

Aus der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes
(UKS) in Homburg/Saar

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Berthold Seitz

**Klinischer Vergleich einer intravitrealen (Mono)Therapie mittels
Aflibercept zur Behandlung einer neovaskulären altersbedingten
Makuladegeneration im regulären “fixen” vs. “treat & extend” Protokoll**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES*

2021

vorgelegt von Asem Mohammad

geboren am 07.09.1985

in Damaskus/ Syrien

Diese Arbeit widme ich meiner geliebten Ehefrau sowie meinen lieben Kindern.

Publikationen

Die Inhalte dieser Dissertationsarbeit sind für die Anfertigung eines wissenschaftlichen Artikels der Augenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes entnommen worden. Dieser wurde bereits eingereicht und befindet sich zum aktuellen Zeitpunkt in der Prüfungsphase.

Inhaltsverzeichnis

<i>Publikationen</i>	3
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	6
1 Zusammenfassung	7
1.1 Deutsches Abstrakt	7
1.2 Englisches Abstract	9
2 Einleitung	11
2.1 Krankheitsbild der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)	11
2.2 Epidemiologie und Ätiologie	12
2.3 Klassifikation	12
2.4 Pathophysiologie	13
2.5 Klinisches Erscheinungsbild	13
2.6 Diagnostik	15
2.6.1 Amsler-Karten	15
2.6.2 Ophthalmoskopie	16
2.6.3 Fundusphotographie	17
2.6.4 Fluoreszenzangiographie	17
2.6.5 Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)	18
2.7 Therapieansätze	19
2.8 Fragestellung und Zielsetzung	23
3 Patienten und Methoden	24
3.1 Studiendesign	24
3.2 Patienten	24
3.3 Intravitreale Aflibercept-Injektionen	24

3.4	<i>Zielgröße der Studie</i>	25
3.5	<i>Statistik</i>	25
4	<i>Ergebnisse</i>	26
4.1	<i>Gruppeneinteilung</i>	26
4.2	<i>Alters-, und Geschlechtsverteilung</i>	26
4.3	<i>Gruppe 1 „T&E Protokoll“</i>	27
4.4	<i>Gruppe 2 „fixes Behandlungsprotokoll“</i>	28
4.5	<i>Übersicht der erhobenen Daten</i>	28
4.6	<i>Anzahl der Injektionen</i>	29
4.7	<i>Visusverlauf (BCVA, CMT)</i>	29
4.7.1	<i>Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA)</i>	29 ₉
4.7.2	<i>Zentrale Makuladicke (CMT)</i>	31
4.8	<i>Komplikationen</i>	28
5	<i>Diskussion</i>	32
6	<i>Verzeichnisse</i>	37
6.1	<i>Literaturverzeichnis</i>	37
6.2	<i>Bilderverzeichnis</i>	42
6.3	<i>Tabellenverzeichnis</i>	42
6.4	<i>Diagrammverzeichnis</i>	43
7	<i>Danksagung</i>	44
8	<i>Zu meiner Person</i>	Error! Bookmark not defined.

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
BCVA	bestkorrigierte Sehschärfe
CMT	zentrale Makuladicke (central macular thickness)
CNV	choroidale Neovaskularisation
FA	Fluorescin-Angiographie
ggf.	gegebenenfalls
i.d.R.	in der Regel
IVOM	intravitreale operative Medikamenteneingabe
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
mm	Millimeter
N.	Nervus
OCT	Optische Kohärenz-Tomographie
PED	Pigment Epithelial Detachment
PRN	Pro-Re-Nata
s.g.	so genannt
T&E	treat and extended
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsches Abstrakt

Fragestellung

Eine etablierte Behandlungsmöglichkeit der choroidalen Neovaskularisationen (CNV) einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD) sind intravitreale Injektionen von Vaskulärer-Endothelialer-Wachstumsfaktor- (VEGF) Inhibitoren. Das Ziel dieser Arbeit war eine retrospektive Beurteilung der morphologischen und funktionellen Ergebnisse der abgeschlossenen Behandlung mit intravitreal injiziertem Aflibercept. Verglichen wurden hierbei die Ergebnisse zweier Patientengruppen, die entweder einen standardisierten Behandlungsablauf nach “fixem Protokoll” vs. “treat and extend” (T&E) Protokoll durchliefen.

Patienten und Methoden

Diese retrospektive Studie umfasste insgesamt 126 Augen von 113 Patienten mit primärer exsudativer AMD. Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Alle Augen wurden mit 2 mg / 0,05 ml Aflibercept behandelt. In der Upload-Phase erhielten alle behandelten Augen drei Mal monatlich Aflibercept-Injektionen. Anschließend erfolgte die Einteilung in zwei Patientengruppen. Die zugewiesenen 54 Augen der Gruppe 1 erhielten ein T&E Protokoll. In Gruppe 2 erfolgte die Behandlung von insgesamt 72 Augen nach einem festgelegten Protokoll (festes 8-wöchentliches Intervall). Untersuchungsschwerpunkt lag hierbei auf der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), der zentralen Makuladicke (CMT) sowie der Anzahl der erfolgten Injektionen.

Ergebnisse

Der BCVA (gemessen mit Logarithm of the Minimum Angle of Resolution, logMAR) in der Gruppe 1 betrug gegenüber der Vergleichsgruppe 2 ($0,61 \pm 0,3$ gegenüber $0,72 \pm 0,3$, $p = 0,09$) vor der Behandlung und ($0,48 \pm 0,3$ gegenüber $0,51 \pm 0,3$, $p = 0,6$) nach dem ersten Behandlungsjahr. Es zeigte sich insgesamt eine visuelle Verbesserung (dezimal) bei Gruppe 1 von $0,10 \pm 0,1$ gegenüber $0,14 \pm 0,1$ der Vergleichsgruppe ($p=0,1$). Die zentrale Makuladicke betrug vor der Behandlung in Gruppe 1 $371 \pm 101 \mu\text{m}$ sowie $393 \pm 116 \mu\text{m}$ in der Gruppe 2 ($p=0,5$). Nach einem Behandlungsjahr lag die CMT in der Gruppe 1 bei $284 \pm 60 \mu\text{m}$ und in

der Gruppe 2 bei $290 \pm 67 \mu\text{m}$ ($p = 0,1$). Die Anzahl der Injektionen pro Auge in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 betrug ($8,5 \pm 2,2$ gegenüber $7,0 \pm 0$, $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen

Die Augen der Gruppe 1, die das T&E Protokoll mit Aflibercept durchliefen, zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich BCVA und CMT im Vergleich zu den Augen, die nach fixem Protokoll alle 8 wochen mit einer IVOM behandelt wurden. Im ersten Behandlungsjahr war jedoch eine signifikant höhere Anzahl der Injektionen für die Augen der Gruppe 1 erforderlich.

1.2 Englisches Abstract

Purpose

Intravitreal injections of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) inhibitors is an established treatment option for choroidal neovascularization (CNV) of age-related macular degeneration (AMD). The aim of this work was a retrospective assessment of the morphological and functional results of intravitreally injected aflibercept after one year of treatment. The results of two patient groups were compared, who each underwent a standardized treatment process according to a “fixed” protocol vs. “treat and extend” (T&E) protocol.

Patients and Methods

This retrospective study included a total of 126 eyes from 113 patients with primary onset of neovascular age-related macular degeneration. The observation period was 12 months. All eyes were treated with 2 mg / 0.05 ml aflibercept. In the upload phase, all treated eyes received an aflibercept injection monthly for three monthes. Then they were divided into two patient groups. The assigned 54 eyes of group 1 received T&E protocol. In group 2, a total of 72 eyes were treated according to a fixed protocol (fixed 8-weekly interval). Main outcome measures included: the best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and the number of injections.

Results

The BCVA (logarithm of the Minimum Angle of Resolution logMAR) in group 1 was compared to group 2 (0.61 ± 0.3 versus 0.72 ± 0.3 , $p = 0.09$) before treatment and (0.48 ± 0.3 versus 0.51 ± 0.3 , $p = 0.6$) after the first year of treatment. Overall, there was a visual improvement (decimal) of 0.10 ± 0.1 compared to 0.14 ± 0.1 in the comparison group ($p = 0.1$). The CMT before treatment was 371 ± 101 μm in group 1 and 393 ± 116 μm in group 2 (p -value = 0.5). After one year of treatment, the CMT was 284 ± 60 μm in group 1 and 290 ± 67 μm in group 2 ($p = 0.1$). The number of injections / eye was significantly higher in Group 1 than Group 2 (8.5 ± 2.2 vs. 7.0 ± 0 , $p < 0.001$).

Conclusions

Group 1 eyes with an individualized T&E protocol treated with aflibercept showed no significant differences in BCVA and central macular thickness compared to eyes treated

according to the fixed protocol (injection every eight weeks). However, a significantly higher number of injections were required for Group 1 eyes in the first year of treatment.

2 Einleitung

2.1 Krankheitsbild der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)

Mit der global steigenden Lebenserwartung und den damit verbundenen voranschreitenden degenerativen Prozessen des menschlichen Körpers stellt die AMD inzwischen die häufigste Ursache für Erblindung im Sinne des Gesetztes in den westlichen Industrieländern dar (Fine et al., 2000).

Auslöser hierfür sind Stoffwechselstörungen der Fotorezeptoren sowie des retinalen Pigmentepithels, welche durch die Anhäufung und Ablagerung von Stoffwechselprodukten innerhalb der Pigmentepithelzellen und der Bruch-Membran zu einer fortschreitenden Degeneration der Makula führen. Durch die Zerstörung der Makula, dem so genannten Gelben Fleck, der den Ort des schärfsten Sehens auf der Netzhaut wiedergibt, wird mit Voranschreiten dieser pathologischen Prozesse das zentrale Sehen eingeschränkt, während die peripheren Gesichtsfeldanteile erhalten bleiben (Fine et al., 2000).

Eine Unterteilung der AMD erfolgt in nicht-exsudative und exsudative AMD, wobei die nicht-exsudative AMD durch Behinderungen der Sehschärfe sowie durch das klinische Erscheinen von s.g Drusen gekennzeichnet ist. Bei der exsudativen AMD kann es durch die Neubildung von subretinalen Gefäßen zu einer serösen Anhebung der Retina oder möglichen Einblutungen kommen, was sich klinisch durch Metamorphopsien bemerkbar macht. Diese Form der Sehstörung gibt eine verzerrte Wahrnehmung des Raumes wieder und führt nach Eintreten rasch zu einem massiven Sehverlust (Gheorghe et al., 2015).

Da ein kausaler Therapieansatz nicht vorhanden ist, kann lediglich therapeutisch versucht werden, das Voranschreiten der Erkrankung zu verzögern (Gheorghe et al., 2015). Hierbei konnte sich innerhalb der letzten Jahre der therapeutische Ansatz der Hemmung Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) zur Behandlung der Progression einer AMD in verschiedenen Studien als sinnvoll und effektiv bestätigen (Abdin et al., 2019 und Yamamoto et al., 2017).

2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Mit dem demographischen Wandel steigt auch die Zahl der Patienten mit einer Makuladegeneration in Deutschland an. Schätzungsweise leiden zurzeit zwischen 4 und 5 Millionen Menschen in Deutschland an der Erkrankung, die beide Augen betrifft und im Verlauf zur Erblindung führt. In der Regel sind Patienten des höheren Lebensalters betroffen. Sie stellt in den westlichen Industrienationen, gefolgt von Glaukom und diabetischer Retinopathie, die häufigste Ursache für Erblindung im Sinne des Gesetztes dar (Gheorghe et al., 2015).

