

Diplomarbeit

Frequenz von intravitrealen Injektionen bei Patienten und Patientinnen mit altersbedingter Makuladegeneration

eingereicht von

Anna Maria Rainer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿmed.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie
Klinikum Klagenfurt**

unter der Anleitung von

Prim. Univ.-Prof. Dr.med.univ. Yosuf El-Shabrawi

Dr.ⁱⁿmed.univ. et scient.med. Stephanie Sarny

Graz, am 10.10.2021

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 10.10.2021

Anna Maria Rainer eh

Danksagungen

Ein herzliches Dankeschön an Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr.med.univ. Yosuf El-Shabrawi und Frau Dr.ⁱⁿmed.univ. et scient.med. Stephanie Sarny für die Möglichkeit, mich mit dieser interessanten Fragestellung auseinandersetzen zu können.

Ich möchte mich ganz besonders bei Frau Dr.ⁱⁿmed.univ. et scient.med. Stephanie Sarny bedanken, die sehr geduldig war und mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Der größte Dank gebührt wohl meiner ganzen Familie, die mich immer unterstützt und motiviert hat. Ihr habt auch dann an mich geglaubt, wenn ich selbst an mir gezweifelt habe. Danke, dass ihr mir das Studium ermöglicht habt!

Ebenso möchte ich mich bei meinem Freund Thomas bedanken, der stets für mich da ist und es auch in schwierigen Phasen geschafft hat, mir ein Lächeln auf die Lippen zu zaubern.

Herzlichen Dank an meine Freunde Katja und Michael, die sich die Zeit genommen haben, um meine Arbeit Korrektur zu lesen.

Zu guter Letzt ein großes Dankeschön an alle meine Freunde und Freundinnen, die mich durchs Studium begleitet haben, ohne euch wäre die Studienzeit wohl nur halb so lustig gewesen.

Zusammenfassung

Einleitung: Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine progrediente, degenerative Erkrankung der Retina. Die AMD ist ab dem 65. Lebensjahr die häufigste Ursache für eine Erblindung. Im Spätstadium der AMD wird zwischen einer geographischen Atrophie und einer neovaskulären AMD unterschieden. Letztere kann mittels Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitoren, welche im Rahmen einer intravitrealen operativen Medikamenteneingabe (IVOM) appliziert werden, behandelt werden. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Studie, welche die Frequenz von IVOM bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD an der Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie des Klinikums Klagenfurt untersucht, durchgeführt.

Material und Methoden: Es wurde eine retrospektive Studie mit Daten der Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie des Klinikums Klagenfurt durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die demographischen Daten der Patienten, das bei der IVOM verwendete Medikament und die Anzahl der IVOM ausgewertet. Es wurde erhoben, ob die Patienten und Patientinnen mit der Rettung zu ihren Terminen gekommen sind. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Mai 2015 bis Oktober 2019. Um den Effekt der IVOM-Gabe auf den Visus zu untersuchen, wurde von einer Subgruppe therapie-naiver Patienten und Patientinnen der korrigierte Fernvisus vor und nach Therapie evaluiert.

Resultate: Im Beobachtungszeitraum wurden 2 633 Patienten und Patientinnen wegen einer exsudativen AMD mittels IVOM behandelt. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 78 Jahren ($SD \pm 8,2$ Jahre). Mit Aflibercept wurden im Mittel 5,6 IVOM und mit Ranibizumab wurden durchschnittlich 4,8 IVOM verabreicht. Pro Monat wurden durchschnittlich 523 IVOM mit Aflibercept und 399 IVOM mit Ranibizumab appliziert. Die Auswertung der Bezirke zeigte, dass Patienten und Patientinnen aus den Bezirken Hermagor, Spittal an der Drau, Wolfsberg, Lienz und Murau statistisch signifikant weniger IVOM erhielten. 13,7% der Patienten und Patientinnen kamen mit der Rettung zu ihren Terminen. Die Analyse der Subgruppe

zeigte, dass Patienten und Patientinnen innerhalb des ersten Therapiejahres durchschnittlich 3,2 IVOM erhielten.

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen, ähnlich wie andere Studien mit Real-Life-Daten, dass die IVOM-Frequenz momentan noch geringer ist als in prospektiven Studien. Aflibercept und Ranibizumab wurden über einen unterschiedlich langen Zeitraum (25 beziehungsweise 29 Monate) verwendet, weshalb die durchschnittliche Anzahl an IVOM pro Monat berechnet wurde, die für Aflibercept (523 IVOM) höher als für Ranibizumab (399 IVOM) war. Die Ursache für die geringere IVOM-Frequenz bei einer Entfernung über 30 km könnten Schwierigkeiten bei der Anreise sein, aber auch die geringere Anzahl an Fachärzten und Fachärztinnen in ländlichen Gebieten.

Abstract

Purpose: The aim of this retrospective real-life study was to evaluate the frequency of intravitreal injections in patients suffering from neovascular age-related macular degeneration, who were treated in the Department of Ophthalmology in the hospital of Klagenfurt, Carinthia.

Design and Methods: We performed a retrospective, descriptive, real-life study including data from the Department of Ophthalmology in Klagenfurt. For this purpose, we collected patients data including age, gender, address and number of injections. It was analyzed if the patients came to their appointments with an ambulance. The observation period was from May 2015 to October 2019. The change in visual acuity was evaluated in a sub-population of 502 therapy-naïve patients before and after treatment.

Results: A total of 2 633 patients, who were treated because of neovascular AMD, were included. The mean age for men and women was 78 years (SD \pm 8.2 years). The mean number of injections was 5.6 for Aflibercept and 4.8 for Ranibizumab. Aflibercept and Ranibizumab were used for a different amount of time (25 or 29 months), therefore we analyzed the mean number of injections per month, which was higher for Aflibercept (523 IVOM) than for Ranibizumab (399 IVOM).

Analysis showed that patients from the districts Hermagor, Spittal an der Drau, Wolfsberg, Lienz and Murau received statistically significant less IVOM. 13.7 % of the patients used an ambulance to get to their appointments. The mean number of injections during the first year of therapy was 3.2.

Discussion: Our analyses show similar results as other studies using real life data, in which it was not possible to reach the same results as in prospective clinical studies. Patients, who live more than 30 km away from the hospital, are receiving less IVOM. The reasons could be the larger distance but also less ophthalmologist in more rural areas.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLEN	IX
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 HINTERGRUND	1
2 ALLGEMEINER TEIL	8
ALTERSBEDINGTE MAKULADEGENERATION	8
2.1 EPIDEMIOLOGIE	8
2.2 RISIKOFAKTOREN	8
2.2.1 <i>Alter</i>	9
2.2.2 <i>Genetische Faktoren</i>	9
2.2.3 <i>Rauchen</i>	10
2.3 FORMEN	10
2.3.1 <i>Frühstadium und intermediäres Stadium</i>	11
2.3.2 <i>Spätform</i>	13
2.4 SYMPTOME	15
2.5 DIAGNOSE	16
2.5.1 <i>Optische Kohärenztomographie (OCT)</i>	16
2.5.2 <i>OCT-Angiographie</i>	17
2.5.3 <i>Fluoreszenzangiographie</i>	18
2.6 THERAPIE	20
2.6.1 <i>Antioxidative Nahrungsergänzungsmittel</i>	20
2.6.2 <i>Photodynamische Therapie</i>	21
2.6.3 <i>Therapie mit VEGF-Inhibitoren</i>	21
3 METHODEN	26
3.1 PATIENTENAUSWAHL	26
3.2 DATENERHEBUNG	26
3.2.1 <i>Einschlusskriterien</i>	26
3.2.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	27
3.3 DATENAUSWERTUNG	27

4	RESULTATE	28
4.1	ALTER UND GESCHLECHT	28
4.2	INJEKTIONEN	29
4.3	AFLIBERCEPT	30
4.4	RANIBIZUMAB	30
4.5	BEZIRKE	32
4.6	RETTUNGSTRANSPORT UND IVOM-FREQUENZ	33
4.7	VISUS-ENTWICKLUNG EINER SUBPOPULATION	34
4.8	IVOM UND RETTUNGSTRANSPORT IN DER SUBPOPULATION	36
5	DISKUSSION	38
6	LITERATURVERZEICHNIS	43

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: FUNDUSFOTO EINER GEOGRAPHISCHEN ATROPHIE (KLINIKUM KLAGENFURT – ABTEILUNG FÜR AUGENHEILKUNDE UND OPTOMETRIE).....	13
ABBILDUNG 2: OCT EINER EXSUDATIVEN AMD; DIE FOVEALE KONTUR IST AUFGEHOBEN, PED, SUBRETINALE SPALTBILDUNG UND INTRARETINALE ZYSTEN, HYPERREFLEKTORISCHE DOTS (KLINIKUM KLAGENFURT – ABTEILUNG FÜR AUGENHEILKUNDE UND OPTOMETRIE)	14
ABBILDUNG 3: FAG (KLINIKUM KLAGENFURT - ABTEILUNG FÜR AUGENHEILKUNDE UND OPTOMETRIE).....	19
ABBILDUNG 4: GESCHLECHTERVERTEILUNG DER AMD-PATIENTEN UND PATIENTINNEN (N=2 633)	28
ABBILDUNG 5: ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTENPOPULATION	29
ABBILDUNG 6: DURCHSCHNITTLICHE ANZAHL AN INJEKTIONEN (OD = RECHTES AUGE, OS = LINKES AUGE).....	31
ABBILDUNG 7: IVOM-FREQUENZ & ORDINATIONEN IN DEN BEZIRKEN	32
ABBILDUNG 8: RETTUNGSTRANSPORT	34

Tabellen

TABELLE 1: GRUPPENEINTEILUNG, ABHÄNGIG VON DER ENTFERNUNG IN KM.....	33
--	----

Abkürzungsverzeichnis

AMD	<i>Altersbedingte Makuladegeneration</i>
AREDS	<i>Age-related eye disease study</i>
BCVA	<i>best corrected visual acuity</i>
CFH	<i>Complement Factor H</i>
CNV	<i>choroidale Neovaskularisationen</i>
FAG	<i>Fluoreszenzangiographie</i>
GA	<i>geographische Atrophie</i>
IVOM	<i>Intravitreale operative Medikamenteneingabe</i>
Mittelwert	<i>MW</i>
MNV	<i>makuläre Neovaskularisation</i>
nAMD	<i>neovaskuläre AMD</i>
OCT	<i>Optische Kohärenztomographie</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCV	<i>polypoidale choroidale Vaskulopathie</i>
PDT	<i>photodynamische Therapie</i>
PED	<i>Pigment epithelial detachment, Pigment epithelial detachment</i>
PRN	<i>pro re nata</i>
RAP	<i>retinale angiomatöse Proliferation</i>
SD	<i>Spectral-Domain, Standardabweichung</i>
T&E	<i>Treat and Extend</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine progrediente, degenerative Erkrankung der Netzhaut, die zu einem massiven Verlust der Sehkraft führen kann. Die AMD wird in ein frühes, intermediäres und spätes Stadium eingeteilt. Das frühe Stadium ist gekennzeichnet durch mittelgroße Drusen ($> 63 \mu\text{m} - < 125 \mu\text{m}$) ohne Pigmentveränderungen. Von einer intermediären AMD spricht man bei Vorliegen von großen Drusen ($\geq 125 \mu\text{m}$) oder Pigmentveränderungen in Kombination mit mittelgroßen Drusen. Im Spätstadium der AMD wird zwischen der neovaskulären AMD und der geographischen Atrophie unterschieden. (1)

Bei der exsudativen AMD ist Gabe von VEGF-Inhibitoren, welche die Entstehung von Neovaskularisationen und Flüssigkeitseinlagerungen hemmt, die Therapie der Wahl. Dadurch kann es nicht nur zu einem Erhalt der Sehkraft, sondern auch zu einer Steigerung des Visus kommen. (2)

In dieser Diplomarbeit wird zuerst ein Überblick über das Krankheitsbild der AMD, verschiedene Formen sowie Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie gegeben. Anschließend werden die Ergebnisse der retrospektiven Studie, welche im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführt wurde, präsentiert und diskutiert.

Die Intention der vorliegenden Diplomarbeit ist es, die Frequenz der intravitrealen Injektionen zur Therapie der neovaskulären AMD an der Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie am Klinikum Klagenfurt zu untersuchen. Dazu wird die Anzahl an durchgeführten Injektionen über den Zeitraum von Mai 2015 bis Oktober 2019 ausgewertet sowie das verabreichte Medikament. Zusätzlich werden die Alters- und Geschlechterverteilung erhoben. Von einer kleineren Subgruppe von Patienten und Patientinnen wird zudem die Veränderung des Visus innerhalb eines Jahres ausgewertet.

Im Rahmen der retrospektiven Studie soll außerdem der Einfluss der Mobilität der Patienten und Patientinnen auf die Therapiefrequenz untersucht werden. Hier stellt sich die Frage, ob die Anreise einen Einfluss auf die Behandlungsfrequenz und somit den Therapieerfolg hat.

Um die neovaskuläre AMD effektiv mittels VEGF-Inhibitoren zu therapieren, sind sowohl regelmäßige Kontrollen als auch Injektionen notwendig.

Im klinischen Alltag sind diese Therapieprotokolle aber häufig nicht umsetzbar. Dies geht mit schlechteren Ergebnissen in Studien mit Real-Life-Daten einher. (3)

Eine der ersten Studien, welche die Effektivität von VEGF-Inhibitoren zur Therapie der nAMD (neovaskuläre AMD) untersuchte, war die ANCHOR-Studie (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-related Macular degeneration-Study).

