

Aus der Augenklinik
Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Berthold Seitz

**Auswirkungen von intravitrealem Ranibizumab,
Aflibercept und Bevacizumab auf die Dicke der retinalen
Ganglienzell- und Nervenfaserschicht bei neovaskulärer
altersbedingter Makuladegeneration**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der medizinischen Fakultät
Der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023

Vorgelegt von: **Yaser Abu Dail**
Geb. am: 24.01.1991 in Damaskus, Syrien

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	5
Deklaration	6
Abstrakt auf Deutsch	7
Abstrakt auf Englisch	9
1. Hintergrund	11
1.1. Altersbedingte Makuladegeneration.....	12
1.2. Anti-vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF)	13
1.3. Wirksamkeit der intravitrealen operative Medikamenteneingabe (IVOM) von anti-VEGF bei Patienten mit nAMD	14
1.4. Kurzfristige Komplikationen der Anti-VEGF-IVOM.....	15
1.5. Langfristige Komplikationen der Anti-VEGF-IVOM, ein zunehmendes Problem ...	16
1.6. Schwierigkeiten bei der Untersuchung des Einflusses von Anti-VEGF auf die retinale Ganglienzellschicht (RGCL) und retinale Nervenfaserschicht (RNFL)	16
1.7. Die unterschiedlichen Risikoprofile der Anti-VEGF-Medikamente	17
1.8. Ziele der Arbeit	17
2. Patienten und Methoden	18
2.1. Studiendesign	18
2.2. Patienten	18
2.2.1. Einschlusskriterien	18
2.2.2. Ausschlusskriterien	18
2.3. Zielgrößen.....	19
2.4. Methoden	19
2.4.1. OCT-Makula.....	19
2.4.2. Analysekonzept.....	21
2.4.3. Die Statistische Anlayse	22

3. Ergebnisse	23
3.1. Medikamentenvergleich	23
3.1.1. Entwicklung der retinalen Ganglienzellschicht-Dicke.....	24
3.1.2. Entwicklung der retinalen Nervenfaserschicht-Dicke.....	25
3.1.3. Zentrale Makuladicke	28
3.1.4. Makulavolumen	28
3.1.5. Bestkorrigierter Fernvisus	28
3.1.6. Intraretinale und subretinale Flüssigkeit	30
3.1.7. Atrophie des retinalen Pigmentepithels	30
3.1.8. Anzahl der IVOM.....	30
3.1.9. Intraokularer Druck	32
3.2. Gesamtgruppenergebnisse	33
3.2.1. Entwicklung der retinalen Ganglienzellschicht-Dicke.....	33
3.2.2. Entwicklung der retinalen Nervenfaserschicht-Dicke.....	34
3.2.3. Bestkorrigierter Fernvisus	36
3.2.4. Intraretinale und subretinale Flüssigkeit	36
3.3. Einfluss von Intraretinaler und subretinaler Flüssigkeit	36
3.3.1. Entwicklung der retinalen Ganglienzellschicht-Dicke.....	36
3.3.2. Entwicklung der retinalen Nervenfaserschicht-Dicke.....	38
3.3.3. Bestkorrigierter Fernvisus	40
3.4. Retinale Pigmentepithelatrophie	41
3.4.1. Retinale Ganglienzellschicht-Dicke	41
3.4.2. Retinale Nervenfaserschicht-Dicke.....	42
3.4.3. Bestkorrigierter Fernvisus	42
3.5. Anzahl der IVOM	42
4. Diskussion	43
4.1. Medikamentenvergleich	43

4.2. Ergebnisse der Gesamtgruppe.....	45
5. Schlussfolgerungen	54
6. Literaturverzeichnis	55
7. Dank	65
8. Lebenslauf	66

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ANOVA	Analysis of variance
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
BCVA	Bestkorrigierter Fernvisus
CATT	Comparison of AMD Treatment Trials
CMT	Zentrale Makuladicke
ETDRS	Early Treatment Diabetes Retinopathy Study
ICC	Intraclass-Korrelationskoeffizient
IOD	Intraokularer Druck
IPL	Innere plexiforme Schicht
IRF	Intraretinale Flüssigkeit
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
MNV	Makuläre Neovaskularisation
MV	Makulavolumen
nAMD	Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
O	Perifovealer Makulabereich
OCT	Optische Kohärenztomographie
PF	Parafovealer Makulabereich
RCT	Randomisierte klinische Studie
RGCL	Retinale Ganglienzellenschicht
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SFR	Subretinale Flüssigkeit
VEFG	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR1	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 1

Deklaration

Daten, Abbildungen und Text dieser Dissertation sind zum Teil in einem veröffentlichten Artikel enthalten:

Abu Dail Y, Seitz B, Sideroudi H, Abdin AD. Impact of intravitreal ranibizumab, aflibercept and bevacizumab on retinal ganglion cell and nerve fibre layer thickness in Neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* November 2022. doi:10.1111/aos.15283¹

Autorenbeiträge

Name	Forschungsdesign	Erhebung der Daten	Analyse der Daten	Schreiben	Freigabe
Abu Dail Y	x	x	x	x	x
Sideroudi H			x		x
Seitz B	x				x
Abdin AD	x				x

Name	Unterschrift
Abu Dail Y	
Sideroudi H	
Seitz B	
Abdin AD	

Abstrakt auf Deutsch

Ziele: Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich des Einflusses einer Monotherapie mit intravitrealem Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab auf die retinale Ganglienzellschicht (RGCL) und die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) bei Patienten mit naiver neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration (nAMD). Das sekundäre Ziel war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen intravitrealen anti-vaskulären, endothelialen Wachstumsfaktor (Anti-VEGF) und dem Vorliegen von intraretinaler Flüssigkeit (IRF), subretinaler Flüssigkeit (SRF) und retinaler Pigmentepithelatrophie (RPE-Atrophie) mit RGCL- und RNFL-Dicke.

Patienten und Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit Drei-Gruppen-Vergleich. 83 Patienten und 97 Augen, die eine kontinuierliche Monotherapie mit einem intravitrealen Anti-VEGF Präparat erhielten, wurden 24 Monate lang beobachtet und je nach Anti-VEGF in drei Gruppen unterteilt (Aflibercept: 25 Augen, Ranibizumab: 34 Augen, Bevacizumab: 38 Augen). Folgende Zielgrößen wurden erhoben: RGCL- und RNFL-Dicke in den parafovealen (PF), perifovealen (O) und nasalen Bereichen, bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA), zentrale Makuladicke (CMT), Makulavolumen (MV) und das Vorhandensein von intraretinaler Flüssigkeit (IRF), subretinaler Flüssigkeit (SRF) und retinaler Pigmentepithelatrophie (RPE-Atrophie). Alle Ergebnisse wurden zum Zeitpunkt der ersten Injektion sowie 1 und 2 Jahre nach der Behandlung erfasst und im Längsschnitt sowie zwischen den Medikamenten-Gruppen und zwischen den Gruppen mit und ohne IRF bzw. SRF verglichen.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 79 ± 7 Jahre. Die RGCL-Dicke, die MV, die CMT und die Rate der IRF und SRF nahmen in allen drei Medikamentengruppen signifikant ab ($P < 0,05$ für alle), wobei es nach 2 Jahren Follow-up keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab ($P > 0,10$ für alle). Die Abnahme der RNFL-Dicke war weder innerhalb noch zwischen den Gruppen nach 2 Jahren Follow-up signifikant ($P > 0,055$ für alle). Die Rate der RPE-Atrophie nahm nach 2 Jahren in allen drei Gruppen signifikant zu ($P < 0,02$ für alle), wobei es zu allen drei Zeitpunkten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab ($P > 0,30$ für alle). Die BCVA war zwischen den drei Gruppen über den 2-Jahres-Zeitraum vergleichbar ($P > 0,22$ für alle). In der Gesamtgruppe variierten die Veränderungen der

RGCL- und RNFL-Dicke in Abhängigkeit von den untersuchten Zeitpunkten und Bereichen. Das Vorhandensein einer IRF bei Studienbeginn war mit einer signifikanten Abnahme der RNFL-PF- und RGCL-PF-Dicke verbunden. Das Vorhandensein einer RPE-Atrophie bei der 2-Jahres-Nachuntersuchung korrelierte negativ mit der Dicke der RGCL-PF, nicht aber mit der RGCL-O oder der RNFL. Die Anzahl der Injektionen zeigte keine signifikante Korrelation zur RGCL- oder RNFL-Dicke nach Stratifizierung für IRF.

Schlussfolgerungen: Die Monotherapie mit intravitrealem Aflibercept, Bevacizumab oder Ranibizumab war bei naiven nAMD-Patienten in den ersten zwei Jahren der Behandlung mit einer vergleichbaren, signifikanten Abnahme der RGCL-Dicke, CMT, MV, IRF und SRF verbunden. Darüber hinaus gab es nach zwei Jahren keine signifikante Veränderung der BCVA und der RNFL-Dicke. Die im Laufe der Zeit beobachtete Veränderung der RGCL- und RNFL-Dicke in der Gesamtgruppe ist wahrscheinlich ein multifaktorieller Prozess mit einer schnellen frühen Phase der Verringerung aufgrund der therapeutischen Verringerung der IRF und einer langsameren späten Phase der Verringerung aufgrund der nachgeschalteten Degeneration von RGCL und RNFL aufgrund der Atrophie des RPE und/oder als Nebenwirkung der Anti-VEGF-Therapie.

Abstrakt auf Englisch

Purpose: The primary objective of the study was to compare the effects of monotherapy with intravitreal ranibizumab, aflibercept and bevacizumab on retinal ganglion cell layer (RGCL) and retinal nerve fiber layer (RNFL) in patients with naïve neovascular age related macular degeneration (nAMD). The secondary objective was to investigate the association of intravitreal anti-vascular endothelial growth factors (anti-VEGF) and the presence of intraretinal fluid (IRF), subretinal fluid (SRF) and retinal pigment epithelial atrophy (RPE atrophy) with the thicknesses of the RGCL and RNFL in patients with naïve nAMD.

Methods: This is a retrospective cohort study with three-groups comparison. 83 Patients and 97 eyes on continuous monotherapy with an intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) were followed for 24 months and divided into three groups according to anti-VEGF (aflibercept: 25 eyes, ranibizumab: 34 eyes, bevacizumab: 38 eyes). The following outcome measures were collected: RGCL and RNFL thickness in the parafoveal (PF), perifoveal (O) and nasal areas, best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), macular volume (MV) and presence of intraretinal fluid (IRF), subretinal fluid (SRF) and retinal pigment epithelial atrophy (RPE atrophy). All outcomes were recorded at the time of the first injection and one and two years after treatment and were compared longitudinally and between drug groups and between groups with and without IRF or SRF, respectively.

Results: The mean age was 79 ± 7 years. The RGCL thickness, MV, CMT and the presence of IRF and SRF decreased significantly within all three medication groups ($P < 0.05$ for all) with no significant difference between groups over the 2-year follow-up period ($P > 0.10$ for all). The decrease in RNFL thickness was not significant within or between the groups after a 2-year follow-up ($P > 0.055$ for all). RPE-atrophy increased significantly after 2 years in all three groups ($P < 0.02$ for all) with no significant difference between groups at all three time points ($P > 0.30$ for all). BCVA was comparable between the three groups over the 2-year follow-up period ($P > 0.22$ for all). In the overall group, changes in RGCL and RNFL thickness varied depending on the time points and areas studied. The presence of an IRF at baseline was associated with a significant decrease in RNFL-PF and RGCL-PF thickness. The presence of RPE atrophy at 2-year follow-up correlated negatively with RGCL-PF thickness, but not with

RGCL-O or RNFL. The number of injections showed no significant correlation with RGCL or RNFL thickness after stratification for IRF.

Conclusions: Monotherapy with intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab was associated with comparable significant decreases in RGCL thickness, CMT, MV, IRF and SRF in naive nAMD patients during the first 2 years of treatment. Furthermore, no significant differences either in BCVA or RNFL thickness were observed between the three intravitreal anti-VEGFs during the first 2 years of treatment. The change in RGCL and RNFL thickness observed over time in the overall group is likely to be a multifactorial process with a rapid early phase of reduction due to therapeutic reduction in IRF and a slower late phase of reduction due to downstream degeneration of RGCL and RNFL due to atrophy of the RPE and/or as a side effect of anti-VEGF therapy.

1. Hintergrund

1.1. Netzhaut Histologie und die retinale Flüssigkeiten

Die Netzhaut lässt sich von innen nach außen in mehrere Schichten unterteilen, wie folgt (Abbildung 1):

- Innere Grenzschicht
- Nervenfaserschicht (RNFL)
- Ganglienzellschicht (RGCL)
- Innere plexiforme Schicht
- Innere Körnerschicht
- Äußere plexiforme Schicht
- Äußere Körnerschicht
- Äußere Grenzmembran
- Fotorezeptorinnensegmente
- Fotorezeptoraußensegmente
- Retinales Pigmentepithel (RPE)
- Bruch'sche Membran

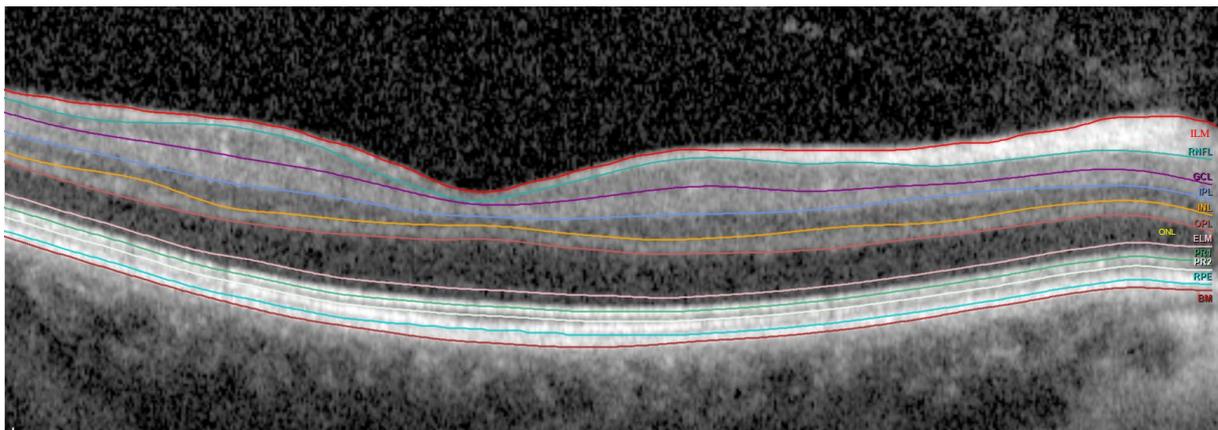


Abbildung 1: Ein OCT-B-Scan der Makula zeigt die Netzhautschichten:

ILM: Innere Grenzschicht, RNFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere Plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, ELM: Äußere Grenzmembran, PR1: Fotorezeptorinnensegmente, PR2: Fotorezeptoraußensegmente, RPE: Retinales Pigmentepithel, BM: Bruch'sche Membran.

Pathologische Flüssigkeitsansammlungen der Netzhaut können im Zusammenhang mit verschiedenen Netzhauterkrankungen auftreten. Diese werden ebenfalls wie folgt unterteilt (Abbildung 2):

- Intraretinale Flüssigkeit: Flüssigkeit, die sich in den Schichten der Netzhaut befinden.
- Subretinale Flüssigkeit: Flüssigkeit, die sich zwischen Netzhaut und RPE befinden.
- Sub-RPE Flüssigkeit: Flüssigkeit, die sich zwischen RPE und Bruchsmembran befinden.

Diese Flüssigkeiten sind von großer Bedeutung für die Prognose und Therapieindikation verschiedener Netzhauterkrankungen²⁻⁴ (Abbildung 2).

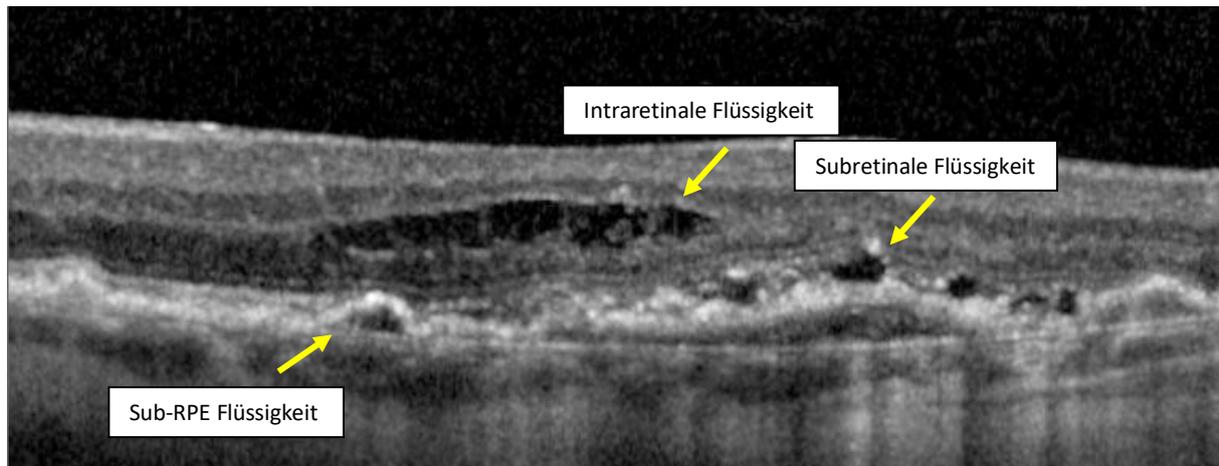


Abbildung 2: Ein OCT-B-Scan der Makula zeigt intraretinale (IRF), subretinale (SRF) sowie sub-Pigmentepithel (sub-RPE) Flüssigkeit

1.2. Altersbedingte Makuladegeneration

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine Alterserkrankung mit degenerativen Veränderungen der zentralen Netzhaut⁵. AMD ist schätzungsweise die vierthäufigste Ursache für Erblindung und die dritthäufigste Ursache für mittelschwere bis schwere Sehbehinderungen bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter weltweit⁶. AMD ist auch die häufigste Ursache für Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland⁷.

Die klinischen Manifestationen von AMD reichen von Drusen bis hin zur geographischen Atrophie und/oder Gefäßneubildung mit begleitender Exsudation und Blutungen.