Als gesicherte Risikofaktoren können hierbei neben einem hohen Alter auch Rauchen sowie genetische Prädispositionen gezählt werden. Des Weiteren werden mögliche Umwelteinflüsse wie die Belastung mit ultravioletter und anderer Strahlung derzeit diskutiert (Gheorghe et al., 2015 und Heinemann et al., 2019).

2.3 Klassifikation

Die AMD kann in zwei Formen unterteilt werden.

Unterschieden wird hierbei die Nicht-exsudative (trockene) AMD, welche ca. 80% aller AMDs ausmacht, von der exsudativen (feuchten) AMD.

Die Nicht-exsudative AMD geht mit der Ablagerung von Stoffwechselprodukten, den sog. Drusen, zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruchmembran einher. Dies führt im Verlauf zu einer langsam progradienten Beeinträchtigung der Sehschärfe.

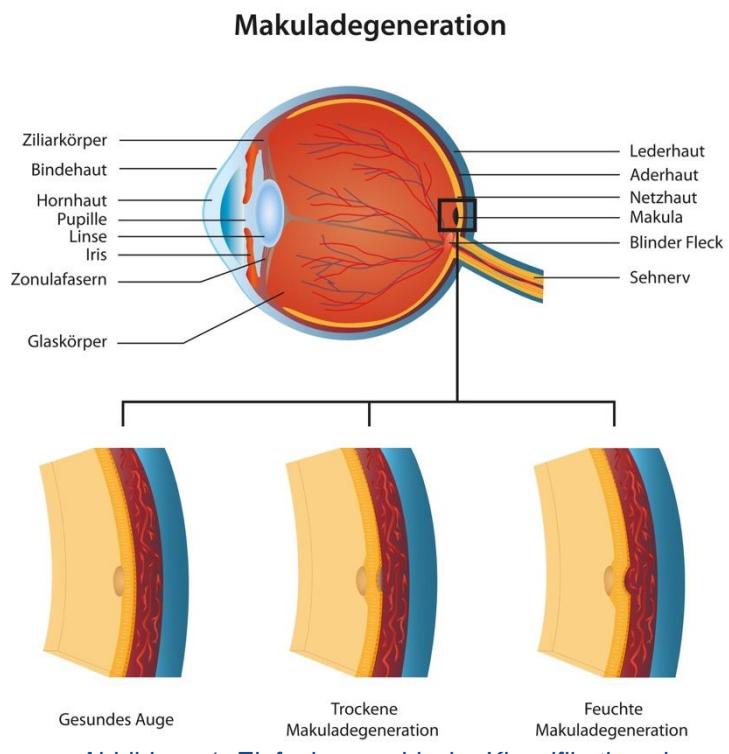


Abbildung 1: Einfache graphische Klassifikation einer altersbedingten Makuladegeneration

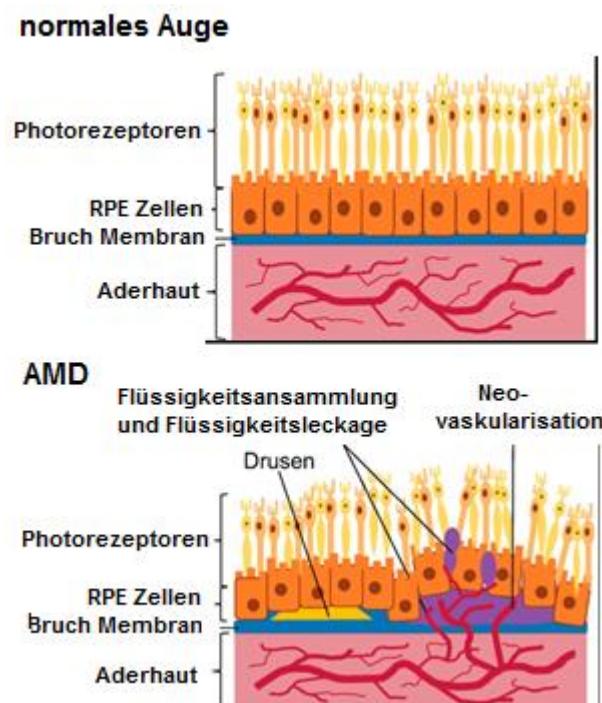
Bildquelle: <https://www.blickcheck.de/auge/krankheiten-und-sehstoerungen/augenkrankheiten/altersbedingte-makuladegeneration/>

Die exsudative AMD hingegen zeichnet sich durch eine zusätzliche choroidale Neovaskularisation aus. Dies führt zu subretinalen Exsudationen und Blutungen, sowie der Bildung von Gefäßmembranen unter der Retina (Abb.1). Folglich ist hier eine schnelle Progredienz der Beschwerden und somit der Abnahme der Sehfähigkeit zur beobachten (Jager et al., 2008).

2.4 Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt es zu Ablagerungen von Stoffwechselbestandteilen, den sog. Drusen, zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruch-Membran, welche dem Pigmentepithel der Retina anliegt. Diese Ablagerungen führen zu hypoxischen Zuständen und Dysfunktionen der Epithelzellen, was im zeitlichen Verlauf zum Untergang dieser Zellen führt. Die dadurch entstandenen Defekte der Bruch-Membran führen dann zu einer Perfusionsstörung der Aderhaut.

Zudem kommt es hypoxisch bedingt zu einer Ausschüttung von VEGF. Dieser Wachstumsfaktor bewirkt eine choroidale Neovaskularisierung. Die neu gebildeten Gefäße führen subretinal zu Exsudationen und Blutungen die letztendlich eine exsudative Makuladegeneration bewirken (Abb.2). Das Endstadium der Erkrankung besteht in der Ausbildung einer fibrovaskulären Narbe, was eine tiefe zentrale Blindheit verursachen kann (Jager et al., 2008).



*Abbildung 2:
Graphische Darstellung der pathophysiologischen
Prozesse hinter einer altersbedingten
Makuladegeneration
Bildquelle: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4627>*

2.5 Klinisches Erscheinungsbild

Die AMD ist häufig ein schleicherender Prozess, bei dem sich die beidseitige Sehverschlechterung erst im fortgeschrittenen Stadium bemerkbar macht. Häufig kommt es

hierbei zu einer Beeinträchtigung des zentralen Sehens, wohingegen das periphere Gesichtsfeld auch im fortgeschrittenen Stadium gut erhalten bleiben kann (Abb.3) (Heinemann et al., 2019).

Die exsudative AMD unterscheidet sich gegenüber der nicht-exsudativen Form in der Regel durch einen rascheren Verlauf. Durch unerwartete subretinale Einblutungen kann sich hierbei ein plötzlicher und ausgeprägter Visusverlust bemerkbar machen und nicht selten eine ausgeprägte zentrale Blindheit bewirken. Eine verzerrte Sehwahrnehmung im Verlauf der Erkrankung kann sowohl bei der exsudativen als auch bei der nicht exsudativen Form entstehen.

Durch die progrediente Schädigung der Makula können sich neben der Behinderung der Sehschärfe auch Störungen der Kontrastwahrnehmung, des Farbensehens sowie Störungen bei der Adaption an veränderte Lichtverhältnisse in beiden Formen der AMD entwickeln.



Gesundes Gesichtsfeld

Eingeschränktes
Gesichtsfeld bei einer
altersbedingten Makula-
Degeration AMD

*Abbildung 3: Visualisierung des klinischen Visusverlustes bei einer
altersbedingten Makuladegeneration*

Bildquelle: <https://www.precisionvisionok.com/wp-content/uploads/2017/05/macular-1.jpg>

2.6 Diagnostik

Eine frühzeitige Diagnostik kann durch die Zuhilfenahme von Amsler-Karten erfolgen. Dies kann sowohl durch den Patienten selbst, oder durch den Hausarzt bei Verdacht auf die Ausbildung einer AMD erfolgen. Die ausführliche Diagnostik erfolgt letztendlich mittels der Ophthalmoskopie bzw. Funduskopie sowie die Untersuchung des Gesichtsfeldes mittels Perimetrie durch den Augenarzt.

Zur weiterführenden Diagnostik und Beurteilung des Erkrankungsstadium können weitere genauere diagnostische Maßnahmen wie die Fluoreszenzangiographie oder Optische Kohärenz-Tomographie (OCT) zur Hilfe genommen werden.

2.6.1 Amsler-Karten

Dieses diagnostische Instrument erlaubt durch die einfache Handhabung eine eigenständige Durchführung durch den Patienten. Dabei wird ein Auge mittels der Hand abgedeckt, während das kontralaterale Auge mit entsprechender Nahkorrektur auf die ca. 50 Zentimeter entfernt positionierte Amsler-Karte blickt. Hier sollten bei der Betrachtung des dargestellten Gitternetzes bei einem augengesunden Patienten parallel verlaufende Linien wahrgenommen werden. Im Falle einer vorangeschrittenen

Degeneration der Makula oder einem sich bereits gebildeten Makulaödems, werden die eigentlich parallelen Linien verkrümmt oder wellenförmig wahrgenommen. Dieser Seheindruck wird als

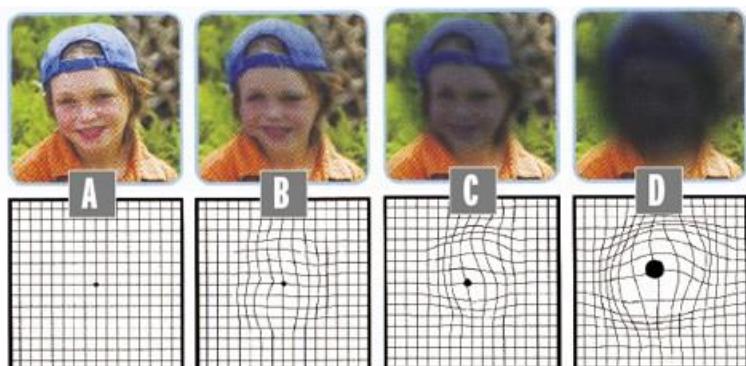


Abbildung 4: Graphische Illustration der Sehfeldeinschränkung bei Progression einer altersbedingten Makuladegeneration

Bildquelle: <https://www.zoomax.com/low-vision-information/What-is-AMD.html>

Metamorphopsie bezeichnet. In stark vorangeschrittenen Erkrankungsstadien können sich aber auch schon absolute zentrale Gesichtsfeldausfälle zeigen (Abb.4D).

2.6.2 Ophthalmoskopie

Als Goldstandard in der Diagnostik einer AMD ist die sorgfältige Ophthalmoskopie durch den Augenarzt zu bezeichnen. In frühen Phasen der nicht-exsudativen AMD können sich ophthalmoskopisch bereits Drusen oder gegebenenfalls (ggf.) Atrophien sowie Proliferationen des Pigmentepithels der Retina zeigen. In späteren Stadien sind größere geographische Degenerationsareale erkennbar.

Eine fortgeschrittene exsudative Makuladegeneration kann sich in Form einer serösen Abhebung der Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels, in Gestalt einer Rissbildung sowie sub- und intraretinalen Blutungen oder Exsudaten darstellen (Abb.5-6).

Im Endstadium sind fibröse Narbenveränderungen deutlich erkennbar (Treder und Eter, 2019).