In dieser Studie erhielten Patienten und Patientinnen entweder monatliche Injektionen mit Ranibizumab (0,3 mg oder 0,5 mg) oder Placebo-Injektionen in Kombination mit einer photodynamischen Therapie. Es wurden ausschließlich Patienten und Patientinnen mit vorwiegend klassischen CNV (choroidale Neovaskularisationen) behandelt. Nach einem Jahr zeigte sich in der Ranibizumab-Gruppe eine durchschnittliche Verbesserung des korrigierten Fernvisus von 8,5 Buchstaben in der 0,3 mg Gruppe und 11,3 Buchstaben in der 0,5 mg Gruppe ($p < 0,001$). Bei Patienten und Patientinnen, die eine photodynamische Therapie erhielten, kam es nach einem Jahr zu einem durchschnittlichen Visusabfall von 9,5 Buchstaben ($p < 0,001$). Die Ergebnisse der ANCHOR-Studie nach 12 Monaten zeigten bei der untersuchten Gruppe von Patienten und Patientinnen mit neovaskulärer AMD eine signifikante Verbesserung der Sehleistung. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde im weiteren Verlauf das Studien-Protokoll angepasst und ein Teil der Patienten und Patientinnen wechselten von der photodynamischen Therapie zu monatlichen Injektionen mit Ranibizumab 0,3 mg. (4)

Die Auswertungen der ANCHOR-Studie nach 24 Monaten zeigten in der 0,3 mg Gruppe eine mittlere Zunahme des Visus von 8,1 Buchstaben, in der 0,5 mg Gruppe nahm der Visus durchschnittlich um 10,7 Buchstaben zu, dagegen kam es in der Gruppe, welche eine photodynamische Therapie erhielt, zu einem durchschnittlichen Visusabfall von 9,8 Buchstaben. Die Überlegenheit der Therapie

mit Ranibizumab 0,3 mg oder 0,5 mg gegenüber der photodynamischen Therapie konnte in dieser Studie eindeutig gezeigt werden. (4, 5)

In der zuvor durchgeführten MARINA-Studie, einer Phase-3-Studie, wurde ebenfalls die Effektivität von Ranibizumab zur Behandlung der neovaskulären AMD untersucht. Zu diesem Zeitpunkt wurde die neovaskuläre AMD mittels photodynamischer Therapie oder Pegatinib behandelt, welche nur die Progression der Erkrankung verlangsamen konnten, jedoch zu keiner wesentlichen Visussteigerung führten. Es wurden Patientinnen und Patienten mit okkulten CNV oder minimal klassischen CNV eingeschlossen. Die Patienten und Patientinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt: entweder 0,3 mg Ranibizumab, 0,5 mg Ranibizumab oder Injektionen mit einem Placebo. Die Therapie erfolgte über 24 Monate mit monatlichen Injektionen. In der 0,3 mg Gruppe kam es nach 12 Monaten zu einer Visusverbesserung von durchschnittlich 6,5 Buchstaben, in der 0,5 mg Gruppe zu einer Zunahme von durchschnittlich 7,2 Buchstaben. In der Vergleichsgruppe kam es zu einem Visusverlust von durchschnittlich 10,4 Buchstaben. Die Visusverbesserung konnte auch nach 24 Monaten beibehalten werden. (6)

Die HORIZON-Studie untersuchte in weiterer Folge Patienten und Patientinnen, welche an der MARINA-, ANCHOR- oder FOCUS-Studie teilgenommen hatten. In erster Linie wurde das Auftreten von Komplikationen durch regelmäßige Injektionen untersucht, aber auch der Zusammenhang zwischen Therapiefrequenz und Visus. Patienten und Patientinnen erhielten Injektionen mit Ranibizumab 0,5 mg. Die maximale Anzahl der IVOM (intravitreale operative Medikamenteneingabe) wurde auf 12 pro Jahr begrenzt, darunter konnten die behandelnden Ärzte und Ärztinnen die Frequenz einer IVOM-Gabe selbst bestimmen. Die mittlere Anzahl der IVOM betrug für Patienten und Patientinnen über den gesamten Beobachtungszeitraum 27,8 (SD \pm 5,4). Während der ersten zwei Jahre erhielten diese Patienten und Patientinnen monatliche Injektionen. Im Rahmen der HORIZON-Studie wurde die Notwendigkeit der Injektion vom jeweils behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin festgelegt (pro re nata) und die Patienten und Patientinnen erhielten in diesem Zeitraum durchschnittlich 4,4 Injektionen (SD \pm 5,3) pro Jahr. In den ersten zwei Jahren der HORIZON-Studie, welche den Jahren drei und vier seit

Therapiebeginn entsprechen, konnte bei vielen Patienten und Patientinnen die Verbesserung der Sehkraft, welche nach 24 Monaten Therapie erreicht wurde, nicht erhalten werden. Patienten und Patientinnen der Ranibizumab-Gruppe zeigten initial nach 24 Monaten eine Visussteigerung von 9 Buchstaben, nach 60 Monaten kam es aber zu einem Abfall auf -0,1 Buchstaben. In der Vergleichsgruppe, welche aus Patienten und Patientinnen der Kontrollgruppe und Patienten und Patientinnen, die im Laufe der Studie von der Kontrollgruppe in die Ranibizumab-Gruppe wechselten, bestand, kam es nach 60 Monaten zu einem Visusabfall von 16,1 Buchstaben.

Die Abnahme des Visus bei der Interventionsgruppe könnte durch die Reduktion der IVOM-Frequenz und eine niedrigere Anzahl an Kontrollen nach den ersten zwei Jahren erklärt werden. Die HORIZON-Studie zeigte, dass die Verabreichung von Ranibizumab über einen längeren Zeitraum in der Regel gut vertragen wird und die Sehkraft mithilfe von VEGF-Inhibitoren erhalten werden kann. Hierfür wären jedoch genauere Leitlinien für Kontroll- und Therapiefrequenz notwendig. (7)

Im Rahmen der CATT-Studie wurde die monatliche Applikation, die sowohl für die Patienten und Patientinnen als auch für die Kliniken mit einem großen zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden ist, mit dem PRN(pro re nata) - Schema verglichen, bei dem zwar nicht die Anzahl der notwendigen Kontrollen, aber die Anzahl der IVOM reduziert werden kann. Nach einem Jahr zeigten die Ergebnisse der Studie für Ranibizumab keine besseren Visusergebnisse bei der monatlichen Medikamentenapplikation als bei der PRN-Applikation (Mittelwertdifferenz 1,7 Buchstaben). (8)

In der VEGF Trap-Eye Studie von Heier et al. wurde die Applikation von Aflibercept monatlich oder alle zwei Monate gegenüber der monatlichen Applikation von Ranibizumab getestet. Es zeigte sich, dass mit Aflibercept nicht nur bei der monatlichen, sondern auch bei einer Applikation im Abstand von zwei Monaten gleich gute Resultate erzielt werden können wie durch monatliche IVOM mit Ranibizumab. (9)

Da sowohl monatliche IVOM als auch das PRN-Schema mit einer hohen Therapiebeziehungswise Kontrollfrequenz und hohen Kosten einhergehen, wurde ein

anderes Therapieschema, das eine geringere Anzahl an Krankenhausbesuchen ermöglicht, in Erwägung gezogen. Dabei handelt es sich um das T&E (Treat & Extend)-Schema, das einen flexiblen Therapieplan abhängig vom Verlauf der AMD erlaubt. (10, 11)

In der norwegischen LUCAS-Studie wurde die Wirkung von Ranibizumab und Bevacizumab in einem T&E-Schema untersucht. Nach einem Jahr zeigten sich ähnlich gute Ergebnisse wie bei der monatlichen Applikation. Patienten und Patientinnen, die mit Ranibizumab behandelt wurden, erzielten eine durchschnittliche Visusverbesserung von 8,2 Buchstaben bei einem Mittelwert (MW) von 8,0 Behandlungsterminen innerhalb des ersten Jahres. In der CATT-Studie wurden mit monatlicher Medikamentengabe durchschnittlich 8,5 Buchstaben gewonnen. (8, 12) Es zeigte sich, dass in der Regel zwischen 7 und 8 Injektionen im ersten Behandlungsjahr mit Ranibizumab durchgeführt werden müssen, um mit dem T&E-Schema dieselben Ergebnisse wie mit monatlichen Injektionen zu erreichen. (10)

In der TREND-Studie wurden 0,5 mg Ranibizumab monatlich oder im T&E-Schema verabreicht. Nach einem Jahr zeigte sich im Vergleich der beiden Therapieschemata kein signifikanter Unterschied des Visusgewinnes. (13)

Derzeit gibt es nur wenige Daten zu einer Therapie mit VEGF-Inhibitoren über einen längeren Zeitraum. Eine der wenigen Studien, die den Therapieerfolg mit Ranibizumab nach einer längeren Zeit untersuchte, ist die SEVEN-UP-Studie.

Die Studie untersuchte das Langzeit-Outcome bei Patienten und Patientinnen, die an der ANCHOR-, MARINA- und HORIZON-Studie teilgenommen hatten, nach sieben Jahren. Der primäre Endpunkt der SEVEN-UP-Studie war der Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem korrigierten Fernvisus (engl. best corrected visual acuity, BCVA) von 20/70 oder besser. Dieser konnte von 37 % der untersuchten Patienten und Patientinnen erreicht werden. 23,3 % der Patienten und Patientinnen hatten eine BCVA von 20/40 oder besser und somit eine gute Sehleistung nach sieben Jahren. Bei 37 % der Patienten und Patientinnen kam es trotz Therapie zu einem Visusabfall, ihre BVCA betrug nur mehr 20/200 oder weniger. Seit Beginn der Studien kam es bei Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen zu einem durchschnittlichen Visusverlust von 8,6 Buchstaben. Im

Vergleich zu den guten Ergebnissen nach monatlichen Injektionen über den Zeitraum von zwei Jahren kam es zu einer Verschlechterung des Visus von durchschnittlich 19,8 Buchstaben. Die SEVEN-UP-Studie zeigte, dass Patienten und Patientinnen, die an einer nAMD leiden, eine dauerhafte Therapie benötigen, um den guten Visus über einen längeren Zeitraum erhalten zu können. Patienten und Patientinnen, die eine höhere Anzahl an IVOM erhielten (≥ 11 IVOM nach Ende der HORIZON-Studie), erzielten eine durchschnittliche Verbesserung der Sehleistung von 3,9 Buchstaben. Die Ergebnisse der Studie zeigten jedoch, dass Patienten und Patientinnen nach Ende der HORIZON-Studie im Mittel lediglich 1,6 IVOM pro Auge und Jahr erhielten. Die geringe Anzahl an IVOM dürfte unter anderem eine Ursache für die schlechten Visuswerte sieben Jahre nach Therapiebeginn sein. (14)

Ein anderer VEGF-Inhibitor, welcher zur Behandlung der nAMD verwendet wird, ist Aflibercept. In der VEGF Trap-Eye-Studie erhielten Patienten und Patientinnen entweder monatlich oder alle zwei Monate Injektionen mit Aflibercept 0,5 mg beziehungsweise 2 mg. Die Vergleichsgruppe erhielt monatliche Injektionen mit Ranibizumab 0,5 mg. Die Studie zeigte, dass sowohl mit monatlichen als auch zwei-monatlichen Injektionen vergleichbare Ergebnisse wie mit Ranibizumab erzielt werden können. (9)

In einer Studie von M.C. Gillies et al. aus dem Jahr 2016 erhielten Patienten und Patientinnen über einen Zeitraum von einem Jahr Injektionen mit Ranibizumab oder Aflibercept. In beiden Gruppen wurden durchschnittlich 9,6 beziehungsweise 9,5 Injektionen innerhalb von 12 Monaten verabreicht. In der Ranibizumab-Gruppe kam es im Mittel zu einer Zunahme des Visus von 3,7 Buchstaben, in der Aflibercept-Gruppe waren es 4,9 Buchstaben. In dieser Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Wirksamkeit von Ranibizumab und Aflibercept gezeigt werden. (15)

In Studien mit Real-Life-Daten konnten diese Ergebnisse häufig nicht reproduziert werden. Die internationale, retrospektive AURA-Studie untersuchte die Therapiefrequenz mit Ranibizumab und Veränderung des Visus bei Patienten und Patientinnen mit nAMD in einem Real-Life-Setting. Die Auswertung der Daten zeigte

zu Beginn der Therapie eine Visuszunahme, die aber im weiteren Verlauf nicht erhalten werden konnte. Im ersten Jahr betrug die durchschnittliche Steigerung des Visus + 2,4 Buchstaben, im zweiten Jahr waren es + 0,6 Buchstaben. Patientinnen und Patienten erhielten im ersten Jahr durchschnittlich 5,0 IVOM und im zweiten Jahr durchschnittlich 2,2 IVOM.

