung von Endothelzellen, der Regulierung des Gefäßtonus sowie der Gefäßpermeabilität.

Der Endothelwachstumsfaktor VEGF umfasst als Überbegriff eine Gruppe von Proteinen, die als Signalmoleküle mit unterschiedlichen Eigenschaften in mehrere Subtypen eingeteilt werden: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, Placental Growth Factor (PlGF). Biochemisch betrachtet stellt VEGF-A den am besten charakterisierten Subtyp dar, das als Homo- oder Heterodimer mit einer Molekülmasse von 36-46 kDa hergestellt werden kann und dessen Gen, welches für VEGF-A kodiert auf Chromosom sechs zu finden ist. Neun verschiedene Isoformen des Subtyps VEGF-A können wiederum durch alternatives Splicing synthetisiert werden, welche sich untereinander in ihrem pharmakologischen Wirkprofil, ihrer Rezeptoraktivität sowie der biochemischen Eigenschaft differenzieren. Drei VEGF-Rezeptorsubtypen (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) vermitteln die Wirkung von VEGF-A, das physiologisch unter anderem vom RPE und den Endothelzellen exprimiert wird, über aktivierte vaskuläre Proteinkinasen.

Bei der exsudativen AMD mit konsekutiver CNV-Bildung stellen Ischämie und Hypoxie die Schlüsseltrigger einer reaktiven, pro-angiogenetischen VEGF-Überproduktion dar. (Schmetterer and Garhöfer, 2012) Das im Rahmen einer Ischämie reduzierte Sauerstoffangebot im betroffenen Gewebe führt daraufhin durch hypoxia-inducible-factor-1 (HIF-1) zur Einleitung der VEGF-Transkription sowie Angiogenese und stellt damit ein adäquates Sauerstoff- und Nährstoffangebot wieder her. (Fogli *et al.*, 2018)

Diese messbaren, erhöhten VEGF-Spiegel bilden den modernen, pharmakologischen Angriffspunkt der Anti-VEGF-Therapie bei okulären Neovaskularisationen. (Schmetterer and Garhöfer, 2012) Die intravitreale applizierte Anti-VEGF-Therapie zielt pharmakodynamisch auf die Inhibition von unterschiedlichen VEGF-Molekülen und die damit einhergehende Abnahme der funktionellen, pro-angiogenetischen Aktivität ab. (Fogli *et al.*, 2018)

### **3.1.2 Wirkstoffe**

#### **Pegaptanib (Macugen®)**

Der für alle Subtypen der CNV bei exsudativer AMD indizierte Wirkstoff war 2004 weltweit der am ersten zugelassene VEGF-Hemmer. Bei der Substanz handelt es sich um ein neutralisierendes RNA Aptamer, welches die Subform VEGF<sub>165</sub> selektiv inhibiert. In mehreren randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien konnte die Visus-stabilisierende Wirkung bei CNV nachgewiesen werden. So zeigte sich bei Patienten und Patientinnen aus der Pegaptanib-Gruppe im Vergleich mit der Placebo-Gruppe ein geringerer Visusverlust, eine allgemein gute Verträglichkeit auf die Therapie und kaum Nebenwirkungen wie Entzündungen der Vorderkammer oder okulärer Dyskomfort. In seltenen Fällen konnte bei Patienten und Patientinnen mit bereits zuvor eingeschränktem Gesichtsfeld nach der Verabreichung ein kurzzeitiger Anstieg des IOD beobachtet werden. Bei ca. 1 % der behandelten Patienten und Patientinnen zeigten sich weitere relevante Nebenwirkungen wie Endophthalmitis, Pseudoendophthalmitis, Amotio retinae und iatrogene traumatische Katarakt. (Schmetterer and Garhöfer, 2012)

Neuere entwickelte Alternativen zeigten teils eine höhere Effektivität wie etwa Ranibizumab (Lucentis®) oder sind im Vergleich günstiger wie es bei Bevacizumab (Avastin®, off-label) der Fall ist. (Stein and Castanotto, 2017) Aufgrund dieser Entwicklungen wird Pegaptanib-Natrium inzwischen nur mehr in Ausnahmefällen verabreicht. (Bowling, 2016)

#### **Bevacizumab (Avastin®)**

Der humanisierte monoklonale Antikörper Bevacizumab, aus Hamster-Ovarien gewonnen und einer Molekülmasse von 149 kDa ist ein IgG1 Antikörper in voller Länge. Durch seine Größe unterscheidet er sich deutlich vom rein für ophthalmologische Zwecke indizierten

Ranibizumab. So wurden etwaige mit der größeren Molekülgröße einhergehende Folgen, wie reduzierte Eindringtiefe in die Netzhaut oder Abflussminderung im Trabekelwerk mitunter kritisch diskutiert. (Schmetterer and Garhöfer, 2012) Der VEGF-Hemmer Bevacizumab bindet unselektiv an alle VEGF-A Isoformen, und unterscheidet sich demnach vom selektiven Pegaptanib. (Fogli *et al.*, 2018) Ursprünglich nur zur systemischen Behandlung der Neoangiogenese bei metastasierendem Kolonkarzinom entwickelt und zugelassen, zeigten anschließende Tierversuchsstudien ein ebenso vielversprechendes Potential bei der Therapie der exsudativen AMD. (Kovach *et al.*, 2012) Die Verwendung bei Indikation exsudative AMD erfolgt intravitreal daher nur als Off Label Use. Zudem ist Bevacizumab um ein Vielfaches preisgünstiger als Ranibizumab und Aflibercept und lässt sich klinischen Studien zufolge hinsichtlich Sicherheit und Effektivität mit Ranibizumab in etwa gleichsetzen. Eine kleinere Anzahl an Studien verweist bei Bevacizumab allerdings auf ein minimal höheres Risiko für systemische Nebenwirkungen im Vergleich mit Ranibizumab. Die übliche klinische Injektionsdosis von Bevacizumab beträgt 1,25 mg/0,05 ml und die Verabreichung ähnelt dem Vorgehen bei Intervention mit Ranibizumab. (Bowling, 2016)

### **Ranibizumab (Lucentis®)**

Der Wirkstoff Ranibizumab ist ein humanisierter monoklonaler fragmentierter Antikörper der nichtselektiv gegen alle humanen VEGF-A Isoformen gerichtet wirkt und ausschließlich für okuläre Indikationen entwickelt wurde. Die übliche Injektionsdosis beträgt 0,5 mg/0,05 ml. (Bowling, 2016) Im Unterschied zum vollwertigen Antikörper Bevacizumab besitzt der fragmentierte Antikörper Ranibizumab eine kürzere Halbwertszeit und kein Fc-Segment, dessen Abwesenheit mit einem niedrigeren Risiko für Komplementsystemaktivierung bzw. Aktivierung des Immunsystems mit Immunantwort und Zellestörung assoziiert wird. Weiters wurde bei der Entwicklung von Ranibizumab eine bessere VEGF-Affinität angestrebt, was eine 5-20 fach höhere VEGF-A Bindungskapazität im Vergleich zum Vollantikörper Bevacizumab zur Folge hatte. Tierversuchsstudien, mehrheitlich Primaten- und Hasenstudien lieferten aufschlussreiche *in vivo* Daten zu Pharmakokinetik und Penetrationseigenschaften und begründeten die Erkenntnis, dass fragmentierte, also kleinere Antikörper und damit auch mit geringerem Molekulargewicht mit einer besseren Eindringtiefe in die Netzhaut einhergehen. (Schmetterer and Garhöfer, 2012)

Für den seit Juni 2006 zugelassenen nichtselektiven VEGF-Hemmer Ranibizumab werden mehrere Therapiestrategien bei Indikation exsudative AMD mit CNV verfolgt. So erzielten die ersten Hauptstudien zu Ranibizumab mit monatlich verabreichten Injektionen sehr gute Ergebnisse, etwa 95% der Patienten und Patientinnen behielten ihre Sehschärfe und 35-40% zeigten eine signifikante Sehverbesserung unter diesem Regime. In einem weiteren sogenannten pro-re-nata-Therapieschema (PRN) wird initial über drei Monate jeweils eine Injektion verabreicht, gefolgt von monatlichen Verlaufskontrollen mit bedarfsorientierter erneuter Injektion bei Verschlechterung des Visus und OCT-Befundes. Das treat-and-extend-Therapieschema (TAE) beginnt ebenso initial mit der Gabe von drei Injektionen bei jeweils einmonatigem Abstand zu jeder Injektion und anschließend zunehmende, individuelle Verlängerung der Intervalle zwischen den Injektionen, bis wieder eine Befundverschlechterung besteht. (Bowling, 2016)

Mehrere klinische Studien konnten die Wirksamkeit des fragmentierten Antikörpers untermauern, die sogenannte MARINA-Studie objektiviert den Visusanstieg unter Ranibizumab-Therapie und zeigte ein deutlich besseres Abschneiden als die Placebo-Gruppe. (Schmetterer and Garhöfer, 2012)