Drusen sind extrazelluläre Ablagerungen von Lipiden, Proteinen und anderem zellulären Material, die sich zwischen dem RPE und der inneren kollagenen Schicht der Bruch'schen Membran bilden⁸⁻¹¹. Drusen können nach ihrer Größe wie folgt klassifiziert werden: klein (< 63 µm), intermediär (63-125 µm), und groß (>125 µm)¹².

Bei fortgeschrittener nicht-exsudativer AMD kommt es zu einer **geographischen Atrophie der Makula**: diese ist ein diskreter Verlust des retinalen Pigmentepithels in Verbindung mit dem Verlust der darüber liegenden Photorezeptoren¹³.

Die **feuchte** oder neovaskuläre AMD entsteht durch wiederholte Zyklen von Ablösung, Abbau und Neusynthese der äußeren Photorezeptorsegmente, was zu metabolischem Stress innerhalb der äußeren Netzhaut und des RPE führt. Die daraus resultierende chronische Ischämie und Entzündung führt zur Hochregulierung verschiedener entzündlicher Zytokine und Wachstumsfaktoren, insbesondere des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF),

die das Wachstum von **makulärer Neovaskularisation** (MNV) aus der Choriocapillaris in den Sub-RPE-Raum (Typ 1 MNV), den subretinalen Raum (Typ 2 MNV) oder die innere Netzhaut als retinale angiomatöse Proliferation (Typ 3 MNV) fördern¹⁴.

AMD kann klinisch nach dem AMD Classification Committee der Beckman-Initiative für Makulaforschung wie folgt kategorisiert (Bewertung innerhalb von 2 Papillendurchmessern um die Fovea in einem von beiden Augen)^{15,16}

Keine Altersveränderungen: Abwesenheit von Drusen und AMD-Pigmentveränderungen.

Normale Altersveränderungen: Kleine Drusen (< 63 µm) ohne Pigmentepithelveränderungen.

Frühe AMD: Mittlere Drusen (63-125 µm) ohne Pigmentveränderungen.

Intermediäre AMD: Große Drusen (>125µm) und/oder Pigmentepithelveränderungen.

Späte AMD: Neovaskuläre AMD oder/mit geographische Atrophie.

Zunehmendes Alter, Rauchen, Katarakt-Operation und AMD in der Familiengeschichte sind stark mit Entwicklung von später AMD verbunden. Risikofaktoren mit mäßiger und konsistenter Verbindung zur späten AMD sind ein höherer Body-Mass-Index, eine Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck und ein höheres Plasma-Fibrinogen¹⁷.

1.3. Anti-vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren

Angiogenese ist der Prozess, bei dem neue Gefäße aus bereits vorhandenen Gefäßen entstehen¹⁸. Abnormale Angiogenese ist ein typisches Anzeichen für die neovaskuläre oder „feuchte“ Form AMD¹⁹. Isoformen von VEGF-A sind für die meisten Prozesse verantwortlich, die für die Angiogenese wichtig sind, d. h. für die Proliferation und Migration von Endothelzellen, die Rekrutierung von Progenitoren von Endothelzellen, das Überleben von Endothelzellen, die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen und die Phosphorylierung von Tight-Junction-Proteinen. Obwohl auch andere Wachstumsfaktoren die Entwicklung von Blutgefäßen induzieren können, scheint nur VEGF, sowohl für die physiologische als auch für die pathologische Angiogenese, ausreichend und essentiell zu sein^{14,20}.

Die Palette der Anti-VEGF hat sich im Laufe der Zeit weiterentwickelt, wobei neuere Generationen eine potenziell verstärkte anti-angiogene Aktivität bieten, indem sie ihre Affinität für VEGF-A und/oder die Anzahl der VEGF-Isoformen, die sie hemmen, erhöhen¹⁸. Derzeit

werden vier zugelassene (Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab, Faricimab) und ein Off-Label (Avastin) Anti-VEGF-Medikament für die Behandlung der nAMD eingesetzt. Diese unterscheiden sich durch ihre molekulare Struktur, ihre Affinität für VEGF-A und/oder die Anzahl der VEGF-Isoformen, die sie hemmen¹⁸. Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der alle Isoformen von VEGF-A bindet¹⁸. Ranibizumab ist ein affinitätsgereiftes antigenbindendes Fragment (Fab), das von Bevacizumab abgeleitet ist und daher eine höhere Affinität für VEGF-A hat als das ursprüngliche Bevacizumab-Fab-Molekül (Fab-12)^{18,21}. Aflibercept ist ein VEGF Trap Molekül. Aflibercept bindet auch mehrere Isoformen von VEGF-A, aber im Gegensatz zu Bevacizumab und Ranibizumab bindet Aflibercept auch die verwandten VEGFR1-Liganden VEGF-B und PlGF^{14,18}. Brolucizumab ist ein einkettiges Antikörperfragment und ist derzeit das VEGF-bindende Molekül mit dem geringsten Molekulargewicht (26 kDa). Es besteht aus den variablen Domänen des monoklonalen Antikörpers (mAb), die durch ein kurzes, flexibles Linker-Peptid verbunden sind, das die erforderliche Stabilität gewährleistet. Brolucizumab hat im Vergleich zu Bevacizumab eine deutlich höhere Bindungsaffinität für VEGF-A-Isoformen und bindet mit hoher Affinität an alle VEGF-A-Isoformen²².

1.4. Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM)

Die intravitreale Medikamenteneingabe ist die wirksamste Methode zur Behandlung verschiedener vitreoretinaler Krankheiten (u.a. neovaskuläre AMD, diabetisches Makulaödem, proliferative retinale Retinopathie, retinaler Venen- und Arterienverschluss)²³. IVOM ist seit Jahren der häufigste intraokulare Eingriff in Deutschland²³. Die Injektion erfolgt durch die pars-plana und unter sterilen Bedingungen in Deutschland (Abbildung 3). Das Medikament wird in einem Abstand von 4 mm vom Limbus mit einer sehr feinen (30 G) Kanüle injiziert (Abbildung 3A). Die Nadel dringt durch die Bindehaut, Sklera und pars plana in den Glaskörper ein und sollte bei der Injektion in Richtung der Makula gerichtet sein (Abbildung 3C). Am Ende wird die Lichtscheinwahrnehmung überprüft und Polyhexanide Augentropfen angewendet.

1.5. Wirksamkeit der intravitrealen okulären Medikamenteneingabe von Anti-VEGF bei Patienten mit nAMD

Seit ihrer Einführung im Jahr 2004 sind Medikamente gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Anti-VEGF) zur Standardbehandlung der nAMD geworden^{24,25}. Ihre Wirksamkeit bei der Verringerung und manchmal auch bei der Umkehrung des mit nAMD verbundenen Sehverlusts sowie die Verbesserung der morphologischen Ergebnisse (z. B. Größe

der MNV, zentrale Netzhautdicke) wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) und Meta-Analysen^{26,27} nachgewiesen.

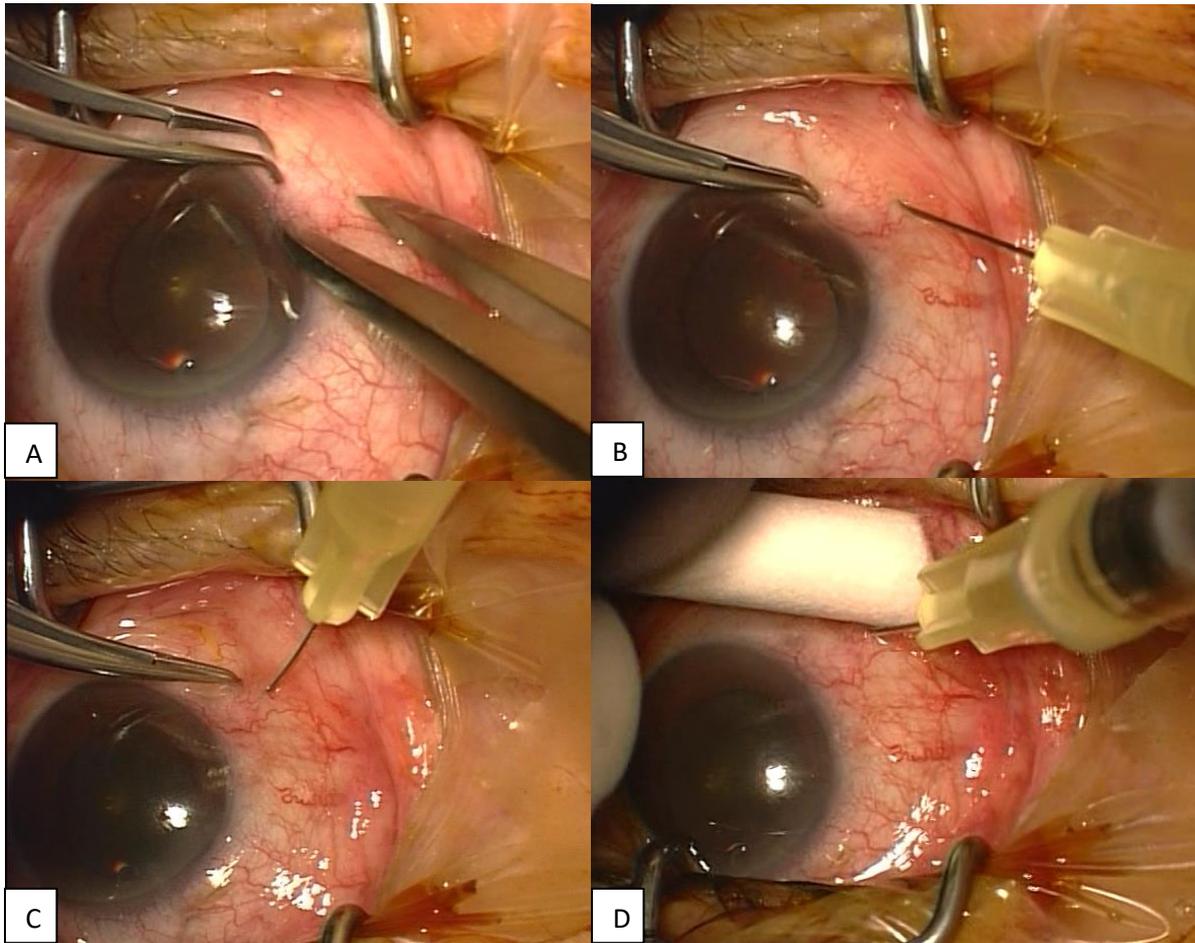


Abbildung 3: Intravitreale operative Medikamenteneingabe unter sterilen Bedingungen am Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Augenheilkunde. (A) Messung eines Abstands von 3,5-4 mm vom Limbus zur präzisen Lokalisierung der pars-plana. (B,C) Durch ein Verschieben der Bindehaut an der geplanten Injektionsstelle mit einer Pinzette oder einem Tupfer wird eine Stufeninjektion durch Bindehaut und Sklera ermöglicht. (D) Nach der Verabreichung wird die Nadel aus dem Auge entfernt und die Injektionsstelle abgetupft.

1.6. Kurzfristige Komplikationen der Anti-VEGF-IVOM

Zu den kurzfristigen Komplikationen von Anti-VEGF-IVOM gehören: Hyposphagma, Erosio corneae, Schmerzen, Endophthalmitis (0,4%), intraokuläre sterile Entzündung, rhegmatogene Amotio retinae, Augeninnendruck-Erhöhung, RPE-Riss, traumatischer Katarakt, Zentralarterienverschluss und Glaskörperblutung²⁸⁻³⁰.

1.7. Langfristige Komplikationen der Anti-VEGF-IVOM, ein zunehmendes Problem

Da Anti-VEGF-Medikamente über einen längeren Zeitraum angewendet werden müssen, nehmen die Sorgen über ihre langfristigen Nebenwirkungen zu. VEGF induziert nicht nur die Angiogenese, sondern spielt auch eine neuroprotektive, neurotrophe und neuroregenerative Rolle in vielen neuronalen Geweben und Zellen, darunter retinale Ganglienzellen (RGC), Müllerzellen, RPE und Photorezeptoren³¹⁻³³. Experimentelle Studien haben auch gezeigt, dass RGCs, RPEs und Müllerzellen VEGF freisetzen, um ihr eigenes Überleben zu fördern³³⁻³⁵. Daher könnte eine chronische Unterdrückung von VEGF das Überleben der RGCs verringern und zu einer nachteiligen Auswirkung auf die RNFL führen³⁶. Tatsächlich fanden mehrere Studien eine signifikante Verringerung der Dicke der RGC-Schicht (RGCL) nach einer Behandlung mit intravitrealen Anti-VEGFs³⁷⁻⁴¹.

1.8. Schwierigkeiten bei der Untersuchung des Einflusses von Anti-VEGF auf die retinale Ganglienzellschicht (RGCL) und retinale Nervenfaserschicht (RNFL)

Die Schwierigkeit bei der Untersuchung der Wirkung von intravitrealem Anti-VEGF auf RGCL und RNFL bei Patienten mit nAMD besteht darin, dass es viele mögliche Störfaktoren gibt. Es ist bekannt, dass das Alter zu einer Abnahme der RNFL-⁴²⁻⁴⁶ und RGCL-Dicke^{47,48} führt. nAMD-Manifestationen wie retinale Flüssigkeit und retinale Pigmentepithelatrophie (RPE-Atrophie) sind ebenfalls mögliche Störfaktoren. In einer Studie von Beck et al³⁷ korrelierte die RPE-Atrophie negativ mit der RGCL-Dicke. Intraretinale und subretinale Flüssigkeit könnten ebenfalls zu einer pathologischen Zunahme der RGCL- und RNFL-Dicke führen und folglich eine stärkere Verringerung der Dicke mit intravitrealer Anti-VEGF-Therapie bewirken.

Außerdem ist der Nachweis der Kausalität zwischen der Anti-VEGF-Behandlung und der Ausdünnung von RGCL und RNFL schwierig. Da Augen von Patienten mit trockener AMD oder gesunde Augen die einzigen ethisch akzeptablen Kontrollgruppen sind, bleibt es eine Herausforderung, die Auswirkungen der nAMD auf RGCL und RNFL von den Auswirkungen der Anti-VEGF-Behandlung zu trennen. Außerdem werden Anti-VEGFs in Ermangelung einer alternativen wirksamen Therapie für nAMD im Allgemeinen die Standardtherapie für nAMD bleiben, ungeachtet ihrer langfristigen Nebenwirkungen auf die Netzhaut. Dennoch hätte ein signifikanter Unterschied in den Langzeitnebenwirkungen zwischen spezifischen Anti-VEGF-Medikamenten wichtige Auswirkungen auf die klinische Praxis und die Entscheidungsfindung.

1.9. Die unterschiedlichen Risikoprofile der Anti-VEGF-Medikamente

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass verschiedene intravitreale Anti-VEGF-Medikamente unterschiedliche Nebenwirkungen haben können. Eine Studie der CATT-Forschungsgruppe⁴⁹ deutet auf eine Rolle der Anti-VEGF-Behandlung bei der Entwicklung einer geografischen Atrophie hin und zeigt, dass die Verwendung von Ranibizumab im Vergleich zu Bevacizumab ein höheres Risiko für die Entwicklung einer RPE-Atrophie birgt. Bei Affen hat sich gezeigt, dass Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab eine Hämolyse, die Bildung von Proteinkomplexen und den anschließenden Tod einzelner RPE-Zellen auslöst²⁰. Es wurde auch festgestellt, dass Bevacizumab Photorezeptorschäden, Immunkomplexbildung und thrombotische Mikroangiopathie verursacht²⁰. Die wenigen klinischen Studien, die den Einfluss verschiedener Anti-VEGF-Medikamente auf RGCL und RNFL vergleichen, hatten jedoch eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit und zeigten uneinheitliche Ergebnisse^{38,50-52}.

1.10. Ziele der Arbeit

Das primäre Ziel dieser Arbeit liegt auf dem Vergleich der Auswirkungen spezifischer Anti-VEGF-Medikamente (Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab) auf die RGCL und RNFL während eines zweijährigen Studienzeitraums.

Das sekundäre Ziel dieser Arbeit ist, den Einfluss der Anti-VEGF-Therapie im Allgemeinen, sowie der intraretinaler Flüssigkeit (IRF), der subretinaler Flüssigkeit (SRF) und der RPE-Atrophie auf die Veränderungen der RGCL- und RNFL-Dicke zu untersuchen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der drei Gruppen von naiven nAMD-Patienten verglichen werden. Sie wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes, Deutschland, genehmigt (Nr. 123/20). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie wurde auf eine schriftliche Einverständniserklärung verzichtet. Alle Daten der Studie wurden im Rahmen des normalen Behandlungsprozesses erhoben.

2.2. Patienten

Die Krankenakten der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) wurden nach Patienten durchsucht, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten. Es wurden 83 Patienten und 97 Augen eingeschlossen. Alle intravitrealen Injektionen wurden in einem standardisierten IVOM-Zentrum unter sterilen Bedingungen in unserer Klinik für Augenheilkunde am UKS durchgeführt²³. Die Patienten wurden vor der Therapie regelmäßig gemäß den gesetzlichen Vorschriften informiert.

2.2.1. Einschlusskriterien

- Patienten mit naiver nAMD
- Eine Monotherapie entweder mit Ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland), Bevacizumab (Avastin, Roche Holding AG, Basel, Schweiz) oder Aflibercept (Eylea, Bayer Pharma AG, Berlin, Deutschland)
- Zweijährige Nachbeobachtungszeit unter Verwendung einer optischen Kohärenztomographie im Spektralbereich (Spectralis SD-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) mit Auto-Rescan-Modus in unserem IVOM-Zentrum²³.

2.2.2. Ausschlusskriterien

Patienten mit folgenden Krankheiten wurden von der Studie ausgeschlossen, da diese die Veränderungen der RGCL- und/oder RNFL-Dicke verfälschen können:

- Glaukom

- Ein aufgezeichneter intraokularer Druck (IOD) von >24 mm Hg vor oder während des Studienzeitraums
- Uveitis
- Katarakt, der die Bildqualität beeinträchtigt
- Okuläre Hypertension
- Mäßige und schwere nicht-proliferative und proliferative diabetische Retinopathie
- Diabetisches Makulaödem
- Retinaler Venen- und/oder Arterienverschluss
- Myopische makuläre Neovaskularisation
- Vorgeschichte von Augentrauma, rtPA-Lyse, pars-plana Vitrektomie oder photodynamische Therapie

2.3. Zielgrößen

- Anzahl der verabreichten IVOM bei 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen.
- Der Bestkorrigierte Fernvisus (BCVA, initial in dezimal erhoben und auf logMAR vor Durchführung der Statistik umgerechnet)
- Das Vorhandensein einer RPE-Atrophie, SRF und IRF
- Die RGCL-Dicke parafoveal (-PF) und perifoveal (-O)
- Die RNFL-Dicke parafoveal, perifoveal und nasal
- Die zentrale Makuladicke (CMT) und Makulavolumen (MV)

Alle Parameter wurden zu Beginn der Studie sowie bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen erhoben.