Aufgrund der guten Ergebnisse in zahlreichen Studien wurden VEGF-Inhibitoren als Therapie der Wahl für die nAMD etabliert, jedoch fehlen im klinischen Alltag noch häufig klare Therapiestrategien, die sowohl für die Patienten und Patientinnen als auch für die Kliniken gut umsetzbar sind. (3)

2 Allgemeiner Teil

Altersbedingte Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine progrediente degenerative Erkrankung der Netzhaut, bei der die Makula durch Anhäufung von Stoffwechselprodukten zerstört wird. (16, 17) Die AMD ist die häufigste Ursache für eine Erblindung jenseits des 65. Lebensjahres in Industrieländern und weltweit in ungefähr 7 % der Fälle für eine Erblindung verantwortlich. (17, 18) Mit der stetigen Zunahme der Lebenserwartung der Menschen steigt auch die Prävalenz der AMD weiter an. (19)

2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der AMD weltweit beträgt zwischen dem 45. und 85. Lebensjahr etwa 8,7 %. (20) Es ist allerdings selten, dass Symptome der AMD vor dem 50. Lebensjahr auftreten. (21) Die Frühform der AMD tritt häufiger bei Kaukasiern auf als bei der asiatischen Population. Die Spätform tritt bei beiden etwa gleich häufig auf. Personen mit afrikanischer Abstammung sind allgemein seltener von der AMD betroffen. (22, 23) Frauen und Männer erkranken in etwa gleich häufig an der AMD. (23) Jedoch ergab eine von Rudnicka et al. durchgeführte Metaanalyse von AMD-Patienten und Patientinnen europäischer Abstammung eine höhere Prävalenz der neovaskulären AMD bei Frauen, bei der geographischen Atrophie zeigte sich dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern nicht. (24)

2.2 Risikofaktoren

Die AMD ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, deren genauer Entstehungsmechanismus noch nicht restlos erforscht werden konnte. Einerseits spielen genetische Faktoren und das Alter eine Rolle, andererseits auch Umwelteinflüsse wie Nikotinabusus und Sonneneinstrahlung. (20, 23)

2.2.1 Alter

Die Prävalenz der AMD steigt exponentiell mit dem Alter. (24) Eine in Europa durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass die Prävalenz der frühen AMD im Alter zwischen 55 und 59 Jahren etwa 3,5 % beträgt und bei Patienten und Patientinnen über 85 auf 17,6 % ansteigt. Die Prävalenz der späten AMD beträgt zwischen 55 und 59 Jahren 0,1 % und steigt auf 9,8 % bei Patienten und Patientinnen, die älter als 85 sind. (25) Die Zellen der neurosensorischen Netzhaut, des RPE, der Bruch-Membran und der Choriokapillaris haben einen hohen Sauerstoffbedarf und eine hohe metabolische Aktivität, dadurch werden sie im Laufe des Lebens vermehrt oxidativem Stress ausgesetzt. Viele dieser Zellen sind nicht teilungsfähig und dadurch auch nicht regenerationsfähig. (26)

2.2.2 Genetische Faktoren

Die AMD zeigt eine familiäre Häufung, so erhöht sich das Risiko an einer AMD zu erkranken um das 3-fache, wenn ein Verwandter 1.Grades bereits erkrankt ist. (21)

Komplementfaktor H

Der Komplementfaktor H reguliert den alternativen Weg des Komplementsystems. CFH (Complement Factor H) kann frei im Plasma zirkulieren oder sich intrazellulär befinden. CFH inhibiert die Aktivierung von C3 zu C3a und C3b und kann bereits gebildetes C3b und CRP binden, dadurch wird die Aktivität des Komplementsystems gehemmt. (27-29) Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der AMD und einem Einzelnukleotid-Polymorphismus am Chromosom 1q32 feststellen. (27, 30) Es kommt zur Substitution der Aminosäure 402 im CFH-Protein, dabei wird Tyrosin durch Histidin ausgetauscht (Y402H Gen Polymorphismus). (31) In Studien konnte gezeigt werden, dass die Sequenz T1277C signifikant häufiger bei Patienten und Patientinnen mit AMD vorkommt als bei der Vergleichsgruppe. Bei heterozygoten Patienten und Patientinnen beträgt die OR (Odds ratio), an einer AMD zu erkranken, 2,45; bei homozygoten Patienten und Patientinnen beträgt die OR bereits 3,33. Die Hypothese lautet, dass durch die genetische Variante die Fähigkeit, von CFH das

Komplementsystem zu inhibieren, eingeschränkt ist und es dadurch zur Schädigung der Arterienwand und zu Neovaskularisationen kommt. (31)

Chromosom 10q26

Auf dem Chromosom 10q26 konnten zwei Polymorphismen gefunden werden, die das Risiko für das Auftreten einer AMD erhöhen. Es handelt sich um das ARMS2-Gen (age-related maculopathy susceptibility gene 2) und das HTRA1-Gen (High-temperature requirement protein A1). (28) Das Gen-ARMS2 codiert für ein hypothetisches mitochondriales Protein, dessen Funktion noch nicht erforscht werden konnte. In einer Studie zeigte sich, dass das für heterozygote Personen geschätzte relative Risiko, an einer AMD zu erkranken, 2,66 beträgt und für homozygote Allelträger 7,05. HTRA-1 ist eine Serin-Protease, die unter anderem vom RPE gebildet wird. (29) Der Polymorphismus im HTRA1-Gen scheint vor allem in Assoziation mit dem ARMS2-Gen das Risiko einer AMD zu erhöhen. (32, 33)

2.2.3 Rauchen

Rauchen gilt als der wichtigste veränderbare Risikofaktor der AMD. (26) Personen, die rauchen, haben ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko, an einer AMD zu erkranken. (28, 34) Der genaue Mechanismus ist noch nicht bekannt, da Zigaretten über 400 Stoffe enthalten. Man vermutet aber, dass durch das Rauchen der oxidative Stress an der Netzhaut erhöht wird. Außerdem haben Raucher einen niedrigeren Antioxidantien Spiegel im gesamten Körper, dadurch steigt das Risiko für die Entstehung einer AMD. (28, 31) Bei Personen, die das Rauchen beenden, kann das Risiko, an einer AMD zu erkranken, innerhalb eines Jahres um bis zu 6,7 % sinken. (35)

2.3 Formen

Die klinische Präsentation der AMD kann sehr variabel sein. Man kann sie in ein Frühstadium, in dem mittelgroße Drusen vorliegen, sowie ein intermediäres Stadium, in dem große Drusen und/oder eine Hypo- oder Hyperpigmentierung des RPE am hinteren Pol des Auges vorliegen, und ein Spätstadium, in dem es zu

choroidalen Neovaskularisation, Abhebungen des RPE, Rissen des RPE oder einer geographischen Atrophie kommen kann, einteilen. (1, 36)

Klassifikation der AMD

1. Keine offensichtlichen altersbedingten Veränderungen: keine Drusen und keine Pigmentveränderungen
2. Normale altersbedingte Veränderungen: nur kleine Drusen (Drupelets) < 63 μm
3. Frühe AMD: mittelgroße Drusen ($\geq 63 \mu\text{m}$ - < 125 μm) ohne Pigmentveränderungen
4. Intermediäre AMD: Große Drusen ($\geq 125 \mu\text{m}$) oder Pigmentveränderungen mit mittelgroßen Drusen
5. Späte AMD: neovaskuläre AMD und geographische Atrophie der Makula (1)

2.3.1 Frühstadium und intermediäres Stadium

- Drusen
- Pigmentveränderungen des RPE

2.3.1.1 Drusen

Als Drusen werden extrazellulär liegende Ablagerungen bezeichnet, die sich als kleine gelblich-weiße Herde präsentieren. Sie liegen zwischen RPE und Bruch-Membran. Es wird angenommen, dass Drusen aus Stoffwechselprodukten des RPE entstehen. (16, 21) Bei Patienten und Patientinnen über 60 Jahren sind Drusen in bis zu 80 % der Fälle zu finden, allerdings haben diese Patienten und Patientinnen in der Regel trotzdem eine gute Sehleistung und nur geringe Beeinträchtigungen, beispielsweise bei der Adaption in der Dunkelheit. (36) Mit Zunahme der Größe der Drusen steigt das Risiko innerhalb der nächsten 5 Jahre an, an einer AMD zu erkranken. (21)

Es werden verschiedene Arten von Drusen unterschieden, die auch gleichzeitig auftreten können.

Harte Drusen

Hierbei handelt es sich um sehr kleine gelblich-weiße Drusen, die gut begrenzt sind und deren Durchmesser meist weniger als 50 µm beträgt. Das Risiko für eine Sehverschlechterung ist bei alleinigem Vorliegen von harten Drusen gering, es besteht jedoch die Möglichkeit, dass sich in weiterer Folge weiche Drusen entwickeln. Dieser Vorgang wird als „drusen softening“ bezeichnet. (21, 36)

Weiche Drusen

Weiche Drusen sind wie harte Drusen gelblich-weiß, aber mit einem Durchmesser > 125µm wesentlich größer und außerdem sind sie unscharf begrenzt. Die Drusen können so groß werden, dass sie miteinander verschmelzen und es zu einer umschriebenen RPE-Abhebung kommt. Weiche Drusen sind ein Risikofaktor für die Progression der Erkrankung zum Spätstadium. Treten sie in beiden Augen auf, beträgt das Risiko für ein Fortschreiten innerhalb der nächsten 5 Jahre 13 %. (7, 23)

Basale lineare Ablagerungen

Diese Form von Drusen ist nur in der Histologie wirklich sichtbar und kann deshalb klinisch nur indirekt diagnostiziert werden. Es kommt zu Ablagerungen zwischen RPE und Bruchmembran. (36)

Kutikuläre Drusen (Basallaminadrusen)

Bei kutikulären Drusen handelt es sich um eine Sonderform von Drusen, die vor allem im mittleren Lebensalter auftreten. Sie liegen zwischen der Basallamina des RPE und der inneren Kollagenschicht der Bruch-Membran. Bei der Untersuchung kann man multiple kleine gelbe Drusen (25 – 75 µm) sehen, die häufig in Gruppen stehen. In der Fluoreszenzangiographie zeigen sich diese Veränderungen als so genannter „Sternenhimmel“. (21, 37)

Retikuläre Pseudodrusen

Retikuläre Pseudodrusen werden auch als subretinale drusenartige Ablagerungen bezeichnet, sie können mittels Spectral-Domain-Optischer Kohärenztomographie (SD-OCT) diagnostiziert werden. Sie entstehen durch Ablagerung von Material

zwischen den Photorezeptoren und dem RPE. Das Auftreten von Pseudodrusen ist direkt mit der Spätform der AMD assoziiert. (36, 38)

Pigmentveränderungen

Pigmentveränderungen der Retina, sowohl Hypo- als auch Hyperpigmentierungen, gehen mit einem erhöhten Risiko für eine Entwicklung der Spätform der AMD einher. (7)

2.3.2 Spätform

Bei der Spätform der AMD werden die geographische Atrophie und die exsudative AMD mit makulärer Neovaskularisation (MNV) unterschieden.

2.3.2.1 Trockene AMD – Geographische Atrophie

Die geographische Atrophie (GA) ist durch den Verlust von Photorezeptoren der Netzhaut und dem Zelluntergang in RPE und Choriokapillaris charakterisiert. In der Funduskopie zeigen sich demarkierte, hypopigmentierte Areale, die scharf begrenzt sind. Durch die Atrophie werden größere choroidale Gefäße sichtbar. Die GA ist primär durch eine periphere Ausbreitung gekennzeichnet, dadurch können betroffene Patienten und Patientinnen auch in fortgeschrittenen Stadien oft noch einen guten zentralen Visus haben. Im SD-OCT kommt es zu einer Verstärkung des choroidalen Signals. (39)



Abbildung 1: Fundusfoto einer geographischen Atrophie (Klinikum Klagenfurt – Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie)

2.3.2.2 Exsudative AMD – MNV

Bei der exsudativen AMD kommt es zur Neubildung von Gefäßen der Choroidea (Typ 1 und 2), beziehungsweise der retinalen Gefäße (Typ 3). Diese wachsen durch Ruptur der Bruch-Membran bis unter das RPE (Typ I) oder unter die Netzhaut (Typ II). Gleichzeitig wandern auch Fibroblasten ein, daher spricht man von einem fibrovaskulären Komplex. Die klinischen Zeichen der MNV können sehr unterschiedlich sein: sub- oder intraretinale Lipid-, Flüssigkeits- oder Bluteinlagerungen sowie PED (Pigment epithelial detachment) oder Risse des RPE. Es kann zu Leckagen und Blutungen aus diesen Gefäßen kommen. Durch diese Vorgänge entstehen in weiterer Folge fibrovaskuläre Narben. (40, 41) Betroffene Patienten und Patientinnen klagen häufig über eine Visusverschlechterung, die akut oder subakut auftreten kann. Außerdem kommt es zur Wahrnehmung einer Metamorphopsie und bei Blutungen zu einem positiven Skotom. (21)

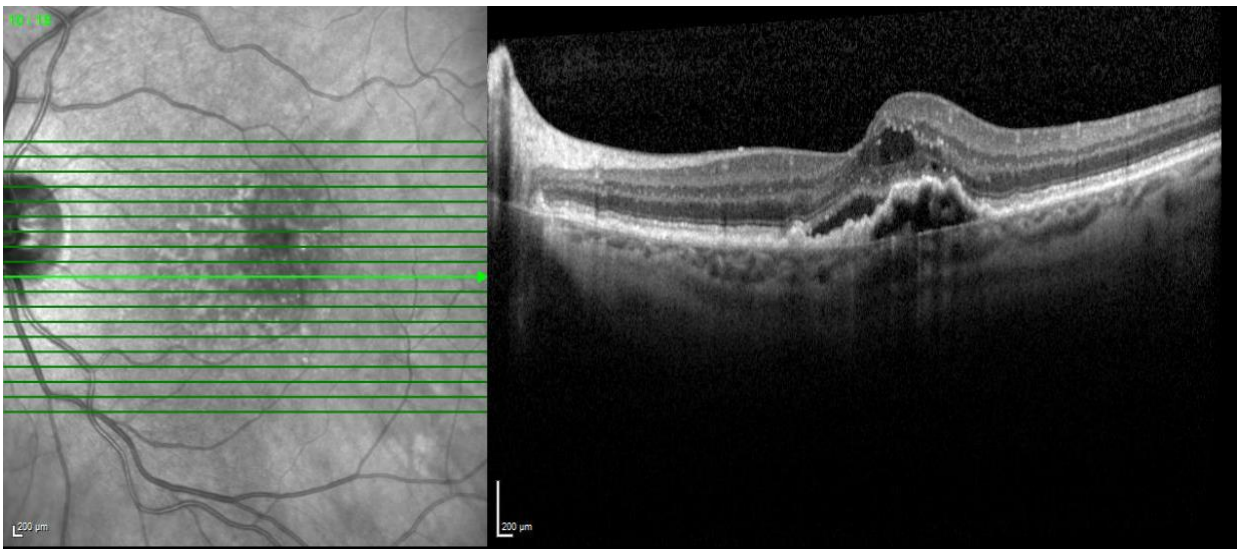


Abbildung 2: OCT einer exsudativen AMD; die foveale Kontur ist aufgehoben, PED, subretinale Spaltbildung und intraretinale Zysten, hyperreflektische Dots (Klinikum Klagenfurt – Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie)

Typ I

Typ I ist die häufigste Form der CNV, der neugebildete Gefäßkomplex reicht bis unter das RPE. Die okkulte CNV kann sich auf zwei Arten präsentieren:

- a) Fibrovaskuläre PED: Es kommt zu einer unscharf begrenzten Pigmentepithelabhebung. Im OCT sind Flüssigkeit und fibröse Proliferationen erkennbar.