Bei der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten MARINA-Studie wurden über einem Zeitraum von 24 Monaten 716 Patienten und Patientinnen in drei Gruppen mit unterschiedlichen monatlichen intravitrealen Dosierungen aufgeteilt: Gruppe A erhielt 0,3 mg Ranibizumab, Gruppe B 0,5 mg Ranibizumab, Gruppe C eine Placebo-Injektion. Nach 24 Monaten zeigte sich bei 92% aus Gruppe A, bei 90% aus Gruppe B und bei 52,9% aus Gruppe C ein Visusverlust kleiner als 15 Buchstaben zum Ausgangswert. Außerdem besserte sich nach 24 Monaten der Visus um mindestens 15 Buchstaben bei 33,3% aus Gruppe B und bei 26,1% aus Gruppe A, dem gegenüber stehen nur 3,8% aus der Placebo-Gruppe C. Über den gesamten Zeitraum betrachtet betrug die mittlere Visusverbesserung in Gruppe A 5,4 Buchstaben, in Gruppe B 6,6 Buchstaben und ein Verlust von 14,9 Buchstaben in der Placebo-Gruppe C. (Rosenfeld *et al.*, 2006)

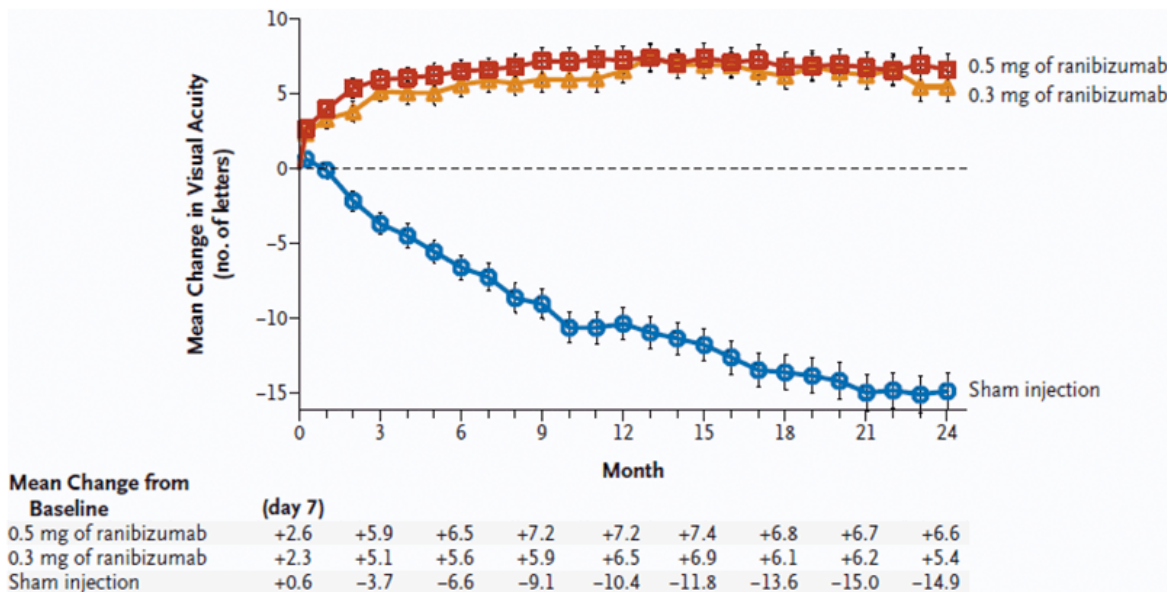


Abbildung 6: Mittlerer Visusverlauf nach intravitrealen Ranibizumab- und Placeboinjektionen über 24 Monate, Quelle: Rosenfeld et al., 2006

Diese klinischen Ergebnisse konnte die nachfolgende ANCHOR-Studie bestätigen sowie ergänzend den Vorteil gegenüber der PDT sowie die gute Verträglichkeit von Ranibizumab unterstreichen. Das Nebenwirkungsprofil lässt sich demnach mit Pegaptanib vergleichen, subkonjunktivale Blutungen, geringfügige Entzündungen der Vorderkammer und ein transients Anstieg des IOD bilden die häufigsten Nebenwirkungen. Endophthalmitis, Amotio retinae und iatrogene traumatische Katarakt wurden vergleichsweise selten beobachtet. (Schmetterer and Garhöfer, 2012)

### Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>, VEGF-Trap)

Beim seit 2011 in den USA unter dem Handelsnamen Eylea<sup>®</sup> zugelassenen VEGF-Hemmer bei Indikation CNV handelt es sich um ein rekombinantes Fusionsprotein, welches antagonistisch an mehreren Subtypen, VEGF-A und PlGF bindet und dadurch inaktiviert. Das Fusionsprotein Aflibercept stammt aus extrazellulären humanen Teilen des VEGFR-1 und VEGFR-2, welches wiederum mit dem Fc-Teil eines humanen IgG-Moleküls eine Bindung eingeht. (Schmetterer and Garhöfer, 2012) Da VEGF-Trap vollständig aus humanen Aminosäuren aufgebaut ist wird angenommen, damit das Risiko für Reizzustände verringern zu können. Außerdem zeigt VEGF-Trap eine signifikant höhere VEGF-Affinität als die physiologischen VEGF-Rezeptoren der Endothelzellen. (Holz et al., 2011) Verglichen mit Bevacizumab, weist Aflibercept eine etwa 10 mal stärkere VEGF-

Bindungsaffinität auf. Das Vorhandensein des Fc-Teils wird mit einer verlängerten Halbwertszeit und ebenso längerer Wirksamkeit assoziiert. (Kovach *et al.*, 2012) Mit der Entwicklung des VEGF-Hemmers Aflibercept und der im Vergleich höheren Affinität zum VEGF-Molekül erwünscht man sich eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig niedrigerer Dosierung sowie verlängerter Halbwertszeit. (Holz *et al.*, 2011)

Die empfohlene Injektionsdosis beträgt 2 mg/0,05 ml. Zu Therapiebeginn wird initial ein Aufsättigungsschema mit monatlich einmaliger Injektion für drei Monate verfolgt. Anschließend wird eine Erhaltungstherapie von einer Injektion alle zwei Monate empfohlen, was die Einbindung in den klinischen Alltag verglichen mit monatlich verabreichten Injektionen bei Ranibizumab und Bevacizumab erleichtert. (Bowling, 2016)

Die zwei großen multizentrischen, klinischen Phase-III-Studien, VIEW-1 in Kanada und den USA sowie VIEW-2 in Europa legten die Grundlage für die Zulassung von Eylea® und verfolgten als Nichtunterlegenheitsstudien erfolgreich das Ziel den Nachweis zu erbringen, dass die neue Therapie mittels Aflibercept keine wesentlich schlechtere Wirkung zeigt als mit der damaligen Standardbehandlung mit Ranibizumab. So bestand das teilnehmende Patienten- und Patientinnenkollektiv aus fast 2500 Patienten und Patientinnen aus 360 Zentren und gliederte sich pro Studie in jeweils drei Gruppen. Nach einer jeweiligen Aufsättigung von drei Injektionen alle 4 Wochen wurde folgend weiter therapiert: Gruppe A mit 0,5 mg Aflibercept -Injektion alle 4 Wochen, Gruppe B mit 2 mg Aflibercept -Injektion alle 8 Wochen, Gruppe C mit 0,5 mg Ranibizumab-Injektion alle 4 Wochen. Alle Gruppen mit den unterschiedlichen Dosierungen und Wirkstoffen zeigten demnach eine ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit. (Schmidt-Erfurth *et al.*, 2014)

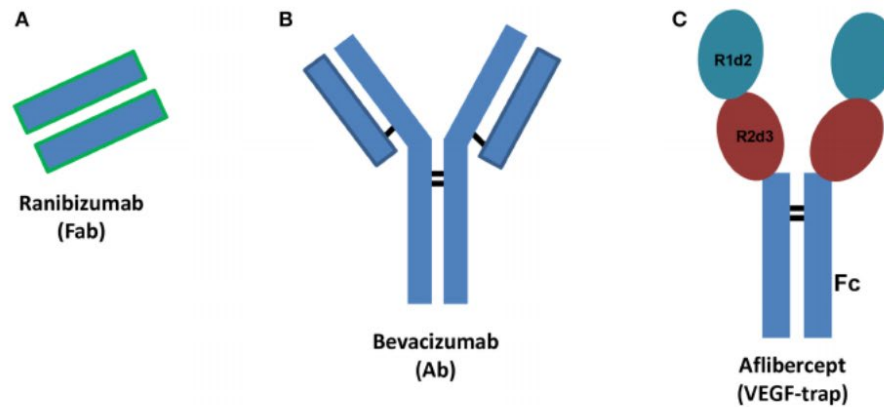


Abbildung 7: Schematischer Strukturvergleich von Ranibizumab (A), Bevacizumab (B), Aflibercept (C): Fab steht für antigene-binding fragment, Ab steht für antibody, Fc steht für crystalline fragment, R1d2 steht für Domäne 2 des VEGFR1, R2d3 steht für Domäne 3 des VEGFR2  
 Quelle: Platania et al., 2015,