2.4. Methoden

2.4.1. OCT-Makula

Die OCT-Makula-Aufnahmen wurden mit einem SD-OCT aufgenommen. Die volumetrischen Netzhautscans der Fovea bestanden aus 19 parallelen B-Scans mit einem Abstand von 240 µm und einer Mustergröße von 20°x15° bei eingeschalteter, automatischer Echtzeit-Wiederholungsfunktion. Das Baseline-OCT wurde zu dem Zeitpunkt durchgeführt, als die erste IVOM durchgeführt wurde und die Behandlung angezeigt war. Scans wurden 1 Jahr und 2 Jahre nach der ersten Anti-VEGF-Behandlung mit eingeschalteter Auto-Rescan-Follow-up-Funktion erstellt. Die B-Scans wurden 8-mal gemittelt. Die Mindestanforderung an die Bildqualität für B-Scans betrug 15 dB, wie vom Hersteller empfohlen⁵³. Die RNFL- und RGCL-Dicke wurde

zunächst mit der automatischen Segmentierungsfunktion des Heidelberg Eye Explorer (Version 1.10.0.0) ermittelt. Die Segmentierungsdaten wurden dann überprüft und bei Bedarf manuell angepasst⁵⁴ (Abbildung 4). Da die Namen der Patienten im OCT-Programm sichtbar waren und die Patienten den Beurteilern bekannt waren, konnten die Beurteiler gegenüber des verwendeten Anti-VEGF Medikamentes nicht verblindet werden.

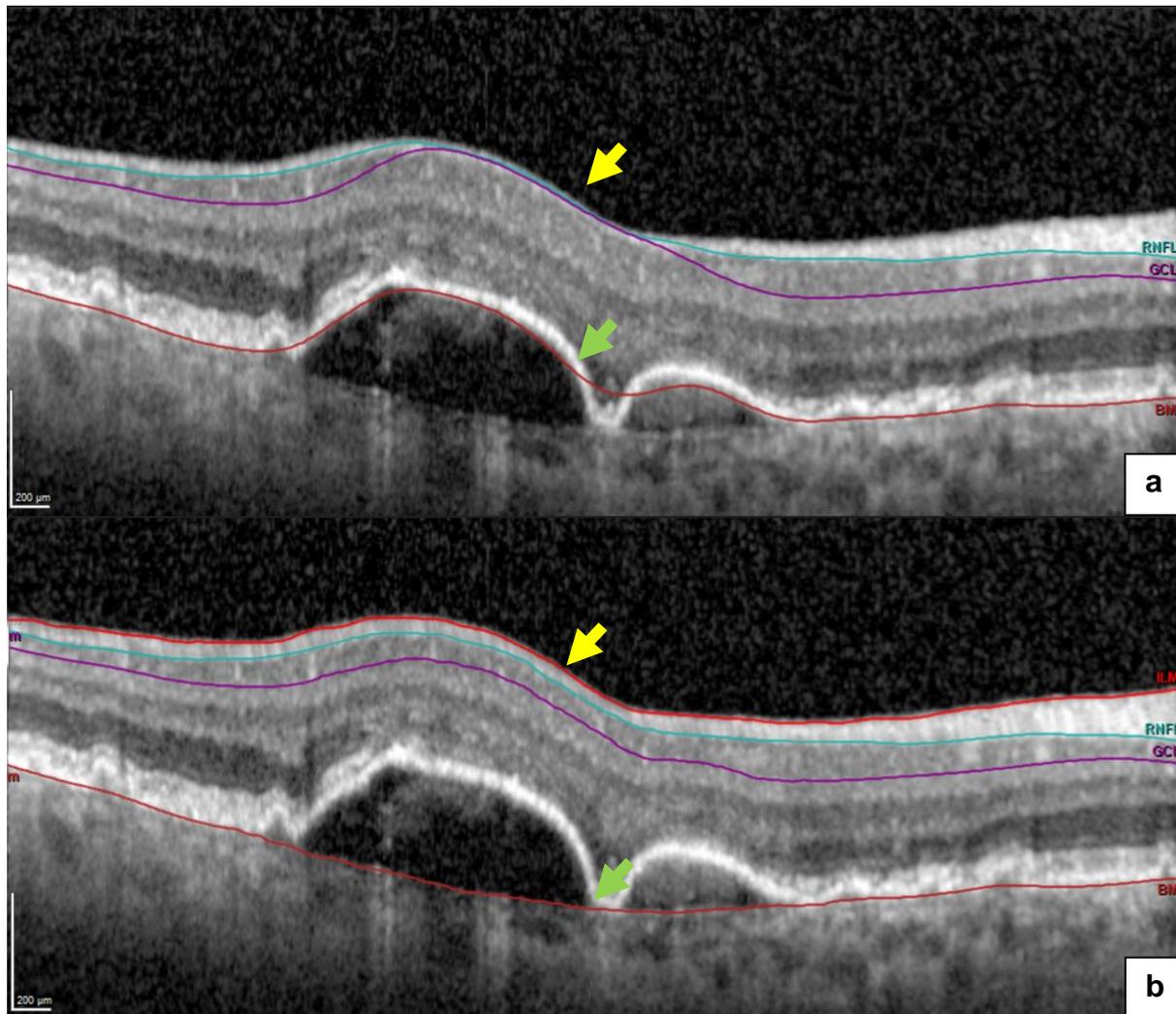


Abbildung 4: Ein makulärer OCT-B-Scan zeigt¹:

- a- Ein Fehler in der Auto-Segmentierung, der sich auf die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) und die retinale Ganglienzellenschicht (RGCL) (gelber Pfeil) sowie die Bruchmembran (BM) (grüner Pfeil) auswirkt, da sich unter dem Pigmentepithel (sub-RPE) Flüssigkeit befindet.
- b- Gleicher B-Scan wie in (a) nach manueller Korrektur.

Die Studienparameter wurden zu Beginn der Studie sowie bei den 1- und 2-Jahres-Untersuchungen bewertet. Die mittlere RNFL- und RGCL-Dicke des inneren ($r = 1,5$ mm) und äußeren Rings ($r = 3,0$ mm) wurde anhand des implementierten ETDRS-Grids (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) berechnet (Abbildung 5).

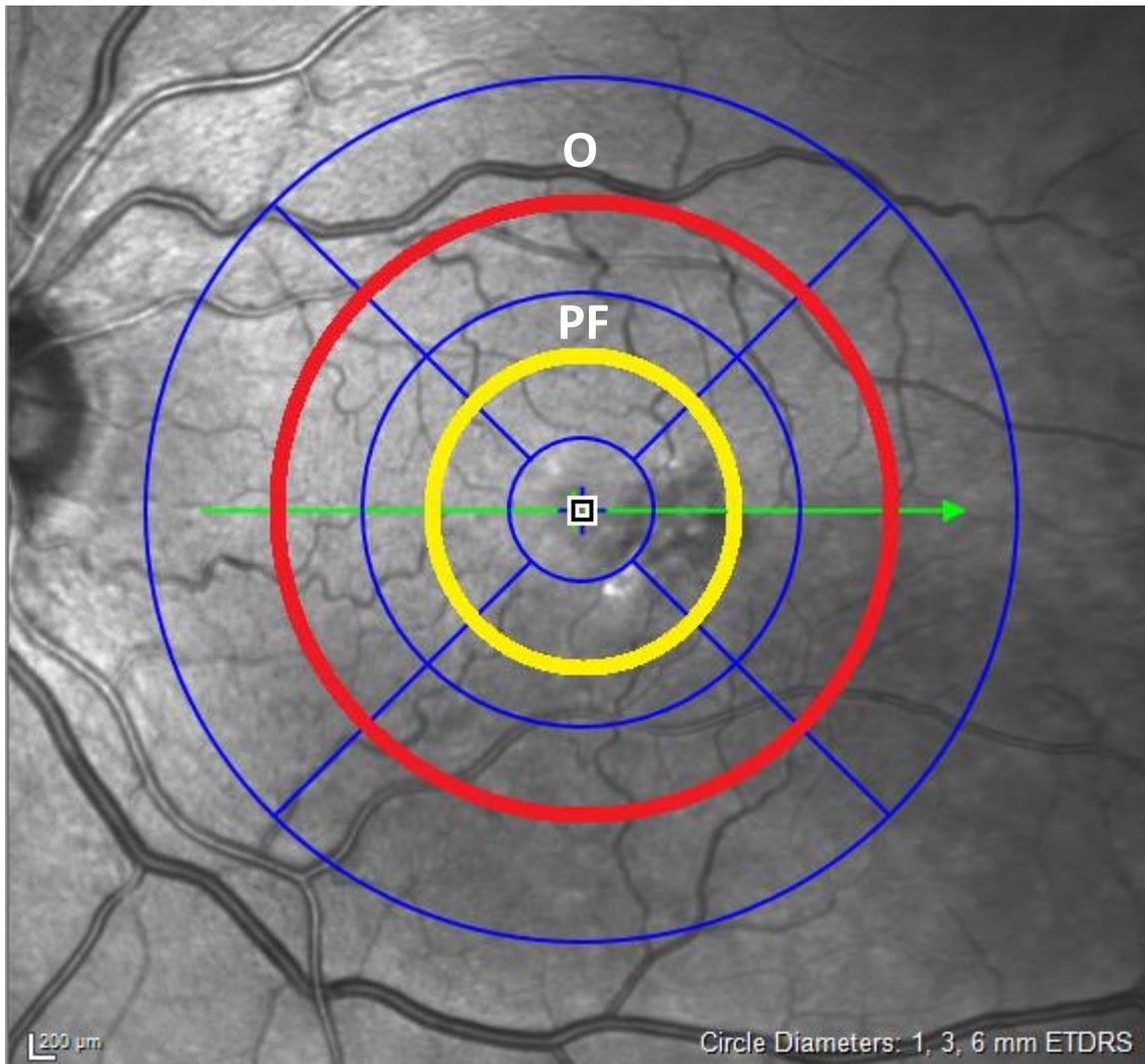


Abbildung 5: Grid der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)¹:

- a- Der mit dem gelben Kreis markierte Bereich ist der parafoveale (-PF) Bereich und der innere Ring des ETDRS-Grids, der sich zwischen Radius 0,5 mm und 1,5 mm befindet.
- b- Der mit dem roten Kreis markierte Bereich ist der perifoveale (-O) Bereich und der äußere Ring des ETDRS-Grids, der sich zwischen Radius 1,5 mm und 3 mm befindet.

2.4.2. Analysekonzept

- Um die Medikamente zu vergleichen, teilten wir die Patienten in drei Medikamentengruppen ein (Ranibizumab: 34 Augen, Bevacizumab: 38, Aflibercept: 25) und untersuchten deren Wirkung auf RGCL, RNFL, BCVA, CMT, MV und Vorhandensein einer RPE-Atrophie, IRF und SFR.
- Um die Entwicklung der RGCL- und RNFL-Dicke sowie BCVA generell unter Anti-VEGF-Therapie zu untersuchen, wurden die drei Medikamentengruppen für insgesamt 97 Augen von 83 Patienten kombiniert und die Entwicklung der RGCL- und RNFL-

Dicke parafoveal und perifoveal sowie die Entwicklung der BCVA über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht.

- Um den Einfluss von IRF und SRF auf die Entwicklung von RGCL und RNFL-Dicke zu untersuchen, wurde die Gesamtgruppe zu Beginn in zwei Gruppen mit IRF (N=51) und ohne IRF (N=46) und anschließend in zwei Gruppen mit SRF (N=80) und ohne SRF (N=17) unterteilt.
- Die Korrelation zwischen der Anzahl der IVOM und dem Vorhandensein einer RPE-Atrophie bei der 2-Jahres-Nachuntersuchung einerseits und der RGCL- und RNFL-Dicke andererseits wurde auch untersucht.

2.4.3. Die Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS-Version 25 durchgeführt. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts beschrieben, kategoriale Variablen als Prozentsätze. Die kategorischen Variablen wurden mit dem Chi-Square-Test verglichen. Für kontinuierliche Variablen wurden, wenn sie normalverteilt waren, der T-Test für gepaarte Stichproben sowie die ein- und zweiseitige ANOVA verwendet. Für nichtparametrische Variablen wurden der Wilcoxon-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für die Zeitreihenanalyse wurden wiederholte Messungen für normal verteilte Variablen und der Friedman-Test für nicht-parametrische Variablen verwendet. Die Pearson-Korrelation und der Spearman'sche rho Test wurden verwendet, um die Beziehung zwischen parametrischen bzw. nicht-parametrischen Variablen zu bestimmen. Ein P-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikantes Ergebnis angesehen. Bei Mehrfachvergleichen wurde der Bonferroni-bereinigte P-Wert verwendet. Da bei 14 von 83 Patienten (17 %) beide Augen einbezogen wurden, wurde für alle Parameter der Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICC)^{55,56} dem linken und dem rechten Auge desselben Patienten berechnet, um einen signifikanten Effekt aufgrund korrelierter Daten auszuschließen.

3. Ergebnisse

3.1. Medikamentenvergleich

Einige der Ergebnisse dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht worden¹. Zu Beginn der Studie gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Anzahl der IVOM nach 1 und 2 Jahren (Tabelle 1)¹, RGCL- und RNFL-Dicke am inneren und äußeren Ring (Tabelle 2 bzw. 3)¹, BCVA, CMT (Tabelle 4)¹, das Vorhandensein von IRF-, SRF- und RPE-Atrophie (Tabelle 5)¹ oder in Bezug auf den Augeninnendruck (Tabelle 6)¹. Allerdings war das MV in der Aflibercept-Gruppe gegenüber Baseline signifikant höher als in der Ranibizumab-Gruppe (Tabelle 4)¹. Der P-Wert des ICC für alle Hauptergebnisse zwischen dem linken und dem rechten Auge war > 0,05, was auf eine nicht signifikante Korrelation zwischen den beiden Augen der untersuchten Patienten hinweist.

Tabelle 1. Demografische und okuläre Eigenschaften¹				
	Ranibizumab N = 34	Aflibercept N = 25	Bevacizumab N = 38	P-Wert
Alter^a (Jahre) Mittelwert ± SD^d	79,4 ± 7,2	76,2 ± 7,5	79,5 ± 6,4	0,14 ^b
Geschlecht (%) männlich:weiblich	56:44	52:48	45:55	0,6 ^c
Linsenstatus % pseudophak:phak	58:32	68:32	60:40	0,7 ^c
Anzahl der IVOM^d nach 12 Monaten Mittelwert ± SD	7,4 ± 1,5	7,0 ± 1,4	8,1 ± 2,3	0,07 ^b
Anzahl der IVOM nach 24 Monaten Mittelwert ± SD	12,7 ± 3,6	12,3 ± 3,1	14,2 ± 4,6	0,13 ^b
^a Alter zum Zeitpunkt der ersten IVOM				
^b Analysis of Variance Test (ANOVA)				
^c Kruskal Wallis Test				
^d SD: Standardabweichung, IVOM: Intravitreale Medikamenteneingabe				

3.1.1. Entwicklung der retinalen Ganglienzellschicht-Dicke

Bei Studienbeginn war der Unterschied in der RGCL-Dicke zwischen den Medikamentengruppen im inneren Ring (parafoveal) (RGCL-PF) statistisch nicht signifikant (Tabelle 2). Die Dicke nahm in allen drei Gruppen bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen (Tabelle 2) im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab. Die statistischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen und im Längsschnitt innerhalb der drei Gruppen bei den 1- und 2-Jahres-Follow-ups waren nicht signifikant (Tabelle 2) (Abbildung 6)¹.

Die RGCL-Dicke im äußeren Ring (RGCL-O) zeigte im Laufe der Zeit ein ähnliches Muster der Progression. Zu Beginn der Behandlung war der Unterschied zwischen den Medikamentengruppen statistisch nicht signifikant (Tabelle 2). Die Dicke nahm in allen drei Gruppen bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab (Tabelle 2). Die statistischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen und im Längsschnitt innerhalb der drei Gruppen bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen waren nicht signifikant (Tabelle 2) (Abbildung 6)¹.