- b) Späte Leckage aus unbestimmter Quelle (late leakage from an undetermined source): In der späten Fluoreszenzangiographie kommt es zu einer Leckage, deren Quelle nicht lokalisiert werden kann.

Typ II

Bei Typ II der CNV reichen die CNV bis subretinal, sie sind im OCT zwischen RPE und den äußeren Schichten der Photorezeptoren sichtbar. Die klassische CNV schreitet ohne Behandlung in der Regel schneller voran als die okkulte CNV. (42)

Typ III

Bei Typ III kommt es zu intraretinalen Neovaskularisationen, diese Form wird als retinale angiomatöse Proliferation (RAP) bezeichnet. Die Neovaskularisation können entweder aus dem tiefen retinalen Kapillarplexus oder aus der Choroidea entstammen. Häufig sind beide Augen symmetrisch von einer RAP betroffen. (21)

2.4 Symptome

Die Symptome der AMD sind sehr unterschiedlich und hängen einerseits davon ab, welches Stadium vorliegt, andererseits welcher Bereich der Netzhaut betroffen ist. Die betroffenen Patienten und Patientinnen nehmen einen grauen Schatten im zentralen Bereich des Sehens wahr.

Patienten und Patientinnen mit Drusen, die nicht im Bereich der Fovea liegen, haben häufig keine Beeinträchtigung des Visus. Bei einigen Patienten und Patientinnen kommt es jedoch durch den Untergang von Photorezeptoren zu Problemen bei der Dunkeladaptation, dadurch wird das Autofahren bei Nacht erschwert, und es bestehen Schwierigkeiten, bei schwacher Beleuchtung zu lesen.

Patienten und Patientinnen, die an einer neovaskulären AMD erkrankt sind, erleben oft einen akut bis subakut eintretenden Visusverlust, der mit Metamorphopsie und einem parazentralen Skotom einhergeht. (21, 41)

2.5 Diagnose

Die Fluoreszenzangiographie gilt bis heute als Goldstandard für die Einteilung der AMD in exsudativ und nicht-exsudativ, obwohl in den letzten Jahren die OCT-Bildgebung immer mehr an Bedeutung gewinnt.

2.5.1 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Bei der OCT-Untersuchung handelt es sich um eine nicht-invasive Untersuchung, die zur Diagnose, Therapie- und Verlaufskontrolle geeignet ist.

Mit Hilfe der OCT-Bildgebung kann die Dicke der Netzhaut untersucht werden, man kann jede Netzhautschicht isoliert beurteilen und subretinale Veränderungen feststellen. Außerdem wird im OCT sub- und intraretinale Flüssigkeit sichtbar. (41)

Die OCT ist ein Schnittbildverfahren, bei dem Reflexionen eines Lasers entlang einer Zelloberfläche verarbeitet werden. Der Laser scannt an jedem Punkt die Tiefe der Strukturen, auf die er trifft, dieses Verfahren wird als A-Scan (Amplituden-Scan) bezeichnet. Wenn man mehrere A-Scans in einer Richtung anordnet, erhält man ein Tomogram, auch B-Scan (Brightness-Scan) genannt. Durch das unterschiedliche Reflexionsverhalten der Schichten können diese, wie bei einem histologischen Bild, einzeln beurteilt werden.

Das SD-OCT (spectral domain OCT) besitzt im Vergleich zum herkömmlichen OCT eine höhere Auflösung und eine schnellere Scangeschwindigkeit. Im SD-OCT können nicht nur die verschiedenen Arten von Drusen unterschieden werden, sondern auch zelluläre Strukturen beurteilt werden. (41)

In der SD-OCT Bildgebung zeigen sich weiche Drusen durch eine Elevation des RPE, große Drusen können zu einer PED führen. Die Druse selbst ist hyporeflektiv und hat eine knötchenförmige Struktur, darunter ist die Bruch-Membran zu erkennen. Eine wellige Veränderung der Schichten mit einem hyperreflektiven Band spricht für retikuläre Drusen.

Eine Atrophie führt zu Verschmälerung des RPE, bei schweren Verläufen bis zum Untergang des RPE.

Bei der exsudativen AMD sind zahlreiche Veränderungen im OCT sichtbar, unter anderem CNV, Risse des RPE, PED, fibrovaskuläre Narben und subretinale Blutungen. Eine neovaskuläre Läsion imponiert im SD-OCT als hyperreflektive Struktur mit sub- oder intraretinaler Flüssigkeitsansammlung.

Im Falle einer klassischen CNV liegt die hyperreflektive Struktur vor dem RPE, bei einer okkulten CNV unter dem RPE.

Im klinischen Alltag wird die OCT-Untersuchung auch genutzt, um zu beurteilen, ob und wie eine exsudative AMD auf die Therapie mit anti-VEGF anspricht. Mit der klassischen OCT-Bildgebung kann die Diagnose einer exsudativen AMD gestellt werden, aber bei Erstdiagnose wird immer eine weitere Untersuchung, wie ein Angio-OCT oder eine Fluoreszenzangiographie, zur Diagnosesicherung durchgeführt. (43-45)

2.5.2 OCT-Angiographie

Die OCT-A ist ein nicht-invasives Verfahren, mit dem die Gefäße der Netzhaut und der Choroidea dargestellt werden können. Bei diesem Verfahren, kommt wie beim herkömmlichen OCT, ein Laser zum Einsatz, aber es wird die Reflexion des Lasers an der Oberfläche von Erythrozyten, die sich in der Blutbahn bewegen, gemessen. Es werden mehrere Bilder von der gleichen Region gemacht, die man anschließend miteinander vergleicht, um Unterschiede im Blutfluss zu erkennen.

Die OCT-A sollte immer in Verbindung mit dem B-Scan beurteilt werden. Zur Beschreibung von Veränderungen des Blutstroms wird der Begriff „Flow“ verwendet. Im Gegensatz zur Fluoreszenzangiographie entsteht bei der OCT-A ein dreidimensionales Bild. (46)

2.5.3 Fluoreszenzangiographie

Die Einteilung einer AMD erfolgt mittels einer Fluoreszenzangiographie (FAG), welche als Goldstandard gilt.

Bei der FAG wird ein fluoreszierender Farbstoff intravenös als Bolus verabreicht, dadurch können die Gefäße des Auges mit einer Funduskamera und speziellen Farbfiltern beurteilt werden.

Es können verschiedene Parameter beurteilt werden: die Zeit bis zum Einstrom des Farbstoffes, die Dauer bis sich der Farbstoff in Aderhaut- und Netzhautgefäßen verteilt hat und das Auftreten von Leckagen.

Als Farbstoff wird Fluoreszein-Natrium verwendet, dieser wird vor allem über die Leber und die Nieren ausgeschieden, deshalb sollte bei jeder Aufklärung nach der Nierenfunktion gefragt werden. Nur der nicht-proteingebundene Teil – circa 20 % – des Farbstoffes dient zur Darstellung der Gefäße. Eine Fluoreszenz entsteht, indem die Fluoreszein-Natrium-Moleküle von einem Licht bestimmter Wellenlänge angeregt werden, dadurch erreicht das Molekül ein höheres Energieniveau. Beim Zurückfallen auf das ursprüngliche Energieniveau wird ein Photon ausgesendet, das als Licht sichtbar wird. Bei der FAG wird weißes Licht zuerst durch einen Filter gesendet, dadurch kommt nur der blaue Anteil des Lichtes, mit einer Wellenlänge zwischen 465-490nm, ins Auge. Dieses blaue Licht regt die Fluoreszein-Moleküle dazu an, ein gelb-grünes Licht mit einer Wellenlänge von 520-530nm auszusenden. Das gelb-grüne Licht und der Teil des blauen Lichtes, der nicht auf die Fluoreszein-Moleküle getroffen ist, kommen zur Kameralinse, allerdings lässt die Linse nur das gelb-grüne Licht durch. Mit diesen Daten wird dann ein digitales Bild erstellt. Es dauert in etwa 8-12 Sekunden, bis das injizierte Fluoreszein-Natrium in die Arterien des Auges gelangt, abhängig von der applizierten Menge, dem Alter des Patienten oder der Patientin und dem Gefäßzustand.

Die erste Struktur, die bei der FAG sichtbar wird, sind die Gefäße der Choroidea. Allerdings sind die Gefäße der Retina besser darstellbar. Die Frühphase der FAG wird auch als arterielle Phase bezeichnet. Die avaskuläre Makula erscheint dunkler als die Umgebung.

Bei einer vermehrten Farbstoffanreicherung in einem Bereich spricht man von einer Hyperfluoreszenz. Diese kann unterschiedliche Ursachen haben:

- Verminderung von Melanin in der Choroidea beziehungsweise Verminderung des Xantophyll-Pigments in der Makula
- Vermehrte Ansammlung von Farbstoff durch pathologische Gefäßveränderungen (zum Beispiel: CNV) oder durch Leckagen

Bei einer Leckage in einen Raum spricht man von Pooling, im Gegensatz dazu wird eine Leckage ins Gewebe als Staining bezeichnet.

Eine Hypofluoreszenz kann bei eingeschränkter Sicht auftreten, zum Beispiel bei Glaskörperblutung, oder wenn das Fluoreszein nicht in den darzustellenden Bereich gelangt, beispielsweise bei Verschluss eines Gefäßes.

Ein weiteres Phänomen bei der FAG ist die Autofluoreszenz. Diese tritt auf, bevor der Farbstoff verabreicht wurde, und kann zum Beispiel durch Drusen im Bereich des N. opticus entstehen.

Ein weiterer Farbstoff, der für die Angiographie verwendet wird, ist Indozyaningrün. Im Gegensatz zu Fluoreszein können die Gefäßstrukturen der Choroidea besser dargestellt werden. Man spricht von einer Indozyaningrün-Angiographie (ICG). Diese sollte vor allem beim Verdacht auf eine choroidale Erkrankung, wie beispielsweise eine PCV oder Uveitis durchgeführt werden. (41, 47)

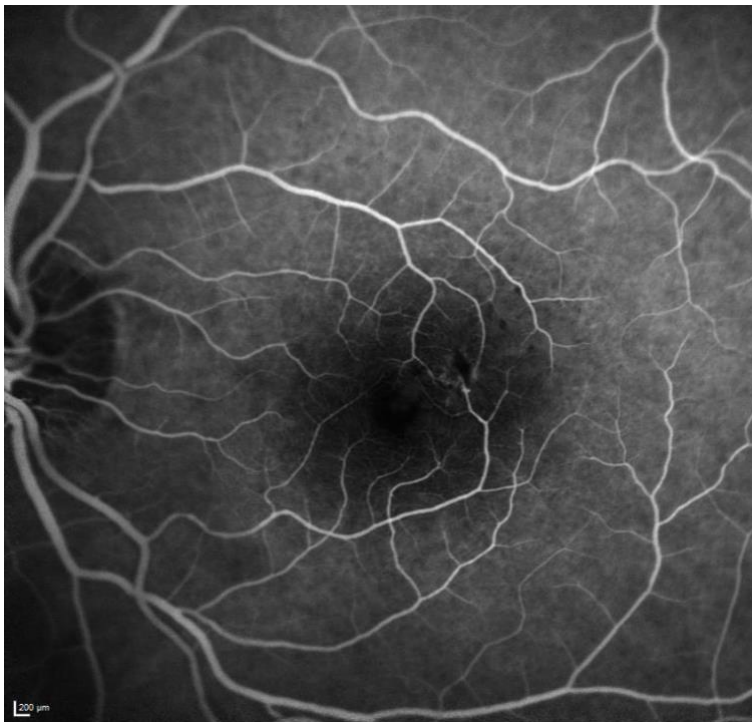


Abbildung 3: FAG (Klinikum Klagenfurt - Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie)

2.6 Therapie

2.6.1 Antioxidative Nahrungsergänzungsmittel

In den Age-related eye disease studies (AREDS) 1 und 2 konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von antioxidativ-wirkenden Vitaminen und Mineralien bei Patienten und Patientinnen, die an bestimmten Stadien einer trockenen AMD erkrankt sind, das Risiko für eine Progression der AMD senken kann. (48, 49)

In der AREDS1 wurden folgende Kriterien für diese Therapie aufgestellt:

- Patienten und Patientinnen mit ausgeprägten Drusen mittlerer Größe (63-125 μm)
- Patienten und Patientinnen, die mindestens eine große Druse haben (über 125 μm)
- Patienten und Patientinnen mit einer nicht zentral liegenden geographischen Atrophie in einem oder beiden Augen
- Patienten und Patientinnen mit einer fortgeschrittenen AMD in einem Auge. (48)

In der Studie konnte gezeigt werden, dass nach fünf Jahren das geschätzte Risiko einer Progression durch die Einnahme von Zink und Antioxidantien bei Patienten und Patientinnen mit hoher Anzahl mittelgroßer Drusen, großer Drusen oder einer nicht zentralen geographischen Atrophie sowie bei Patienten und Patientinnen mit einer geographischen Atrophie oder CNV, von 28 % auf 20 % sinkt. Der Vergleich mit der Placebo-Gruppe zeigte eine wesentliche Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Progression zu einem Spätstadium der AMD, die OR betrug 0,72. Folgende Dosierung wurde bei der AREDS 1 angewendet: Vitamin C 500 mg, Vitamin E 400 IE, Zink 80 mg, Kupfer 2 mg, β -Karotin 15 mg. Allerdings zeigte eine andere Studie in diesem Zeitraum, dass β -Karotin bei Rauchern das Risiko für ein Bronchialkarzinom steigert. (48)