### Brolucizumab (Beovu®)

Der unter dem Handelsnamen Beovu® verfügbare Wirkstoff Brolucizumab ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment aus der Gruppe der VEGF-Inhibitoren für die Behandlung der exsudativen AMD. Das Antikörperfragment, mit seiner einzelnen Fv-Kette inhibiert durch selektive Bindung an die drei wichtigsten Isoformen von VEGF-A (VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>) die Interaktion mit dessen VEGF-Rezeptorsubtypen VEGFR-1 und VEGFR-2 und unterdrückt so die endotheliale Zellproliferation, Neovaskularisation und Gefäßpermeabilität. (Markham, 2019)

Mit der Entwicklung von Brolucizumab erhoffte man sich unter dem Aspekt hoher Behandlungsfrequenzen anderer VEGF-Inhibitoren eine Verlängerung der Behandlungsintervalle aufgrund des niedrigen Molekulargewichtes von nur 26 kDa, was mit einer höheren intraretinalen molekularen Konzentration assoziiert wird. (Cox, Elliott and Sobrin, 2021) Die empfohlene initiale intravitreale Injektionsdosis beträgt monatlich 6 mg/0,05 ml für eine Dauer von drei Monaten, anschließend soll eine Erhaltungstherapie von einer Injektion alle 8 oder 12 Wochen verfolgt werden. (Markham, 2019)

Für den seit Oktober 2019 in den USA und seit Februar 2020 in Europa erhältlichen Anti-VEGF-Wirkstoff Brolucizumab bildeten mehrere durchgeführte Studien die Basis für die internationale Zulassung. Wichtige Studien stellen die randomisierten, multizentrischen doppel-blinden Phase-III-Studien HAWK und HARRIER mit einem gemeinsamen

Patienten- und Patientinnenkollektiv von 1817 Patienten und Patientinnen dar. (Holz *et al.*, 2021) Bei der HAWK-Studie erhielten demnach randomisiert 358 AMD Patienten und Patientinnen 3 mg Brolucizumab, 360 AMD Patienten und Patientinnen 6 mg Brolucizumab und 360 AMD Patienten und Patientinnen 2 mg Aflibercept. Alle Wirkstoffe wurden in einer anfänglichen Loadingphase in Woche 0, 4 und 8 injiziert. Anschließend kam es in der Aflibercept-Gruppe zu einer einmaligen intravitrealen Gabe alle 8 Wochen, in den Brolucizumab-Gruppen zu 12-wöchigen Intervall-Gaben. In der HARRIER-Studie gab es nur 2 Gruppen mit Brolucizumab 6 mg und Aflibercept 2 mg zu 370 und 369 Patienten und Patientinnen. Das Dosierungsregime war der HAWK-Studie ident. Als Ergebnis zeigte sich der neuartige Wirkstoff Brolucizumab gegenüber Aflibercept bei der Visussteigerung in beiden Studien als nicht unterlegen, der Gewinn an Sehschärfe war statistisch gleich. Weiters reduzierte sich in beiden Studien die intra- und subretinale Flüssigkeit mit Brolucizumab signifikant besser als mit Aflibercept. Das Nebenwirkungsprofil zeigte ebenfalls vergleichbare Sicherheit beider Wirkstoffe in beiden Studien. So erlitten in der HAWK-Studie 1,7% der Teilnehmenden unter 6 mg Brolucizumab, 3,1% unter 3 mg Brolucizumab und 2,8% unter 2 mg Aflibercept mindestens ein nicht-okuläres thromboembolisches Ereignis. (Dugel *et al.*, 2020) Außerdem stellten die HAWK und HARRIER Studien die häufigsten möglichen unerwünschten Wirkungen von Brolucizumab und Aflibercept in Relation zueinander. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Verschwommensehen (10% zu 11%), Katarakt (7% zu 11%), konjunktivale Blutungen (6% zu 7%), Augenschmerzen (5 % zu 6%), intraokuläre Inflammation (4% zu 1%), erhöhter IOD (4% zu 5%), retinale Blutungen (4% zu 3%), Glaskörperabhebung (4% zu 3%), Amotio retinae (1% zu <1%), Konjunktivitis (3% zu 2%), Endophthalmitis (1% zu <1%). (Markham, 2019)

Aus den vorliegenden Daten der HAWK und HARRIER Zulassungsstudien lässt sich also bereits ein gering höheres Risiko für intraokuläre Inflammationen unter Brolucizumab- als unter Aflibercept-Therapie schlussfolgern. In den ersten Monaten nach der Markteinführung von Brolucizumab zeigten schließlich mehrere dokumentierte Beobachtungen ein im Vergleich mit den Zulassungsstudien höheres Auftreten entzündlicher Komplikationen. Allen Beobachtungen gemein war die Injektion mit ein oder zwei alternativen VEGF-Inhibitoren vor der Brolucizumab-Injektion. Im Gegensatz dazu wurden in den Zulassungsstudien ausschließlich therapienaive Augen in das Patienten- und Patientinnenkollektiv aufgenommen, worin auch ein Erklärungsversuch für das gehäufte Auftreten der intraokulären Entzündungen liegt. Mangels vorliegender Daten für die

tatsächliche Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen sollte ein vorsichtiges Verwenden von Brolucizumab bei Vorliegen einer bereits bekannten intraokularen Inflammation, bei beidseitiger Anwendung und bei einzigem Auge in Betracht gezogen werden. (Riedel *et al.*, 2021)

<b>VEGF-Inhibitor</b>	<b>Aufbau</b>	<b>Zulassung (USA)</b>
<b>Pegaptanib (Macugen®)</b>	neutralisierendes RNA Aptamer	2004
<b>Bevacizumab (Avastin®)</b>	humanisierter monoklonaler IgG1 Antikörper	2004 Zulassungsindikation: metastasierendes Kolonkarzinom
<b>Ranibizumab (Lucentis®)</b>	Humanisiertes Antikörperfragment	2006
<b>Aflibercept (Eylea®)</b>	Rekombinantes Fusionsprotein	2011
<b>Brolucizumab (Beovu®)</b>	Humanisiertes einkettiges Antikörperfragment	2019

Tabelle 2: Übersicht der aktuellen intravitrealen VEGF-Inhibitoren  
Quelle: Hussain *et al.*, 2021

### 3.1.3 Therapieschemata und Leitlinien

Evidenzbasierte Leitlinien stellen systematisch entwickelte Empfehlungen, ausgehend von umfangreichen wissenschaftlichen Forschungsergebnissen zu Wirksamkeit und Anwendungssicherheit einer Therapie dar. (Holz *et al.*, 2011) Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), die Retinologische Gesellschaft (RG) und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) empfehlen in ihrer aktuellen Stellungnahme (Stand Februar 2020) zur Anti-VEGF-Therapie bei der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration basierend auf neuen Ergebnissen zu therapeutischen Strategien und neuen Medikamenten folgendes therapeutische und diagnostische Vorgehen.

### **3.1.3.1 Diagnostik und Indikationsstellung**

Vor Einleitung einer Anti-VEGF-Therapie wird die erstmalige Indikationsstellung einer Anti-VEGF-Therapie durch Bestimmung des bestkorrigierten Visus sowie die Klassifikation der AMD-Form mittels Funduskopie, Fluoreszenzangiographie und optischer Kohärenztomographie empfohlen. Von einer alleinigen Untersuchung mittels OCT zur erstmaligen Behandlungs-Indikationsstellung sollte abgesehen werden.

### **3.1.3.2 Wirksamkeit der Medikamente**

Zur Behandlung der exsudativen AMD sind aktuell die Anti-VEGF-Präparate Ranibizumab, Aflibercept sowie Brolucizumab zugelassen und ausgehend von verfügbaren Studienergebnissen in ihrer Wirksamkeit, also der Visusverbesserung und Verminderung der zentralen Netzhautdicke als vergleichbar anzusehen. In den Zulassungsstudien reduzierte der Anti-VEGF-Wirkstoff Brolucizumab in teilweise längeren Behandlungsintervallen die intra- und subretinale Flüssigkeit signifikant besser als die Vergleichssubstanz Aflibercept. Zu erwähnen ist ebenso ein gehäuftes Auftreten von intraokularen Inflammationen, gemeinsam mit retinalen Vaskulitiden und Gefäßokklusionen unter Brolucizumab-Therapie. Der nur als off-label-use in Verwendung befindliche Wirkstoff Bevacizumab kann in seiner Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate ebenso als vergleichbar betrachtet werden.

### **3.1.3.3 Unterschiedliche Behandlungsstrategien**

#### **Initiale Therapie**

Bei allen VEGF-Inhibitoren wird unabhängig von der weiteren Behandlungsstrategie ein Aufsättigungsschema zu Therapiebeginn empfohlen. Das Schema sieht eine initiale Aufsättigung mit dem jeweiligen Präparat mit 3 IVOM in einem 4-wöchigen Intervall vor. Sollten sich unter der Initialtherapie keine morphologischen und funktionellen Änderungen zeigen, wird eine Beendigung der Therapie und ein Auslassversuch empfohlen.