Tabelle 2. Vergleich der Dicke der retinalen Ganglienzellschicht zwischen Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept zu Studienbeginn, sowie bei der Nachuntersuchung nach 1 und 2 Jahren ¹						
	Aflibercept N = 25	Ranibizumab N = 34	Bevacizumab N = 38	P-Wert ^a		
RGCL-PF^c (µm) Mittelwert ± SE^c				A ^c -R ^c	A-B ^c	R-B
Baseline	45,6 ± 1,1	47,0 ± 1,0	45,9 ± 0,9	1	1	0,8
1-Jahres-Nachuntersuchung	43,7 ± 1,1	45,6 ± 1,0	44,1 ± 0,9	0,6	1	0,8
2-Jahres-Nachuntersuchung	42,9 ± 1,2	44,8 ± 1,0	43,8 ± 1,0	0,7	1	1
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	0,002^b [0,59, 3,20]	0,012 [0,24, 2,47]	0,007 [0,30, 2,42]			
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001 [1,35, 3,96]	<0,001 [1,01, 3,25]	0,001 [0,60, 2,72]			
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,169	0,073	1,0			
RGCL-O^c (µm) Mittelwert ± SE						
Baseline	32,7 ± 0,7	33,8 ± 0,6	33,3 ± 0,6	0,9	1	1
1-Jahres-Nachuntersuchung	32,0 ± 0,7	32,8 ± 0,6	32,7 ± 0,6	1	1	1
2-Jahres-Nachuntersuchung	32,0 ± 0,8	32,6 ± 0,6	32,4 ± 0,6	1	1	1

P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	0,018 [0,09, 1,34]	<0,001 [0,40, 1,47]	0,005 [0,17, 1,18]			
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,034 [0,04, 1,51]	<0,001 [0,53, 1,79]	0,001 [0,34, 1,53]			
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1	0,6	0,3			

^aAllgemeines lineares Modell mit geschätzten marginalen Mittelwerten einschließlich der indizierenden Variablen, Medikamente: Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab und drei Zeitpunkte: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche

^b**Fett-markierte** P-Werte zeigten statistische Signifikanz an (P < 0,05). 95% Das Konfidenzintervall für die Differenz ist ebenfalls angegeben

^cAbkürzungen: RGCL: retinale Ganglienzellschicht, -O: äußerer Ring des ETDRS-Grids (perifoveal), -PF: innerer Ring des ETDRS-Grids (parafoveal), A: Aflibercept, B: Bevacizumab, R: Ranibizumab, SE: Standardfehler, CI: Konfidenzintervall

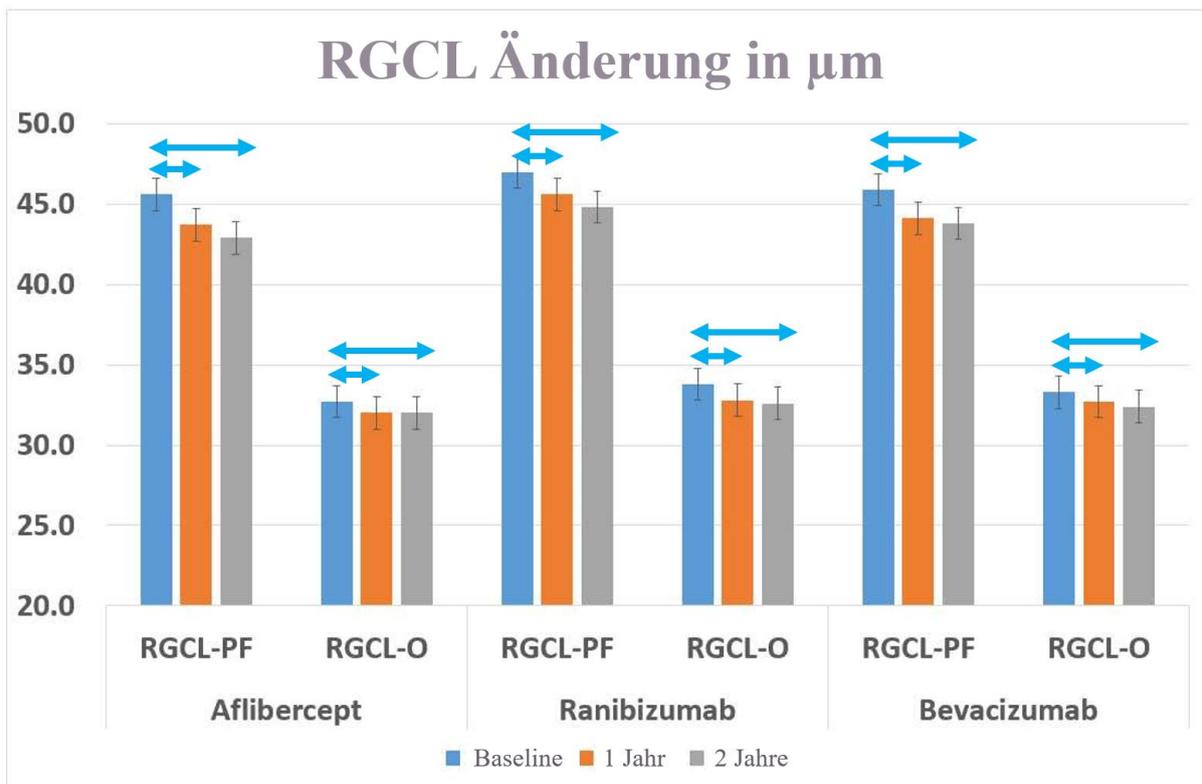


Abbildung 6:

Entwicklung der Dicke der retinalen Ganglienzellschicht (RGCL) parafoveal (PF) und im äußeren Ring des ETDRS-Grids (O). Statistisch signifikante Veränderungen (P < 0,05) sind mit einem Doppelpfeil gekennzeichnet¹.

3.1.2. Entwicklung der RNFL-Dicke

Bei Studienbeginn war der Unterschied in der RNFL-Dicke im inneren Ring (parafoveal) (RNFL-PF) zwischen den Medikamentengruppen statistisch nicht signifikant (Tabelle 3)¹.

Obwohl die Dicke in allen drei Gruppen bei der 1- und 2-Jahres-Nachbeobachtung im Vergleich zum Ausgangswert abnahm, war die Abnahme nur in den Ranibizumab- und Aflibercept-Gruppen bei der 1-Jahres-Nachuntersuchung signifikant (Tabelle 3). Die statistischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen und im Längsschnitt innerhalb der drei Gruppen bei der 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen waren nicht signifikant (Tabelle 3) (Abbildung 7)¹.

Zu Studienbeginn war der Unterschied in der RNFL-Dicke im äußeren Ring (RNFL-O) zwischen den Medikamentengruppen statistisch nicht signifikant (Tabelle 3). Es gab keine statistischen Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen oder innerhalb der Gruppen bei Studienbeginn sowie bei der 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachbeobachtung (Tabelle 3) (Abbildung 7)¹.

Die RNFL-Dicke nasal im äußeren Ring (RNFL-nasal) blieb bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen in allen drei Medikamentengruppen relativ stabil (Tabelle 3). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medikamentengruppen zu Beginn der Studie sowie bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen (Tabelle 3)¹.

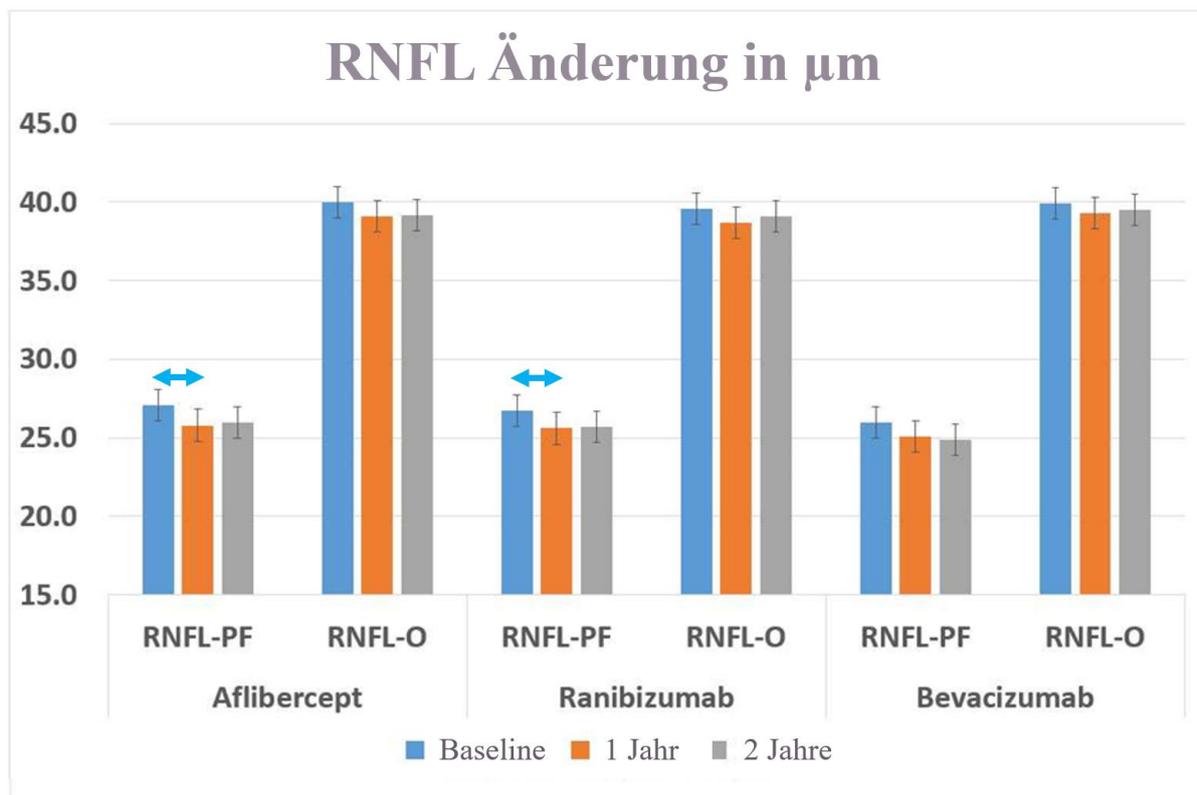


Abbildung 7:

Entwicklung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) parafoveal (PF) und im äußeren Ring des ETDRS-Grids (O). Statistisch signifikante Veränderungen ($P < 0,05$) sind mit einem Doppelpfeil gekennzeichnet¹.

Tabelle 3. Vergleich der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht zwischen Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept zu Studienbeginn, sowie bei der Nachuntersuchung nach 1 und 2 Jahren¹

	Aflibercept N = 25	Ranibizumab N = 34	Bevacizumab N = 38	P-Wert ^a		
RNFL-PF^c (µm) Mittelwert ± SE^c				A ^c -R ^c	A-B ^c	R-B
Baseline	27,1 ± 0,8	26,7 ± 0,7	26,0 ± 0,7	1	1	1
1-Jahres- Nachuntersuchung	25,8 ± 0,7	25,6 ± 0,6	25,1 ± 0,6	1	1	1
2-Jahres- Nachuntersuchung	26,0 ± 0,8	25,7 ± 0,7	24,9 ± 0,6	1	0,9	1
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1- Jahres-Nachuntersuchung	0,048^b [0,008, 2,59]	0,038 [0,04, 2,26]	0,12			
Vergleich, Baseline – 2- Jahres-Nachuntersuchung	0,18	0,11	0,055			
Vergleich, 1-Jahres- – 2- Jahres-Nachuntersuchung	1	1	1			
RNFL-O^c (µm) Mittelwert ± SE						
Baseline	40,0 ± 1,3	39,6 ± 1,1	39,9 ± 1,1	1	1	1
1-Jahres- Nachuntersuchung	39,1 ± 1,3	38,7 ± 1,1	39,3 ± 1,0	1	1	1
2-Jahres- Nachuntersuchung	39,2 ± 1,3	39,1 ± 1,1	39,5 ± 1,1	1	1	1
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1- Jahres-Nachuntersuchung	0,18	0,09	0,5			
Vergleich, Baseline – 2- Jahres-Nachuntersuchung	0,4	0,9	1			
Vergleich, 1-Jahres- – 2- Jahres-Nachuntersuchung	1	0,6	1			
RNFL-Nasal (µm) Mittelwert ± SE						
Baseline	55,4 ± 2,2	54,7 ± 1,9	55,7 ± 1,8	1	1	1
1-Jahres- Nachuntersuchung	54,4 ± 2,1	54,1 ± 1,8	55,5 ± 1,7	1	1	1
2-Jahres- Nachuntersuchung	54,5 ± 2,2	54,2 ± 1,9	55,3 ± 1,8	1	1	1
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1- Jahres-Nachuntersuchung	0,4	0,9	1			

Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,7	1	1			
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1	1	1			

^aAllgemeines lineares Modell mit geschätzten marginalen Mittelwerten einschließlich der indizierenden Variablen, Medikamente: Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab und drei Zeitpunkte: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche

^b**Fett-markierte** P-Werte zeigten statistische Signifikanz an ($P < 0,05$). 95% Das Konfidenzintervall für die Differenz ist ebenfalls angegeben

^cAbkürzungen: RNFL: retinale Nervenfaserschicht, -O: äußerer Ring des ETDRS-Grids (perifoveal), -PF: innerer Ring des ETDRS-Grids (parafoveal), A: Aflibercept, B: Bevacizumab, R: Ranibizumab, SE: Standardfehler, CI: Konfidenzintervall

3.1.3. Zentrale Makuladicke (CMT)

Zu Beginn der Studie war der Unterschied zwischen den Medikamentengruppen nicht signifikant (Tabelle 4). Die Dicke nahm in allen drei Gruppen bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab. Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei der 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen waren statistisch nicht signifikant. Der Vergleich zwischen den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen zeigte eine signifikante Abnahme der Dicke nur in der Ranibizumab-Gruppe ($P = 0,025$)¹.

3.1.4. Makulavolumen (MV)

Zu Studienbeginn hatte die Aflibercept-Gruppe im Vergleich zur Ranibizumab-Gruppe eine statistisch signifikant höhere MV ($P = 0,013$) (Tabelle 4). Der Unterschied zwischen der Bevacizumab-Gruppe und den beiden anderen Gruppen war ansonsten nicht signifikant. Die Dicke nahm in allen drei Gruppen bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab. Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen und im Längsschnitt innerhalb der drei Gruppen bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen waren statistisch nicht signifikant¹.

3.1.5. Bestkorrigierter Fernvisus (BCVA)

Aufgrund fehlender Daten wurden folgende Anzahlen an Augen in das allgemeine lineare Modell aufgenommen: Aflibercept $N=23$, Ranibizumab $N=27$, Bevacizumab $N=36$. Der Unterschied zwischen den Gruppen war weder zu Studienbeginn noch bei der 1- oder 2-Jahres-Nachuntersuchung statistisch signifikant (Tabelle 4). Obwohl die BCVA-logMAR bei der Nachuntersuchung nach 1 Jahr einen Trend zur Verbesserung in allen drei Gruppen zeigte, war die Verbesserung nur in der Aflibercept-Gruppe statistisch signifikant ($P = 0,001$)¹. Im

Vergleich zum Ausgangswert gab es weder bei der Nachuntersuchung nach 2 Jahren noch zwischen der 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung in allen drei Gruppen einen statistisch signifikanten Unterschied¹.

Tabelle 4. Vergleich der funktionellen und anatomischen Ergebnisse von Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept zu Studienbeginn, sowie bei der Nachuntersuchung nach 1 und 2 Jahren¹

	Aflibercept N = 25	Ranibizumab N = 34	Beveracizumab N = 38	P-Wert ^a		
				A ^c -R ^c	A-B ^c	R-B
Makulavolumen Mittelwert ± SE^c						
Baseline	9,36 ± 0,29	8,23 ± 0,25	8,87 ± 0,23	0,013 [0,1,2,0]	0,595	0,205
1-Jahres- Nachuntersuchung	8,13 ± 0,28	7,67 ± 0,24	8,26 ± 0,22	0,6	1	0,2
2-Jahres- Nachuntersuchung	8,00 ± 0,30	7,45 ± 0,25	8,21 ± 0,24	0,5	1	0,1
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1- Jahres-Nachuntersuchung	<0,001^b [0,70, 1,75]	0,009 [0,11, 1,03]	0,002 [0,18, 1,03]			
Vergleich, Baseline – 1- Jahres-Nachuntersuchung	<0,001 [0,74, 1,96]	0,002 [0,24, 1,29]	0,005 [0,16, 1,16]			
Vergleich, 1-Jahres- – 2- Jahres-Nachuntersuchung	1	0,5	1			
CMT^c (µm) Mittelwert ± SE						
Baseline	448 ± 24	402 ± 20	400 ± 19	0,4	0,3	1
1-Jahres- Nachuntersuchung	319 ± 20	316 ± 17	324 ± 17	1	1	1
2-Jahres- Nachuntersuchung	314 ± 18	291 ± 16	319 ± 15	1	1	0,6
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1- Jahres-Nachuntersuchung	<0,001 [73, 182]	<0,001 [39, 132]	<0,001 [31, 120]			
Vergleich, Baseline – 2- Jahres-Nachuntersuchung	<0,001 [78, 187]	<0,001 [64, 158]	<0,001 [37, 126]			
Vergleich, 1-Jahres- – 2- Jahres-Nachuntersuchung	1	0,025 [2, 47]	1			
BCVA^c log-Mar Mittelwert ± SE						
Baseline	0,55 ± 0,05	0,47 ± 0,05	0,42 ± 0,04	0,814	0,225	1,000

1-Jahres-Nachuntersuchung	0,36 ± 0,05	0,38 ± 0,05	0,37 ± 0,04	1,000	1,000	1,000
2-Jahres-Nachuntersuchung	0,43 ± 0,05	0,36 ± 0,05	0,41 ± 0,04	1,000	1,000	1,000
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	0,001 [0,06, 0,31]	0,1	0,6			
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,06	0,1	1			
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,3	1	0,4			
^a Allgemeines lineares Modell mit geschätzten marginalen Mittelwerten einschließlich der indizierenden Variablen, Medikamente: Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab und drei Zeitpunkte: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche ^b Fett-markierte P-Werte zeigten statistische Signifikanz an (P < 0,05). 95% Das Konfidenzintervall für die Differenz ist ebenfalls angegeben ^c Abkürzungen: CMT: zentrale Makuladicke, BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe, A: Aflibercept, B: Bevacizumab, R: Ranibizumab, SE: Standard error						

3.1.6. Intraretinale und subretinale Flüssigkeit

Zu Beginn der Studie sowie bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen gab es keinen statistischen Unterschied zwischen den Medikamentengruppen in Bezug auf das Vorhandensein von IRF und SRF (Tabelle 5). Das Vorhandensein von IRF und SRF nahm in allen Medikamentengruppen bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab¹.

3.1.7. Atrophie des retinalen Pigmentepithels

Zu Beginn der Studie sowie bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen gab es keinen statistischen Unterschied zwischen den Medikamentengruppen in Bezug auf das Vorliegen einer RPE-Atrophie (Tabelle 5). Das Vorhandensein einer RPE-Atrophie nahm in allen Medikamentengruppen bei den 2-Jahres-Nachuntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant zu¹.

3.1.8. Anzahl der IVOM

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Anzahl der IVOM zwischen den Medikamentengruppen bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen (Tabelle 1)¹.

Tabelle 5. Vergleich des prozentualen Anteils der subretinalen und intraretinalen Flüssigkeit sowie der Atrophie des retinalen Pigmentepithels zwischen Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept zu Studienbeginn, sowie bei der Nachuntersuchung nach 1 und 2 Jahren¹

	Aflibercept N = 25	Ranibizumab N = 34	Bevacizumab N = 38	P-Wert ^a
IRF^d (%)				
Baseline	60%	50%	50%	0,6
1-Jahres-Nachuntersuchung	16%	24%	21%	0,7
2-Jahres-Nachuntersuchung	8%	9%	16%	0,5
P-Wert ^b				
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	0,001^c	0,013	0,002	
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001	<0,001	<0,001	
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1	0,3	1	
SRF^d (%)				
Baseline	80%	76%	89%	0,3
1-Jahres-Nachuntersuchung	28%	35%	29%	0,7
2-Jahres-Nachuntersuchung	20%	29%	24%	0,6
P-Wert ^b				
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001	<0,001	<0,001	
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001	<0,001	<0,001	
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1	1	1	
RPE Atrophie^d (%)				
Baseline	8%	9%	13%	0,7
1-Jahres-Nachuntersuchung	28%	24%	24%	0,9
2-Jahres-Nachuntersuchung	48%	35%	29%	0,3
P-Wert ^b				
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	0,1	0,1	0,2	
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001	0,001	0,028	

Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,1	0,3	1	
^a Kruskal Wallis test ^b Paarweise Vergleiche zwischen Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung (zweiseitige Tests) mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche ^c Fett-markierte P-Werte zeigten statistische Signifikanz an (P < 0,05) ^d Abkürzungen: IRF: intraretinale Flüssigkeit, SRF: subretinale Flüssigkeit, RPE: retinales Pigmentepithel				

3.1.9. Intraokularer Druck (IOD)

Der Augenninnendruck blieb bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen in allen drei Medikamentengruppen relativ stabil (Tabelle 6). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medikamentengruppen bei Studienbeginn sowie bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen (Tabelle 6)¹.