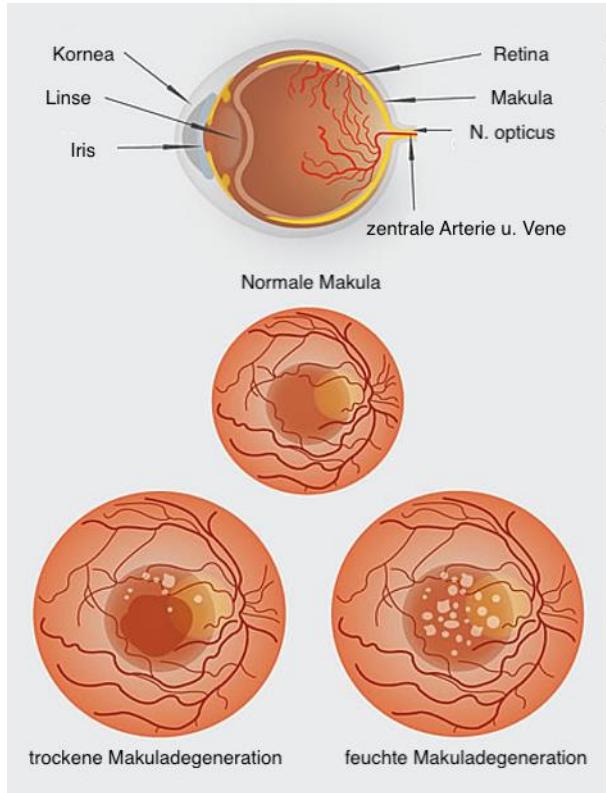


Abbildung 5: Illustration des ophthalmoskopischen Befunds einer nicht-exsudativen und exsudativen altersbedingten Makuladegeneration

Bildquelle:

https://www.eyephysiciansoflongbeach.com/wp-content/uploads/2017/04/macular_degeneration.jpg

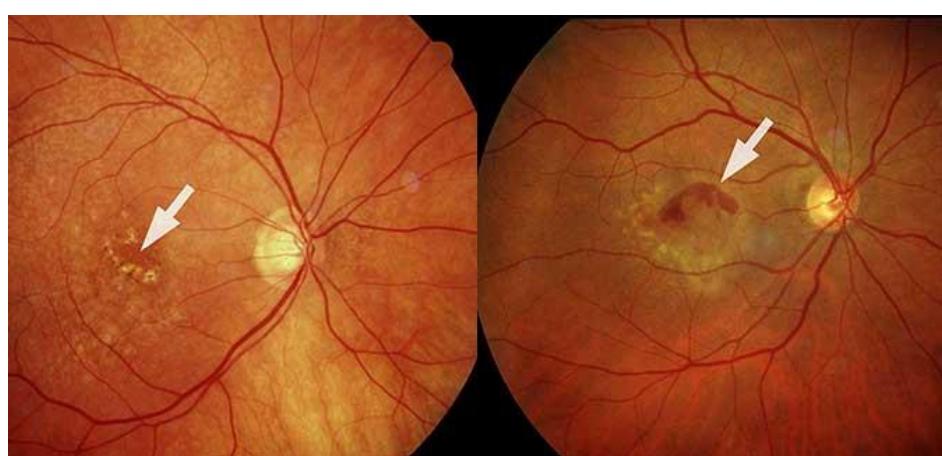


Abbildung 6:

Ophthalmoskopischer Befund einer altersbedingten Makuladegeneration
Links zeigt sich eine nicht-exsudative altersbedingte Makuladegeneration mit Drusen, rechts zeigt sich eine exsudative altersbedingte Makuladegeneration mit deutlichen Neovaskularisationen

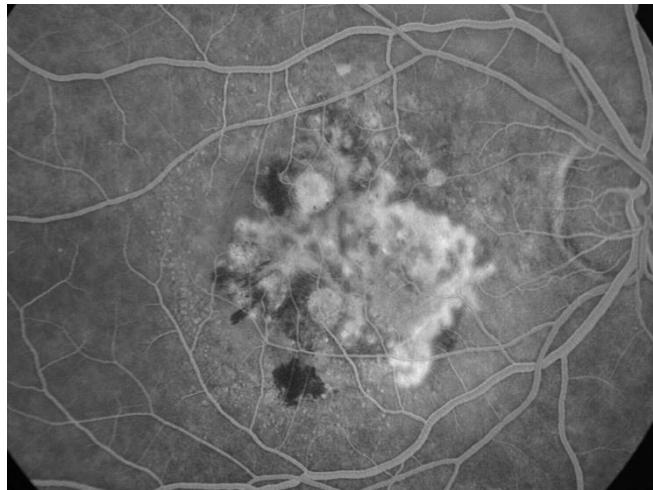
Bildquelle: <https://www.makuladegeneration.org/makuladegeneration-formen.php>

2.6.3 Fundusphotographie

Zur Verlaufsdiagnostik im zeitlichen Intervall bietet sich die Fundusphotographie an.

2.6.4 Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie (FA) ist ein invasives bildgebendes Verfahren bei dem durch die Injektion und die Verteilung von fluoreszierenden Farbstoffen, wie bspw. Fluorescein oder Indocyaningrün, die als Farbstoff fungieren, der Augenhintergrund dargestellt werden kann. Dies erfolgt durch die zeitliche photographische Erfassung und Digitalisierung des zeitlichen Ablaufs zwischen Ein- und Ausströmen des fluoreszierenden Stoffes. Diese Untersuchungsmethode eignet sich insbesondere für Erkrankungen, deren Ursache im Bereich der abnormale Vaskularisation liegt, wie beispielsweise die diabetische Retinopathie, retinale Gefäßverschlüsse oder die AMD.



*Abbildung 7: Beispiel einer Fluoreszenzangiographie einer exsudativen altersbedingten Makuladegeneration
Bildquelle: https://www.augen.at/a-bis-z-der-augengesundheit/altersbedingte_makuladegeneration.php*

Im Falle einer exsudativen AMD kann sich in der FA im Bereich der Makula eine choroidale Neovaskularisation (CNV) präsentieren (Abb.7). Aber auch bei der nicht-exsudativen AMD kann sich eine häufig scharf begrenzte Hyperfluoreszenz des sich bereits atrophen Pigmentepithels der Retina zeigen.

Die Terminologie, die zur Beschreibung der CNV auf FA verwendet wird, stammt aus der Makula-Photokoagulationsstudie (Kanski et al., 2020):

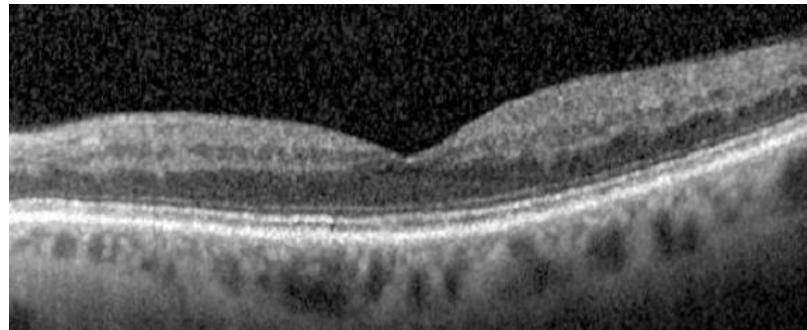
- Okkulte CNV (80%) wird verwendet, um CNV zu beschreiben, indem ihre Grenzen nicht vollständig mittels FA definiert werden können. Varianten sind fibrovaskuläre PED (Pigment Epithelial Detachment) und "späte Leckage einer unbestimmten Quelle".

- Die Klassische CNV (20%) füllt sich während des frühen Transits mit Farbstoff in einem gut definierten "spitzenartigen" Muster und leckt anschließend über 1-2 Minuten in den subretinalen Raum mit später Färbung von fibrösem Gewebe.
- Überwiegend oder minimal klassische CNV liegt vor, wenn der klassische Anteil größer bzw. kleiner als 50% der Gesamtläsion ist.

2.6.5 Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)

Die OCT ist im Vergleich zur FA ein nicht invasives Abbildungsverfahren mit dem man die Retina sowie die Beschaffenheit des Nervus (N.) opticus darstellen kann. Hierbei werden mithilfe von Lichtwellen Schnittbilder der Retina erzeugt (Abb.8).

Die Untersuchungsmethode eignet sich zur Diagnose-sicherung, sowie zur Verlaufs-, und Therapiekontrolle einer AMD (Abb.9).



*Abbildung 8: OCT-Aufnahme einer gesunden Retina
Das Bild stammt aus einer Patientenakte, Augenklinik,
Universitätsklinikum des Saarlandes.*

Mittels OCT besteht die Möglichkeit zur Interpretation der AMD durch ein anderes Klassifikationssystem. Hierbei unterscheidet man 3 unterschiedliche Typen entsprechend dem Ort der Pathologie (Kanski et al., 2020).

- Die Typ-1 Pathologie liegt oberhalb der Bruchmembran, aber unterhalb des retinalen Pigmentepithels und manifestiert sich als Pigmentepithelablösung, die oft multilobulär aussieht.
- Die Typ-2 CNV liegt unterhalb der neurosensorischen Netzhaut, aber oberhalb des retinalen Pigmentepithels. Es kann subretinale Flüssigkeit, Blutung oder intraretinale Flüssigkeit vorhanden sein
- Eine Typ-3 CNV liegt intraretinale.

Es ist zu beachten, dass im klinischen Umfeld oft Mischbilder mit großer Vielfalt beobachtet werden. Diese sollte in der Interpretation der Befunde stets berücksichtigt werden.

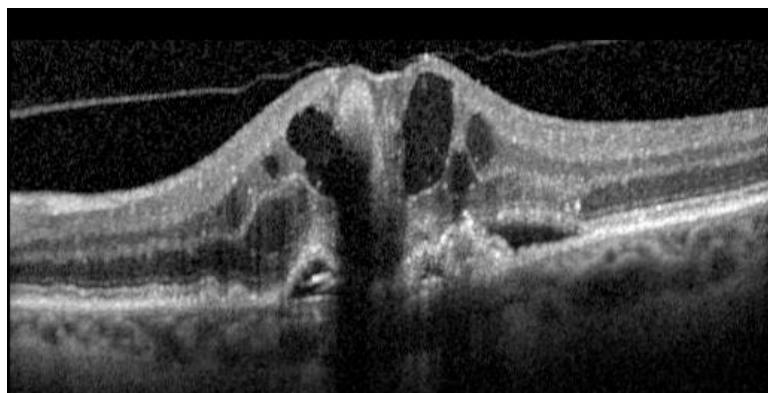


Abbildung 9: OCT-Aufnahme einer feuchten Makuladegeneration mit erkennbarer subretinaler und intraretinaler Ödembildung
Das Bild stammt aus einer Patientenakte, Augenklinik, Universitätsklinikum des Saarlandes.

2.7 Therapieansätze

Eine kausale Therapieoption der AMD, welche die Progredienz der Erkrankung verhindert, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt weiterhin nicht möglich. Daher zielen die Therapiemaßnahmen auf die Erhaltung der noch vorhandenen Sehschärfe und der frühzeitigen Erkennung der Erkrankung ab. Die Behandlung der AMD variiert daher, je nach Ausprägungsform und klinischer Einteilung der Krankheit zum Zeitpunkt der Diagnose.

Des weiteren werden allgemeine Maßnahmen ergriffen, die den Umgang mit der Erkrankung erleichtern sollen. Hierzu zählen ebenso eine ordnungsgemäße Aufklärung des Patienten, um rechtzeitig auf mögliche Komplikationen reagieren zu können, wie auch die Ausstattung mit Seh- und Lesehilfen. Die Maßnahmen einer sekundären Prävention stehen im Vordergrund. Hierzu zählt die Ausschaltung von Noxen, insbesondere die Tabakexposition und die Blutdruckeinstellung. Auch die Substitution verschiedenster Antioxidantien und Spurenelemente, welche einen positiven protektiven Effekt haben sollen, steht im Fokus der derzeitigen Forschung und findet immer häufiger Verwendung (Teikari et al., 1998 und Christen et al., 2009).