#### **Behandlungsstrategien nach der initialen Therapie**

Nach einer initialen Aufsättigungstherapie können unterschiedliche weiterführende Behandlungsstrategien abhängig vom individuellen Befund verfolgt werden. So wird eine Befundkontrolle mittels Visus, OCT und Funduskopie vier Wochen nach der letzten initialen IVOM-Gabe empfohlen. Studien zu verschiedenen Behandlungsstrategien lassen auf individuell unterschiedlich notwendige Intervalle zwischen den einzelnen IVOM-Gaben schließen, schlussfolgernd sollte daher eine individuelle, krankheitsaktivitätsabhängige

Therapie erfolgen. Für die individuelle Wahl der weiteren Behandlung sollte eine Entscheidung nach dem Prinzip „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ angestrebt werden. Im Grunde existieren nun folgende weitere Behandlungsstrategien:

### 1. Feste Intervalle

Die anfänglich in allen Zulassungsstudien für Ranibizumab angewandte monatliche IVOM-Gabe wird aufgrund höherer Komplikationsraten, Ressourcenverbrauch und mangels Therapieende-Kriterien nicht als empfehlenswerte Standardstrategie angesehen. Die zweimonatliche Therapie bildet eine alternative feste Behandlungsstrategie, ebenso mit fehlenden Kriterien für ein Therapieende. Allerdings wird bei der zweimonatlichen IVOM-Gabe zur Detektion von Patienten und Patientinnen mit verkürztem Intervallbedarf eine vierwöchentliche OCT-Befundkontrolle als auch eine klinische Kontrolle nach jeder zweiten IVOM, um Betroffene mit Therapieresistenz zu detektieren, empfohlen. Die dreimonatliche Therapie mit Reduktionsmöglichkeit auf zwei Monate, erstmalig in den Zulassungsstudien von Brolucizumab angewandt ist die dritte Behandlungsstrategie mit festem Therapieintervall. Eine vierwöchige Überprüfung der Läsionsaktivität zur Festlegung der weiteren Behandlungsintervalle, ob 4-, 6-, 8- oder 12-wöchentliche Applikation wird hierbei als sinnvoll erachtet.

### 2. Behandlungsserien in Abhängigkeit von der Läsionsaktivität, pro-re-nata

Bei der PRN-Therapie wird nach Beendigung der initialen Therapie bei monatlichen Kontrollen die Läsionsaktivität festgestellt und abhängig davon weitere IVOM vereinbart. In der IVAN-Studie kam es zu einer neuen Injektionsserie von drei IVOM, sofern bei der monatlichen Verlaufskontrolle eine rezidivierende aktive Läsion festgestellt wurde. Alternativ wurden in den CATT- und HARBOR-Studien nur einmalige IVOM-Gaben bei festgestellter Läsionsaktivität verabreicht. Können sechs Monate nach Ende einer PRN-Behandlungsserie keine aktiven Läsionszeichen mehr nachgewiesen werden, ist die Verlängerung von Kontrollintervallen indiziert und soll von einer inaktiven CNV gesprochen werden. Großer Vorteil dieser Behandlungsserien ist die nachweislich geringere Anzahl an notwendigen Behandlungen im Vergleich zu festen monatlichen Intervallen bei gleichbleibenden Ergebnissen im Visusgewinn und Reduktion der zentralen Netzhautdicke.

### 3. Intervallmodifikation in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität, treat-and-extend

Bei dem TAE-Schema erfolgt eine IVOM bei jeder Verlaufskontrolle. Zeigt sich dabei ein persistierender Läsionsbefund bei vierwöchiger Therapie soll das Behandlungsintervall unverändert bleiben. Wird bei der neuerlichen Verlaufskontrolle keine Krankheitsaktivität festgestellt, soll ein um zwei bis vier Wochen längeres Kontroll- und Behandlungsintervall vereinbart werden. Analog dazu soll bei neuerlicher Läsionsaktivität eine Verkürzung des Kontroll- und Behandlungsintervalls um zwei bis vier Wochen erfolgen oder bei prominenter Läsionsaktivität eine erneute intensiviertere dreifach Therapie angedacht werden. Erreicht man ein 12-Wochen-Kontrollintervall ohne Läsionsaktivität, wird ein Auslassversuch bzw. Therapieende empfohlen.

#### **3.1.3.4 Wiederbehandlungs- und Aktivitätskriterien**

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch Bestimmung der Visusänderung ist als alleiniges Wiederbehandlungskriterium nicht geeignet. Vielmehr spielt die kombinierte Betrachtung von Visusminderung und Netzhautmorphologie eine tragende Rolle in der Bestimmung der Läsionsaktivität. So ist die Verlaufsbeurteilung der subretinalen, intraretinalen zystoiden oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit und die Netzhautdicke ein OCT-basiertes Aktivitätskriterium. Ebenso sollte die funktionelle Einschätzung der Visusänderung und Beurteilung von sub- und intraretinalen Blutungen mittels Funduskopie zur Entscheidung der weiteren Behandlungsintervalle herangezogen werden.

#### **3.1.3.5 Weitere Aspekte der Therapie**

Kommt es trotz adäquater Anti-VEGF-Therapie zu keinem ausreichenden Therapieansprechen der Netzhautmorphologie wird in der Stellungnahme ein Medikamentenwechsel auf ein anderes Anti-VEGF-Präparat empfohlen. Eine Wiederaufnahme der Behandlung nach zuvor abgeschlossener Therapie kann bei Vorliegen neuerlicher Läsionsaktivität mit initialer dreifach Therapie angedacht werden. (Ophthalmologe, 2020)

## **3.2 Zukünftige Behandlungsoptionen – ein Ausblick**

Als führende Ursache für Sehverlust bei Patienten und Patientinnen über 50 Jahren in westlichen Nationen mit zudem steigender Prävalenz stellt die AMD die Gesundheitssysteme in betroffenen Ländern angesichts des zukünftigen Patienten- und Patientinnenanstiegs vor große Herausforderungen. Das österreichische Gesundheitswesen zählte allein im Jahr 2016 über 100.000 durchgeführte IVOM, Tendenz steigend um etwa 15-20% jährlich. Folglich zeigen sich in den Klinikambulanzen zunehmend volle Wartesäle und Betroffene mit hoher Belastung und entsprechend assoziiertem hohem Risiko für niedrige Adhärenz und Therapieumsetzung. (Stolba *et al.*, 2017) Die Entwicklung und klinische Etablierung von VEGF-Hemmern stellte eine ophthalmologische Revolution in der Therapie von CNV im Rahmen der exsudativen AMD dar. (Bowling, 2016) Dennoch ist die Erforschung neuartiger und langwirksamer Behandlungsoptionen sowie einfacher Therapiestrategien ein wichtiger Aspekt für die Bewältigung der zunehmenden Herausforderungen im österreichischen Gesundheitssystem. (Stolba *et al.*, 2017) Systeme mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, sogenannte Depotsysteme oder die Nutzung der okulären Zytokinproduktion durch gentherapeutisch vermittelte Adenovirusvektoren sind denkbare neue Behandlungsmöglichkeiten. (Bowling, 2016)

### **3.2.1 Gentherapie**

Die innovative Idee der Gentherapie, die bereits in den 1960er- und 1970er-Jahren begründet wurde, erlaubt multifaktoriell bedingte Pathologien wie etwa die exsudative AMD durch Verstärkung der Widerstandsfähigkeit von pathophysiologisch betroffenen Zielzellen durch eine Überexpression von protektiven Faktoren beispielsweise gegenüber oxidativem Stress zu therapieren. (Ochakovski, Bartz-Schmidt and Fischer, 2017) So verfolgt das Konzept der Behandlung der AMD durch Gentherapie mittels einmaligem Gentransfer in das betroffene Auge die intraokulare Bildung von Angiogenesehemmern auf Dauer zu forcieren und dadurch wiederholte Applikationen, wie es derzeit in der etablierten Anti-VEGF-Therapie der Fall ist zu verhindern. (Bellingrath and Fischer, 2015)

Für den effizienten Transport durch die Zellmembran der therapeutischen Gensequenz zu den Zielzellen im Auge eignen sich biomolekulare Vehikel, sogenannte Vektoren. Der optimale Vektor erfüllt eine Vielzahl an unterschiedlichen Anforderungen wie einen effektiven, selektiven und sicheren Transport der Gensequenz zur Zielzelle, ohne dabei eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems zu provozieren. Zum Gentransport

stehen virale und nichtvirale Vektoren zur Verfügung. (Ochakovski, Bartz-Schmidt and Fischer, 2017) Die Methode der nichtviralen Vektoren basiert auf dem Einbringen von Gensequenzen durch Nanopartikel, physikalischer Elektroporation oder Minicircles und vereint den Vorteil, keine Immunreaktion zu provozieren und eine ausreichende Kapazität für längere Gensequenzen zu besitzen. Die Transduktionseffizienz und Selektivität von nichtviralen Vektoren ist jedoch im Vergleich mit viralen Vektoren begrenzt und finden daher in der Gentherapie kaum Anwendung.