In der AREDS 2 wurde eine Reduktion von Zink, die Substitution von β -Karotin durch Lutein 10 mg / Zeaxanthin 2 mg untersucht. Eine Dosisreduktion von Zink auf 25 mg zeigte keine Prognoseverschlechterung. Lutein und Zeaxanthin scheinen

eine sichere Alternative für β -Karotin zu sein. Mit anderen getesteten Supplementen konnte keine Risikoreduktion erzielt werden. (48, 49)

2.6.2 Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie PDT wird der Wirkstoff Verteporfin, ein Photosensibilisator, verabreicht. Verteporfin wird vor allem vom neovaskulären Gewebe aufgenommen, anschließend wird es mit einem Diodenlaser bestrahlt, es kommt zur Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen und in weiterer Folge zu Endothelschäden und zur Thrombosierung der choroidalen Neovaskularisationen. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten und Patientinnen mit okkulten CNV von der PDT profitieren können. Seit dem Aufkommen der anti-VEGF Therapie wird die PDT hauptsächlich bei einer PCV (polypoidale choroidale Vaskulopathie) in Kombination mit einer anti-VEGF-Therapie angewendet. (21, 41, 50)

2.6.3 Therapie mit VEGF-Inhibitoren

Die Therapie mit VEGF-Inhibitoren, die in den Glaskörper injiziert werden, ist mittlerweile die Standardtherapie bei der exsudativen AMD, da man erkannt hat, dass der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der AMD spielt. VEGF-Inhibitoren verhindern, dass VEGF an die Rezeptoren der Endothelzellen bindet, dadurch können keine CNV gebildet werden oder deren Bildung sogar rückgängig gemacht werden. Die Injektion in den Glaskörper hat den Vorteil, dass man die systemischen Nebenwirkungen sehr geringhalten kann. (51) Diese Applikationsform wird als IVOM bezeichnet.

Folgende Medikamente sind für die Therapie der exsudativen AMD zugelassen:

- Pegaptanib (Macugen ®): erster VEGF-Inhibitor
- Aflibercept (Eylea ®): rekombinantes Fusionsprotein
- Ranibizumab (Lucentis ®): humanisiertes monoklonales Antikörperfragment
- Bevacizumab (Avastin ®): kompletter Antikörper; Off-Label Use. (21)

Pegaptanib (Macugen ®)

Pegaptanib war der erste VEGF-Inhibitor, der für die Therapie der feuchten AMD im Jahr 2004 zugelassen wurde. Heute wird er hingegen kaum mehr verwendet. Pegaptanib-Natrium bindet an die VEGF-Isoform 165 und bewirkt so ein langsames Wachstum der CNV und eine Reduktion der CNV-Größe.

In einer Studie aus dem Jahr 2004 zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen unabhängig von der Größe und dem Subtyp der CNV von einer Therapie mit Pegaptanib profitieren. Bei 33 % der Patienten und Patientinnen, die Pegaptanib erhielten, konnte der Visus erhalten oder sogar verbessert werden. 65-70 % der Patienten und Patientin – abhängig von der verabreichten Dosis – hatten in der 54. Woche der Studie weniger als 15 Buchstaben verloren, im Vergleich waren es in der Placebo-Gruppe nur 55 %. (52)

Aflibercept (Eylea ®)

Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das eine hohe Affinität zu VEGF-A, VEGF-B und Placental Growth Factor hat, zusätzlich wird angenommen, dass es eine längere Halbwertszeit als Ranibizumab und Bevacizumab hat. (53)

In einer Studie der „American Academy of Ophthalmology“, die Aflibercept und Ranibizumab miteinander verglich, konnte kein wesentlicher Unterschied bezüglich der Sehstärke zwischen den beiden Medikamenten gezeigt werden. Patienten und Patientinnen, die über 12 Monate mit Ranibizumab behandelt wurden, konnten eine Visusverbesserung von durchschnittlich +3,7 Buchstaben erreichen, im Vergleich konnten Patienten und Patientinnen, die Aflibercept erhielten, eine Verbesserung des Visus von +4,3 Buchstaben erreichen. (54)

Die Standarddosis von Aflibercept beträgt 2 mg in 0,05 ml. Zu Therapiebeginn werden 3 Injektionen im Abstand von 6 Wochen verabreicht. Mit diesem Schema konnten gleich gute Ergebnisse wie mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen erzielt werden. (9, 54)

Ranibizumab (Lucentis ®)

Ranibizumab ist ein Fragment eines rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörpers, welches an alle aktiven VEGF-A-Isoformen bindet. Die übliche Dosierung ist 0,5 mg in 0,05 ml.

In einer Studie von Rosenfeld et al. erhielten Patienten und Patientinnen über 2 Jahre monatliche Injektionen entweder mit Ranibizumab 0,3 mg oder 0,5 mg oder ein Placebo. Nach einem Jahr hatten 94,5 % der Patienten und Patientinnen, die 0,3 mg erhielten, und 94,6 % der Patienten und Patientinnen, die mit 0,5 mg behandelt wurden, weniger als 15 Buchstaben verloren. Im Vergleich dazu betrug dieser Wert in der Placebogruppe 62,2 %.

Der Visus verbesserte sich bei 24,8 % der Patienten und Patientinnen in der 0,3 mg Gruppe und bei 33,8 % der Patienten und Patientinnen in der 0,5mg Gruppe um 15 oder mehr Buchstaben. (6)

Bevacizumab (Avastin ®)

Bevacizumab wird als Off-Label Medikament für die Behandlung der feuchten AMD verwendet, da es eigentlich für die Behandlung von Metastasen bei Karzinomen entwickelt wurde.

In einer Studie der CATT Research Group, die die Wirkung von Bevacizumab mit jener von Ranibizumab verglich, erzielte Bevacizumab gleich gute Ergebnisse. Patienten und Patientinnen, die monatlich Bevacizumab erhielten, zeigten eine Visussteigerung von +8,0 Buchstaben, jene die monatlich Ranibizumab erhielten, zeigten eine Steigerung von +8,5 Buchstaben. Bei beiden Medikamenten zeigte sich eine schnelle Reduktion der sub- beziehungsweise intraretinalen Flüssigkeit.

Da es sich bei Bevacizumab um einen kompletten Antikörper handelt, wird angenommen, dass die systemische Wirkung länger andauert, trotzdem sind Nebenwirkungen eher selten. Einige Patienten und Patientinnen, die Bevacizumab erhalten, klagen anschließend über einen leicht erhöhten Blutdruck. (8, 41)

Nebenwirkungen der Anti-VEGF-Therapie

Da es sich bei der IVOM um ein invasives Verfahren handelt, bei dem das Medikament über eine Spritze ins Auge eingebracht wird, können einige Nebenwirkungen auftreten, dazu gehören unter anderem: Infektionen, Netzhautablösungen und Glaskörperblutungen. Die häufigste Nebenwirkung ist ein Hyposphagma (Bindehautblutung) durch die Injektion. Außerdem kann es vorübergehend zu einer Erhöhung des intraokulären Druckes kommen, dieses Ereignis scheint aber in den meisten Fällen transient zu sein. (55, 56)

Therapie-Schemata

Als die Therapie mit Anti-VEGF-Medikamenten eingeführt wurde, wurden fixe monatliche Injektionen für einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt, unabhängig von der Krankheitsaktivität. Diese Therapieform hat jedoch den Nachteil, dass sehr viele Injektionen notwendig sind und sie somit sehr teuer ist. Außerdem werden individuelle Krankheitsverläufe nicht beachtet, denn später konnte gezeigt werden, dass bei vielen Patienten und Patientinnen auch mit weniger Injektionen ein sehr guter Visus erreicht werden kann.

Pro re nata – Regime

PRN bedeutet, dass die Therapie nach Bedarf erfolgt und nicht nach einem fixen Schema. Die Therapie wird in der Regel mit drei Injektionen im Abstand von vier oder sechs Wochen begonnen, anschließend werden monatliche OCT-Kontrollen durchgeführt, um festzustellen, ob sich neue CNV gebildet haben, ein Makulaödem oder eine Blutung vorliegt. Bei Bedarf wird eine IVOM durchgeführt, somit kann die Zahl der intravitrealen Injektionen gesenkt werden. (57)

Der Nachteil dieses Therapieschemas ist, dass erst dann therapiert wird, wenn sich die Befunde bereits verschlechtert haben und es dadurch zu irreversiblen Visusverlusten kommen kann. Studien mit Real-Life-Daten aus Kliniken zeigen, dass mit dem PRN-Schema oft keine optimalen Ergebnisse erreicht werden können, da dieses Schema häufige Arztbesuche und einen hohen Aufwand bedeutet. (58)

Treat & Extend – Regime

Zu Beginn des Treat & Extend Regimes wird alle vier bis sechs Wochen eine IVOM durchgeführt, bis man einen guten Therapieerfolg erzielt, anschließend wird das Therapieintervall um jeweils zwei Wochen verlängert, bis der Abstand zwischen den Injektionen maximal 12-16 Wochen beträgt. Bei erneuter Zunahme der Flüssigkeit im OCT wird das Therapieintervall wieder verkürzt. Das Ziel ist eine Verbesserung der Befunde mit einer immer geringer werdenden Anzahl an Injektionen. Eine IVOM erfolgt bei jedem Arztbesuch, abhängig von den OCT-Befunden wird dann entschieden, ob das Therapieintervall verlängert oder verkürzt wird. (6, 10)

3 Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Studie mit Real-Life-Daten der Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie am Klinikum Klagenfurt wurde die Frequenz von IVOM im Zeitraum von Mai 2015 bis Oktober 2019 untersucht. Die Datenauswertung erfolgte mit Microsoft Excel und SPSS 25.0. Die statistische Signifikanz ($p < 0,05$) wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson getestet. Die Entfernung des Wohnortes zum Klinikum Klagenfurt wurde mit Google Maps (Google Inc., Mountain View, USA) anhand der Postleitzahlen berechnet.

3.1 Patientenauswahl

Es wurden alle Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die im Zeitraum von Mai 2015 bis Oktober 2019 aufgrund einer exsudativen AMD eine oder mehrere IVOM erhielten.

3.2 Datenerhebung

Die folgenden Patientendaten wurden für die Studie erhoben: Alter, Geschlecht, Wohnort, Notwendigkeit eines Rettungstransports und die Art und Anzahl der IVOM. Außerdem wurde von einer kleinen Patienten- und Patientinnen-Gruppe, die im Zeitraum von November 2018 bis Oktober 2019 erstmalig eine IVOM-Therapie wegen einer exsudativen AMD erhielten, der Visus vor und nach IVOM-Gabe erhoben, um festzustellen, ob es durch die IVOM-Gabe zu einer Visusverbesserung gekommen ist.

3.2.1 Einschlusskriterien

Patienten und Patientinnen, die aufgrund einer exsudativen AMD, eine IVOM mit Ranibizumab oder Aflibercept erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten und Patientinnen, die aufgrund einer anderen Diagnose eine IVOM erhalten haben, und Patienten und Patientinnen, die außerhalb des Untersuchungszeitraums eine IVOM bekommen haben.

3.3 Datenauswertung

Die Hauptzielgröße ist die Frequenz von IVOM an der Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie des Klinikums Klagenfurt im Untersuchungszeitraum. Es wurde untersucht, wie viele Patienten und Patientinnen Ranibizumab (Lucentis®) und wie viele Patienten und Patientinnen Aflibercept (Eylea®) erhalten haben.

Als Nebenzielgrößen wurden das Patientenalter, die Geschlechterverteilung und die Inanspruchnahme eines Rettungstransports erhoben.

Außerdem wurde untersucht, wie viele Patienten und Patientinnen aus welchen Bezirken des Bundeslandes Kärnten gekommen sind und ob eine weitere Anreise eine verminderte Behandlungsfrequenz zur Folge hat.

Um eine präzisere Aussage über den Therapieeffekt treffen zu können, wurde aus der bestehenden Patientenpopulation bei einer Gruppe von Patienten und Patientinnen, die zwischen November 2018 und Oktober 2019 erstmals aufgrund einer exsudativen AMD therapiert wurden, der Visus vor und nach IVOM-Therapie erhoben.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (EK-Nummer A32/19).

4 Resultate

Insgesamt haben im Auswertungszeitraum 2 633 Patienten und Patientinnen eine Therapie mit IVOM aufgrund einer exsudativen AMD erhalten.

4.1 Alter und Geschlecht

Der Anteil der Frauen an der Patientenpopulation betrug 62,78 % (n= 1 654) und war somit deutlich höher als der Anteil der Männer, der bei 37,17 % (n= 979) lag.