Tabelle 6. Vergleich des Augenninnendrucks zwischen Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept zu Studienbeginn, sowie bei der Nachuntersuchung nach 1 und 2 Jahren¹

	Aflibercept N = 23	Ranibizumab N = 27	Bevacizumab N = 36	P-Wert ^a		
				A ^b -R ^b	A-B ^b	R-B
Augenninnendruck (IOD) Mittelwert ± SE^b						
Baseline	13,6 ± 0,54	14,1 ± 0,49	14,2 ± 0,43	1	1	1
1-Jahres-Nachuntersuchung	12,7 ± 0,65	14,1 ± 0,60	14,0 ± 0,52	0,3	0,3	1
2-Jahres-Nachuntersuchung	12,7 ± 0,73	13,7 ± 0,60	13,8 ± 0,52	0,7	0,5	1
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	0,2	1	1			
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,4	1	1			
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1	1	1			

^aAllgemeines lineares Modell mit geschätzten marginalen Mittelwerten einschließlich der indizierenden Variablen, Medikamente: Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab und drei Zeitpunkte: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche

^bAbkürzungen: IOD: Intraokularer Druck, SE: Standardfehler, A: Aflibercept, R: Ranibizumab, B: Bevacizumab

3.2. Gesamtgruppenergebnisse

Die demografischen und okulären Eigenschaften der Gesamtgruppe und der Gruppen mit und ohne IRF und SRF sind in Tabelle 7. Zusammengefasst.

3.2.1. Entwicklung der retinalen Ganglienzellschicht-Dicke

In der Gesamtgruppe nahm die RGCL-PF im Vergleich zum Ausgangswert bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen und dazwischen signifikant ab [Ausgangswert - 1 Jahr = 1,5 μm (3,2 %), Ausgangswert - 2 Jahre = 2,1 μm (4,5 %), 1 - 2 Jahre = 0,58 μm (1,3 %)] (Tabelle 8) (Abbildung 8).

Die RGCL-O verringerte sich im Vergleich zum Baseline-Wert bei den Nachuntersuchungen nach 1 und 2 Jahren signifikant (Tabelle 8). Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen [Ausgangswert - 1 Jahr = 0,78 μm (2,3 %), Ausgangswert - 2 Jahre = 0,98 μm (2,9 %), 1 - 2 Jahre = 0,2 μm (0,6 %)] (Tabelle 8) (Abbildung 8).

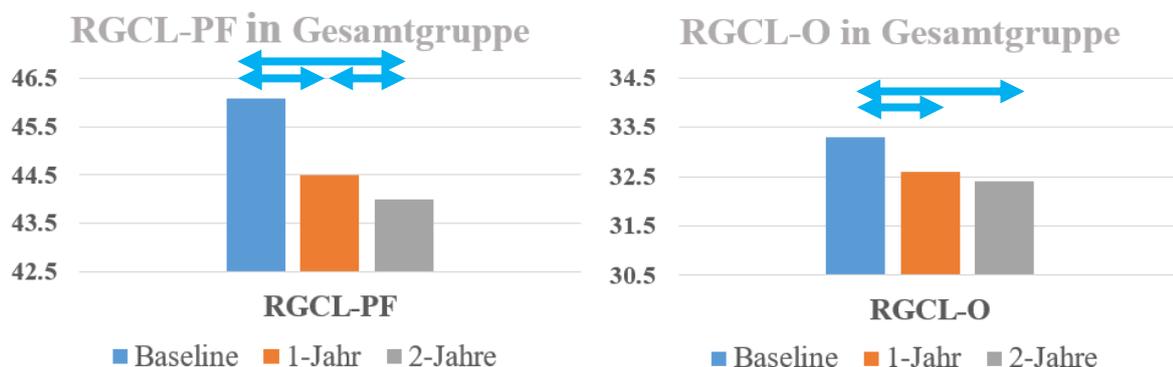


Abbildung 8:

Entwicklung der Dicke der retinalen Ganglienzellschicht (RGCL) parafoveal (PF) und im äußeren Ring des ETDRS-Grids (O) in der Gesamtgruppe. Statistisch signifikante Veränderungen ($P < 0,05$) sind mit Doppelpfeilen gekennzeichnet.

Tabelle 7. Demografische und okuläre Eigenschaften der Gesamtgruppe und der Gruppen mit und ohne IRF und SRF

	Gesamtgruppe N = 97	IRF ^b N = 51	Ohne-IRF ^b N = 46	P-Wert ^c	SRF ^b N = 80	Ohne-SRF ^b N = 17	P-Wert ^d
Alter^a (Jahre) Mittelwert \pm SD^b	78,6 \pm 7,0	79,2 \pm 6,4	77,8 \pm 7,7	0,326 ^e	78,3 \pm 7,2	79,7 \pm 6,2	0,489 ^e

Geschlecht % männlich:weiblich	56:44	49:51	52:48		52:48	41:59	0,399 ^f
Linsenstatus % pseudophak:Phak	58:42	75:25	48:52		58:42	82:18	0,057 ^f
Anzahl der IVOM nach 12 Monaten Mittelwert ± SD	7,4 ± 1,5	7,0 ± 1,8	8,2 ± 1,8	0,002^{e,g}	7,8 ± 1,9	6,6 ± 1,4	0,021^e
Anzahl der IVOM nach 24 Monaten Mittelwert ± SD	12,7 ± 3,6	12,2 ± 3,4	14,3 ± 4,3	0,013^e	13,4 ± 4,1	12,1 ± 3,6	0,210 ^e
^a Alter zum Zeitpunkt der ersten IVOM							
^b SD: Standardabweichung, IRF: Gruppe mit intraretinaler Flüssigkeit zu Beginn der Studie, Ohne-IRF: Gruppe ohne intraretinale Flüssigkeit zu Beginn der Studie, SRF: Gruppe mit subretinaler Flüssigkeit zu Beginn der Studie, Ohne-SRF: Gruppe ohne subretinale Flüssigkeit zu Beginn der Studie							
^c P- Wert für den Vergleich zwischen IRF- und ohne-IRF-Gruppen							
^d P-Wert für den Vergleich zwischen SRF- und ohne-SRF-Gruppen							
^e T-Test für Gleichheit der Mittelwerte							
^f Mann-Whitney Test							
^g Fett-markierte P-Werte zeigten statistische Signifikanz an (P < 0,05)							

3.2.2. Entwicklung der retinalen Nervenfaserschicht-Dicke

Die RNFL-PF nahm im Vergleich zum Ausgangswert bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen signifikant ab. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen [Ausgangswert - 1 Jahr = 1,08 µm (4%), Ausgangswert - 2 Jahre = 1,05 µm (3,9%), 1 - 2 Jahre = -0,03 µm (-0,1%)] (Tabelle 8) (Abbildung 9).

In der Gesamtgruppe zeigte die RNFL-O keine signifikante Veränderung zwischen allen drei Zeitpunkten (Tabelle 8) (Abbildung 9).

Die RNFL-Dicke nasal im äußeren Ring (RNFL-nasal) blieb bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen in der Gesamtgruppe relativ stabil.

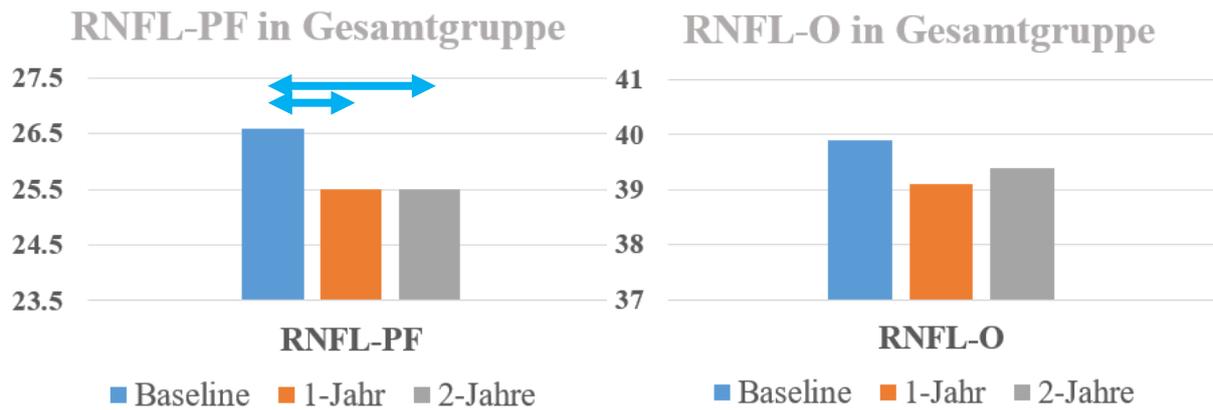


Abbildung 9:

Entwicklung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) parafoveal (PF) und im äußeren Ring des ETDRS-Grids (O) in der Gesamtgruppe. Statistisch signifikante Veränderungen ($P < 0,05$) sind mit Doppelpfeilen gekennzeichnet.

Tabelle 8. Funktionelle und anatomische Ergebnisse der Gesamtgruppe zu Studienbeginn sowie bei den Nachuntersuchungen nach 1 und 2 Jahren

	Gesamtgruppe N = 97			P-Wert ^a		
	Baseline	1-Jahres-Nachuntersuchung	2-Jahres-Nachuntersuchung	Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung
RGCL-PF^c (µm) Mittelwert ± SE ^c	46,1 ± 0,6	44,5 ± 0,6	44,0 ± 0,6	<0,001^b	<0,001	0,012
RGCL-O^c (µm) Mean ± SE	33,3 ± 0,4	32,6 ± 0,4	32,4 ± 0,4	<0,001	<0,001	0,180
RNFL-PF^c (µm) Mittelwert ± SE	26,6 ± 0,4	25,5 ± 0,4	25,5 ± 0,4	<0,001	0,001	1,000
RNFL-O^c (µm) Mittelwert ± SE	39,9 ± 0,7	39,1 ± 0,7	39,4 ± 0,7	0,249	0,299	0,193
RNFL-Nasal^c (µm) Mittelwert ± SE	55,3 ± 1,1	54,8 ± 1,1	54,7 ± 1,1	0,249	0,299	0,193
BCVA^c logMAR Mittelwert ± SE	0,47 ± 0,03	0,37 ± 0,03	0,40 ± 0,03	0,001	0,053	0,449

^aAllgemeines lineares Modell mit geschätzten marginalen Mittelwerten einschließlich der indizierenden Variablen, der Gesamtgruppe und der drei Zeitpunkte: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachbeobachtung mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche

^b**Fett-markierte** P-Werte zeigten statistische Signifikanz an ($P < 0,05$)

^cAbkürzungen: RGCL: Retinale Ganglienzellschicht, RNFL: Netzhaut-Nervenfaserschicht, -O: Äußerer Ring des ETDRS-Grids (perifoveal), -PF: Innerer Ring des ETDRS-Grids (parafoveal), BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe, SE: Standardfehler

3.2.3. Bestkorrigierter Fernvisus (BCVA)

In der Gesamtgruppe war der Visus bei der Nachuntersuchung nach 1 Jahr signifikant besser als bei der Nachuntersuchung nach 2 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 8). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen.

3.2.4. Intraretinale und subretinale Flüssigkeit

Das Vorhandensein von IRF und SRF nahm in der Gesamtgruppe bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert deutlich ab (Tabelle 9).

Tabelle 9. Vergleich des prozentualen Anteils der subretinalen und intraretinalen Flüssigkeit sowie der Atrophie des retinalen Pigmentepithels zu Studienbeginn, sowie bei der Nachuntersuchung nach 1 und 2 Jahren

	Gesamtgruppe N = 97			P-Wert ^a		
	Baseline	1-Jahres-Nachuntersuchung	2-Jahres-Nachuntersuchung	Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung
IRF^c (%)	53%	21%	11%	<0,001^b	<0,001	0,29
SRF^c (%)	82%	31%	25%	<0,001	<0,001	1
RPE Atrophie^c (%)	10%	25%	36%	0,003	<0,001	0,029

^aPaarweise Vergleiche zwischen Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung (zweiseitige Tests) mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche

^b**Fett-markierte** P-Werte zeigten statistische Signifikanz an (P < 0,05)

^cAbkürzungen: IRF: intraretinale Flüssigkeit, SRF: subretinale Flüssigkeit, RPE: retinales Pigmentepithel

3.3. Einfluss von Intraretinaler und subretinaler Flüssigkeit

3.3.1. Entwicklung der retinalen Ganglienzellschicht-Dicke

In der Gruppe mit IRF (Abbildung 10) nahm die RGCL-PF-Dicke bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen im Vergleich zum Studienbeginn sowie dazwischen signifikant ab [Ausgangswert - 1 Jahr = 2,3 µm (4,8 %), Ausgangswert - 2 Jahre = 3,0 µm (6,4 %), 1 - 2 Jahre = 0,74 µm (1,6 %)] (Tabelle 10). Die Abnahme der RGCL-PF-Dicke in der Gruppe ohne IRF war im Vergleich zum Studienbeginn erst nach 2 Jahren signifikant [Ausgangswert- 2 Jahre = 1,1 µm (2,4 %)] (Tabelle 10). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch zu allen Zeitpunkten nicht signifikant (Tabelle 10). In beiden Gruppen, mit und ohne SRF, nahm

die RGCL-PF-Dicke bei den 1- und 2-Jahres-Follow-up-Untersuchungen signifikant ab, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu irgendeinem Zeitpunkt bestand (Tabelle 10).

In beiden Gruppen, mit und ohne IRF, nahm die RGCL-O-Dicke bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen im Vergleich zum Studienbeginn signifikant ab. Der Unterschied zwischen den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen war jedoch nicht signifikant. Zwischen den beiden Gruppen gab es zu allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede. Dasselbe galt für die beiden Gruppen mit und ohne SRF (Tabelle 10).

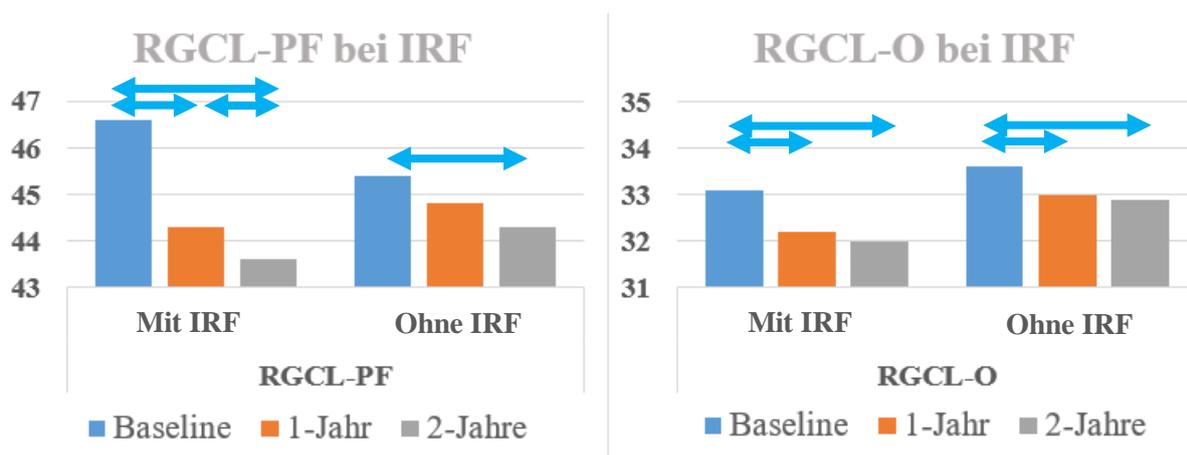


Abbildung 10:

Entwicklung der Dicke der retinalen Ganglienzellschicht (RGCL) parafoveal (PF) und im äußeren Ring des ETDRS-Grids (O) in den Gruppen mit und ohne intraretinale Flüssigkeit (IRF). Statistisch signifikante Veränderungen ($P < 0,05$) sind mit Doppelpfeilen gekennzeichnet.

	Intraretinale Flüssigkeit		P-Wert ^a	Subretinale Flüssigkeit		P-Wert ^a
	Ja N = 51	Nein N = 46		Ja N = 80	Nein N = 17	
RGCL-PF^b (µm) Mittelwert ± SE^b						
Baseline	46,6 ± 0,8	45,4 ± 0,9	0,317	46,1 ± 0,7	45,5 ± 1,4	0,695
1-Jahres-Nachuntersuchung	44,3 ± 0,8	44,8 ± 0,9	0,746	44,8 ± 0,7	43,2 ± 1,4	0,297

2-Jahres-Nachuntersuchung	43,6 ± 0,9	44,3 ± 0,9	0,582	44,3 ± 0,7	42,3 ± 1,5	0,238
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001^c	0,243		<0,001	0,001	
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001	0,013		<0,001	<0,001	
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,026	0,454		0,056	0,215	
RGCL-O^b (µm) Mittelwert ± SE						
Baseline	33,1 ± 0,5	33,6 ± 0,5	0,544	33,4 ± 0,4	33,2 ± 0,9	0,813
1-Jahres-Nachuntersuchung	32,2 ± 0,5	33,0 ± 0,6	0,367	32,8 ± 0,4	32,9 ± 0,9	0,420
2-Jahres-Nachuntersuchung	32,0 ± 0,6	32,9 ± 0,6	0,253	32,6 ± 0,4	31,6 ± 1,0	0,334
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001	0,002		<0,001	<0,001	
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001	0,004		<0,001	<0,001	
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,104	1,000		0,491	0,417	
^a Allgemeines lineares Modell mit geschätzten marginalen Mittelwerten einschließlich der indizierenden Variablen, IRF oder SRF und drei Zeitpunkten: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche ^b Abkürzungen: RGCL: Retinale Ganglienzellschicht, -O: Äußerer Ring des ETDRS-Grids (perifoveal), -PF: Innerer Ring des ETDRS-Grids (parafoveal), SE: Standardfehler ^c Fett-markierte P-Werte zeigten statistische Signifikanz an (P < 0,05)						

3.3.2. Entwicklung der retinalen Nervenfaserschicht-Dicke

In der Gruppe mit IRF (Abbildung 11) nahm die RNFL bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen bestand [Ausgangswert - 1 Jahr = 1,49 µm (5,2%), Ausgangswert - 2 Jahre = 1,62 µm (5,7%), Jahr 1 - 2 = 0,13 µm (0,5%)]. Die RNFL-PF zeigte in der Gruppe ohne IRF keine signifikante Änderung über den gesamten Studienzeitraum [Ausgangswert - 1 Jahr = 0,63 µm (2,5%), Ausgangswert - 2 Jahre = 0,42 µm (1,7%), Jahr 1 - 2 = -0,21 µm (-0,8%)] (Tabelle 11).