Die Methode der viralen Vektoren nutzt die physiologische virale Eigenschaft das eigene Virengenom in fremde Zielzellen effizient einzubringen. Während der Synthese des viralen Vektors wird die gewünschte therapeutische Gensequenz in das Virus eingesetzt, das natürliche virale Genom entfernt und somit dem Virus die eigene Replikationsfähigkeit genommen bei gleichzeitiger Erhaltung der Endozytosefähigkeit zur Einschleusung in die Zielzelle. (Bellingrath and Fischer, 2015) Da eine Vielzahl an evolutionär entwickelten viralen Serotypen der Gentherapie zur Verfügung stehen, wird der am besten zu der relevanten Zielzelle passende spezialisierte Serotyp mit wenig off-target Transduktion bei der Vektorwahl herangezogen. Zusätzlich kann durch zellspezifische, nur in den Zielzellen exprimierte Promotoren eine noch höhere Zellspezifität erreicht werden. Die sehr unterschiedlichen Lentiviren und adenoassoziierte Viren (AAV) stellen die gängigsten rekombinanten viralen Vektoren in der intraokularen Gentherapie dar. (Ochakovski, Bartz-Schmidt and Fischer, 2017) Die Nutzung viraler Vektoren birgt das Risiko einer klinisch relevanten Immunreaktion und Tumorgenese. Klinische Studien konnten aber mittlerweile den Vorteil der AAV in der ophthalmologischen Gentherapie gegenüber Lentiviren hervorheben, welche eine äußerst geringe Immunogenität im Auge aufweisen. Gleichfalls stuft die robuste Datenlage das Potenzial einer Tumorgenese durch genetische Insertion mit AAV als sicher ein. (Bellingrath and Fischer, 2015)

Um das natürliche Hindernis der Blut-Retina-Schranke zu überwinden, werden die genterapeutischen Vektoren direkt in das Auge mittels lokaler intravitrealer oder subretinaler Injektion eingebracht. Die intravitreale Applikation von Vektoren in den Glaskörper bietet eine gute Sicherheit und ist leicht durchführbar. Der große Glaskörper bedarf allerdings einer höheren Injektionsdosis und resultierend steigert sich auch die Immunogenität. Die alternative subretinale Injektion bietet dagegen die Vorteile höherer Transduktionseffizienz, geringerer Bedarf an Injektionsdosis und Vektorpartikel sowie die

Option einer gezielten Therapie der zentralen Makula. Nachteilig stellt die subretinale Injektion aber einen komplexeren Eingriff dar, dessen Durchführung qualifizierte Fachkräfte erfordert. (Ochakovski, Bartz-Schmidt and Fischer, 2017)

Eine Reihe verschiedener Studien verfolgten bereits den Ansatz einer gentherapeutischen Behandlung der AMD. So wurden die beiden Phase-1 und Phase-2-Studien von Adverum Biotechnologies und Sanofi Genzyme mit AAV-Vektoren bereits abgeschlossen. Zur Behandlung wurde der AAV-Vektor als Transporter mit der Gensequenz für die Expression von soluble-fms-like-tyrosine-kinase-1 (sFlt-1) beladen. (Rodrigues *et al.*, 2019) Der lösliche anti-angiogenetische sFlt-1-Faktor spaltet sich physiologisch vom extrazellulären Teil des VEGFR-1 ab und kann durch seine Bindung an PlGF und VEGF deren pro-angiogenetische Funktion inhibieren. (Fiedler, 2019) Die Sicherheit intravitrealer und subretinaler Injektion konnte in beiden Studien erfolgreich gezeigt werden, jedoch bei eingeschränkter Effektivität. (Rodrigues *et al.*, 2019) Weitere geplante Studien von Adverum Biotechnologies mit dem Gentherapie-Produkt ADVM-022 etwa sehen die Behandlung mittels neuartiger, intravitreal verabreichter AAV-Vektoren zur dauerhaften Expression des VEGF-Hemmers Aflibercept vor. In der multizentrischen Phase-1-OPTIC-Studie mit 4 Kohorten und insgesamt 30 teilnehmenden AMD-Patienten und Patientinnen konnte in allen Gruppen ein gutes Sicherheitsprofil und eine Erhaltung oder Reduktion der Netzhautdicke erzielt werden. Der Start der Phase-2-Pivot-Studien sind für 2021 geplant und sieht einen direkten Vergleich mit einer 8-wöchigen Aflibercept-Gabe vor. (Hussain *et al.*, 2021)

Die innovative Möglichkeit der Gentherapie in der Behandlung der exsudativen AMD und darüber hinaus ist eine Therapiemöglichkeit mit äußerst großem Potenzial. (Ochakovski, Bartz-Schmidt and Fischer, 2017) Die klinisch gentherapeutische Nutzung viraler Vektoren könnte sich zur idealen Methode in der Langzeit-Anti-VEGF-Therapie entwickeln. Die Möglichkeit einer direkten und dauerhaften Expression von Anti-VEGF-Produkten in der Zielzelle selbst würde die regelmäßigen Wiederbehandlungstermine, wie wir sie in der heutigen AMD-Therapie kennen obsolet machen. (Hussain *et al.*, 2021) Die Erforschung von fähigen AAV-Vektoren, welche eine gute Transduktion in das RPE und die äußeren Netzhautschichten als Zielstrukturen ermöglichen führte zu einem beträchtlichen Anstoß in der weiteren Entwicklung. (Bellingrath and Fischer, 2015) Die Nutzung rekombinanter AAV-Viren in der Gentherapie geht mit einem erhöhten Risiko von angeborenen und

erworbenen antiviralen Immunreaktionen einher. Eine Immunantwort mit körpereigenen Antikörpern gegen AAV kann sich negativ auf die Transduktionseffizienz auswirken sowie intraokulare Zielzellen als fremde Zellen identifizieren und beseitigen. Trotz der teils rasanten Entwicklungen der intraokularen Gentherapie ist die größte Herausforderung und Zielsetzung die Reduzierung unerwünschter Nebenwirkungen wie Inflammationen und überschießende Immunreaktionen. (Ochakovski, Bartz-Schmidt and Fischer, 2017)

### **3.2.2 Depotsysteme**

Die hohe Frequenz intravitrealer Injektionen im Rahmen der Anti-VEGF-Therapie brachte die Idee von Systemen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, sogenannten Depotsystemen hervor. Das vom amerikanischen Unternehmen Genentech entwickelte Ranibizumab Port Delivery System (PDS) ist ein neuartiges, langwirksames Portsystem. (Hussain *et al.*, 2021) Das PDS ermöglicht lange Behandlungsintervalle bei exsudativer AMD durch kontinuierliche Wirkstoffabgabe von Ranibizumab in den Glaskörper. Das als nachfüllbare Implantat konzipierte PDS wird über eine kleine Inzision durch Sklera und Pars plana implantiert. Das implantierte PDS muss während des Auffüllens nicht entfernt werden und kann so dauerhaft im Auge bleiben. Passive Diffusion entgegen dem Konzentrationsgradienten ermöglicht die kontinuierliche Wirkstoffabgabe von Ranibizumab in den Glaskörper. (Campochiaro *et al.*, 2019)

In der erfolgreichen Phase-2-LADDER-Studie mit 197 teilnehmenden Patienten und Patientinnen wurde das PDS mit Ranibizumab zur Behandlung der exsudativen AMD evaluiert. Vier randomisierte Gruppen bekamen unterschiedliche Ranibizumab Dosierungen mittels implantierten PDS verabreicht. In der höchst dosierten Gruppe mit 100 mg/mL Ranibizumab konnten bei rund 80% der Patienten und Patientinnen mit einer Dauer von sechs Monaten ohne Auffüllbedarf das beste Ergebnis erzielt werden. Dem gegenüber stehen 63,5% und 71,3% bei 10 mg/mL und 40 mg/mL Ranibizumab mit einer Dauer von sechs Monaten ohne Auffüllbedarf. (Hussain *et al.*, 2021) In der 100 mg/mL PDS Ranibizumab Gruppe konnte außerdem ein medianes Intervall von 15 Monaten bis zur ersten Auffüllung erreicht werden. Implantations-assoziierte Glaskörperblutungen bei 50% der durchgeführten PDS zu Beginn der Studie führten zu einer Reevaluierung und Pausierung der Studie. Eine Modifizierung der chirurgischen Implantationstechnik konnte das Risiko einer Glaskörperblutung schließlich auf 5% reduziert werden. Die LADDER-Studie konnte die Sicherheit des kontinuierlichen Depotsystems PDS zeigen und eine dauerhafte Inhibition

von VEGF ohne monatliche Wiederbehandlungen bewirken. (Campochiaro *et al.*, 2019) Die randomisierte Phase-3-ARCHWAY-Studie, deren finaler Abschluss 2022 erwartet wird, konnte in publizierten Zwischenergebnissen bereits ein sehr langes Behandlungsintervall vorweisen. 98% des Patienten- und Patientinnenkollektivs aus der PDS Kohorte benötigte keine ergänzende intravitreale Injektion über eine Dauer von sechs Monaten bei einem gleichzeitig guten Sicherheitsprofil und vergleichbarem Visuserhalt mit der Vergleichsgruppe mit monatlicher Ranibizumab Injektion. (Hussain *et al.*, 2021)