Chirurgische Therapieansätze die subretinalen Neovaskularisationen operativ zu entfernen oder eine Makulatranslokation konnten bis dato keine signifikanten Nutzen erbringen und

werden nur in Ausnahmefällen einer vorangeschrittenen AMD in Betracht gezogen (Ehmann und Ho, 2017).

Heutzutage wird die AMD im fortgeschrittenen Stadium i.d.R basierend auf dem Vorhandensein einer CNV und der Hemmung dieser Gefäßneubildung, welche im Verlauf die Retina zerstören, behandelt.

Für die nicht-exsudative AMD, die derzeit im Vergleich zur exsudativen AMD ohne Neovaskularisationen einhergeht, gibt es derzeit keine wirksamen Behandlungenansätze.

Eine bereits in den 1960er Jahren durch Prof. Mayer-Schwickerath entwickelte Behandlungsmöglichkeit der exsudativen AMD ist die Laserkoagulationstherapie. Diese Möglichkeit, die ebenfalls auf die Neovaskularisation abzielt, soll eine thermische Verödung der neugebildeten Gefäßen mittels Laser oder photodynamischer Strahlen bewirken (S. Mehta, 2015 und Wormald et al., 2005). Bei letzterem wird hierfür ein zuvor intravenös injizierter Farbstoff mittels Laserlicht intravitreal aktiviert, welcher anschließend eine giftige Wirkung auf die Gefäßneubildung ausüben soll (Wormald et al., 2005).

Die Behandlungsformen gehen jedoch mit Nebenwirkungen einher (Yassur et al., 1982). So werden bei dieser Methode unter der großen Hitzeentwicklung der bestrahlten Netzhautareale auch umliegende gesunde Anteile beschädigt (Wormald et al., 2005).

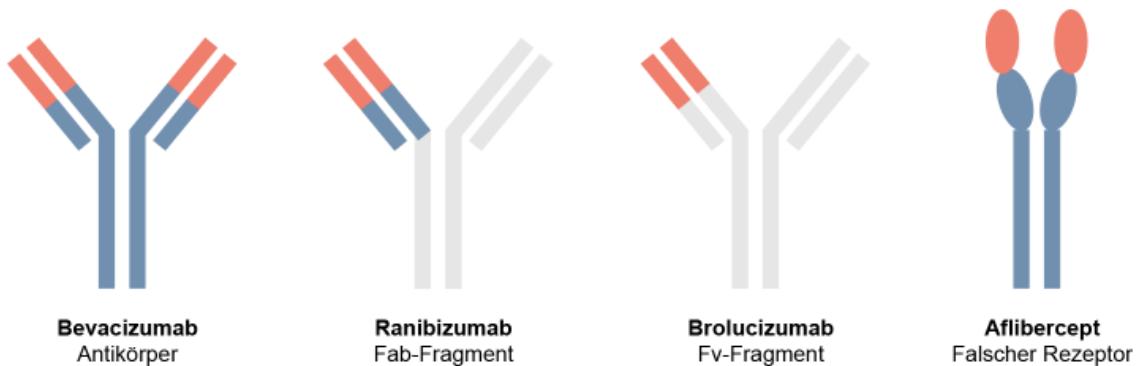


Abbildung 10: Darstellung der einzelnen Antikörper
Bildquelle: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=VEGF-Inhibitoren>

Eine Therapiemöglichkeit die insbesondere bei der exsudativen AMD und dem Vorhandensein einer CNV in Frage kommt ist die intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) von VEGF-Inhibitoren (Sarwar et al., 2016 ,Arnold, 2016).

Durch die intravitreale Verwendung bestimmter Wachstumsinhibitoren, welche die Neovaskularisation stoppen sollen, kann der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden (Teikari et al., 1998 und Arnold, 2016). Hierbei verhindern die VEGF-Hemmer die Interaktion mit den Rezeptoren VEGFR-1 u 2 auf der Oberfläche der Endothelzellen. Als Folge wird dadurch die endotheliale Zellprolifertion sowie die Neovaskularisation und die Durchlässigkeit der Gefäße reduziert.

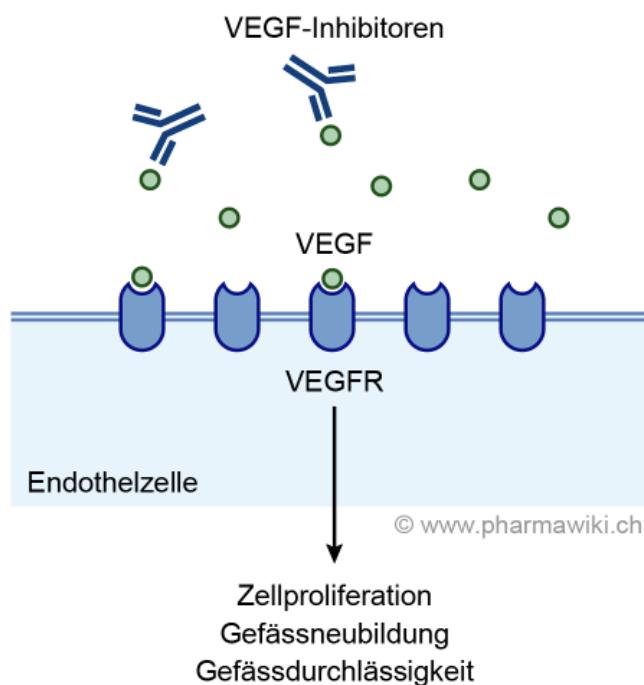
Die Applikation des entsprechenden Medikaments erfolgt hierbei durch einen kleinen operativen Eingriff am Glaskörper des Auges.

Zu den Vertretern dieser VEGF-Hemmern zählen unter anderem Ranibizumab, Aflibercept Brolucizumab, oder Bevacizumab. Sie hemmen, wie der Name schon sagt den Botenstoff VEGF und behindern somit die Neovaskularisation von subretinalen Gefäßen (Abb. 10, 11).

Im Vordergrund stehend und in vielen Studien bereits erforscht die Wirkstoffe Bevacizumab und Ranibizumab (Arnold, 2016).

Ranibizumab (Handelsname: Lucentis) ist ähnlich dem Wirkstoff Bevacizumab (Handelsname: Avastin) primär als Krebsmedikament für die Behandlung von Colon-, Mama, und Nierenzellkarzinomen entwickelt worden und ist seit 2007 als Medikament zur Behandlung der AMD zugelassen (Su et al., 2018 und Supuran, 2019 und Solomon et al., 2014).

In ersten Vergleich-Studien, u.a in der bekannte CATT-Studie, konnte im Vergleich der wirkstoffähnlichen Medikamenten Bevacizumab und Ranibizumab kein wesentlicher Unterschied nachgewiesen werden (Su et al., 2018 und Supuran, 2019 und Solomon et al., 2014). Beide Medikamente konnten gleich gute Ergebnisse erzielen (Avery et al., 2017).



*Abbildung 11: Wirkmechanismus VEGF-Inhibitoren
Bildquelle:*

<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=VEGF-Inhibitoren>

Gegenwärtig laufen mehrere klinische Studien, die die langfristige Wirkung beider Wirkstoffe untersuchen (Avery et al., 2017 und Martin et al., 2020).

Die Behandlung mittels Bevacizumab soll für einen Zeitraum von 12 bis 24 Monaten alle 4 Wochen in das Auge eingebracht werden (Supuran, 2019 und Martin et al., 2020). Die geht aus Daten der Marina-Studie (Rofagha et al., 2013) hervor, die die intravitreale Applikation von Ranibizumab erforscht hat (Bhisitkul et al., 2016).

Mittlerweile zeigt sich jedoch auch eine steigende Tendenz der therapeutischen Anwendung von Aflibercept, welches erst 2011 zur Behandlung einer AMD zugelassen wurde (Sarwar et al., 2016).

Aflibercept ist ein mit dem Fc-Fragment des humanen Immunglobulins G (IgG) kombinierter löslicher Rezeptor-Decoy der Domäne 2 von VEGF-Rezeptor-1 und der Domäne 3 von VEGF-Rezeptor-2.

Dieses Medikament wirkt als Multi-Target-Blocker der VEGF-Familie und bindet alle Isoformen von VEGF-A, VEGF-B und PlGF (Lu et al., 2015).

Die IVOM ist ein Routineeingriff. Die operative Applikation erfolgt hierbei unter strengen sterilen Bedingungen in einem hierfür geeigneten Operationssaal. Primär wird das Auge mittels eines Lokalanästhetikums in Form von Augentropfen betäubt. Anschließend wird der Wirkstoff, nach genauer Abmessung der Entfernung des Hornhautrandes, ca. 3,5 mm von diesem entfernt in den Glaskörper injiziert. Der operative Ablauf selbst ist schmerz- und risikoarm (Abb.12).

Postoperativ muss zum Ausschluss eines akuten Glaukoms der Augeninnendruck kontrolliert und gegebenenfalls medikamentös gesenkt werden. Zu den möglichen Komplikationen gehören des weiteren Infektionen, Blutungen sowie akute Gefäßverschlüsse und im schlimmsten Falle die Netzhautablösungen, welche eine komplette Erblindung bewirken können (Abdin et al., 2020).

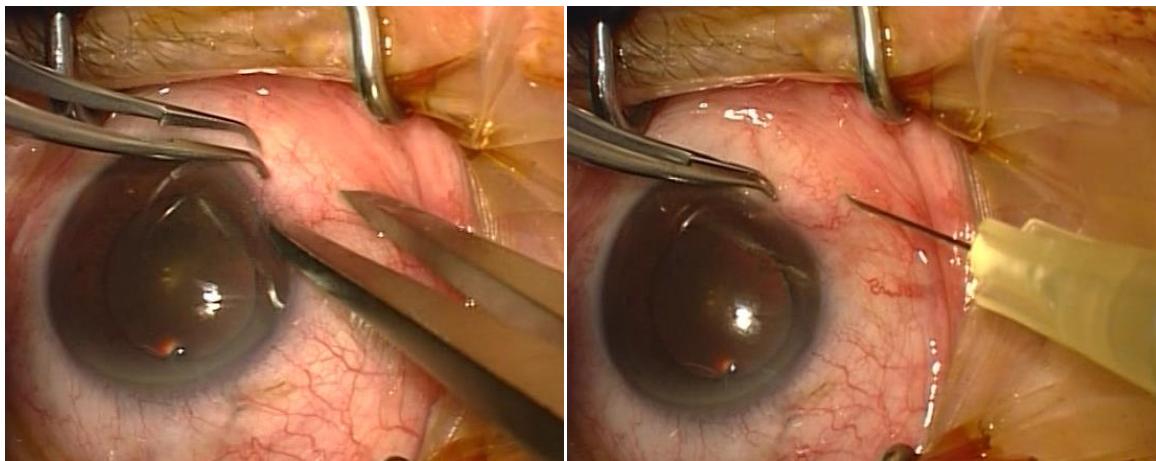


Abbildung 12: Ablauf der operativen intravitrealen Medikamentenapplikation

1. Schritt: Abmessen von 4 mm vom Hornhautrand

2. Schritt: Injektion in das Auge

Die Fotos stammen aus der Augenklinik, Universitätsklinikum des Saarlandes.

Summa summarum nimmt die AMD einen chronisch progredienten Verlauf dessen Endstadium des Verlustes der Sehkraft bedeutet. Hierbei ist der Übergang von nicht-exsudativer zur exsudativer AMD und damit zur Erhöhung der Komplikationsrate jederzeit möglich. Die Gefahr der subretinalen Blutung hängt hierbei vom Neovaskularisationsgrad ab. Daher wird hier ein besonderes Augenmerk bei der Therapieentscheidung gelegt. VEGF-Inhibitoren wirken hierbei wie eine Bremse und können bei der richtigen Anwendung eine Remission und somit den Erhalt der Sehkraft bewirken.