In der Gruppe mit IRF nahm die RNFL-O bei der 1-Jahres-Nachuntersuchung im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab (Tabelle 11). Es gab jedoch keine signifikante Abnahme der

RNFL-O zwischen Ausgangswert und 2-Jahres-Nachuntersuchung oder zwischen 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen (Tabelle 11). In der Gruppe ohne IRF zu Studienbeginn zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen über den Studienzeitraum (Tabelle 11). Interessanterweise blieb die RNFL-Dicke nasal im äußeren Ring (RNFL-nasal) bei den 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchungen in den Gruppen mit und ohne IRF und SRF relativ stabil (Tabelle 11).

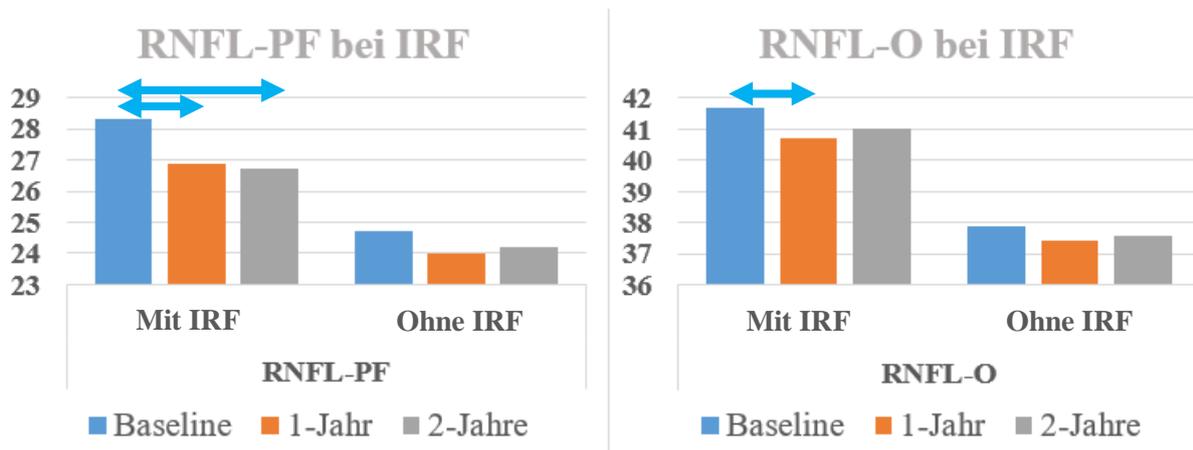


Abbildung 11:

Entwicklung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) parafoveal (PF) und im äußeren Ring des ETDRS-Grids (O) in den Gruppen mit und ohne intraretinale Flüssigkeit (IRF). Statistisch signifikante Veränderungen ($P < 0,05$) sind mit Doppelpfeilen gekennzeichnet.

Tabelle 11. Vergleich der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht zwischen Augen mit und ohne intraretinale und subretinale Flüssigkeit zu verschiedenen Zeitpunkten: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung

	Intraretinale Flüssigkeit		P-Wert ^a	Subretinale Flüssigkeit		P-Wert ^a
	Ja N = 51	Nein N = 46		Ja N = 80	Nein N = 17	
RNFL-PF^b (µm) Mean ± SE						
Baseline	28,3 ± 0,6	24,7 ± 0,6	<0,001	26,6 ± 0,5	27,0 ± 1,1	0,928
1-Jahres-Nachuntersuchung	26,9 ± 0,5	24,0 ± 0,5	<0,001	25,6 ± 0,4	25,0 ± 1,0	0,541
2-Jahres-Nachuntersuchung	26,7 ± 0,6	24,2 ± 0,6	0,003	25,6 ± 0,5	25,3 ± 1,0	0,809
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001	0,3		0,005	0,026	
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	<0,001	0,8		0,006	0,13	
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1	1		1	1	

RNFL-O^b (µm) Mean ± SE						
Baseline	41,7 ± 0,9	37,9 ± 1,0	0,006	40,2 ± 0,8	38,3 ± 1,7	0,28
1-Jahres-Nachuntersuchung	40,7 ± 0,9	37,4 ± 0,9	0,012	39,4 ± 0,7	37,7 ± 1,6	0,31
2-Jahres-Nachuntersuchung	41,0 ± 0,9	37,6 ± 1,0	0,012	39,7 ± 0,8	37,9 ± 1,6	0,33
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	0,013	0,4		0,013	0,9	
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,2	1		0,2	1	
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,8	1		0,8	1	
RNFL-Nasal^b (µm) Mean ± SE						
Baseline	57,7 ± 1,5	52,7 ± 1,6	0,027	55,9 ± 1,2	52,5 ± 2,7	0,2
1-Jahres-Nachuntersuchung	56,7 ± 1,5	52,7 ± 1,6	0,07	55,3 ± 1,2	52,3 ± 2,6	0,3
2-Jahres-Nachuntersuchung	57,0 ± 1,6	52,1 ± 1,6	0,035	55,2 ± 1,3	52,4 ± 2,7	0,3
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	0,08	1		0,2	1	
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,6	1		0,3	1	
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1	0,5		1	1	
^a Allgemeines lineares Modell mit geschätzten marginalen Mittelwerten einschließlich der indizierenden Variablen, IRF oder SRF und drei Zeitpunkten: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche ^b Abkürzungen: RNFL: Netzhaut-Nervenfaserschicht, -O: Äußerer Ring des ETDRS-Grids (perifoveal), -PF: Innerer Ring des ETDRS-Grids (parafoveal), SE: Standardfehler ^c Fett-markierte P-Werte zeigten statistische Signifikanz an (P < 0,05)						

3.3.3. Bestkorrigierter Fernvisus

Der Visus war in der IRF-Gruppe im Vergleich zu der Gruppe ohne IRF zu allen Zeitpunkten signifikant schlechter. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne SRF zu allen Zeitpunkten (Tabelle 12).

Tabelle 12. Vergleich der bestkorrigierten Sehschärfe zwischen Augen mit und ohne intraretinale und subretinale Flüssigkeit zu verschiedenen Zeitpunkten: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung

	Intraretinale Flüssigkeit			Subretinale Flüssigkeit		
	Ja N = 51	Nein N = 46	P-Wert ^a	Ja N = 80	Nein N = 17	P-Wert ^a
BCVA logMAR^b Mittelwert ± SE	N = 44	N = 42		N = 72	N = 14	
Baseline	0,54 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,041	0,47 ± 0,03	0,50 ± 0,08	0,7
1-Jahres-Nachuntersuchung	0,45 ± 0,04	0,30 ± 0,04	0,009	0,38 ± 0,03	0,34 ± 0,07	0,5
2-Jahres-Nachuntersuchung	0,47 ± 0,04	0,33 ± 0,04	0,014	0,41 ± 0,03	0,36 ± 0,07	0,4
P-Wert ^a						
Vergleich, Baseline – 1-Jahres-Nachuntersuchung	0,06	0,012		0,010	0,052	
Vergleich, Baseline – 2-Jahres-Nachuntersuchung	0,4	0,1		0,2	0,15	
Vergleich, 1-Jahres- – 2-Jahres-Nachuntersuchung	1	0,7		0,4	1	

^aAllgemeines lineares Modell mit geschätzten marginalen Mittelwerten einschließlich der indizierenden Variablen, IRF oder SRF und drei Zeitpunkten: Baseline, 1-Jahres- und 2-Jahres-Nachuntersuchung mit Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche

^bAbkürzungen: BCVA: Beste korrigierte Sehschärfe, SE: Standardfehler

^c**Fett-markierte** P-Werte zeigten statistische Signifikanz an ($P < 0,05$)

3.4. Retinale Pigmentepithelatrophie

3.4.1. Retinale Ganglienzellschicht-Dicke

Das Vorhandensein einer RPE-Atrophie bei der 2-Jahres-Nachuntersuchung korrelierte signifikant negativ mit der RGCL-PF-Dicke bei der 2-Jahres-Nachuntersuchung ($R = -0,240$, $P = 0,018$) (Tabelle 13).

Das Vorhandensein einer RPE-Atrophie bei der 2-Jahres-Nachuntersuchung zeigte keine signifikante Korrelation zur RGCL-O-Dicke (Tabelle 13).

3.4.2. Retinale Nervenfaserschicht-Dicke

Das Vorhandensein einer RPE-Atrophie bei der Nachuntersuchung nach 2 Jahren zeigte keine signifikanten Korrelationen mit RNFL-PF, RNFL-O oder RNFL-nasal (Tabelle 13).

3.4.3. Bestkorrigierter Fernvisus

Das Vorhandensein einer RPE-Atrophie korrelierte schwach signifikant positiv mit BCVA-logMAR (R = 0,218, P = 0,033).

3.5. Anzahl der IVOM

Die Anzahl der IVOM bei den 1- und 2-Jahres- Nachuntersuchungen war in der Gruppe mit IRF signifikant niedriger als in der Gruppe ohne IRF (Tabelle 7). Bei der 2-Jahres-Nachuntersuchung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne SRF.

Die Anzahl der IVOM zeigte eine signifikante schwache negative Korrelation nur mit der RNFL-PF-Dicke bei der 2-Jahres-Nachuntersuchung (R = -0,222, P = 0,029) (Tabelle 13). In einer Subanalyse der Korrelation zwischen der RNFL-PF bei der 2-Jahres-Nachbeobachtung und den IVOM in den beiden Gruppen mit und ohne IRF war die Korrelation jedoch schwächer und in beiden Gruppen nicht signifikant (Gruppe ohne IRF: R = -0,151, P = 0,315, Gruppe mit IRF: R = -0,078, P = 0,587).

Tabelle 13. Korrelation zwischen der Anzahl der IVOM und dem Vorhandensein einer RPE-Atrophie nach 24 Monaten sowie der Dicke der Ganglienzellschicht und der retinalen Nervenfaserschicht nach 24 Monaten ¹					
	RGCL-PF ^b	RGCL-O ^b	RNFL-PF ^b	RNFL-O ^b	RNFL-nasal ^b
Number of IVOM-24 Months R^b (P-Wert^a)	0,110 (0,284)	0,179 (0,079)	-0,222 (0,029)^c	0,020 (0,846)	0,043 (0,675)
RPE-atrophy-24-Months R (P-Wert^a)	-0,240 (0,018)^c	-0,052 (0,614)	0,198 (0,052)	0,084 (0,411)	-0,003 (0,979)

^aSpearman's rho Test

^bAbkürzungen: RGCL: Retinale Ganglienzellschicht, RNFL: Netzhaut-Nervenfaserschicht, -O: Äußerer Ring des ETDRS-Grids (perifoveal), -PF: Innerer Ring des ETDRS-Grids (parafoveal), R = Korrelationskoeffizient

^c**Fett-markierte** P-Werte zeigten statistische Signifikanz an (P < 0,05)

IVOM: Intravitreale operative Medikamenteneingabe

4. Diskussion

4.1. Medikamentenvergleich

Die Schwierigkeit bei der Untersuchung der Wirkung von intravitrealem Anti-VEGF auf RGCL und RNFL bei Patienten mit nAMD besteht darin, dass es viele mögliche Störfaktoren gibt. Es ist bekannt, dass das Alter zu einer Abnahme der RNFL- und RGCL-Dicke im Laufe der Zeit führt^{47,48}. nAMD-Manifestationen wie Netzhautflüssigkeit und RPE-Atrophie sind ebenfalls mögliche Störfaktoren. In einer Studie von Beck et al³⁷ korrelierte die RPE-Atrophie negativ mit der RGCL-Dicke. Intraretinale und subretinale Flüssigkeit könnten ebenfalls zu einer pathologischen Zunahme der Dicke von RGCL und RNFL führen und folglich eine stärkere Abnahme der Dicke durch eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie bewirken. In unserer Studie¹ waren alle oben genannten Faktoren, sowie die Anzahl der IVOM zwischen den drei Gruppen ausgeglichen, was die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung der Vergleichsergebnisse deutlich verringert.

RGCL-Dicke: Nur wenige Studien untersuchten die Auswirkungen von spezifischen Anti-VEGFs auf RGCL. Ihre Methoden und Ergebnisse waren jedoch uneinheitlich. Makri et al³² (N=65) und Inan et al³⁹ (N=33) untersuchten Patienten mit intravitrealer Ranibizumab-Therapie über einen Zeitraum von einem Jahr. Während Inan et al und unsere Studie¹ eine signifikante Reduktion der RGCL-Dicke unter intravitrealer Therapie mit Ranibizumab zeigten, war die Veränderung der RGCL-Dicke in der Makri-Studie nicht signifikant, wahrscheinlich weil sie nur läsionsfreie Bereiche einschloss und daher die therapeutische Reduktion der Flüssigkeit unter intravitrealer Anti-VEGF-Behandlung nicht nachweisen konnte. Aşikgarip et al⁴¹ (N=36) untersuchten die Wirkung von Aflibercept über einen Zeitraum von einem Jahr und fanden ebenfalls eine signifikante Verringerung der RGCL-Dicke. Lee et al³⁸ (N=52) and Kim et al 2019⁵⁰ (N=90) untersuchten jeweils zwei Gruppen mit Ranibizumab und Aflibercept. In der Lee-Studie zeigte sich zwar in beiden Gruppen eine Verringerung der RGCL-Dicke nach einem Jahr, doch war diese Verringerung nur in der Aflibercept-Gruppe signifikant. Allerdings gab es keinen direkten Vergleich zwischen den beiden Gruppen, und das Vorhandensein von IRF und RPE-Atrophie wurde nicht erfasst, sodass eine Schlussfolgerung über die Überlegenheit eines Medikaments gegenüber einem anderen nicht möglich war. Kim et al verglichen Ranibizumab und Aflibercept miteinander und mit einer Kontrollgruppe (N=71) und fanden sowohl in der Ranibizumab- als auch in der Aflibercept-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung der

Dicke der Ganglienzell-Innere plexiforme Schicht (GC-IPL) nach 6 Monaten. Der Vergleich zwischen den beiden Medikamenten nach 6 Monaten zeigte eine signifikant geringere RGCL-Dicke in der Aflibercept-Gruppe. Die kurze Nachbeobachtungszeit und das Fehlen von Daten zur IRF und RPE-Atrophie bei Studienbeginn lassen jedoch keine Schlussfolgerung bezüglich der Überlegenheit von Ranibizumab zu.

In unserer Studie¹ zeigte der Vergleich von Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Veränderung der RGCL-Dicke über zwei Jahre, was darauf schließen lässt, dass alle drei Medikamente ein ähnliches therapeutisches und/oder Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der RGCL-Dicke aufweisen.

RNFL-Dicke: In mehreren Studien wurden die Auswirkungen bestimmter Anti-VEGF-Medikamente auf die RNFL-Dicke untersucht. Auch hier waren die Ergebnisse uneinheitlich. Makri et al³², Inan et al³⁹, Demirel et al⁵⁷ (N=29), Sengul et al⁵⁸ (N=168), Martinez-de-la-Casa et al⁵⁹ (N=49) und Valverde-Megías et al⁴⁶ (N=20) untersuchten Ranibizumab. Nur Martinez-de-la-Casa et al und Valverde-Megías et al fanden eine signifikante Abnahme der RNFL nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr bzw. acht Jahren. Aşikgarip et al⁴¹ untersuchte Aflibercept und fand eine signifikante Abnahme der RNFL-Dicke über einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr. Andere Studien haben verschiedene Medikamente direkt oder indirekt miteinander verglichen. Lee et al³⁸, Kim et al⁵⁰ und Ahn et al⁵¹ (N=58) verglichen Ranibizumab und Aflibercept. Lee et al fanden eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke in der Ranibizumab-, nicht aber in der Aflibercept-Gruppe. Es gab keinen direkten Vergleich zwischen den beiden Gruppen, und das Vorhandensein von IRF und RPE-Atrophie wurde nicht erfasst, so dass eine Schlussfolgerung über die Überlegenheit des einen Medikaments gegenüber dem anderen nicht möglich ist.

Kim et al fanden in beiden Gruppen über einen Zeitraum von 6 Monaten keine signifikante Verringerung. Ahn et al zeigten eine signifikante Abnahme der RNFL-Dicke über einen Zeitraum von einem Jahr in beiden Medikamentengruppen. Es wurde jedoch kein direkter Vergleich zwischen den beiden Gruppen vorgenommen. Sobaci et al⁵² (N=65) verglich Ranibizumab mit Bevacizumab und fand in beiden Gruppen keine signifikante Abnahme der RNFL-Dicke. In unserer Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Medikamentengruppen in Bezug auf Veränderungen der Dicke der RNFL-PF, RNFL-O oder RNFL-Nasal über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren, was auf eine ähnliche therapeutische Wirkung und/oder Nebenwirkungen der drei Medikamente auf die RNFL hinweist.

BCVA: Alle drei Medikamente zeigten in der vorliegenden Studie¹ vergleichbare BCVA-Ergebnisse über den Zeitraum von zwei Jahren. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der VIEW-Studien⁶⁰, der CATT-Forschungsgruppe⁶¹, Gillies et al⁶² und Abdin et al⁶³ überein.

IOD: Während das Auftreten vorübergehender IOD-Spitzen nach Anti-VEGF-IVOM in der Literatur gut dokumentiert ist, sind ihre Auswirkungen auf die Gesundheit der RGCs und die RNFL-Dicke umstritten⁶⁴. Eine große retrospektive Studie von Cui et al⁶⁵ berichtete ebenfalls über eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Beginns einer IOD-senkenden Therapie oder einer neuen Glaukomdiagnose bei Augen, die mehr IVOM erhielten (14 IVOM in 2 Jahren und 20 IVOM in 3 Jahren), so dass ein akuter und/oder chronischer Anstieg des IOD ebenfalls eine plausible Erklärung für die beobachtete Abnahme der RGCL- und RNFL-Dicke darstellt.