Das PDS Implantat ist neben anderen in Entwicklung befindlichen Methoden aktuell das vielversprechendste Depotsystem in der Anti-VEGF-Therapie. Durch die kontinuierliche Anti-VEGF-Freisetzung in den Glaskörper kann zwar die monatliche intravitreale Injektion vermieden werden, die einmalig notwendige chirurgische Implantation des nachfüllbaren PDS-Ports in das Auge stellt für einige Patienten und Patientinnen aber möglicherweise eine Abschreckung dar. (Hussain *et al.*, 2021) Unter dem Aspekt der erwähnten Ergebnisse ist die Anti-VEGF-Therapie mittels Depotsystem ein aussichtsreicher Kandidat, die momentan etablierten Behandlungsstrategien in der Therapie der exsudativen AMD durch kontinuierliche Wirkstoffabgabe abzulösen. (Campochiaro *et al.*, 2019)

## 4 Diskussion

Die AMD ist eine progredient verlaufende, ophthalmologisch degenerative Erkrankung der Makula, welche mit typischen Fundusveränderungen einhergeht. (Bowling, 2016) Als chronische Erkrankung der Retina ist die AMD besonders in Industrieländern bei über 50-jährigen Patienten und Patientinnen die häufigste Ursache einer Erblindung. Zudem zeigt die AMD bei einer prognostizierten Prävalenz von weltweit 288 Mio. Betroffenen bis zum Jahr 2040 eine stark zunehmende Tendenz. Dabei ist die schnell progrediente exsudative Form der AMD mit einem Anteil von 10-20% aller AMD-Varianten einerseits zwar die seltenere Form, andererseits aber für rund 90% der schweren Visusverluste verantwortlich. (Stolba *et al.*, 2017)

Das 1995 etablierte standardisierte Klassifikationssystem ermöglicht eine klare Abgrenzung der frühen und späten (atrophisch oder exsudativ) AMD-Manifestationen. (Bird *et al.*, 1995) Weiche Drusen und Pigmentepithelveränderungen im Fundushintergrund sind ein wesentlicher Risikofaktor für die im Verlauf weitere Entwicklung einer späten AMD-Form. (Mukesh *et al.*, 2004; Klein *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007) Außerdem beschreiben zahlreiche Studien ein 5-Jahres-Risiko von 30-40% für das Auftreten einer AMD am zweiten Auge. (Klein *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007; Varma *et al.*, 2010)

Der Hauptrisikofaktor der AMD ist das fortgeschrittene Lebensalter, das mit biologischen Alterungsprozessen der Retina, Rückgang der mitochondrialen Funktion, Zunahme oxidativer Schäden, sowie degenerativer Veränderungen der Bruch-Membran einhergeht. (Holz *et al.*, 2011) Weiters spielen Genvarianten wie das CFH-Gen, das ARMS2-Gen und das HTRA1-Gen als prädisponierende Risikofaktoren eine zunehmende Rolle, dessen Anwesenheit bei mehr als 60% der schweren AMD-Fälle nachweisbar ist. (Conley *et al.*, 2006; Swaroop *et al.*, 2007) Neben den genetischen Aspekten und dem Lebensalter ist der Lebensstil, allen voran der Zigaretten-Konsum ein modifizierbarer Risikofaktor der AMD. (Ardourel, 2000; Smith *et al.*, 2001; Lim *et al.*, 2012) Die Supplementierung der Nahrungsergänzungsmittel Vitamin C, Vitamin E, Zink, Kupfer und  $\beta$ -Karotin scheinen einen positiven Effekt auf die Krankheitsprogression der fortgeschrittenen AMD zu haben. (Kassoff *et al.*, 2001) Die  $\omega$ -3-Fettsäuren Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure zeigen ebenso einen angiologisch protektiven Effekt auf die Retina. (Connor *et al.*, 2007)

Bisweilen gibt es keine nachgewiesene, medikamentöse Behandlung der häufiger auftretenden trockenen AMD. Es gilt die Krankheitsprogression in frühen Stadien protektiv durch Reduktion auslösender Risikofaktoren wie Zigarettenkonsum und eine kombinierte Substitution von Mikronährstoffen und Antioxidantien wie Lutein, Zink und Karotinoiden basierend auf der ARED-Studie einzudämmen. (Lang, 2019)

Im Gegensatz dazu bietet die Pharmakotherapie der exsudativen AMD eine große Palette an Behandlungsmöglichkeiten. Durch die Einführung der intravitrealen Injektion von VEGF-Inhibitoren hat sich die Anti-VEGF-Therapie als klinischer Goldstandard in der Behandlung der exsudativen AMD etabliert. Die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren führt bei den meisten Fällen der exsudativen AMD zu einer temporären oder sogar bleibenden Rückbildung der für die exsudative Form typischen CNV und damit zu einer Besserung des Sehvermögens und der Lesefähigkeit. (Grehn, 2012b) Sämtliche Varianten der CNV indizieren eine Anti-VEGF-Therapie, besonders aktive Formen der CNV zeigen ein gutes Therapieansprechen. Mögliche Behandlungsrisiken einer Anti-VEGF-Therapie sind Amotio retinae, Linsenverletzung, Risse des RPE, Endophthalmitis, eine chronische Erhöhung des IOD sowie eine sterile Uveitis. (Bowling, 2016)

Der 2004 weltweit erste bei exsudativer AMD zugelassene VEGF-Hemmer war Pegaptanib (Macugen®). (Schmetterer and Garhöfer, 2012) Aufgrund neuer entwickelter, besserer Alternativen wird Pegaptanib allerdings inzwischen nur mehr in Ausnahmefällen verabreicht. (Bowling, 2016) Der ursprünglich nur zur systemischen Behandlung der Neoangiogenese bei metastasierendem Kolonkarzinom entwickelt und zugelassene VEGF-Hemmer Bevacizumab (Avastin®) zeigte in Tierversuchsstudien ein ebenso starkes Potential bei der Therapie der exsudativen AMD. (Kovach *et al.*, 2012) Die Nutzung bei Indikation exsudative AMD erfolgt daher nur als Off Label Use. (Bowling, 2016) Der VEGF-Hemmer Ranibizumab (Lucentis®) ist ein fragmentierter Antikörper mit einer verbesserten VEGF-Affinität im Vergleich zum Vollantikörper Bevacizumab und wird zugleich mit einer besseren Eindringtiefe in die Retina assoziiert. Das rekombinante Fusionsprotein Aflibercept (Eylea®) ist ein weiterer seit 2011 zugelassener Wirkstoff in der Anti-VEGF-Therapie. (Schmetterer and Garhöfer, 2012) Der unter dem Handelsnamen Beovu® seit Februar 2020 in Europa verfügbare VEGF-Hemmer Brolucizumab ist der aktuell neueste zugelassene Anti-VEGF-Wirkstoff. (Holz *et al.*, 2021) In den ersten Monaten nach der Markteinführung von Brolucizumab zeigte sich allerdings ein gehäuftes Auftreten entzündlicher

Komplikationen, wodurch aktuell mangels weiterer Daten ein vorsichtiges Verwenden von Brolucizumab berücksichtigt werden sollte. (Riedel *et al.*, 2021) Zur Behandlung der exsudativen AMD sind derzeit die Anti-VEGF-Präparate Ranibizumab, Aflibercept und Brolucizumab zugelassen und in ihrer Wirksamkeit bezüglich der Visusverbesserung und Verminderung der zentralen Netzhautdicke als vergleichbar einzustufen. Der nur als off-label-use in Verwendung befindliche Wirkstoff Bevacizumab kann ebenso als vergleichbares Präparat betrachtet werden. Die Indikationsstellung einer Anti-VEGF-Therapie soll durch Bestimmung des bestkorrigierten Visus sowie die Klassifikation der vorliegenden AMD-Form mittels Funduskopie, FAG und OCT erfolgen. Allen VEGF-Inhibitoren gemein ist das initiale Aufsättigungsschema mit 3 IVOM in einem 4-wöchigen Intervall. Nach der initialen Aufsättigung können unterschiedliche weiterführende Behandlungsstrategien, abhängig von der individuellen Befundkontrolle verfolgt werden. Grundlegend kann hier zwischen festen Intervallen, Behandlungsserien bei Läsionsaktivität und Intervallmodifikation in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität unterschieden werden. (Ophthalmologe, 2020)