2.8 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Betrachtung zweier Patientengruppen, welche mittels des VEGF-Inhibitors Aflibercept behandelt wurden.

Verglichen wurden hierbei die Ergebnisse einer standardisierten Behandlung nach fixem Behandlungsprotokoll mit einer T&E Protokoll.

Die Fragestellung hierbei lautet: Zeigt die intravitreale Behandlung nach dem „T&E Protokoll“ gegenüber dem standardisierten fixen Behandlungsprotokoll einen Vorteil?

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Diese retrospektive Studie umfasste 126 Augen von 113 Patienten mit primär einsetzender exsudativer AMD, die 12 Monate lang nachbeobachtet wurden.

Alle Augen wurden mit 2 mg / 0,05 ml Aflibercept (Eylea, Bayer Pharma AG, Berlin, Deutschland) behandelt und erhielten in der so genannt (s.g) Upload-Phase monatlich drei Aflibercept-Injektionen.

Anschließend erfolgte die zufällige Einteilung der Augen in zwei Gruppen:

- Augen der Gruppe 1: 54 wurden nach dem T&E Behandlungsprotokoll behandelt „Treat and Extend (T&E)Protokoll“.
- Augen der Gruppe 2: 72 Augen wurden nach einem festgelegten „fixen“ Protokoll (festes 2-Monats-Intervall) behandelt.

3.2 Patienten

Die Einschlusskriterien waren:

- Symptomatische primär einsetzende neovaskuläre AMD (CNV-Typen 1 und 2)
- 3 aufeinanderfolgende monatliche Aflibercept-Injektionen.
- Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten.

Die Ausschlusskriterien waren:

- Vorgeschichte von Behandlungen, einschließlich photodynamischer Therapie (PDT) oder früherer intravitrealer Injektionen.
- Augen mit massiven Blutungen oder fortgeschrittener Fibrose.
- Augen mit CNV Typ 3.

3.3 Intravitreale Aflibercept-Injektionen

Nach Durchführung einer ausführlichen sowie schriftlich dokumentierten mündlichen Aufklärung hinsichtlich möglicher Risiken, Komplikationen, alternativen Behandlungsmöglichkeiten und Therapieerfolg, konnte die intravitreale Injektion von

Aflibercept erfolgen. Diese erfolgte gemäß den allgemeinen Empfehlungen der deutschen Retinologischen Gesellschaft, dem Bundesverband für Augenärzte (BVA) und Deutschen ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) (Abdin et al., 2020).

Der operative Eingriff erfolgte standardgemäß unter sterilen Bedingungen. Primär erfolgte hierfür die Desinfektion der Augenlider einschließlich Wimpern mittels 10-prozentiger Povid-Iod Lösung. Anschließend erfolgte das oberflächliche Abwaschen des Auges durch Eintropfen von 5-prozentige Povid-Iod haltigen Augentropfen. Nach einer Einwirkzeit von weniger als eine Minute konnte schließlich nach Abmessung der Entfernung des posterioren Limbus zum Kornearand (ca 3,5 millimeter (mm)), hier die intravitreale Injektion von 2 mg Aflibercept (0,05 ml) mittels 27-G-Nadel erfolgen (Abb.12).

Postoperativ erfolgte am gleichen Tag eine orientierende Funktionsprüfung sowie bei Verdacht auftretender Komplikationen, eine Funduskopie und ggf. Messung des Augeninnendruckes.

3.4 Zielgröße der Studie

Hauptzielgröße der Studie waren:

- Beste korrigierte Sehschärfe (BCVA).
- Zentrale Makuladicke (CMT) sowie Veränderungen des Makulaödems (gemessen mittels OCT im Spektralbereich (Spectralis SD-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland).
- Die Anzahl der Injektionen.

3.5 Statistik

Die statistische Aufarbeitung der Daten einschließlich der graphischen Darstellung erfolgte mittels dem Informationsverarbeitungsprogramm SSPS (IBM SPSS Statistica 20.0).

Bezüglich der Anzahl der Injektionen erfolgte die Gegenüberstellung zwischen den zwei Vergleichsgruppen unter Anwendung des (two-way ANOVA)-Tests.

Bezüglich der BCVA erfolgte die Gegenüberstellung zwischen den zwei Vergleichsgruppen unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests (nichtparametrische Statistiken).

Bezüglich der CMT erfolgte die Gegenüberstellung zwischen den zwei Vergleichsgruppen unter Anwendung des (two-way ANOVA)-Tests.

4 Ergebnisse

Diese retrospektive Studie umfasste insgesamt 126 Augen von 113 Patienten. Die zugewiesenen 54 Augen der Gruppe 1 erhielten ein T&E Protokoll. In Gruppe 2 erfolgte die Behandlung von insgesamt 72 Augen nach einem festgelegten Protokoll (festes 8-wöchentliches Intervall).

4.1 Gruppeneinteilung

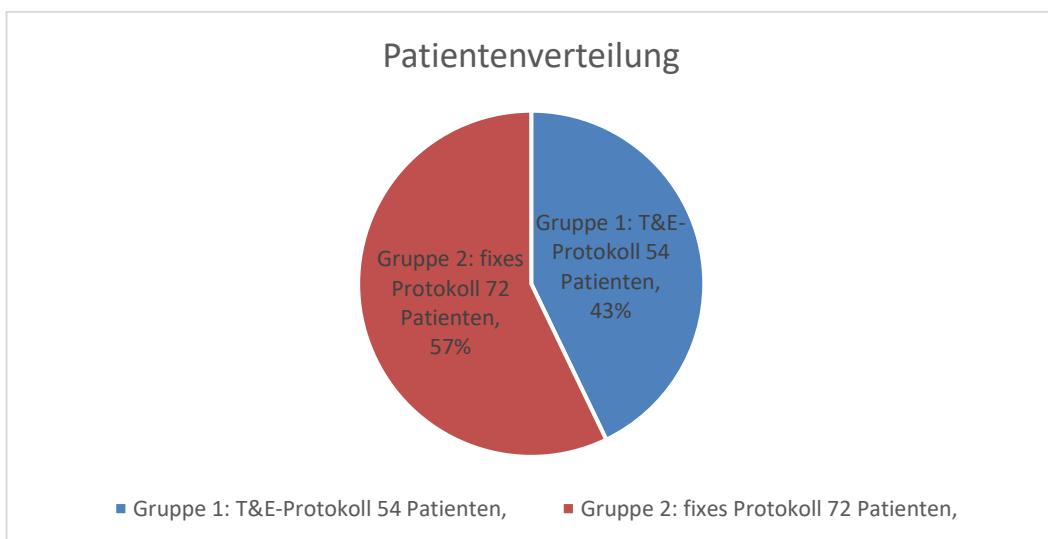


Diagramm 1: Darstellung der Patientenverteilung im Kreisdiagramm
T&E: "treat and extent"

4.2 Alters-, und Geschlechtsverteilung

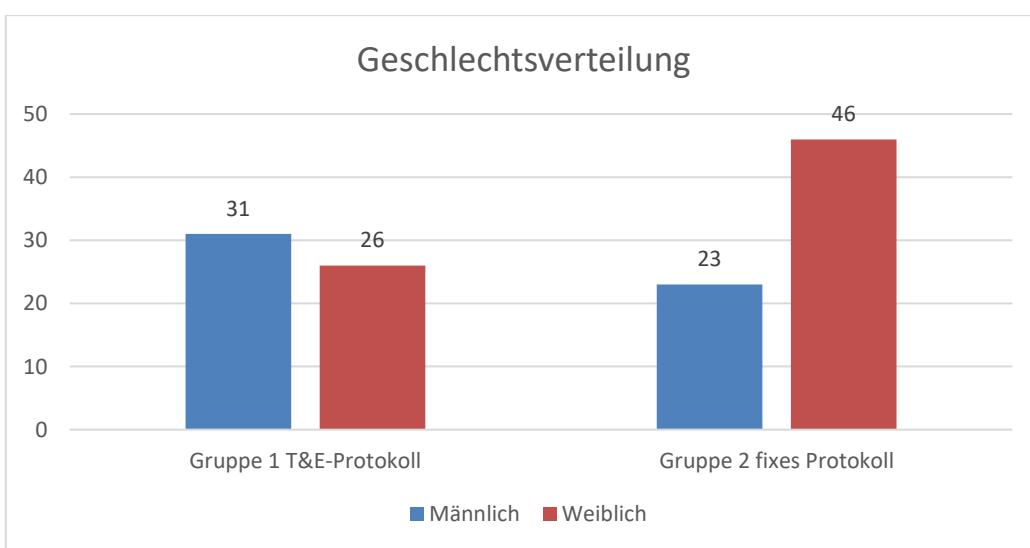


Diagramm 2: Darstellung der Geschlechtsverteilung, "treat & extent" Gruppe vs. "fixe" Gruppe

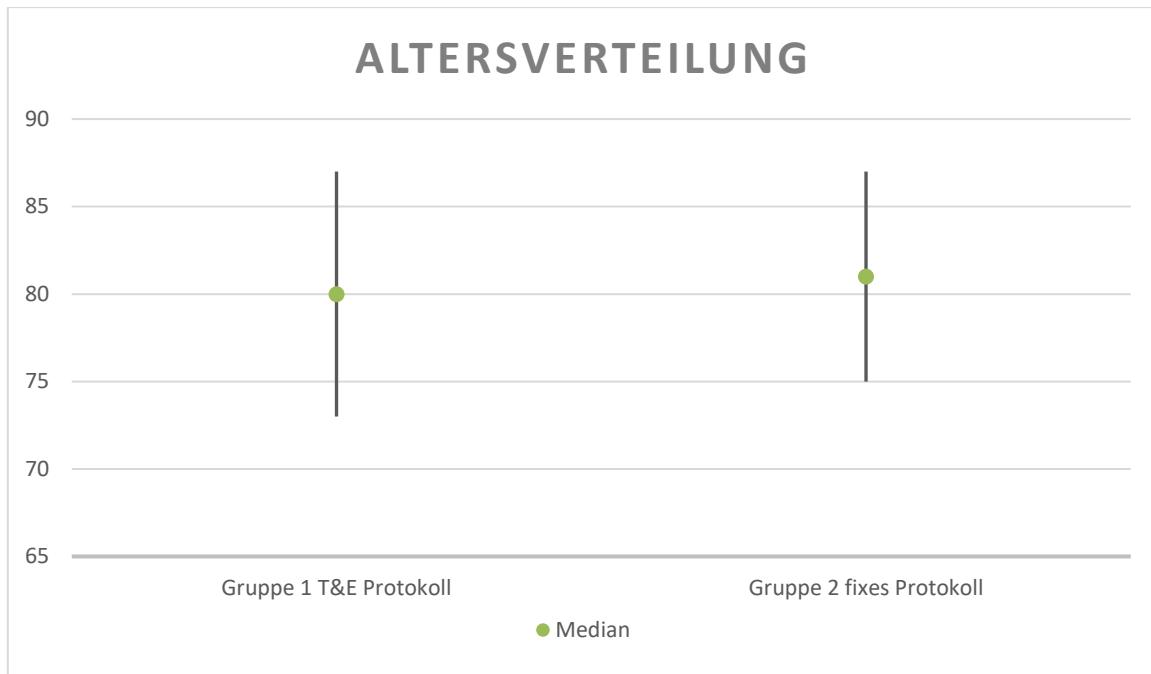


Diagramm 3: Darstellung der Altersverteilung, vor Behandlung („treat & extent“ Gruppe vs. „fixe“ Gruppe) mit nach einem Jahr

4.3 Gruppe 1 „T&E Protokoll“

Die zugewiesenen 54 Augen der Gruppe 1 wurden mit einem „T&E Protokoll“ behandelt. Das Behandlungsintervall wurde schrittweise um jeweils 2 Wochen auf maximal 12 Wochen verlängert, solange keine Anzeichen von Aktivität erkennbar waren.