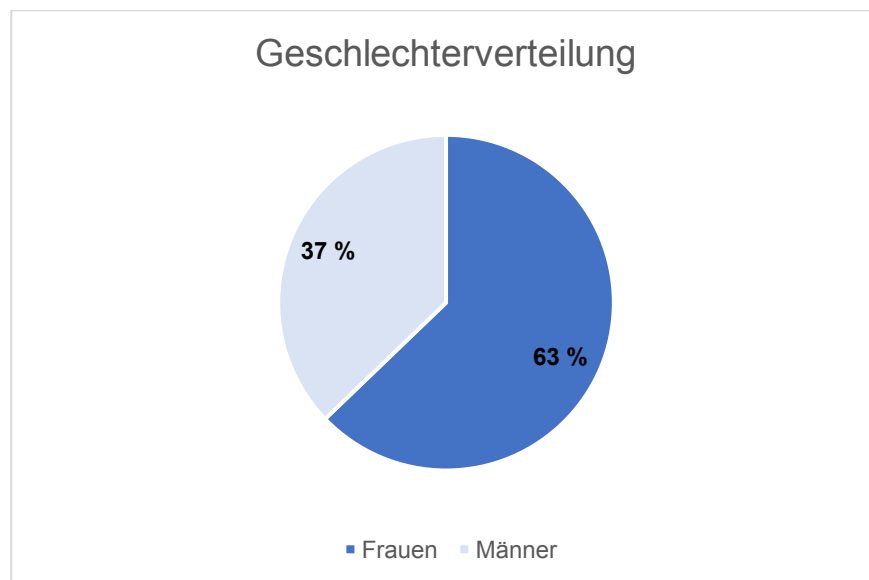


Abbildung 4: Geschlechterverteilung der AMD-Patienten und Patientinnen (n=2 633)

Für die Altersberechnung wurde das Alter der Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten IVOM verwendet.

Das Durchschnittsalter aller Patienten und Patientinnen betrug 78 Jahre (Standardabweichung SD \pm 8,2 Jahre). Bei den Frauen lag dieser Wert bei 78,6 Jahren (SD \pm 7,9 Jahre) und bei den Männern bei 76,9 Jahren (SD \pm 8,52 Jahre).

Die älteste Patientin war zum Zeitpunkt der ersten IVOM 98,6 Jahre, die jüngste Patientin 54,1 Jahre. Der älteste Patient war bei der ersten IVOM-Gabe 97,2 Jahre alt, der jüngste Patient 43,6 Jahre.

Abbildung 5 zeigt, dass die Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Gruppe zwischen 75 und 80 Jahren mit 646 Patienten und Patientinnen (24,53 %) am höchsten war.

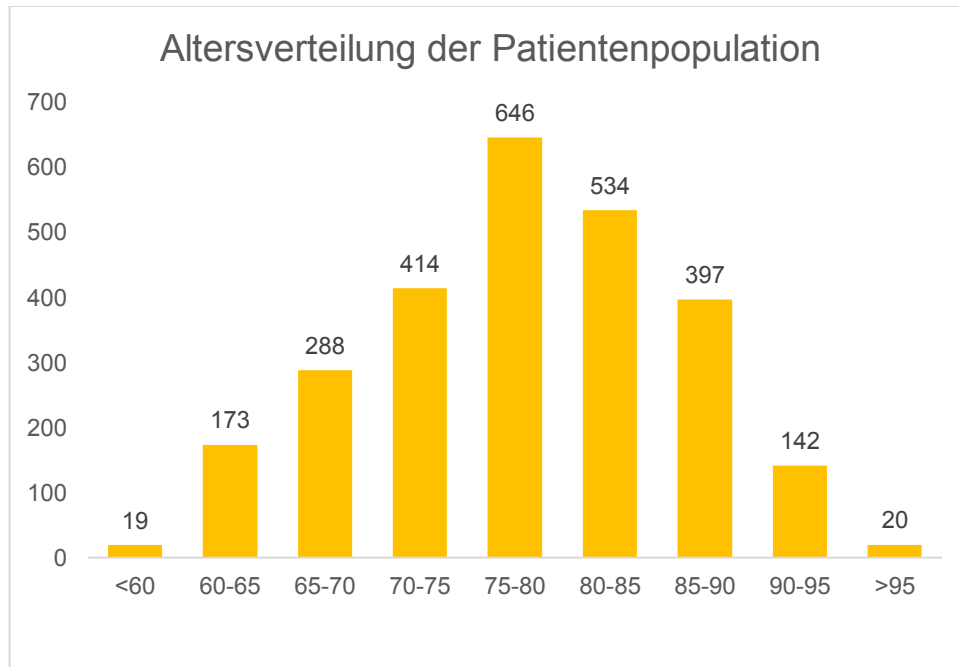


Abbildung 5: Altersverteilung der Patientenpopulation

4.2 Injektionen

Insgesamt wurden 24 524 Injektionen verabreicht, davon 12 612 am rechten Auge und 11 912 am linken Auge. Diese Werte unterscheiden sich von der Summe der Injektionen von Aflibercept (13 083 IVOM) und Ranibizumab (11 308 IVOM) (gesamt 24 391). Die Differenz von 133 Injektionen ist darauf zurückzuführen, dass einige Patienten und Patientinnen sowohl wegen einer AMD als auch aufgrund anderer Erkrankung, wie zum Beispiel einer diabetischen Retinopathie, eine IVOM mit einem anderen Medikament erhielten.

Der Mittelwert der Injektionen am rechten Auge betrug 7,43 (SD \pm 7,29) und am linken Auge 7,47 (SD \pm 7,28) IVOM. Im Vergleich lag der Median am rechten Auge bei 5,0 IVOM und am linken Auge bei 4,0 IVOM. Das Maximum an IVOM betrug am rechten Auge 46 und am linken Auge 54 Injektionen.

1 443 Patienten und Patientinnen haben sowohl Aflibercept als auch Ranibizumab erhalten. Davon wurden 52,5 % (n= 757) der Patienten und Patientinnen am rechten Auge und 47,5 % (n= 686) am linken Auge mit beiden Substanzen behandelt.

4.3 Aflibercept

Die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die Aflibercept erhielten, betrug 2 358, davon haben 52,3 % (n= 1 233) Aflibercept am rechten Auge erhalten und 47,7 % (n= 1 125) am linken Auge. 18,4 % (n= 433) der Patienten und Patientinnen wurden am rechten und linken Auge mit Aflibercept behandelt.

Aflibercept wurde routinemäßig im Zeitraum von Mai 2015 bis Juni 2017 bei allen Patienten und Patientinnen mit einer AMD verabreicht (25 Monate). Insgesamt wurden 13 083 IVOM mit Aflibercept durchgeführt, davon 6 829 am rechten Auge und 6 254 am linken Auge. Pro Monat wurden somit im Durchschnitt 523,3 Injektionen mit Aflibercept durchgeführt.

Am rechten Auge wurden im Durchschnitt 5,54 (SD \pm 4,84) IVOM verabreicht, am linken Auge 5,56 (SD \pm 4,75). Der Mittelwert für beide Augen beträgt 5,55 IVOM.

Der Median betrug sowohl am rechten als auch am linken Auge 3,0. Die maximale Anzahl an IVOM mit Aflibercept betrug sowohl am rechten als auch am linken Auge 35.

4.4 Ranibizumab

2 365 Patienten und Patientinnen erhielten eine IVOM mit Ranibizumab, davon wurden 51,3 % (n= 1 213) am rechten Auge und 48,7 % (n= 1 152) am linken Auge behandelt. 16,8 % (n= 398) der Patienten und Patientinnen wurden am rechten und linken Auge behandelt.

Nach einem Wechsel von Aflibercept auf Ranibizumab, wurde im Zeitraum von Juni 2017 bis Oktober 2019 (29 Monate) bei allen Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD routinemäßig Ranibizumab verabreicht. Insgesamt wurden 11 308 IVOM mit Ranibizumab durchgeführt, davon 5 710 am rechten Auge und 5 598 am

linken Auge. Pro Monat wurden durchschnittlich 389,9 Injektionen mit Ranibizumab durchgeführt.

Am rechten Auge wurden durchschnittlich 4,71 (SD \pm 3,56) IVOM verabreicht, am linken Auge betrug der Mittelwert 4,86 (SD \pm 3,71) IVOM. Der Mittelwert für links und rechts beträgt 4,8 IVOM. Der Median lag auf beiden Seiten bei 3,0 IVOM.

Die höchste Anzahl an IVOM mit Ranibizumab betrug am rechten Auge 20 und am linken Auge 22.

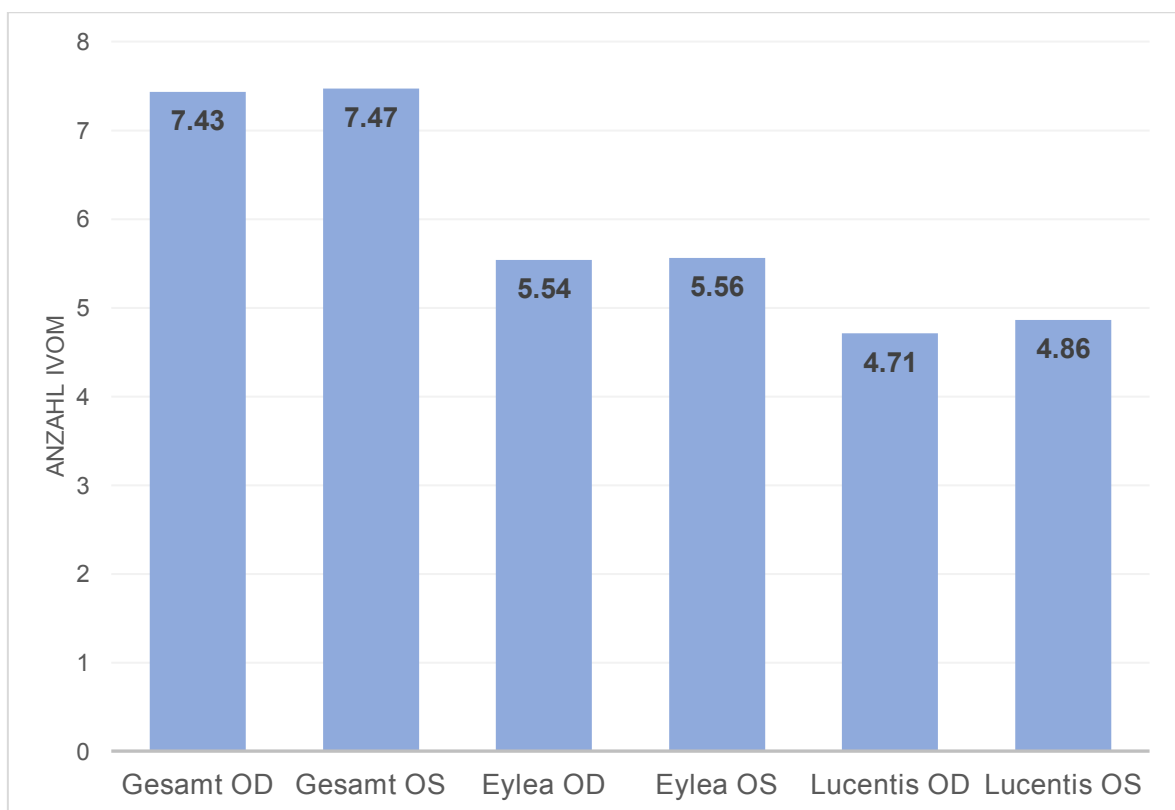


Abbildung 6: Durchschnittliche Anzahl an Injektionen (OD = rechtes Auge, OS = linkes Auge)

4.5 Bezirke

Die Anzahl der Injektionen spielt eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg, deshalb wurde untersucht, ob sich die Distanz, welche die Patienten und Patientinnen zurücklegen müssen, um zur Augenabteilung zu gelangen, auf die Therapiefrequenz auswirkt. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 208 Postleitzahlen der Patientenadressen den verschiedenen Bezirken Kärntens zugeteilt. Die Bezirke lauten wie folgt: Klagenfurt, Klagenfurt Land, Völkermarkt, St. Veit an der Glan, Wolfsberg, Villach, Villach Land, Feldkirchen, Hermagor und Spittal an der Drau. Zusätzlich gab es einige Patienten und Patientinnen aus den steirischen Bezirken Murau und Murtal.

Die Auswertung zeigte, dass Patienten und Patientinnen aus den Bezirken Hermagor, Spittal an der Drau, Wolfsberg, Murau und Lienz statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$) weniger IVOM erhielten (Mittelwert 7,6) als Patienten aus den anderen Bezirken (Mittelwert 9,5). In Abbildung 7 wird der Zusammenhang zwischen IVOM pro Patienten oder Patientin und der Anzahl der niedergelassenen Fachärzte und Fachärztinnen in Bezirken dargestellt.