Die rasante Entwicklung und klinische Etablierung der Anti-VEGF-Therapie führte aufgrund der damit einhergehenden häufigen Wiederbehandlungstermine zu einer zunehmenden ökonomischen Belastung des Gesundheitswesens und gleichzeitig zu einer großen Herausforderung für betroffene Patienten und Patientinnen. (Schrader, 2006) Neuartige und langwirksame Behandlungsmöglichkeiten sind daher ein wichtiger Aspekt für die Bewältigung dieser zunehmenden Herausforderungen. (Stolba *et al.*, 2017) Die neuartigen Möglichkeiten der Gentherapie in der Behandlung der exsudativen AMD ist eine Therapiemöglichkeit mit großem Potenzial. (Ochakovski, Bartz-Schmidt and Fischer, 2017) So könnte sich die gentherapeutische Nutzung viraler Vektoren durch direkte und dauerhafte Expression von Anti-VEGF-Produkten in der Zielzelle selbst zur idealen Methode einer Langzeit-Anti-VEGF-Therapie entwickeln, was regelmäßige Wiederbehandlungstermine in Zukunft obsolet machen würde. Die Häufigkeit der intravitrealen Injektionen im Rahmen der etablierten Anti-VEGF-Therapie brachte die Idee von Systemen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, sogenannten Depotsystemen hervor. Das amerikanische PDS ist ein derartiges innovatives, langwirksames Portsystem, dessen Implantat eine kontinuierliche Anti-VEGF-Freisetzung in den Glaskörper ermöglicht. Die Zwischenergebnisse einer Phase-3-Studie konnten bereits bei 98% des Patienten- und Patientinnenkollektivs ein sechs Monate langes Behandlungsintervall ohne ergänzende intravitreale Injektionen vorweisen.

(Hussain *et al.*, 2021) Das PDS Implantat ist aufgrund dieser Daten aktuell das vielversprechendste Depotsystem und ein aussichtsreicher Kandidat, die momentan etablierte Anti-VEGF-Therapie abzulösen. (Campochiaro *et al.*, 2019)

Die AMD wird weiterhin eine führende Ursache für Erblindung weltweit bleiben. Die Entwicklung einer Vielzahl an Anti-VEGF-Präparaten hat die intravitreale Injektion dieser Wirkstoffe als klinischen Goldstandard in der Behandlung der exsudativen AMD etabliert. Letztlich bleiben die damit verbundenen häufigen IVOM-Wiederbehandlungen für betroffene Patienten und Patientinnen sowie für die Kliniken eine herausfordernde Problematik. Neuartige Behandlungsmöglichkeiten, die der wachsenden Prävalenz der exsudativen AMD gewachsen sind und eine Alternative zur derzeit gängigen Anti-VEGF-Therapie sind, werden daher dringend gesucht. In der Zukunft könnten die gentherapeutischen Möglichkeiten sowie bereits in Entwicklung befindliche Portsysteme interessante Behandlungsalternativen darstellen.

## 5 Literaturverzeichnis

**Ardourel, J. E. (2000)** ‘Risk factors associated with age-related macular degeneration: A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study report number 3’, *Ophthalmology*. Elsevier, 107(12), pp. 2224–2232. doi: 10.1016/S0161-6420(00)00409-7.

**Bellingrath, J.-S. and Fischer, M. D. (2015)** ‘Gentherapie als Behandlungskonzept für erbliche Netzhauterkrankungen’, *Der Ophthalmologe* 2015 112:9. Springer, 112(9), pp. 720–727. doi: 10.1007/S00347-015-0121-8.

**Bird, A. C. et al. (1995)** ‘An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration’, *Survey of Ophthalmology*. Surv Ophthalmol, 39(5), pp. 367–374. doi: 10.1016/S0039-6257(05)80092-X.

**Boltz, A. et al. (2010)** ‘Risikofaktoren der altersbedingten Makuladegeneration’, *Spektrum der Augenheilkunde*, 24(6), pp. 296–304. doi: 10.1007/s00717-010-0445-3.

**Bommas-Ebert, U., Teubner, P. and Voß, R. (2011)** *Anatomie und Embryologie, Anatomie und Embryologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-002-21536.

**Bowling, B. (2016)** *Kanski: klinische Ophthalmologie*. 8. Auflage, *Clinical Ophthalmology. A systematic approach*. 8. Auflage. München: ELSEVIER. doi: 10.1016/B978-84-9113-003-1/00022-6.

**Buch, H. et al. (2005)** ‘14-Year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: The Copenhagen City Eye Study’, *Ophthalmology*. Ophthalmology, 112(5), pp. 787–798. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.040.

**Campochiaro, P. A. et al. (2019)** ‘The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial’, *Ophthalmology*. Elsevier, 126(8), pp. 1141–1154. doi: 10.1016/J.OPHTHA.2019.03.036.

**Chen, W. et al. (2010)** ‘Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Proc Natl Acad Sci U S A, 107(16), pp. 7401–7406. doi: 10.1073/pnas.0912702107.

**Chew, E. Y. et al. (2013)** ‘Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial’, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, 309(19), pp. 2005–2015. doi: 10.1001/jama.2013.4997.

**Conley, Y. P. et al. (2006)** ‘CFH, ELOVL4, PLEKHA1 and LOC387715 genes and susceptibility to age-related maculopathy: AREDS and CHS cohorts and meta-analyses’, *Human Molecular Genetics*, 15(21), pp. 3206–3218. doi: 10.1093/hmg/ddl396.

**Connor, K. M. et al. (2007)** ‘Increased dietary intake of  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis’, *Nature Medicine*. Nat Med, 13(7), pp. 868–873. doi: 10.1038/nm1591.

**Cox, J. T., Elliott, D. and Sobrin, L. (2021)** ‘Inflammatory Complications of Intravitreal Anti-VEGF Injections’, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 10(5), p. 981. doi: 10.3390/JCM10050981.

**Dugel, P. U. et al. (2020)** ‘HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration’, *Ophthalmology*. Elsevier, 127(1), pp. 72–84. doi: 10.1016/J.OPHTHA.2019.04.017.

**Fiedler, H. (2019)** ‘fms-like tyrosine kinase 1, lösliche’, in Gressner, A. M. and Arndt, T. (eds) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p. 892. doi: 10.1007/978-3-662-48986-4\_1156.

**Fogli, S. et al. (2018)** ‘Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs’, *Eye 2018* 32:6. Nature Publishing Group, 32(6), pp. 1010–1020. doi: 10.1038/s41433-018-0021-7.

**Fritsche, L. G. et al. (2013)** ‘Seven new loci associated with age-related macular

degeneration’, *Nature Genetics*. *Nat Genet*, 45(4), pp. 433–439. doi: 10.1038/ng.2578.

**Füeßl, H., Middeke, M. and Würtemberger (2014)** *Anamnese und Klinische Untersuchung, Anamnese und Klinische Untersuchung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-002-99146.

**Grehn, F. (2012a)** ‘Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges’, in: Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 3–15. doi: 10.1007/978-3-642-11333-8\_2.

**Grehn, F. (2012b)** ‘Augenheilkunde’. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). doi: 10.1007/978-3-642-11333-8.

**Hahn, G.-A. (2012)** *Kurzlehrbuch Augenheilkunde, Kurzlehrbuch Augenheilkunde*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-002-96288.

**Han, X. et al. (2020)** ‘Genome-wide meta-analysis identifies novel loci associated with age-related macular degeneration’, *Journal of Human Genetics*, 65(8), pp. 657–665. doi: 10.1038/s10038-020-0750-x.

**Holz, F. G. et al. (2011)** *Altersabhängige Makuladegeneration*. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-642-20870-6.

**Holz, F. G. et al. (2021)** ‘Intraocular inflammation with brolocizumab use: Patient management—diagnosis—therapy’, *Ophthalmologe*. Springer, pp. 248–256. doi: 10.1007/s00347-021-01321-8.

**Hussain, R. M. et al. (2021)** ‘Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: Promising Players in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration’, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Press, 15, p. 2653. doi: 10.2147/DDDT.S295223.

**Jampol, L. M. and Tielsch, J. (1992)** ‘Race, Macular Degeneration, and the Macular Photocoagulation Study’, *Archives of Ophthalmology*. *Arch Ophthalmol*, 110(12), pp. 1699–1700. doi: 10.1001/archophth.1992.01080240039024.

**Kahle, W., Frotscher, M. and Schmitz, F. (2018)** *Taschenatlas Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane, Taschenatlas Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-006-149536.

**Kanda, A. et al. (2007)** ‘A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 104(41), pp. 16227–16232. doi: 10.1073/pnas.0703933104.

**Kanda, A., Abecasis, G. and Swaroop, A. (2008)** ‘Inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration’, *British Journal of Ophthalmology*, 92(4), pp. 448 LP – 450. doi: 10.1136/bjo.2007.131581.

**Kassoff, A. et al. (2001)** ‘A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8’, *Archives of Ophthalmology*. American Medical Association, 119(10), pp. 1417–1436. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417.

**Katta, S., Kaur, I. and Chakrabarti, S. (2009)** ‘The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: An overview’, *Journal of Genetics*. J Genet, pp. 425–449. doi: 10.1007/s12041-009-0064-4.