Es wurde jedoch um 2 Wochen reduziert, wenn eine geringfügige Veränderung wie das Vorhandensein milder intraretinaler oder subretinaler Flüssigkeiten ohne Sehverlust oder foveale Blutung erkennbar war.

Das Behandlungsintervall wurde auf die monatliche Behandlung zurückgesetzt (um mehr als 2 Wochen verkürzt), wenn größere Veränderungen wie das Vorhandensein schwerer intraretinaler oder subretinaler Flüssigkeiten, die mit einem Sehverlust > 6 Buchstaben und / oder dem Vorhandensein einer fovealen Blutung verbunden waren, offensichtlich waren (Freund et al., 2015).

4.4 Gruppe 2 „fixes Behandlungsprotokoll“

In Gruppe 2 erfolgte die Behandlung von insgesamt 72 Augen nach einem festgelegten „fixen“ Protokoll (festes 8-wöchentliches Intervall).

4.5 Übersicht der erhobenen Daten

Die Ausgangsmerkmale der Patienten beider untersuchten Gruppen finden sich in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Ergebnisse sind angegeben als (Mittelwert \pm Standardabweichung), p-Werte beziehen sich auf die statistischen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Ausgangsmerkmale der Studiengruppen (Mittelwert \pm SD)			
Variable	Gruppe 1: T&E Protokoll (n=54)	Gruppe 2: Fixes Protokoll (n=72)	p-Wert
Geschlecht (M:F)	43%:57%	36%:64%	0,3
Auge (rechts: links)	52%:48%	48%:52%	0,5
Patientenalter (Jahre)	80 \pm 7	81 \pm 6	0,6
CNV TYP (1:2)	56%:44%	58%:42%	0,7
Phakic:Pseudophakic	27%:73%	13%:87%	0,9
BCVA (logMAR)	0,61 \pm 0,3	0,72 \pm 0,3	0,09
CMT (μ m)	371 \pm 101	393 \pm 116	0,5

T&E: Treat and extend, CNV: Choroidale Neovaskularisation, BCVA: Best-korregierte Sehschärfe, CMT: zentrale Makuladicke.

Tabelle 1: Ausgangsmerkmale der Studiengruppen: Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Der P-Wert bezieht sich auf statistische Unterschiede zwischen zwei Gruppen.

4.6 Anzahl der Injektionen

Die Anzahl der Injektionen / Auge in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 betrug $8,5 \pm 2,2$ gegenüber $7,0 \pm 0$ ($p < 0,001$) (Tab. 2). Die durchschnittliche Anzahl der Besuche / Patienten in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2, einschließlich des ersten Besuchs mit Upload-Phase, betrug $9,8 \pm 1,4$ gegenüber $8,0 \pm 0$ ($p < 0,001$).

Gruppe	Anzahl der Injektionen/ Auge
Gruppe 1: T&E Protokoll	$8,5 \pm 2,2$
Gruppe 2: Fixes Protokoll	$7,0 \pm 0,0$
p-Wert	$< 0,0001$

Tabelle 2: Anzahl der intravitrealen Injektionen innerhalb der jeweiligen Gruppe

Während des ersten Behandlungsjahres war eine signifikant höhere Anzahl von Injektionen für die Augen in der T&E-Gruppe erforderlich. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Der P-Wert bezieht sich auf statistische Unterschiede zwischen zwei Gruppen.

In Gruppe 1 wurde das Behandlungsintervall bei 12 Patienten 21-mal um 2 Wochen verkürzt und bei 11 Patienten 11-mal auf die monatliche Behandlung zurückgesetzt. Im Detail 3 Mal nach Verlängerung auf 8 Wochen und 8 Mal nach Verlängerung auf 10 Wochen.

4.7 Verlauf (BCVA, CMT)

4.7.1 Bestkorregierte Sehschärfe (BCVA)

In dieser Studie haben wir den Visus als Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (logMAR) verwendet. Die BCVA in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 betrug vor der Behandlung $0,61 \pm 0,3$ gegenüber $0,72 \pm 0,3$ ($p = 0,09$) und nach der Behandlung $0,48 \pm 0,3$ gegenüber $0,51 \pm 0,3$ ($p = 0,6$).

Die Visusbesserung (dezimal) betrug $0,1 \pm 0,1$ gegenüber $0,14 \pm 0,1$ ($p = 0,1$). Die BCVA-Verbesserung (ungefähre ETDRS-Buchstabenwerte) in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 betrug 7 ± 11 gegenüber 10 ± 13 ($p = 0,1$).

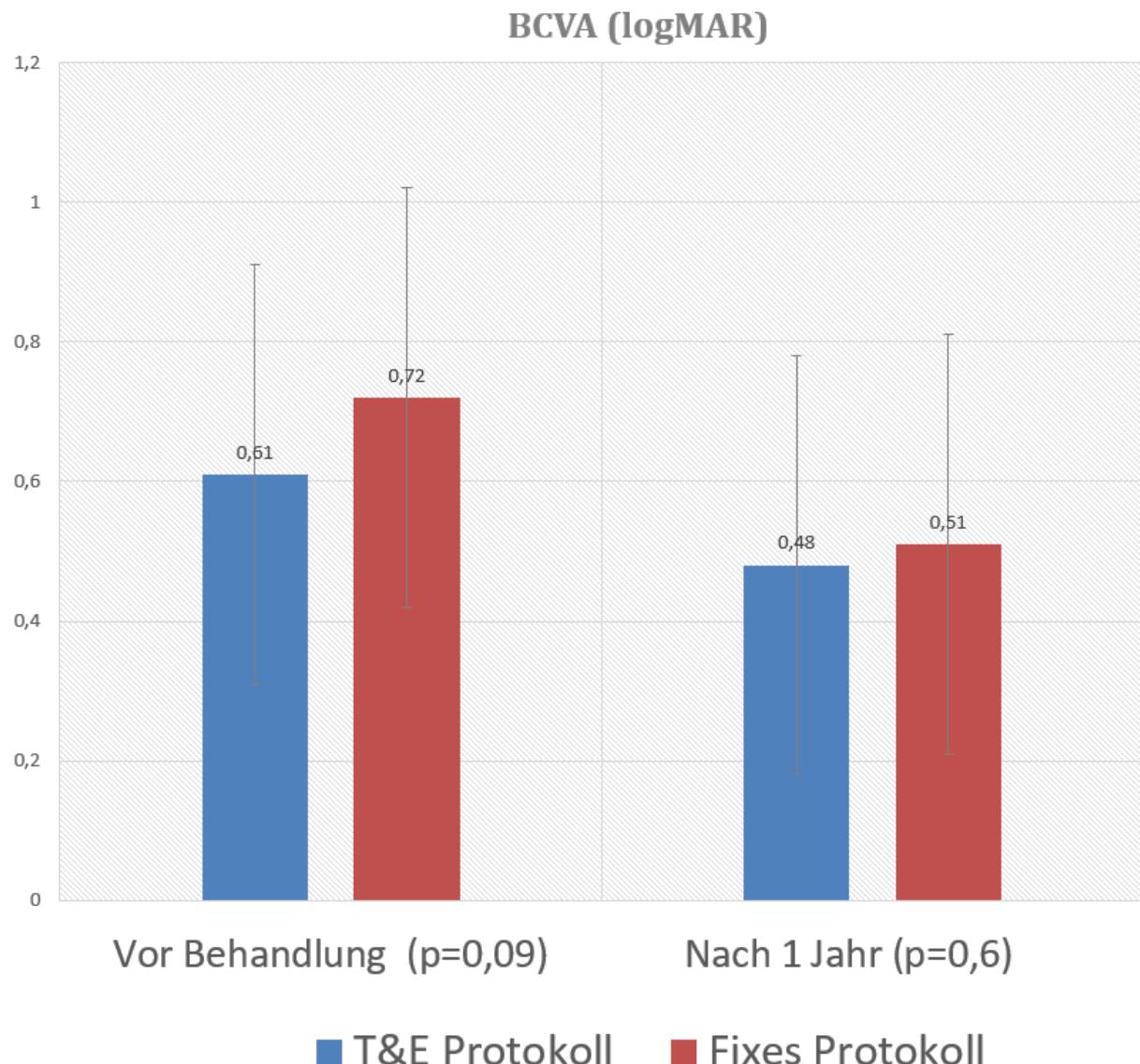


Diagramm 4: Vergleich der bestkorrigierte vor Behandlung ("treat & extent" Gruppe vs. "fixe" Gruppe) vs. nach einem Jahr

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich BCVA (LogMAR) zwischen beiden Gruppen vor und nach der Behandlung. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Der P-Wert bezieht sich auf statistische Unterschiede zwischen zwei Gruppen (nichtparametrische Statistik, Mann-Whitney-U-Test).

4.7.2 Zentrale Makuladicke (CMT)

Die CMT in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 betrug $371 \pm 101 \mu\text{m}$ gegenüber $393 \pm 116 \mu\text{m}$ ($p = 0,5$) vor der Behandlung und $284 \pm 60 \mu\text{m}$ gegenüber $290 \pm 67 \mu\text{m}$ ($p = 0,1$) nach der Behandlung (2). Die Abnahme der CMT betrug $76 \pm 102 \mu\text{m}$ gegenüber $102 \pm 110 \mu\text{m}$ ($p = 0,1$).

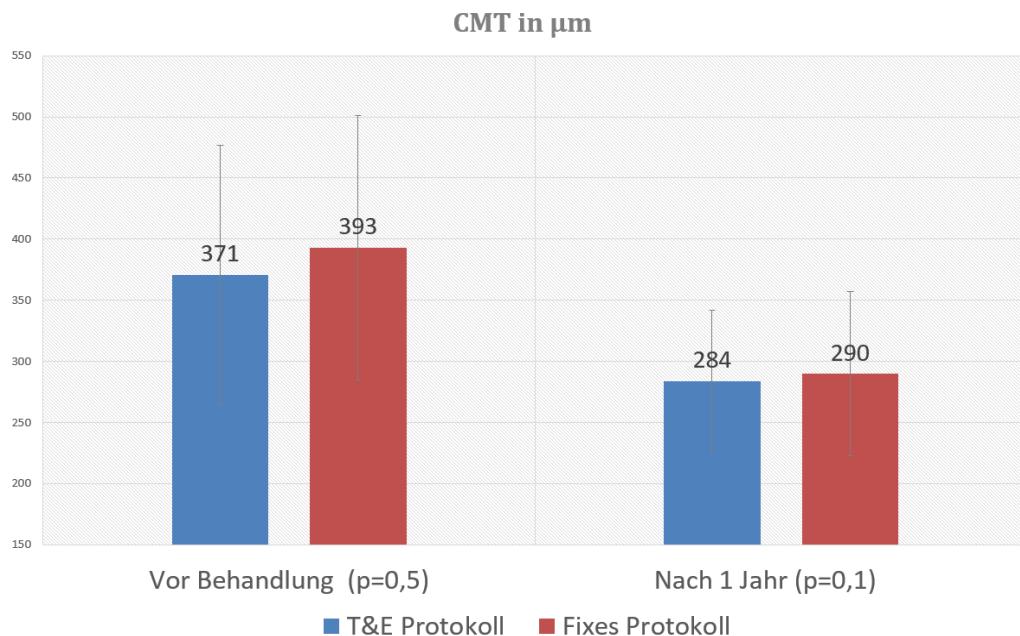


Diagramm 5: Vergleich der zentrale Makuladicke, vor Behandlung ("treat & extent" Gruppe vs. "fixe" Gruppe) nach einem Jahr

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der mittleren CMT zwischen beiden Gruppen vor und nach der Behandlung. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Der P-Wert bezieht sich auf statistische Unterschiede zwischen zwei Gruppen.