Die Vergleichsergebnisse zwischen den drei Medikamentengruppen in der vorliegenden Studie¹ waren wahrscheinlich von den Veränderungen des IOD und IOD-Spitzen nicht beeinflusst. Dafür spricht das Fehlen eines statistischen Unterschieds des Augeninnendrucks zwischen den Medikamentengruppen oder im Längsschnitt innerhalb der Medikamentengruppen zu Studienbeginn und bei den 1- oder 2-Jahres-Nachuntersuchungen in dieser Arbeit, sowie der Ausschluss von Glaukopatienten und Patienten mit einem vor oder innerhalb des Studienzeitraums gemessenen Augeninnendruck von >24 mm Hg⁶⁶ und die Ähnlichkeit des Volumens aller drei Anti-VEGF-IVOM (0,05 ml)^{23,63}.

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Arbeit, dass Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab eine ähnliche Wirkung auf die RGCL- und RNFL-Dicke über einen Zeitraum von zwei Jahren haben, wenn die Ausgangsbedingungen (Alter, IRF, SRF, RPE-Atrophie, Anzahl der IVOM) ausgeglichen werden, und daher ein ähnliches therapeutisches und/oder Nebenwirkungsprofil in Bezug auf RGCL und RNFL zu haben scheinen.

Diese Ergebnisse können dazu beitragen, das Design weiterer Studien zu vereinfachen, die den Einfluss von Anti-VEGFs auf die RGCL- und RNFL-Dicke untersuchen, da die drei Medikamente dann austauschbar verwendet werden könnten, was den Einschluss von Patienten mit Therapiewechsel und längeren Beobachtungszeiträumen ermöglicht.

4.2. Ergebnisse der Gesamtgruppe

Auf der Grundlage der bisherigen Ergebnisse haben wir die Medikamentengruppen zusammgelegt, um die Wirkung von Anti-VEGFs auf die RGCL- und RNFL-Dicke an einer großen Anzahl weiter zu untersuchen. Zusätzlich untersuchten wir den Einfluss intraretinaler und subretinaler Flüssigkeit sowie der Atrophie des retinalen Pigmentepithels auf die

beobachtete Abnahme der RGCL- und RNFL-Dicke und suchten in der Literatur nach anderen Faktoren, die bei der Erklärung der beobachteten Abnahme eine Rolle spielen könnten.

Im Folgenden stellen wir die Summe der Ergebnisse dar:

RGCL-Dicke: In mehreren Studien wurde die Wirkung einer Anti-VEGF-Behandlung auf die RGCL-Dicke untersucht^{32,37–41,50,67,68}. Diese Studien unterschieden sich in Bezug auf die Dauer der Nachbeobachtung, die untersuchten Makulabereiche, das Vorhandensein einer Kontrollgruppe, die Einbeziehung nur von läsionsfreien Bereichen in die Studie und die verwendeten Anti-VEGF-Medikamente. Die Ergebnisse dieser Studien variierten auch, je nach dem untersuchten Makulabereich (parafoveal, perifoveal), und der Einbeziehung oder dem Ausschluss von läsionsfreien Bereichen der nAMD:

- Studien, die RGCL-PF mit Einbeziehung von Läsionsbereichen untersuchten^{39–41,67}, einschließlich unserer Arbeit, fanden alle eine statistisch signifikante Verringerung der Dicke über Nachbeobachtungszeiträume zwischen 1 und 2 Jahren.
- Im Gegensatz dazu waren Studien, die das RGCL-O mit Einbeziehung von Läsionsbereichen untersuchten^{37,38,40,41} nicht einheitlich. Beck et al³⁷, Lee et al³⁸, Aşıkgarip⁴¹ und unsere Studie fanden eine statistisch signifikante Abnahme der RGCL-O-Dicke über einen mittleren Zeitraum von 44, 19, 12 bzw. 24 Monaten. In der Studie von Abdolrahimzadeh et al⁴⁰ war die Verringerung des RGCL-O in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Verringerung in der Kontrollgruppe nach 24 Monaten Nachuntersuchung jedoch nicht statistisch signifikant.
- Andererseits wurde in den beiden Studien, die nur läsionsfreie Bereiche untersuchten^{32,68}, keine signifikante Abnahme der inneren Netzhautdicke (einschließlich RNFL und RGCL) über einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr festgestellt.

Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanzen in den bisherigen Ergebnissen besteht darin, dass lokale Prozesse, wie das Vorhandensein von IRF- und RPE-Atrophie und deren ungleichmäßige Verteilung zwischen den paravofealen und perifovealen Bereichen, eine wichtige Rolle bei der beobachteten Verringerung der RGCL-Dicke spielen.

Dies spiegelt sich wider in:

- der einheitlichen Verringerung der RGCL-PF-Dicke in Studien, die Bereiche mit nAMD-Läsionen einschlossen
- in der fehlenden Verringerung der RGCL-Dicke in Studien, die nur läsionsfreie Bereiche untersuchten

- und in den Diskrepanzen bei den Ergebnissen hinsichtlich der Veränderungen im RGCL-O-Bereich, wo der Einfluss der IRF weniger ausgeprägt ist und die RPE-Atrophie eine längere Zeitspanne benötigt, um eine nachweisbare Veränderung zu bewirken.

Die lokale mögliche Rolle der RPE-Atrophie beim RGCL-Verlust spiegelt sich in der negativen signifikanten Korrelation zwischen RPE-Atrophie und RGCL-PF-Dicke in unserer Arbeit und der RGCL-O-Dicke in der Arbeit von Beck et al³⁷.

Ein weiteres Phänomen, das in vielen früheren Studien^{38–41,67} und in unserer Studie beobachtet wurde ist, dass der größte Teil der RGCL-Verdünnung zwischen dem Ausgangswert und der ersten Nachuntersuchung auftrat. In Studien von Kim et al 2020 und Abdolrahimzadeh et al^{40,67} sowie in unserer Studie war die o.g. Abnahme sogar statistisch signifikant (Tabelle 14). Dieser Rückgang lässt sich besser durch eine schnelle Abnahme der IRF erklären als durch einen langsameren degenerativen Prozess, der durch RPE-Atrophie oder Anti-VEGF-Therapie verursacht worden wäre.

In der Literatur wurde über eine altersabhängige Ausdünnung des RGCL berichtet^{47,48}. Beck et al³⁷, Aşikgarip et al⁴¹ und Abdolrahimzadeh et al⁴⁰ fanden jedoch eine signifikante Ausdünnung des RGCL im Vergleich zum Ausgangswert und zu einer Kontrollgruppe kontralateraler Augen, was darauf hindeutet, dass die Ausdünnung des RGCL unter Anti-VEGF-Therapie **unabhängig vom Alterungsprozess** ist.

Tabelle 14. Veränderung der Dicke der retinalen Ganglienzellschicht im Laufe der Zeit in verschiedenen Studien

	Baseline (μm)	Erste Kontrolle (Dickenänderung %) (Monate)	Letzte Kontrolle (Dickenänderung %) (Monate)	P-Wert ^a	P-Wert ^b
Lee et al 2020 ³⁸	56,6 ± 10,7	53,0 ± 11,1 (-6%) (3Mo)	52,4 ± 10,9 (-7%) (19Mo)	0,09	0,048
Kim et al 2020 ⁶⁷	70,5 ± 14,1	66,0 ± 13,9 (-6%) (3Mo)	62,6 ± 16,3 (-11%) (24Mo)	0,004^c	<0,001
Inan et al 2019 ³⁹	44,5 ± 12,6	42,1 ± 12,7 (-5%) (3Mo)	39,6 ± 10,6 (-11%) (12Mo)		0,005
Aşikgarip et al 2021 ⁴¹	48,1 ± 7,1	46,1 ± 6,7 (-4%) (3Mo)	43,8 ± 6,1 (-9%) (12Mo)	0,2	0,041
Abdolrahimzadeh et al 2019 ⁴⁰	49,4 ± 5,9	-2,1 ± 3,7 (-4%) (12Mo)	-3,0 ± 2,6 (-6%) (24Mo)	0,01	<0,001
RGCL-PF in der vorliegenden Studie ¹	46,1 ± 5,9	44,5 ± 5,8 (-3,5%) (12Mo)	44,0 ± 6,2 (-4,5%) (24Mo)	<0,001	<0,001
RGCL-O in der vorliegenden Studie ¹	33,3 ± 3,7	32,6 ± 3,8 (-2%) (12Mo)	32,2 ± 3,9 (-3%) (24Mo)	<0,001	<0,001

^aP-Wert der Veränderung zwischen Baseline und erster Kontrolle

^bP-Wert der Veränderung zwischen Baseline und letzter Kontrolle

^c**Bold P- Wert** gibt statistische Signifikanz an

RNFL-Dicke: Es gibt auch zahlreiche Studien, die die Wirkung einer Anti-VEGF-Behandlung auf die RNFL-Dicke untersucht haben. Diese Studien unterschieden sich auch in Bezug auf die untersuchten Bereiche, die Nachuntersuchungszeiträume, die Medikamente und das Vorhandensein einer Kontrollgruppe.

Wenn nur die Ergebnisse der **Behandlungs-(Studien-)Gruppen** betrachtet werden, sind die Ergebnisse der Studien widersprüchlich, unabhängig davon, welche Bereiche untersucht wurden (peripapillär oder makulär):

- Studien, die **den peripapillären Bereich**^{36,52,57–59,69–71} untersuchten, wurden in 2 Meta-Analysen zusammengefasst^{30,72}. Die Meta-Analyse von Shin et al⁷² aus dem Jahr 2015 berichtet über widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Korrelation zwischen intravitrealer Anti-VEGF-Behandlung und der Verringerung der RNFL-Dicke: während die Gesamt-Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien keine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke ergab, zeigte eine Unteranalyse nach Art des Studiendesigns eine statistisch signifikante RNFL-Verringerung in der prospektiven experimentellen Studiengruppe^{59,70}, nicht aber in der Gruppe der retrospektiven Beobachtungsstudien. Die neuere Meta-Analyse von de Vries et al aus dem Jahr 2019 berichtet über eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke um 2-3 μm über einen durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 23 Monaten. Valverde-Megias et al⁴⁶ fanden ebenfalls eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke in der Studiengruppe über einen Zeitraum von 96 Monaten.
- Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen in Studien, die die lokalen Veränderungen der RNFL-Dicke **in der Makula** unter Anti-VEGF-Therapie^{32,37–39,41,50,68} untersuchten, sind ebenfalls widersprüchlich. Inan et al³⁹, Makri et al³², Demir et al⁶⁸, Kim et al⁵⁰, Beck et al³⁷ und unsere Arbeit (RNFL-O, -nasal und -PF ohne IRF) fanden keine signifikante Veränderung der RNFL im Zeitverlauf unter Anti-VEGF-Therapie. Andererseits fanden Lee et al³⁸ und Aşikgarip et al⁴¹ eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke bei intravitrealer Anti-VEGF-Behandlung.

Bei der Untersuchung von **Studien mit einer Kontrollgruppe** und einer vergleichbaren Ausgangs-RNFL-Dicke zwischen Behandlungs- und Studiengruppen stellen wir interessanterweise fest, dass eine Unteranalyse von Shin et al⁷², einschließlich vier Studien^{57,59,69,70}, Kim et al⁵⁰, Ahn et al⁵¹, Sengul et al¹⁵⁸ und Wang et al⁷³ alle **keinen signifikanten Unterschied** zwischen Studien- und Kontrollgruppen fanden. In der Studie von Valverde-Megías et al⁴⁶ gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppen sogar über einen Nachbeobachtungszeitraum von 8 Jahren.

Diese Ergebnisse machen eine schädliche Wirkung von Anti-VEGF IVOM auf die RNFL als Ursache für die beobachtete Abnahme der RNFL-Dicke unwahrscheinlich.

In diesen Studien^{46,70} wurden stattdessen drei Erklärungen für die symmetrische Ausdünnung des RNFL diskutiert: altersbedingter RNFL-Verlust^{42–46}, nicht-exsudative AMD im anderen Auge⁷⁰ und/oder kontralaterale Wirkung von Anti-VEGF aufgrund der systemischen Zirkulation.

Eine kontralaterale Ausdünnung aufgrund der systemischen Wirkung von Anti-VEGF wurde von Valverde-Megías et al⁴⁶ zu Recht für unwahrscheinlich gehalten, da die Symmetrie zwischen Kontroll- und Behandlungsaugen über sehr lange Nachbeobachtungszeiträume erhalten blieb^{37,46}. Obwohl ein Einfluss von neAMD im Kontrollauge möglich ist, blieb die Symmetrie erhalten, wenn eine gesunde Vergleichsgruppe^{57,58} verwendet wurde. Daher spielt die altersbedingte Ausdünnung wahrscheinlich die Hauptrolle bei dem beobachteten RNFL-Verlust im Laufe der Zeit.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor, den unsere Arbeit aufzeigt, ist das Vorhandensein von IRF bei Studienbeginn. Diese Gruppe zeigte eine signifikante Reduktion der RNFL-Dicke im parafovealen Bereich, wo IRF am stärksten ausgeprägt sind. Dagegen zeigte die Gruppe ohne IRF keine statistisch signifikante Reduktion der RNFL-PF über den zweijährigen Nachbeobachtungszeitraum. Die Unterschiede in der IRF-Prävalenz bei Studienbeginn und die therapeutische Reduktion der IRF unter Anti-VEGF-Therapie bieten eine gute Erklärung für die Diskrepanz in den Ergebnissen der Studien, die den Makulabereich untersuchen.

Ein weiterer indirekter Hinweis auf die Relevanz der IRF bei der Ätiologie der RNFL-Ausdünnung ist, dass sowohl Makri et al³² als auch Demir et al⁶⁸, die nur läsionsfreie Netzhautbereiche untersuchten, keine Verringerung der RNFL- und inneren Netzhautdicke unter Anti-VEGF-Therapie fanden. In unserer Arbeit fanden wir auch keine signifikante Abnahme in den RNFL-O- und RNFL-nasalen Bereichen, wo IRF normalerweise weniger ausgeprägt sind. Ein dritter Hinweis auf die Rolle der IRF ist, dass die größte Abnahme der RNFL-Dicke in den Studien von Entezari et al⁷⁴, Lee et al³⁸, Aşikgarip et al⁴¹, Martinez-de-la-Casa et al⁵⁹ und Inan et al³⁹ in den ersten drei Monaten nach der Behandlung stattfand (Tabelle 15).

Die Wirkung von IRF ist nicht unbedingt auf den Makulabereich beschränkt. In der Studie von Jo et al⁷¹ bei Patienten mit nAMD kam es nach 6 Monaten intravitrealer Anti-VEGF-Therapie zu einer signifikanten Verringerung der temporalen und pathologischen peripapillären RNFL-Dicke, nicht aber der durchschnittlichen, superioren, inferioren oder nasalen peripapillären RNFL-Dicke. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass lokale Unterschiede in der Dickenänderung unter intravitrealer Anti-VEGF-Therapie nicht ausschließlich ein makuläres Phänomen sind, sondern auch in der peripapillären Region in der Nähe einer ödematösen Makula auftreten. Dasselbe gilt für die Studie von Entezari et al⁷⁴, bei der die Verringerung der RNFL-Dicke nach einer dreimonatigen Nachbeobachtungszeit nur temporal signifikant war, und für die Studie von Martinez-de-la-Casa⁵⁹, bei der die peripapilläre RNFL-

Dickenverringerng temporal am stärksten war (Verringerung nach 3 Monaten: temporal: -13%, superior: -6%, nasal: -4%, inferior: -2%). Dieses Phänomen wurde auch in Studien bei Patienten mit diabetischem Makulaödem beschrieben^{46,75,76}.

Tabelle 15. Veränderung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht in verschiedenen Studien					
	Baseline (μm)	Erste Kontrolle (Dickenänderung %) (Monate)	Letzte Kontrolle (Dickenänderung %) (Monate)	P-Wert ^a	P-Wert ^b
Lee et al 2020 ³⁸	41,6 \pm 14,4	35,7 \pm 14,3 (-14%) (3Mo)	35,6 \pm 13,6 (-14%) (19Mo)	0,039^c	0,044
Martinez-de-la-Casa et al 2012 ⁵⁹	105,7 \pm 12,2	101,4 \pm 10,4 (-4%) (3Mo)	100,2 \pm 11,0 (-5%) (12Mo)	<0,001	<0,001
Inan et al 2019 ³⁹	29,3 \pm 12,1	26,1 \pm 8,9 (-11%) (3Mo)	26,9 \pm 10,1 (-8%) (12Mo)	-	0,432
Aşikgarip et al 2021 ⁴¹	21,1 \pm 2,7	20,7 \pm 2,5 (-2%) (3Mo)	19,8 \pm 2,4 (-6%) (12Mo)	0,515	0,037
Entezari et al 2014 ⁷⁴	89 \pm 21	82 \pm 15 (-8%) (3Mo)	87 \pm 23 (-2%) (6Mo)	0,021	0,356
RNFL-PF in der vorliegenden Studie ¹	26,6 \pm 4,3	25,5 \pm 3,9 (-4%) (12Mo)	25,5 \pm 4,2 (-4%) (24Mo)	<0,001	<0,001
^a P-Wert der Veränderung zwischen Baseline und erster Kontrolle					
^b P-Wert der Veränderung zwischen Baseline und letzter Kontrolle					
^c Bold P- Wert gibt statistische Signifikanz an					

In unserer Arbeit gab es keine signifikante Korrelation zwischen der RNFL-Dicke und der RPE-Atrophie¹. Eine mögliche Erklärung ist, dass die RNFL-Dicke im Vergleich zur RGCL-Dicke weniger anfällig für einen lokalen downstream Degenerationsprozess nach einer RPE-Atrophie ist. Im Gegensatz zu den RGCs stammen die retinalen Nervenfasern aus der gesamten Netzhaut und durchqueren nur ein bestimmtes Gebiet, so dass ein lokaler atrophischer Prozess wie die RPE-Atrophie nur die Nervenfasern betreffen würde, die von dieser Stelle ausgehen. So würde

die Auswirkung des Verlusts der lokalen Nervenfasern auf die RNFL-Dicke an der Messstelle durch die Dicke der intakten durchquerenden Nervenfasern maskiert.