**Klein, R. et al. (2002)** ‘Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study’, *Ophthalmology*. Ophthalmology, 109(10), pp. 1767–1779. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01146-6.

**Klein, R. et al. (2007)** ‘Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration. The Beaver Dam Eye Study’, *Ophthalmology*. Ophthalmology, 114(2), pp. 253–262. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.10.040.

**Klein, R. et al. (2008)** ‘Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: The Beaver Dam eye study’, *Archives of Ophthalmology*. American Medical Association, 126(1), pp. 115–121. doi: 10.1001/archophth.126.1.115.

**Kovach, J. L. et al. (2012)** ‘Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD’, *Journal of Ophthalmology*, 2012. doi: 10.1155/2012/786870.

**Kwok, A. K. H. et al. (2002)** ‘Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients’, *British Journal of Ophthalmology*. BMJ Publishing Group, 86(8), pp. 892–897. doi: 10.1136/bjo.86.8.892.

**Lang, G. K. (ed.) (2019)** ‘Augenheilkunde’. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/B-006-163269.

**Van Leeuwen, R. et al. (2003)** ‘The risk and natural course of age-related maculopathy: Follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study’, *Archives of Ophthalmology*. Arch Ophthalmol, 121(4), pp. 519–526. doi: 10.1001/archoph.121.4.519.

**Leske, M. C. et al. (2006)** ‘Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies’, *Ophthalmology*. Ophthalmology, 113(1), pp. 29–35. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.08.012.

**Lim, L. S. et al. (2012)** ‘Age-related macular degeneration’, *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 379(9827), pp. 1728–1738. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.

**Lindekleiv, H. and Erke, M. G. (2013)** ‘Projected prevalence of age-related macular degeneration in Scandinavia 2012-2040’, *Acta Ophthalmologica*. John Wiley & Sons, Ltd, 91(4), pp. 307–311. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02399.x.

**Lüllmann-Rauch, R. and Asan, E. (2019)** *Taschenlehrbuch Histologie, Taschenlehrbuch Histologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-006-163361.

**Maier, M. et al. (2007)** ‘Intravitreale Medikamente bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)’, *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York, 224(01), pp. R1–R27. doi: 10.1055/S-2007-964823.

**Markham, A. (2019)** ‘Brolucizumab: First Approval’, *Drugs 2019 79:18*. Springer, 79(18),

pp. 1997–2000. doi: 10.1007/S40265-019-01231-9.

**Maruko, I. et al. (2007)** ‘Clinical Characteristics of Exudative Age-related Macular Degeneration in Japanese Patients’, *American Journal of Ophthalmology*. Elsevier Inc., 144(1). doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.047.

**Mukesh, B. N. et al. (2004)** ‘Five-year incidence of age-related maculopathy: The Visual Impairment Project’, *Ophthalmology*. Ophthalmology, 111(6), pp. 1176–1182. doi: 10.1016/j.ophttha.2003.08.042.

**Neuner, B. et al. (2007)** ‘Modeling Smoking History: A Comparison of Different Approaches in the MARS Study on Age-Related Maculopathy’, *Annals of Epidemiology*. Ann Epidemiol, 17(8), pp. 615–621. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.03.005.

**Ochakovski, G. A., Bartz-Schmidt, K. U. and Fischer, M. D. (2017)** ‘Gentherapie zur Behandlung von Netzhauterkrankungen’, *Medizinische Genetik*. De Gruyter, 29(2), pp. 202–207. doi: 10.1007/S11825-017-0133-7.

**Ophthalmologe (2020)** ‘Statement of the German Ophthalmological Society (DOG), the Retinological Society (RG) and the Professional Association of German Ophthalmologists (BVA) on anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: Status February 2020’, *Ophthalmologe*. Springer, 117(8), pp. 746–754. doi: 10.1007/s00347-020-01117-2.

**Pieramici, D. J. et al. (1994)** ‘Choroidal Neovascularization in Black Patients’, *Archives of Ophthalmology*. Arch Ophthalmol, 112(8), pp. 1043–1046. doi: 10.1001/archophth.1994.01090200049020.

**Pieritz, A. (2012)** *Intravitreale Injektion*. Available at: [https://www.aerzteblatt.de/archiv/131116/Intravitreale-Injektion-\(1\)](https://www.aerzteblatt.de/archiv/131116/Intravitreale-Injektion-(1)) (Accessed: 28 July 2021).

**Rehak, M., Fric, E. and Wiedemann, P. (2008)** ‘Lutein und Antioxidantien zur Prävention der AMD’, *Ophthalmologe*. Springer, 105(1), pp. 37–45. doi: 10.1007/s00347-007-1602-1.

**Richer, S. et al. (2004)** ‘Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: The Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial)’, *Optometry*. American Optometric Association, 75(4), pp. 216–229. doi: 10.1016/s1529-1839(04)70049-4.

**Riedel, A. M. et al. (2021)** ‘Beidseitige okklusive Vaskulitis nach intravitrealer Injektion von Brolucizumab bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration’, *Der Ophthalmologe* 2021. Springer, pp. 1–4. doi: 10.1007/S00347-021-01323-6.

**Rivera, A. et al. (2005)** ‘Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk’, *Human Molecular Genetics*, 14(21), pp. 3227–3236. doi: 10.1093/hmg/ddi353.

**Rodrigues, G. A. et al. (2019)** ‘Pharmaceutical Development of AAV-Based Gene Therapy Products for the Eye’, *Pharmaceutical Research*. Springer, 36(2). doi: 10.1007/S11095-018-2554-7.

**Rosenfeld, P. J. et al. (2006)** ‘Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration’, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 355(14), pp. 1419–1431. doi: 10.1056/nejmoa054481.

**Schaumberg, D. A. et al. (2001)** ‘Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men’, *Archives of Ophthalmology*. American Medical Association, 119(9), pp. 1259–1265. doi: 10.1001/archophth.119.9.1259.

**Schaumberg, D. A. (2007)** ‘A Prospective Study of 2 Major Age-Related Macular Degeneration Susceptibility Alleles and Interactions With Modifiable Risk Factors’, *Archives of Ophthalmology*, 125(1), p. 55. doi: 10.1001/archophth.125.1.55.

**Schmetterer, L. and Garhöfer, G. (2012)** ‘Pharmakologische Basis der Anti-VEGF Therapie’, *Spektrum der Augenheilkunde* 2012 26:4. Springer, 26(4), pp. 185–196. doi: 10.1007/S00717-012-0110-0.

**Schmidt-Erfurth, U. et al. (2014)** ‘Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies’, *Ophthalmology*. Elsevier, 121(1), pp. 193–201. doi: 10.1016/J.OPHTHA.2013.08.011.

**Schrader, W. F. (2006)** ‘Altersbedingte Makuladegeneration’, *Der Ophthalmologe* 2006 103:9. Springer, 103(9), pp. 742–748. doi: 10.1007/S00347-006-1418-4.

**Sho, K. et al. (2003)** ‘Polypoidal choroidal vasculopathy: Incidence, demographic features, and clinical characteristics’, *Archives of Ophthalmology*. American Medical Association, 121(10), pp. 1392–1396. doi: 10.1001/archopht.121.10.1392.

**Smith, W. et al. (2001)** ‘Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents’, *Ophthalmology*. Elsevier Inc., 108(4), pp. 697–704. doi: 10.1016/S0161-6420(00)00580-7.

**Stein, C. A. and Castanotto, D. (2017)** ‘FDA-Approved Oligonucleotide Therapies in 2017’, *Molecular Therapy*. Cell Press, 25(5), pp. 1069–1075. doi: 10.1016/J.YMTHE.2017.03.023.

**Stolba, U. et al. (2017)** ‘Neovascular age-related macular degeneration in Austria’, *Spektrum der Augenheilkunde* 2017 31:5. Springer, 31(5), pp. 206–211. doi: 10.1007/S00717-017-0356-7.

**Swaroop, A. et al. (2007)** ‘Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits’, *Human Molecular Genetics*, 16(R2), pp. R174–R182. doi: 10.1093/hmg/ddm212.

**Ulfig, N. (2015)** *Kurzlehrbuch Histologie, Kurzlehrbuch Histologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-003-120843.

**Varma, R. et al. (2010)** ‘Four-Year Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study’, *American Journal of Ophthalmology*. Am J Ophthalmol, 149(5), pp. 741–751. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.009.

**Wang, J. J. et al. (2007)** ‘Ten-Year Incidence and Progression of Age-Related Maculopathy. The Blue Mountains Eye Study’, *Ophthalmology*. *Ophthalmology*, 114(1), pp. 92–98. doi: 10.1016/j.ophtla.2006.07.017.

**Wong, W. L. et al. (2014)** ‘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*. Elsevier, 2(2), pp. e106–e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.

**Wright, C. B. and Ambati, J. (2017)** ‘Dry Age-Related Macular Degeneration Pharmacology’, *Handbook of experimental pharmacology*. NIH Public Access, 242, p. 321. doi: 10.1007/164\_2016\_36.