4.8 Komplikationen

Insgesamt konnte keine größeren Komplikationen beobachtet werden. Der postoperative Verlauf gestaltete sich bei fast allen Patienten regelrecht, ohne Glaskörperblutung, Infektiose Endophthalmitis, Traumatische Katarakt, NH-Foramen/Ablatio oder Zentralarterienverschluss. Vereinzelt waren minimale intravitreale Druckerhöhungen zu beobachten.

5 Diskussion

Die Therapie mit den VEGF-Inhibitoren des VEGF hat sich als hochwirksam für die Behandlung der exsudativen Form der AMD erwiesen und konnte in mehreren Studien bestätigt werden (Avery et al., 2017 und Sarwar et al., 2016). Ein wesentlicher Vorteil eines Wirkstoffes im Vergleich konnte nicht wirklich festgestellt werden. Angebliche Vorteile von Aflibercept gegenüber Ranibizumab sind eine längere intraokulare Halbwertszeit und eine höhere Affinität für das VEGF-A-Molekül (Papadopoulos et al., 2012).

Diese derzeitig im Handel erhältlichen Anti-VEGF-Wirkstoffe werden nach verschiedenen Behandlungsprotokollen klinisch angewendet. Gegenwärtig werden weltweit drei Behandlungsprotokolle zur Behandlung der exsudativen AMD empfohlen:

- Festes Regime: monatlich für Ranibizumab und alle 2 Monate für Aflibercept nach einer 3 monatlichen Upload-Phase für Aflibercept (Ferrara et al., 2003 und Schmidt-Erfurth, Kaiser, et al., 2014).
- Pro-Re-Nata-Protokoll (PRN) (nach Bedarf): Regelmäßige monatliche Nachuntersuchung mit erneuter Behandlung bei wiederkehrendem Makulaödem (Augsburger et al., 2019).
- T&E Protokoll, das Behandlungsentscheidungen in variablen Nachbehandlungsintervallen entsprechend dem klinischen Verlauf vorschlägt (Freund et al., 2015).

Feste Behandlungsschemata haben ihre Wirksankeit in standardmäßigen randomisierten Studien (Schmidt-Erfurth, Kaiser, et al., 2014 und Ferrara et al., 2003) bewiesen. In der genauen Betrachtung zeigt sich jedoch bei Durchführung monatlicher Injektionen eine Erhöhung der Behandlungskosten sowie eine Verlängerung der Behandlungsdauer was nicht selten die langfristige Compliance des Patienten negativ beeinflussen kann (Schmidt-Erfurth, Kaiser, et al., 2014). Es birgt auch die Gefahr einer zusätzlichen psychologischen Belastung für den Patienten, insbesondere wenn die Behandlung nach objektiven Kriterien nicht wirklich benötigt wird (Muñoz-Ramón et al., 2020 und H. Mehta et al., 2018).

Eine weitere Schwierigkeit bei der Umsetzung fester Behandlungsprotokolle ergibt sich für die durchführenden Praxen selbst. Häufig ist dieses fixe Behandlungsprotokoll aufgrund der hohen Patientenzahl und der begrenzten Kapazität im Alltag nur schwer umzusetzen.

Als Resultat können daher im ungünstigsten Fall Patienten mit neovaskulärer AMD nicht die notwendige Anti-VEGF-Therapie erhalten. Dies zeigt sich in einer Studie von 2015 von Holz et al. welcher die Umsetzung dieses Therapiekonzeptes und die damit verbundenen Schwierigkeiten untersuchte (Holz et al., 2015). Darüber hinaus besteht bei festen Therapien das Risiko einer Über- oder Unterbehandlung mit möglichen Folgen für das Sehvermögen.

Um diese Belastungen, sowohl für den Patienten, als auch für die behandelnden Ärzte zu verringern, werden in der klinischen Praxis zunehmend eine Reihe flexibler Behandlungsprotokolle wie PRN und T&E Protokoll eingesetzt (Augsburger et al., 2019). Im Verlauf der letzten Jahre wurden mehrere PRN als mögliche alternative Therapieansätze zu festen Behandlungsprotokolle untersucht und bewertet (Augsburger et al., 2019 und Hatz und Prünke, 2016). Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass sich die PRN Behandlungen auf lange Sicht häufig als minderwertig erweisen, was nicht überraschend ist, da die Behandlungen erst nach erneutem Auftreten von Netzhautexsudation durchgeführt werden (Lin et al., 2020 und Mori et al., 2017).

Die Verringerung der Anzahl intravitrealer Injektionen im PRN war jedoch nicht mit einer Verringerung der Besuche verbunden wie sich in einer klinischen Studie von Augsburger et al. aus dem Jahr 2019 zeigt (Augsburger et al., 2019).

Regelmäßige Untersuchungen mit monatlichen OCTs sind weiterhin erforderlich. Aus diesem Grund war es wichtig, ein alternatives Behandlungsprotokoll zu evaluieren, das sowohl Injektionen als auch Besuche im Allgemeinen verringert. Dies war das T&E Protokoll, das in den EURETINA-Richtlinien als flexible Behandlungsstrategie definiert wird (Schmidt-Erfurth, Chong, et al., 2014).

Dieses Protokoll bietet mehrere Vorteile gegenüber anderen Behandlungsprotokollen, wie z. B. eine bessere Krankheitsstabilität, bessere langfristige Visusergebnisse, eine bessere Compliance der Patienten und eine bessere Organisation des Operationsplans (Freund et al., 2015 und Mantel et al., 2013).

Es ist jedoch noch unklar, ob das T&E Protokoll für beide Anti-VEGF-Wirkstoffe (Ranibizumab und Aflibercept) gleichermaßen anwendbar ist. Dies wird in gegenwärtigen Studien untersucht (Abdin et al., 2019).

Viele klinische Studien haben sich auf die Beziehung zwischen den Ausgangsmerkmalen und den Langzeitergebnissen bei Verwendung des T&E Protokolls bezogen (Rush et al., 2014).

Ziel unserer klinischen Studie bestand darin, das morphologische und funktionelle Ergebnis sowie ggf. die Stabilität eines T&E Protokolls mit Aflibercept im Vergleich zu einem fixen Injektionsprotokoll zu setzen und zu bewerten. Im Vordergrund stand die Frage, ob die intravitreale Behandlung mit Aflibercept nach dem „T&E Protokoll“ gegenüber dem standartisierten fixen Behandlungsplan einen Vorteil zeigt.

In Bezug auf BCVA gab es nach 12 Monaten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die mittlere CMT war nach 12 Monaten auch zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Darüber hinaus waren beide verglichenen Protokolle gleichermaßen wirksam bei der Verbesserung der BCVA und der Verringerung der CMT nach 12 Monaten.

Eine der wichtigsten Herausforderungen im Zusammenhang mit der Behandlung von neovaskulärer AMD mit Anti-VEGF-Inhibitoren ist die Häufigkeit von Injektionen in realen Umgebungen (Lad et al., 2014).

Im T&E Protokoll erhält der Patient bei jedem Besuch eine Injektion, die einen nach wesentlichem Behandlungsplan und folglich eine bessere Stabilität der Krankheit bietet (Freund et al., 2015).

In dieser Studie erhielten Patienten in der T&E-Gruppe im ersten Behandlungsjahr durchschnittlich 8,5 Injektionen. Dies war signifikant höher als die mittlere Anzahl von Injektionen in der Gruppe mit festem Protokoll (7 Injektionen im ersten Jahr).

Unsere Ergebnisse konnten durch die VIEW-Studien gestützt werden, in denen eine mittlere Anzahl von Aflibercept-Injektionen nach einem festgelegten Protokoll zwischen 7,0 und 7,5 aktiven Injektionen im ersten Behandlungsjahr angegeben wurde (Talks et al., 2016 und Heier et al., 2012 und Dugel et al., 2017).

Die durchschnittliche Gesamtzahl der Aflibercept-Injektionen während des ersten Behandlungsjahres nach dem T&E Protokoll war auch in anderen Studien in der Praxis variabel. Beispielsweise berichteten einige Studien zwischen 7,2 und 7,7 Injektionen Aflibercept innerhalb der ersten 12 Behandlungsmonate (Ohji et al., 2020, Traina et al., 2019, Haga et al., 2018, Barthelmes et al., 2018), während andere Studien im ersten Behandlungsjahr zwischen 9 und 9,7 Injektionen verabreichten (Abdin et al., 2019 und Gillies et al., 2019). Dieser Unterschied könnte mit den festgelegten Nachbehandlungskriterien zusammenhängen, die in den verschiedenen Studien unterschiedlich sind (Abdin et al., 2019

und Gillies et al., 2019). In unserer Studie hatten wir im Vergleich zu anderen Studien relativ strenge Nachbehandlungskriterien.

In der vorliegenden Studie erhielten die zuvor untersuchten Augen der Gruppe 1 drei anfängliche monatliche Injektionen als Upload-Phase, wodurch die Anzahl der erfolgten Injektionen höher sein könnte im Vergleich zu anderen T&E Protokollen ohne eine Upload-Phase.

Darüber hinaus erfolgte aufgrund geringfügiger Veränderungen innerhalb der Verlaufskontrollen bei 12 Patienten in der T&E-Gruppe eine Verkürzung des Behandlungsintervall um 2 Wochen, sodass eine größere Anzahl an Injektionen erfolgen konnte. Andersherum erfolgte bei 11 Patienten der gleichen Gruppe, welche größere Veränderungen in den Verlaufsuntersuchungen aufwiesen, unter anderem eine Reaktivität mit verminderter Sehschärfe oder fovealer Blutung, eine Zurücksetzung der Behandlung auf monatliche Behandlungsintervalle.

Ein weiteres Beobachtungsmerkmal unserer Versuchsreihe lag auf einer indirekten Gegenüberstellung in Bezug auf die Anzahl und Verteilung von Rezidivraten des verabreichten Aflibercept verglichen mit anderen VEGF-Inhibitoren, die nach dem gleichen Behandlungsprotokoll verabreicht wurden. Unter Anwendung des identischen T&E Protokoll konnte hier diesbezüglich bereits eine frühere Studie unserer Abteilung eine höhere Rate an Rezidiven bei Patienten nachweisen, welche mit Aflibercept und nicht mit dem Ranibizumab in der Vergleichsgruppe behandelt wurden (Abdin et al., 2019). Dies konnte mit den Ergebnissen dieser Studie bestätigt werden. Insbesondere stellten wir fest, dass die meisten wesentlichen Veränderungen in der T&E-Gruppe (8 von 11 Patienten) nach Verlängerung des Behandlungsintervalls auf 10 Wochen offensichtlich waren.

Demnach schlagen wir vor, dass Aflibercept im ersten Behandlungsjahr, wie bereits in den VIEW-Studien empfohlen, besser nicht in Intervallen von mehr als 8 Wochen angewendet werden sollte (Talks et al., 2016, Heier et al., 2012, Dugel et al., 2017).