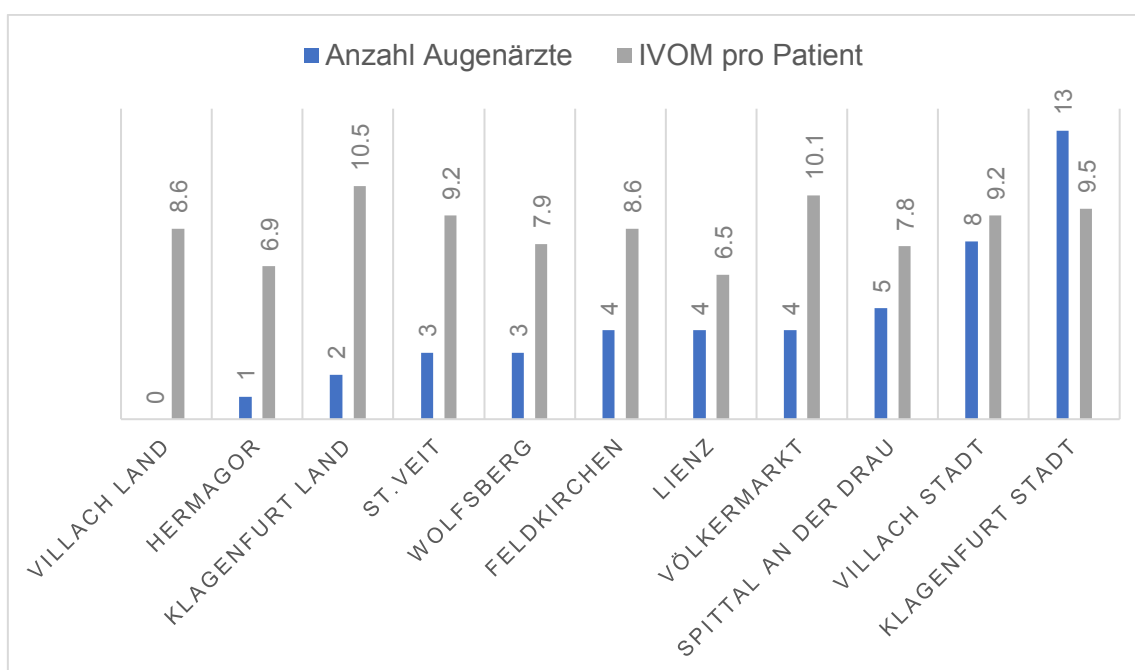


Abbildung 7: IVOM-Frequenz & Ordinationen in den Bezirken

Da die Bezirke in Kärnten unterschiedlich groß sind und die Distanzen innerhalb eines Bezirkes sehr unterschiedlich sein können, wurden für eine weitere Auswertung die Patienten und Patientinnen abhängig von der durchschnittlichen Entfernung ihres Wohnortes zum Klinikum Klagenfurt in sechs Gruppen eingeteilt:

Gruppe	Bezirke	Entfernung in km	Mittelwert IVOM pro Patienten
1	Klagenfurt Stadt und Land	1–30	10,26
2	Völkermarkt, St. Veit, Villach, Feldkirchen	31–60	8,80
3	Wolfsberg, Villach Land, Murau	61–90	7,92
4	Spittal an der Drau, Hermagor	91–120	8,08
5	Spittal an der Drau	121–150	6,74
6	Lienz, Südoststeiermark	>150	7,67

Tabelle 1: Gruppeneinteilung, abhängig von der Entfernung in km

Die höchste Anzahl an Injektionen erhielten Patienten und Patientinnen, die im Umkreis von 30 km zum Klinikum Klagenfurt wohnen, bei dieser Gruppe lag die durchschnittliche Anzahl an IVOM bei 10,3. Ab einer Entfernung von mehr als 30 km zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, die Patienten und Patientinnen erhielten im Mittel 7,8 Injektionen.

4.6 Rettungstransport und IVOM-Frequenz

360 (13,68 %) Patienten und Patientinnen nahmen einen Rettungstransport in Anspruch, um ihre Termine wahrzunehmen. Ein Großteil der Patienten und

Patientinnen, nämlich 86,3 % (n= 2 273), kam selbständig zu ihren Behandlungsterminen.

Von den 360 Patienten und Patientinnen waren 72,2 % (n= 260) Frauen und nur 27,8 % (n= 100) Männer. Das mittlere Alter der Patienten und Patientinnen lag bei 82 Jahren, also 4 Jahre (MW 78 Jahre) über dem Durchschnittsalter aller Patienten und Patientinnen.

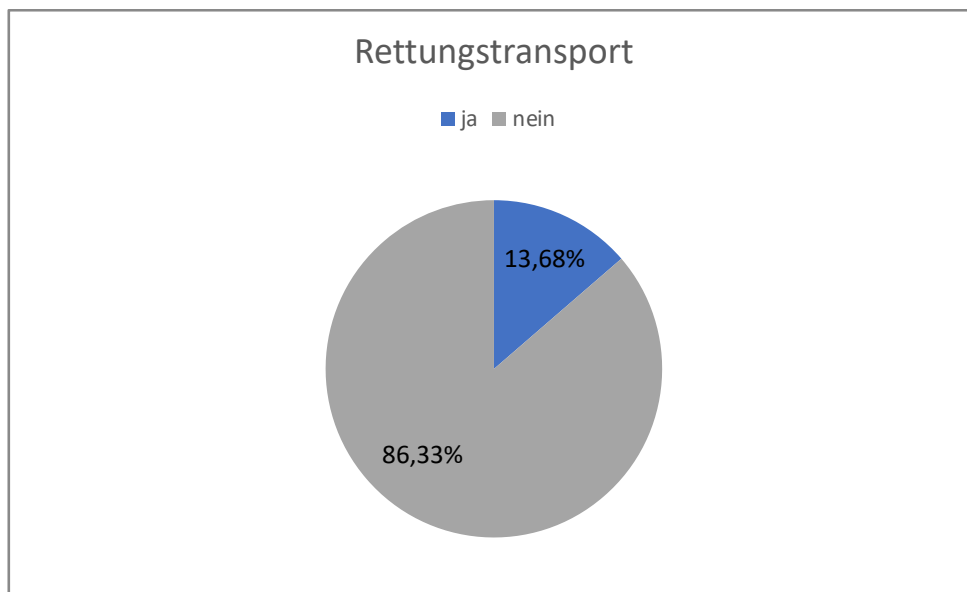


Abbildung 8: Rettungstransport

Es zeigte sich zwischen den beiden Patientengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied der IVOM-Frequenz in Abhängigkeit vom Rettungstransport (7,72 IVOM mit Rettungstransport versus 7,42 IVOM ohne Rettungstransport).

4.7 Visus-Entwicklung einer Subpopulation

Es wurde der Visus von 502 therapie-naiven Patienten und Patientinnen vor und nach IVOM-Therapie im Zeitraum von 12 Monaten (November 2018 bis Oktober 2019) untersucht, um festzustellen, wie sich die IVOM-Frequenz auf den Therapieerfolg auswirkt. In der untersuchten Gruppe befanden sich 56,4 % (n= 283)

Frauen und 43,6 % (n= 219) Männer. Das Durchschnittsalter der Patienten und Patientinnen lag bei 78,3 Jahren (SD \pm 8,6). Die durchschnittliche IVOM-Frequenz für Aflibercept und Ranibizumab betrug am rechten Auge 3,11 (SD \pm 1,7) und am linken Auge 3,21 (SD \pm 1,7).

Zusammenfassend zeigt sich, dass bei 50 % der Patienten und Patientinnen aus dieser Studienpopulation der Visus im Beobachtungszeitraum stabil blieb und bei jeweils 25 % nahm der Visus zu oder ab.

Am rechten Auge lag die durchschnittliche Visuszunahme bei +0,29 Zeilen (SD \pm 0,17). Eine Visussteigerung konnte bei 27,7 % (n= 65) der Patienten und Patientinnen erzielt werden. Bei 26,4 % (n= 62) der Patienten und Patientinnen kam es trotz IVOM-Gabe zu einer durchschnittlichen Visusabnahme von -0,25 Zeilen (SD \pm 0,18). Bei 46,0 % (n= 108) der Patienten und Patientinnen blieb der Visus während der IVOM-Therapie konstant.

Am linken Auge konnte eine durchschnittliche Visuszunahme von +0,23 Zeilen (SD \pm 1,68) erzielt werden. Es kam bei 28,0 % (n= 59) der Patienten und Patientinnen zu einem Anstieg des Visus. Bei 27,5 % (n= 58) der Patienten und Patientinnen kam es trotz IVOM zu einem durchschnittlichen Visusabfall von -0,29 Zeilen (SD \pm 0,22). Ein Visuserhalt konnte bei 44,5 % (n= 94) der Patienten und Patientinnen mittels IVOM erzielt werden.

Bei Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung der Sehkraft beträgt die durchschnittliche Zunahme des Visus nach einem Jahr für beide Augen +0,26 Zeilen.

Der Visus Fingerzählen oder Handbewegung wurde am rechten Auge bei 30 Patienten und Patientinnen am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes beschrieben, wobei bei 17 Patienten und Patientinnen aus dieser Gruppe bereits vor IVOM-Therapie ein Visus Fingerzählen dokumentiert wurde, aber trotzdem noch ein Therapieversuch unternommen wurde.

Am linken Auge wurde am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes bei 21 Patienten und Patientinnen der Visus Fingerzählen oder Handbewegung

beschrieben, wobei bei 9 Patienten und Patientinnen aus dieser Gruppe bereits vor IVOM-Therapie ein Visus Fingerzählen dokumentiert wurde, aber trotzdem noch eine Therapie versucht wurde.

Im untersuchten Zeitraum wurden die Patienten und Patientinnen routinemäßig mit Ranibizumab (1 456 IVOM) therapiert. Es wurde nur eine sehr geringe Anzahl von IVOM mit Aflibercept (15 IVOM) durchgeführt, weshalb kein Vergleich der Medikamente durchgeführt werden konnte.

4.8 IVOM und Rettungstransport in der Subpopulation

Eine weitere Fragestellung war, ob sich der Rettungstransport auf die Therapiefrequenz auswirkt. Um diese Frage zu beantworten, wurden die 502 Patienten und Patientinnen der Subgruppe wieder abhängig von der Entfernung ihres Wohnortes zum Klinikum Klagenfurt in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppen	Entfernung in km
1	1-30
2	31-60
3	61-90
4	>90

Es zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen aus der Gruppe 4 signifikant häufiger (13,7 %) einen Rettungstransport in Anspruch genommen haben, trotzdem haben diese Patienten und Patientinnen im Mittel weniger IVOM erhalten als Patienten und Patientinnen, die selbstständig zu ihren Terminen gekommen sind (1,9 zu 3,2 IVOM). In den anderen Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl an durchgeführten IVOM in Abhängigkeit vom Rettungstransport.

In einer weiteren Analyse wurden die Veränderungen des Visus zwischen Patienten und Patientinnen mit oder ohne Rettungstransport verglichen. Bei Patienten und Patientinnen, die mit der Rettung zu ihren Terminen gekommen sind, kam es eher zu einem Visusabfall. Da es sich nur um eine sehr kleine Patientenzahl (n= 46) handelt, sind die Ergebnisse statistisch nicht aussagekräftig.

5 Diskussion

Das Ziel der retrospektiven Studie war es, die Therapiefrequenz mit IVOM bei Patienten und Patientinnen mit einer exsudativen AMD an der Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie am Klinikum Klagenfurt zu untersuchen. Weitere Parameter der Studie waren das Patientenalter und -geschlecht. Außerdem wurde untersucht, wie viele Patienten und Patientinnen einen Transport mit der Rettung benötigten, um zu ihren Terminen zu erscheinen. Zudem wurde ausgewertet, wie sich die Distanz des Wohnortes zum Klinikum auf die Therapiefrequenz, die entscheidend für den Erhalt der Sehkraft ist, auswirkt.

In einer weiteren Analyse wurde ausgewertet, wie sich die IVOM-Frequenz auf den Visus auswirkt.

Der Anteil der Frauen an der Patientenpopulation ist um 25,61 % höher als der Anteil der Männer. Dies ist vermutlich auf die höhere Lebenserwartung und den höheren Anteil an Frauen in der Bevölkerung zurückzuführen. (59) Außerdem konnte in einer 2012 durchgeführten Metaanalyse gezeigt werden, dass die Prävalenz der neovaskulären AMD und somit auch die Prävalenz der späten AMD bei Frauen etwas höher ist als bei Männern (OR 1,24; 95 % CI, 0,99-1,54). (24)

Die Patienten und Patientinnen zwischen 75 und 80 Jahren bilden mit 24,53 % die größte Gruppe in der untersuchten Population. Die Prävalenz der AMD steigt mit dem Alter exponentiell an, auch in unserer Statistik (Abbildung 5) ist ab dem 65. Lebensjahr ein deutlicher Anstieg der Patientenzahlen zu sehen. (24)

Ab dem 85. Lebensjahr nimmt die Anzahl der Patienten und Patientinnen wieder ab, dies ist allerdings auf die durchschnittliche Lebenserwartung in der Bevölkerung zurückzuführen, die bei Frauen in Kärnten im Jahr 2018 84,1 Jahre betrug, bei Männern hingegen nur 78,8 Jahre. (59)

Die Patienten und Patientinnen unserer Studie wurden sowohl mit Injektionen in fixen Abständen als auch nach dem T&E-Schema behandelt, sie wurden aber nicht in unterschiedlichen Gruppen erfasst.

Die Analyse der Subgruppe, die gebildet wurde, um die Visusergebnisse therapie-naiver Patienten und Patientinnen nach einem Jahr unter IVOM-Therapie zu beurteilen, zeigte, dass innerhalb des ersten Therapiejahres durchschnittlich 3,16 IVOM pro Patienten und Patientin durchgeführt wurden. Diese Werte entsprechen in etwa den Ergebnissen einer 2013 von Kieselbach et al. in Österreich durchgeführten Untersuchung der IVOM-Frequenz (4,2 IVOM pro Patienten und Patientin; 3,3 IVOM pro Auge). (60) In der österreichischen MANTA-Studie wurde mit dem PRN-Schema therapiert, im Mittel wurden 5,8 IVOM mit Ranibizumab innerhalb eines Jahres durchgeführt, die zu einer durchschnittlichen Zunahme der BCVA von 4,1 Buchstaben führten. (61) Trotzdem zeigen Studien, dass in der Regel 8 Injektionen mit Ranibizumab innerhalb des ersten Behandlungsjahres notwendig sind, um eine deutliche Verbesserung der Sehstärke zu erreichen. (8, 10) Aus diesen Erkenntnissen kann man schließen, dass im untersuchten Zeitraum die Anzahl an durchgeführten IVOM noch zu gering war, um ähnlich gute Ergebnisse wie in prospektiven klinischen Studien zu erreichen.

Über den Zeitraum von Mai 2015 bis Juni 2017 wurden mit Aflibercept durchschnittlich 5,54 (SD \pm 4,84) (rechtes Auge) beziehungsweise 5,56 (SD \pm 4,75) (linkes Auge) Injektionen pro Patienten und Patientin durchgeführt. Mit Ranibizumab lag dieser Wert zwischen Juni 2017 und Oktober 2019 bei 4,71 (SD \pm 3,56) (rechtes Auge) beziehungsweise 4,86 (SD \pm 3,71) (linkes Auge). Der Mittelwert für beide Medikamente gemeinsam beträgt am rechten Auge 7,44 und 7,47 am linken Auge. Der Median lag sowohl bei Aflibercept als auch bei Ranibizumab bei 3 Injektionen pro Auge.