Für eine zuverlässigere Beschreibung der BCVA-Verbesserung, wurden die logMAR-Werte in Buchstabenäquivalente (ungefähre ETDRS-Buchstabenwerte) unter Verwendung der Formel „ $\text{logMAR} = 1,7 - (0,02) \times (\text{Buchstabenbewertung})$ “ umgewandelt. Bei dieser Konvertierung entspricht ein Unterschied der Sehschärfe um 5 Buchstaben einer Differenz von 0,1 logMAR und einer Snellen-Linie (Beck et al., 2003).

Zu den möglichen Beeinträchtigungen unserer Studie können unter anderem der retrospektive Charakter der Arbeit, zum anderen die Studiengröße bestehend aus einer relativ kleinen Population aus einem einzigen medizinischen Zentrum, die sich auf Snellen VA stützte, im Gegensatz zu ETDRS-Vision-Diagrammen, die normalerweise in großen klinischen Studien gezählt werden.

Darüber hinaus sind in diesem Bereich weitere Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit erforderlich, um das beste Protokoll für die Behandlung von Augen mit exsudativer AMD in der Praxis zu ermitteln.

Schlussfolgerungen:

Nach dem Treat and Extend Protokoll wiesen die mit Aflibercept behandelten Augen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des bestkorrigierten Visus und der zentralen Makuladicke im Vergleich zu den mit dem Fixed-Protokoll (8 wöchentliches Schema) behandelten Augen auf. Allerdings erhielten Augen, die nach dem Treat and Extend Protokoll behandelt wurden, im ersten Behandlungsjahr eine signifikant höhere Anzahl der Injektionen.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

1. Abdin AD, Suffo S, Asi F, Langenbucher A, Seitz B: Intravitreal ranibizumab versus aflibercept following treat and extend protocol for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257:1671-1677.
2. Abdin AD, Suffo S, Bischoff-Jung M, Daas L, Pattmoeller M, Seitz B: Advantages of a designated IVI center for a German university eye hospital. *Ophthalmologe* 2020; 117:50–57.
3. Arnold JJ: Age-related macular degeneration: anti-vascular endothelial growth factor treatment. *BMJ Clin Evid* 2016; 24:2016:0701.
4. Augsburger M, Sarra GM, Imesch P: Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257:1889-1895.
5. Augustin AJ, Kirchhof J: Inflammation and the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 13: 641–651.
6. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, Hanley WD: Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina* 2017; 37:1847-1858.
7. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, Morlet N, Hunyor AP, Essex RW, Arnold JJ, Gillies MC: Two year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2018; 38:20-28.
8. Beck RW, Moke PS, Turpin AH, Ferris FL 3rd, SanGiovanni JP, Johnson CA, Birch EE, Chandler DL, Cox TA, Blair RC, Kraker RT: A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study testing protocol. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:194–205.
9. Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K: Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from Anchor, Marina, and Horizon (Seven-up Study). *Ophthalmology* 2016; 123:1269-77.
10. Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Sorokin PA: Anti-VEGF therapy resistance in neovascular age-related macular degeneration. *Vestn Oftalmol* 2017; 133:103-108.
11. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE: Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women:

- the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 335–341.
12. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, Singerman L: Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology* 2017; 124:1296-1304.
 13. Ehmann DS, Ho AC: Cataract surgery and age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28:58-62.
 14. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669–676.
 15. Fine SL: Macular photocoagulation study. *Arch Ophthal* 1980 Vol. 98; 832.
 16. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2000; 342:483-492.
 17. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, Hoerauf H, Lanzetta P, Michels S, Mitchell P, Monés J, Regillo C, Tadayoni R, Talks J, Wolf S: Treat-and-Extend regimens with anti-VEGF Agents in Retinal Diseases: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina* 2015; 35:1489-1506.
 18. García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, Gil-Martínez M, Mondelo-García C, Maroñas O, Mangas-Sanjuan V, González-Barcia M, Zarra-Ferro I, Aguiar P, Otero-Espinar FJ, Fernández-Ferreiro A: Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration. *Pharmaceutics* 2019; 11, 365.
 19. Gelisken F: Okkulte choroidale Neovaskularisation. In *Atlas des Augenhintergrundes* 2010; 50–52.
 20. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O: Age-related macular degeneration. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59:74-77.
 21. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, Pecheur FL, McAllister IL: 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; 1;137:372-379.
 22. Haga A, Kawaji T, Ideta R, Inomata Y, Tanihara H: Treat-and-extend versus every-other-month regimens with aflibercept in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2018; 96:393-398.
 23. Hatz K, Prünte C: Changing from a pro re nata treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:1341-1345.

24. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U: Intravitreal afibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119:2537–2548.
25. Heinemann M, Welker SG, Li JQ, Wintergerst MWM, Turski GN, Turski CA, Terheyden JH, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP: Impact of visual impairment on physical activity in early and late age-related macular degeneration. *Plos one* 2019; 14:e0222045.
26. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, Hoyng CB, Hykin P, Staurenghi G, Heldner S, Bogumil T, Heah T, Sivaprasad S: Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:220– 226.
27. Jager RD, Mieler WF, Miller JW: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008; 12;358:2606-2617.
28. Kanski JJ, Bowling B, Nischal KK, et al: In *Clinical Ophthalmology* 2020; Acquired macular disorders 583–586.
29. Lad EM, Hammill BG, Qualls LG, Wang F, Cousins SW, Curtis LH: Anti-VEGF treatment patterns for neovascular age-related macular degeneration among medicare beneficiaries. *Am J Ophthalmol* 2014; 158:537–543.
30. Lin T, Dans KC, Muftuoglu IK, Meshi A, Amador-Patarroyo MJ, Cheng L, Freeman WR: Factors associated with extended remission in neovascular age-related macular degeneration on pro re nata treatment protocol. *Br J Ophthalmol* 2020; 104:58-63.
31. Lu X, Sun X: Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2015; 22;9:2311-2320.
32. Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A: Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251:697–704.
33. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2020; 127:135-145.
34. Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee AY, Nguyen V, Ozturk M, Barthelmes D, Gillies MC: Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res* 2018; 65:127-146.

35. Mehta S: Age-related macular degeneration. *Prim Care* 2015; 42:377-391.
36. Mori R, Tanaka K, Haruyama M, Kawamura A, Furuya K, Yuzawa M: Comparison of pro re nata versus bimonthly injection of intravitreal afibbercept for typical neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2017; 238:17-22.
37. Muñoz-Ramón PV, Hernández Martínez P, Muñoz-Negrete FJ: New therapeutic targets in the treatment of age-related macular degeneration. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2020; 95:75-83.
38. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y: Efficacy and safety of intravitreal afibbercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52-and 96-week findings from ALTAIR. *Adv Ther* 2020; 37:1173-1187.
39. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ: Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15:171–185.
40. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, adda SR, Zhang K: SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120:2292-2299.
41. Rush RB, Simunovic MP, Vandiver L, Aragon AV 2nd, Ysasaga JE: Treat-and-extend bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: the importance of baseline characteristics. *Retina* 2014; 34:846–852.
42. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, Agarwal A, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD: Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8;2:CD011346.
43. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F: Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1144–1167.
44. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS: Intravitreal afibbercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121:193–201.

45. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS: Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4;3:CD005139.
46. Su Y, Wu J, Gu Y: Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus ranibizumab monotherapy for wet age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther 2018; 22:263-273.
47. Supuran CT: Agents for the prevention and treatment of age-related macular degeneration and macular edema: a literature and patent review. Expert Opin Ther Pat 2019; 29:761-767.
48. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, McKibbin M, Bailey C, Mahmood S: United Kingdom Aflibercept Users Group. First-year visual acuity outcomes of providing aflibercept According to the VIEW Study Protocol for age-related macular degeneration. Ophthalmology 2016; 123:337-343.
49. Teikari JM, Laatikainen L, Virtamo J, Haukka J, Rautalahti M, Liesto K, Albanes D, Taylor P, Heinonen OP: Six-year supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and age-related maculopathy. Acta Ophthalmol Scand 1998; 76:224-229.
50. Traine PG, Pfister IB, Zandi S, Spindler J, Garweg JG: Long-term outcome of intravitreal aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration using a “treat-and-extend” regimen. Ophthalmol Retina 2019; 3:393-399.
51. Treder M, Eter N: Chancen von künstlicher Intelligenz und Big Data für die Diagnostik und Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration. Klin Monbl Augenheilkd 2019; 236:1418-1422.
52. Wachtlin J: Klassische choroidale Neovaskularisation. In Atlas des Augenhintergrundes 2010; 48–49.
53. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD002030. doi: 10.1002/14651858.CD002030.
54. Yamamoto A, Okada AA, Nakayama M, Yoshida Y, Kobayashi H: One-year outcomes of a treat-and-extend regimen of aflibercept for exudative age-related macular degeneration. Ophthalmologica 2017; 237:139-144.
55. Yassur Y, Axer-Siegel R, Cohen S, Svetliza E, Ben-Sira I: Treatment of neovascular senile maculopathy at the foveal capillary free zone with red krypton laser. Retina 1982; 2:127-133.

6.2 Bilderverzeichnis

Abbildung 1: Einfache graphische Klassifikation einer altersbedingten Makuladegeneration	12
Abbildung 2: Graphische Darstellung der pathophysiologischen Prozesse hinter einer altersbedingten Makuladegeneration.....	13
Abbildung 3: Visualisierung des klinischen Visusverlustes bei einer altersbedingten Makuladegeneration.	14
Abbildung 4: Graphische Illustration der Sehfeldeinschränkung bei Progression einer altersbedingten Makuladegeneration.....	15
Abbildung 5: Illustration des ophthalmoskopischen Befunds einer nicht-exsudativen und exsudativen altersbedingten Makuladegeneration.....	16
Abbildung 6: Ophthalmoskopischer Befund einer altersbedingten Makuladegeneration.....	16
Abbildung 7: Beispiel einer Fluoreszenzangiographie einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration	17
Abbildung 8: Optische Kohärenz-Tomographie -Aufnahme einer gesunden Retina.	18
Abbildung 9: Optische Kohärenz-Tomographie -Aufnahme einer feuchten Makuladegeneration mit erkennbarer subretinaler Ödembildung.....	19
Abbildung 10: Darstellung der einzelnen Antikörper.....	21
Abbildung 11: Wirkmechanismus Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-Inhibitoren...	22
Abbildung 12: Ablauf der operativen intravitrealen Medikamentenapplikation.....	24

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgangsmerkmale der Studiengruppen.....	29
Tabelle 2: Anzahl der intravitrealen Injektionen innerhalb der jeweiligen Gruppe.....	32

6.4 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Darstellung der Patientenverteilung im Kreisdiagramm.....	29
Diagramm 2: Darstellung der Geschlechterverteilung beider Gruppen im Balkendiagramm..	29
Diagramm 3: Darstellung der Altersverteilung.....	30
Diagramm 4: Vergleich der bestkorrigierten Sehschärfe in beiden Gruppen.....	33
Diagramm 5: Vergleich der zentralen Makuladicke in beiden Gruppen.....	34

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz danken mit dieses Thema als Dissertationsarbeit zur Verfügung gestellt hat und zu jederzeit bei Fragen und sonstigen Anliegen zur Hilfe stand.

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer Oberarzt Dr. med Alaa Din Abdin für die Unterstützung sowie für die Einführung in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens.

Zu Schluss möchte ich meiner Ehefrau sowie meinen lieben Kindern danken, die mir durch ihre liebe Unterstützung stets Kraft geben.

Tag der Promotion: 28.03.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Berthold Seitz
Prof. Dr. Frank Schmitz
Prof. Dr. Klaus Faßbender