Da Aflibercept und Ranibizumab über einen unterschiedlich langen Zeitraum verwendet wurden, wurde eine Analyse der durchschnittlichen IVOM-Anzahl pro Monat durchgeführt. Diese Berechnung zeigte, dass pro Monat im Mittel mehr IVOM mit Aflibercept (523,3 Injektionen) als mit Ranibizumab (398,9 Injektionen) durchgeführt wurden.

In der RIVAL-Studie wurden Aflibercept und Ranibizumab im T&E-Schema verabreicht, dort zeigte sich bei einer mittleren IVOM-Gabe von 9,7 innerhalb von 12 Monaten für beide Medikamente kein signifikanter Unterschied der Visusergebnisse. (54) In unsere Studie konnte keine Ursache für die höhere Anzahl

an Aflibercept Injektionen gefunden werden. Die Anzahl der behandelten Patienten und Patientinnen ist für Aflibercept und Ranibizumab annähernd gleich (Aflibercept 2 358 Patienten und Patientinnen; Ranibizumab 2 365 Patienten und Patientinnen).

In der Gruppe der Patienten und Patientinnen, die drei IVOM erhielten, konnte nur bei 25 % eine Visussteigerung erzielt werden. Bei 50 % dieser Patienten und Patientinnen blieb der Visus stabil, bei 25 % kam es trotz IVOM-Gabe zu einem Visusabfall.

Eine weitere Ursache, die zu einer geringeren IVOM-Frequenz führen kann, ist eine verminderte Therapieadhärenz, die durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur eine hohe IVOM-Frequenz, sondern auch regelmäßige Kontrollen notwendig sind, um eine rasche Therapie bei Befundverschlechterung zu ermöglichen. (57)

Ein Faktor, der zu einer verminderten Therapieadhärenz beitragen kann, ist der zeitliche Aufwand, den die Patienten und Patientinnen aufbringen müssen, um zu ihren Terminen zu erscheinen. Dabei spielt die Anreise zu ihren Terminen eine wichtige Rolle. Die Analyse der Bezirke zeigte, dass Patienten und Patientinnen, die in der Nähe des Klinikums wohnen, im Mittel mehr Injektionen erhalten als Patienten und Patientinnen, die mehr als 30 km vom Klinikum entfernt wohnen. Ab einer Entfernung von mehr als 30 km zeigte sich allerdings zwischen den Gruppen kein Unterschied in der IVOM-Frequenz. Diese Ergebnisse bedeuten, dass bei Patienten und Patientinnen, die in der Nähe des Klinikums Klagenfurts wohnen, möglicherweise durch eine höhere Anzahl an IVOM ein besserer Therapie-Erfolg erzielt werden kann. Außerdem können die Patienten und Patientinnen nach der IVOM-Gabe nicht selbst mit dem Auto fahren und müssen sich um eine Transportmöglichkeit bemühen. In einer in Deutschland durchgeführten Studie, die Gründe für einen Therapieabbruch bei nAMD untersuchte, waren Schwierigkeiten bei der Anreise mit 50 % die häufigste Ursache für einen Therapieabbruch seitens der Patienten und Patientinnen. (62) Ein weitere Studie, die den Zusammenhang zwischen IVOM-Frequenz und Distanz untersuchte, konnte ebenfalls zeigen, dass eine geringere Distanz mit einer höheren Therapiefrequenz einhergeht. (63) Daraus kann man schließen, dass eine Verbesserung der Transportmöglichkeiten ein

wichtiger Faktor für eine bessere Therapieadhärenz der Patienten und Patientinnen wäre.

Ein weiterer Faktor, der in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen könnte, ist die Anzahl an niedergelassenen Fachärzten und Fachärztinnen in den jeweiligen Bezirken. Die Auswertung zeigte, dass Patienten und Patientinnen aus den Bezirken Hermagor, Spittal an der Drau, Wolfsberg, Murau und Lienz statistisch signifikant ($p < 0,01$) weniger IVOM erhielten (MW 7,6) als Patienten aus den anderen Bezirken (MW 9,5). Dieser Zusammenhang ist einerseits auf die geringere Distanz zum Klinikum zurückzuführen, andererseits könnte die Anzahl der Fachärzte und Fachärztinnen in den Bezirken eine Rolle spielen. Im Bezirk Hermagor gibt es nur eine niedergelassene Fachärztin (MW IVOM 6,9), ebenso gibt es in Murau nur einen Facharzt (MW IVOM 5,6). In Wolfsberg sind es drei Fachärzte und Fachärztinnen (MW IVOM 7,9), in Spittal an der Drau gibt es fünf Ordinationen für Augenheilkunde (MW IVOM 7,8) und in Lienz sind es vier (MW IVOM 6,5). In Klagenfurt gibt es 13 Fachärzte und Fachärztinnen und die mittlere IVOM-Frequenz liegt bei 9,5 IVOM. (64-66) In der Abbildung 7 wird der Zusammenhang zwischen der IVOM-Frequenz und der Anzahl an Fachärztinnen und Fachärzten dargestellt. In Villach Land gibt es keine Ordination für Augenheilkunde und Optometrie, trotzdem ist die IVOM-Frequenz höher als in anderen Bezirken. Es scheint eine ausreichende Versorgung durch die Fachärzte und Fachärztinnen in den umliegenden Bezirken gewährleistet zu sein. Patienten und Patientinnen aus den Bezirken Murau und Murtal werden nicht ausschließlich vom Klinikum Klagenfurt versorgt, sondern erhalten ihre Therapie häufig in der Steiermark.

Durch eine geringere Anzahl an Augenärzten und -ärztinnen kann es zu einer Therapieverzögerung kommen, da die Patienten und Patientinnen länger auf einen Termin im niedergelassenen Bereich warten müssen und sich in weiterer Folge die Zeit bis zu einer Überweisung an die Augenabteilung und bis zur ersten IVOM-Gabe verzögert.

Abschließend kann man sagen, dass die Frequenz von IVOM aufgrund einer exsudativen AMD an der Augenabteilung des Klinikum Klagenfurts im Vergleich zu prospektiven Studien durchschnittlich noch nicht ausreichend hoch ist. Man muss beachten, dass auch in anderen retrospektiven Studien mit Real-Life-Daten, wie in

der multinationalen Studie von Holz et al., die Anzahl an IVOM oft deutlich niedriger war als in prospektiven klinischen Studien. (3) Das könnte bedeuten, dass im klinischen Routinebetrieb nicht genügend Kapazitäten vorhanden sind, um die Therapieschemata so exakt auszuführen.

Die geringere IVOM-Frequenz bei Patienten und Patientinnen, die mehr als 30 km vom Klinikum entfernt wohnen, könnte einerseits auf die längere Anreise, aber andererseits auch auf eine geringere Anzahl an niedergelassenen Fachärzten und Fachärztinnen im ländlichen Bereich zurückzuführen sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.
2. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suner IJ, Li Z, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046-56.
3. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):220-6.
4. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44.
5. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65 e5.
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
7. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-83.
8. Group CR, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
9. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
10. Hufendiek K, Pielen A, Framme C. [Strategies of Intravitreal Injections with Anti-VEGF: "Pro re Nata versus Treat and Extend"]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(8):930-9.
11. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, Hardi A, Apte RS. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):914-7.
12. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.
13. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Mones J, et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology*. 2018;125(1):57-65.
14. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, Group S-US. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and

- HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9.
15. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, et al. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(4):372-9.
 16. Grehn F. *Netzhaut. Augenheilkunde. Springer-Lehrbuch*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 213-54.
 17. G. L. *Netzhaut (Retina)*. Lang G, *Augenheilkunde*. 6. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019.
 18. Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee AY, Nguyen V, Ozturk M, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65:127-46.
 19. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16.
 20. Garcia-Layana A, Cabrera-Lopez F, Garcia-Arumi J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1579-87.
 21. Bowling B. *Kanskis Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz*. 8. Auflage. München: Elsevier im Urban & Fischer Verlag. p. 570-627.
 22. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(6):493-7.
 23. Lang G. LG. *Altersbezogene Makuladegeneration. Augenheilkunde*. 6. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019.
 24. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012;119(3):571-80.
 25. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1753-63.
 26. Herrmann P, Holz FG, Charbel Issa P. [Etiology and pathogenesis of age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie*. 2013;110(4):377-87; quiz 88-9.
 27. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385-9.
 28. Dietzel M, Farwick A, Hense HW. [Genetic and risk factors for exudative AMD]. *Ophthalmologie*. 2010;107(12):1103-8.
 29. Lin MK, Yang J, Hsu CW, Gore A, Bassuk AG, Brown LM, et al. HTRA1, an age-related macular degeneration protease, processes extracellular matrix proteins EFEMP1 and TSP1. *Aging Cell*. 2018;17(4):e12710.
 30. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):419-21.
 31. Scott WK, Schmidt S, Hauser MA, Gallins P, Schnetz-Boutaud N, Spencer KL, et al. Independent effects of complement factor H Y402H polymorphism and

- cigarette smoking on risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1151-6.
32. Kanda A, Chen W, Othman M, Branham KE, Brooks M, Khanna R, et al. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(41):16227-32.
33. Tong Y, Liao J, Zhang Y, Zhou J, Zhang H, Mao M. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Mol Vis*. 2010;16:1958-81.
34. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(9):845-54.
35. Neuner B, Wellmann J, Dasch B, Behrens T, Claes B, Dietzel M, et al. Modeling smoking history: a comparison of different approaches in the MARS study on age-related maculopathy. *Ann Epidemiol*. 2007;17(8):615-21.
36. Dietzel M, Pauleikhoff D., Holz F.G., Bird A.C. Frühe AMD. Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2011. p. 105 - 13.
37. Russell SR, Mullins RF, Schneider BL, Hageman GS. Location, substructure, and composition of basal laminar drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(2):205-14.
38. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1775-81.
39. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1079-91.
40. Spaide RF. Klinische Manifestationen der choroidalen Neovaskularisation bei AMD. Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2011.
41. *Ophthalmology AAO. Retina and Vitreous*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014-2015.
42. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 2010;30(9):1333-49.
43. S. W. Optische Kohärenztomographie. Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, Heidelberg; 2011.
44. Farecki ML, Gutfleisch M, Faatz H, Rothaus K, Heimes B, Spital G, et al. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(5):913-21.
45. Leitgeb RA. En face optical coherence tomography: a technology review [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2019;10(5):2177-201.
46. Lommatzsch A. [OCT Angiography]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019.
47. Spaide R. Imaging bei AMD. Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2011.
48. Age-Related Eye Disease Study Research G. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-36.

49. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL, 3rd, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(2):142-9.
50. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study G. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(5):541-60.
51. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012;379(9827):1728-38.
52. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR, Group VISIONCT. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-16.
53. Maksys S, Richter-Muksch S, Weingessel B, Vecsei-Marlovits PV. Short-term effect of aflibercept on visual acuity and central macular thickness in patients not responding to ranibizumab and bevacizumab. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(9-10):351-7.
54. Gillies MC, Nguyen V, Daien V, Arnold JJ, Morlet N, Barthelmes D. Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology.* 2016;123(12):2545-53.
55. Lamprakis I, Todorova MG, Grub M, Schlote T. [The Impact of Multiple Intravitreal Anti-VEGF Injections on Intraocular Pressure]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018;235(11):1278-84.
56. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(2):266-72.
57. Sachs HG, Wilke RG. [Anti VEGF Therapy Under Real-Life Conditions: Adherence Determines Long Term Outcome in Neovascular AMD]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(8):958-64.
58. Aurell S, Sjøvall K, Paul A, Moren A, Granstam E. Better visual outcome at 1 year with anti-vascular endothelial growth factor treatment according to treat-and-extend compared with pro re nata in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(5):519-24.
59. Kärnten L. Statistisches Handbuch des Landes Kärnten - Daten 2018: AMT DER KÄRNTNER LANDESREGIERUNG
Landesstelle für Statistik
www.statistik.ktn.gv.at; 2018.
60. Kieselbach G, Vavrovsky A, Hochreiter R. IVOM in Österreich 2013 – Eine Auswertung anhand realer Patientenzahlen. *Spektrum der Augenheilkunde.* 2016;30(3):106-10.
61. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vecsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(3):266-71.
62. Wintergerst MWM, Bouws J, Loss J, Heimes B, Pauleikhoff D, Holz FG, et al. Gründe für Therapieverzögerung und -abbruch bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe.* 2018;115(12):1035-41.

63. Treder M, Gaber A, Rudloff B, Eter N. Real-Life-Daten-Analyse der Therapiequalität bei Patienten mit exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) und venösen Gefäßverschlüssen an einer deutschen Universitätsaugenklinik. *Der Ophthalmologe*. 2019;116(6):553-62.
64. Tirol Ä. *Arztsuche*. 2020.
65. Steiermark Ä. *Ärztensuche*. 2020.
66. Kärnten Ä. *Arztsuche* 2020 [Available from: https://www.aekktn.at/arztsuche?vorname=&nachname=&geschlecht=* &fachgebiet%5B%5D=2&ordinationszeiten=0&ordinationszeit_1_type=0&ordinationszeit_1_time1=000&ordinationszeit_1_time2=100&ordinationszeit_2_type=0&ordinationszeit_2_time1=000&ordinationszeit_2_time2=100&ordinationszeit_3_type=0&ordinationszeit_3_time1=000&ordinationszeit_3_time2=100&ordinationszeit_4_type=0&ordinationszeit_4_time1=000&ordinationszeit_4_time2=100&ordinationszeit_5_type=0&ordinationszeit_5_time1=000&ordinationszeit_5_time2=100&ordinationszeit_6_type=0&ordinationszeit_6_time1=000&ordinationszeit_6_time2=100&ordinationszeit_7_type=0&ordinationszeit_7_time1=000&ordinationszeit_7_time2=100&vorsorgeuntersuchung=0&sort=0&suchen=Suche+starten].