Während der Einfluss der IRF auf die RNFL-PF in der Studie deutlich ist, ist er für die RGCL-PF weniger offensichtlich. Wir vermuten, dass dies daran liegt, dass die RGCs parallel zur Messachse der Schichtdicke organisiert sind, während die RNFs senkrecht dazu angeordnet sind. Daher wird interzelluläre Flüssigkeit, die die Zellen und Fasern separiert, eine stärker nachweisbare Veränderung in der RNFL als in der RGCL verursachen. Allerdings sind weitere Studien mit besserer statistischer Aussagekraft erforderlich, um diese Ergebnisse zu untermauern.

Anzahl der IVOM: Die Beziehung zwischen der Anzahl der IVOM und der RGCL- und RNFL-Dicke wurde ebenfalls häufig untersucht. Vier Studien^{37,38,40}, einschließlich unserer Studie¹, untersuchten den Zusammenhang zwischen der RGCL-Dicke und der Anzahl der IVOM und fanden keine signifikante Korrelation. Die Ergebnisse von Studien, die den Zusammenhang zwischen der RNFL und der Anzahl der IVOM untersuchten^{37,38,57,58,70,73}, waren jedoch widersprüchlich. Unabhängig von diesen Ergebnissen besteht das Hauptproblem bei der Anzahl der IVOM als Parameter in Real Life Studien in ihrer Abhängigkeit von der Aktivität der nAMD³¹. Daher sind die Korrelationen der Anzahl der IVOM in Real Life Studien von Natur aus durch die Krankheitsaktivität und -schwere beeinträchtigt. Dies spiegelt sich in unseren Ergebnissen wider¹, denn nur die RNFL-PF-Dicke - wo die Aktivität der nAMD und die IRF am stärksten ausgeprägt sind - zeigte eine signifikante negative Korrelation mit der Anzahl der IVOM. Zwischen der Anzahl der IVOM und der RNFL-nasal- oder RNFL-O-Dicke wurde keine derartige Korrelation festgestellt. Eine weitere Analyse, die nach dem Vorhandensein von IRF bei Studienbeginn stratifiziert wurde, zeigte, dass die Korrelation weder in der Gruppe mit noch in der Gruppe ohne IRF signifikant war, was ein praktisches Beispiel dafür ist, wie eine Manifestation der nAMD (IRF) eine Korrelation mit der Anzahl der IVOM konfundieren kann. Dennoch kann dieser Parameter sehr aufschlussreich sein, wenn er in Post-hoc-Studien von RCTs mit festen Behandlungsintervallen verwendet wird, in denen die Anzahl der IVOM unabhängig von der Aktivität der nAMD war und die Gruppen altersmäßig angepasst waren.

BCVA: Die Gesamtgruppe zeigte eine statistisch signifikante Besserung der BCVA nach einem Jahr Therapie und dann einen Rückgang der BCVA, so dass der Unterschied zum Ausgangswert nach zwei Jahren nicht mehr signifikant war. Die BCVA war in der Gruppe mit IRF bei Studienbeginn sowie bei der 1- und 2-Jahres-Nachuntersuchung signifikant schlechter als in

der Gruppe ohne IRF. Das Vorhandensein einer IRF bei Studienbeginn deutet also auf eine schlechtere Visus-Prognose hin. Andererseits gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne SRF bei Studienbeginn. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Waldstein et al⁷⁷ in ihrer Post-hoc-Analyse der VIEW-Studien überein.

Aus den bisherigen Erkenntnissen schließen wir, dass die Ausdünnung von RGCL und RNFL unter Anti-VEGF-Therapie ein multifaktorieller Prozess ist, bei dem altersbedingte Dickenreduktion, Schwankungen der IRF zu Beginn und deren therapeutische Reduktion unter Anti-VEGF-Therapie^{46,51}, RPE-Atrophie und die nAMD selbst eine wichtige Rolle spielen. Der Prozess scheint eine rasche Abnahme der Dicke zu beinhalten, die wahrscheinlich auf eine Verbesserung der IRF zurückzuführen ist, gefolgt von einer langsameren Abnahme aufgrund des Alters, der RPE-Atrophie, der Auswirkungen von nAMD und, was fraglich ist, von Anti-VEGFs. Obwohl ein RNFL-Verlust aufgrund einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie nicht ausgeschlossen werden kann, scheint er klinisch unbedeutend zu sein. Weitere Studien mit einer Kontrollgruppe und gleichzeitiger Berücksichtigung der Anzahl der IVOM, IRF und RPE-Atrophie sind erforderlich, um das Vorhandensein und die Ausmaße der Wirkung der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie auf die RGCs zu bestimmen.

Die negative Korrelation zwischen der RPE-Atrophie und der Verringerung der RGCL-Dicke ist nicht zwingend kausal. Eine andere plausible Erklärung wäre, dass beide Beobachtungen gleichzeitig durch die Krankheitsaktivität verursacht werden. Daher sind weitere Studien zur Klärung der räumlichen und zeitlichen Beziehung zwischen RPE-Atrophie und der Verringerung der RGCL-Dicke erforderlich.

Aufgrund der geringen Größe der Gruppe ohne SRF (N = 17) waren wir vorsichtig, Schlussfolgerungen über die Auswirkungen der SRF auf die Studienparameter zu ziehen. Während die beiden Gruppen ähnliche Muster in der Entwicklung aller Parameter im Laufe der Zeit zeigten, erreichte die Gruppe mit SRF (N = 80) häufiger statistische Signifikanz, wahrscheinlich aufgrund ihrer besseren statistischen Aussagekraft. Daher sind weitere Untersuchungen vonnöten.

Die Stärke dieser Studie liegt darin, dass nur Patienten mit einer Anti-VEGF-Monotherapie über einen Zeitraum von zwei Jahren eingeschlossen wurden, sowie in den strengen Ein- und Ausschlusskriterien. Allerdings war die Studie aufgrund des retrospektiven Designs, des Einschlusses beider Augen von 17 % der Patienten, der kleinen Population und der Tatsache, dass es sich um eine monozentrische Studie handelte, begrenzt. Dass nur Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens zwei Jahren und einem Ansprechen auf eine

Monotherapie eingeschlossen wurden, hat ebenfalls einen negativen Aspekt, da diese Patienten tendenziell besser auf die Therapie ansprechen als die allgemeine Population der nAMD und somit die schwereren und refraktären Fälle nicht repräsentieren.

Weitere Studien mit besserer statistischer Aussagekraft und unter Berücksichtigung des Alters, der Anzahl der IVOM, des Vorhandenseins von IRF, SRF und RPE-Atrophie, ihrer Lage und ihrer Entwicklung im Laufe der Zeit sind erforderlich, um den Einfluss dieser Parameter auf die RGCL- und RNFL-Dicke im Laufe der Zeit zu bestätigen und gegebenenfalls zu quantifizieren.

5. Schlussfolgerungen

Die Monotherapie mit intravitrealem Aflibercept, Bevacizumab und Ranibizumab war bei naiven nAMD-Patienten in den ersten zwei Jahren der Behandlung mit einer vergleichbaren signifikanten Abnahme der RGCL-Dicke, CMT, MV, IRF und SRF verbunden. Darüber hinaus wurden in den ersten zwei Behandlungsjahren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Medikamentengruppen in Bezug auf die BCVA oder die RNFL-Dicke festgestellt.

Die im Laufe der Zeit beobachtete Veränderung der RGCL- und RNFL-Dicke ist wahrscheinlich ein multifaktorieller Prozess mit einer schnellen frühen Phase der Verringerung aufgrund der therapeutischen Verringerung der IRF und einer langsameren späten Phase der Verringerung aufgrund des Alters, der nachgeschalteten Degeneration von RGCL und RNFL infolge einer RPE-Atrophie und/oder als Nebenwirkung der Anti-VEGF-Therapie.

6. Literaturverzeichnis

1. Abu Dail Y, Seitz B, Sideroudi H, Abdin AD. Impact of intravitreal ranibizumab, aflibercept and bevacizumab on retinal ganglion cell and nerve fibre layer thickness in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2023 May;101(3):330-341. doi: 10.1111/aos.15283.
2. Ashraf M, Souka A, Adelman RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):120-133. doi:10.1111/aos.13565
3. Ohji M, Okada AA, Sasaki K, Moon SC, Machewitz T, Takahashi K. Relationship between retinal fluid and visual acuity in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen: subgroup and post-hoc analyses from the ALTAIR study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(12):3637-3647. doi:10.1007/s00417-021-05293-y
4. Zur D, Igllicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Ophthalmology.* 2018;125(2):267-275. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.031
5. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2000;342(7):483-492. doi:10.1056/NEJM200002173420707
6. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2017;5(12):e1221-e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5
7. Finger RP, Bertram B, Wolfram C, Holz FG. Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(27-28):484-489. <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=127313>.
8. Rogala J, Zangerl B, Assaad N, Fletcher EL, Kalloniatis M, Nivison-Smith L. In vivo quantification of retinal changes associated with drusen in age-related

- macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(3):1689-1700.
doi:10.1167/iovs.14-16221
9. Curcio CA, Presley JB, Malek G, Medeiros NE, Avery D V, Kruth HS. Esterified and unesterified cholesterol in drusen and basal deposits of eyes with age-related maculopathy. *Exp Eye Res*. 2005;81(6):731-741.
doi:https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.04.012
 10. Crabb JW, Masaru M, Xiaorong G, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H, Kamei M, Hasan A, Yan L, Rayborn ME, Salomon RG, Hollyfield JG. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(23):14682-14687.
doi:10.1073/pnas.222551899
 11. Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(3):358-368.
doi:10.1136/bjo.83.3.358
 12. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*. 1999;20(6):573-600. doi:10.1016/s0197-2456(99)00031-8
 13. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1079-1091.
doi:https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.11.023
 14. Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1175-1186. doi:10.2147/OPHTH.S33372
 15. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-851. doi:https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.036
 16. Fleckenstein M, Thiele S, Pfau M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG. Trockene altersabhängige Makuladegeneration – Epidemiologie und Klassifikation. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019;236(9):1068-1075.

17. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2010;10(1):31. doi:10.1186/1471-2415-10-31
18. 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(2):171-185. doi:10.1007/s10456-011-9249-6
19. Bressler SB. Introduction: Understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009;116(10 Suppl):S1-7. doi:10.1016/j.ophttha.2009.06.045
20. Julien S, Biesemeier A, Taubitz T, Schraermeyer U. Different effects of intravitreally injected ranibizumab and aflibercept on retinal and choroidal tissues of monkey eyes. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(6):813-825. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304019
21. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Christinger HW, McKay P, de Vos AM, Lowman HB. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol.* 1999;293(4):865-881. doi:10.1006/jmbi.1999.3192
22. Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Verma R, Clemens A, Holz FG. Brolicizumab: A newly developed anti-VEGF molecule for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2021;244(2):93-101. doi:10.1159/000513048
23. Abdin AD, Suffo S, Bischoff-Jung M, Daas L, Pattmüller M, Seitz B. Advantages of a designated IVI center for a German university eye hospital. *Ophthalmologe.* 2020;117(1):50-57. doi:10.1007/s00347-019-0911-5
24. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2018;392(10153):1147-1159. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31550-2
25. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol.* 2012;154(2):222-226. doi:10.1016/j.ajo.2012.04.020

26. 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;2019(3). doi:10.1002/14651858.CD005139.pub4
27. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):130. doi:10.1186/s12886-018-0785-3
28. Bande MF, Mansilla R, Pata MP, Fernández M, Blanco-Teijeiro MJ, Piñeiro A, Gómez-Ulla F. Intravitreal injections of anti-VEGF agents and antibiotic prophylaxis for endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):18088. doi:10.1038/s41598-017-18412-9
29. Zhao X, Meng L, Chen Y. Comparative efficacy and safety of different regimens of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2021;11(2):e040906. doi:10.1136/bmjopen-2020-040906
30. de Vries VA, Bassil FL, Ramdas WD. The effects of intravitreal injections on intraocular pressure and retinal nerve fiber layer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):13248. doi:10.1038/s41598-020-70269-7
31. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, Akita J, Samuelsson SJ, Robinson GS, Adamis AP, Shima DT. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol.* 2007;171(1):53-67. doi:10.2353/ajpath.2007.061237
32. Makri OE, Vavvas D, Plotas P, Pallikari A, Georgakopoulos CD. The effect of ranibizumab on normal neurosensory retina in the eyes of patients with exudative age related macular degeneration. *Open Ophthalmol J.* 2017;11:368-376. doi:10.2174/1874364101711010368
33. Froger N, Matonti F, Roubéix C, Forster V, Ivkovic I, Brunel N, Baudouin C, Sahel JA, Picaud S. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons. *Sci Rep.* 2020;10(1):12409. doi:10.1038/s41598-020-68488-z

34. Ford KM, Saint-Geniez M, Walshe T, Zahr A, D'Amore PA. Expression and role of VEGF in the adult retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9478-9487. doi:10.1167/iovs.11-8353
35. Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, Darland DC, Young MJ, D'Amore PA. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on Müller cells and photoreceptors. *PLoS One*. 2008;3(11):e3554. doi:10.1371/journal.pone.0003554
36. Horsley MB, Mandava N, Maycotte MA, Kahook MY. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(4):558-561.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.029
37. Beck M, Munk MR, Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel MS. Retinal ganglion cell layer change in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2016;167:10-17. doi:10.1016/j.ajo.2016.04.003
38. Lee SW, Sim HE, Park JY, Kim JS, Chang IB, Park YS, Hwang JH. Changes in inner retinal layer thickness in patients with exudative age-related macular degeneration during treatment with anti-vascular endothelial growth factor. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e19955. doi:10.1097/MD.00000000000019955
39. Inan ÜÜ, Baysal Z, Inan S. Long-term changes in retinal layers in patients undergoing intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : retinal layers after anti-VEGF therapy. *Int Ophthalmol*. 2019;39(12):2721-2730. doi:10.1007/s10792-019-01116-6
40. Abdolrahimzadeh S, Gharbiya M, Formisano M, Bertini F, Cerini A, Pacella E. Anti-vascular endothelial growth factor intravitreal therapy and macular ganglion cell layer thickness in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Curr Eye Res*. 2019;44(9):1000-1005. doi:10.1080/02713683.2019.1610179
41. Aşikgarip N, Temel E, Örnek K. Macular ganglion cell complex changes in eyes treated with aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;35:102383.

doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102383

42. Hammel N, Belghith A, Weinreb RN, Medeiros FA, Mendoza N, Zangwill LM. Comparing the rates of retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer loss in healthy eyes and in glaucoma eyes. *Am J Ophthalmol.* 2017;178:38-50. doi:10.1016/j.ajo.2017.03.008
43. Hougaard JL, Ostensfeld C, Heijl A, Bengtsson B. Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(12):1607-1614. doi:10.1007/s00417-006-0372-9
44. Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, Laemmer R, Roessler CW, Juenemann AG, Kruse FE, Mardin CY. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *J Glaucoma.* 2010;19(7):475-482. doi:10.1097/IJG.0b013e3181c4b0c7
45. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology.* 2007;114(5):921-926. doi:10.1016/j.optha.2007.01.023
46. Valverde-Megías A, Ruiz-Calvo A, Murciano-Cespedosa A, Hernández-Ruiz S, Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijoo J. Long-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on retinal nerve fiber layer in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(7):1459-1466. doi:10.1007/s00417-019-04325-y
47. Lee YJ, Yoo YJ, Han SB. Age-related changes of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness in korean elderly subjects. *Korean J Ophthalmol.* 2020;34(5):404-412. doi:10.3341/kjo.2020.0013
48. Zhang X, Francis BA, Dastiridou A, Chopra V, Tan O, Varma R, Greenfield DS, Schuman JS, Huang D. Longitudinal and cross-sectional analyses of age effects on retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness by fourier-domain OCT. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5(2):1. doi:10.1167/tvst.5.2.1
49. Daniel E, Maguire MG, Grunwald JE, Toth CA, Jaffe GJ, Martin DF, Ying GS. Incidence and progression of nongeographic atrophy in the Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials (CATT) clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):510-518. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.0437

50. Kim SW, Woo JE, Yoon YS, Lee S, Woo JM, Min JK. Retinal and choroidal changes after anti vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Pharm Des.* 2019;25(2):184-189. doi:10.2174/1381612825666190319165824
51. Ahn J, Jang K, Sohn J, Park JI, Hwang DD-J. Effect of intravitreal ranibizumab and aflibercept injections on retinal nerve fiber layer thickness. *Sci Rep.* 2021;11(1):5010. doi:10.1038/s41598-021-84648-1
52. Sobacı G, Güngör R, Ozge G. Effects of multiple intravitreal anti-VEGF injections on retinal nerve fiber layer and intraocular pressure: a comparative clinical study. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(2):211-215. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.02.20
53. Huang Y, Gangaputra S, Lee KE, Narkar AR, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Danis RP. Signal quality assessment of retinal optical coherence tomography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):2133-2141. doi:10.1167/iovs.11-8755
54. de Azevedo AGB, Takitani GEDS, Godoy BR, Marianelli BF, Saraiva V, Tavares IM, Roisman L. Impact of manual correction over automated segmentation of spectral domain optical coherence tomography. *Int J Retin Vitreol.* 2020;6(1):4. doi:10.1186/s40942-020-0207-6
55. Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt.* 2013;33(1):7-14. doi:10.1111/opo.12009
56. Rosner B. Statistical methods in ophthalmology: an adjustment for the intraclass correlation between eyes. *Biometrics.* 1982;38(1):105-114.
57. Demirel S, Batioğlu F, Özmert E, Erenler F. The effect of multiple injections of ranibizumab on retinal nerve fiber layer thickness in patients with age-related macular degeneration. *Curr Eye Res.* 2015;40(1):87-92. doi:10.3109/02713683.2014.917190
58. Sengul EA, Artunay O, Kumral ET, Yenerel M, Rasier R, Kockar A, Yuzbasioglu E. Retinal nerve fiber layer thickness changes in age-related macular degeneration treated with multiple intravitreal ranibizumab. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(10):665-670. doi:10.1089/jop.2016.0014

59. Martinez-de-la-Casa JM, Ruiz-Calvo A, Saenz-Frances F, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6214-6218. doi:10.1167/iovs.12-9875
60. 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 aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201. doi:https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.011
61. 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(4S):S135-S145. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.029
62. 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;137(4):372-379. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.6776
63. 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(8):1671-1677. doi:10.1007/s00417-019-04360-9
64. Levin AM, Chaya CJ, Kahook MY, Wirostko BM. Intraocular pressure elevation following intravitreal anti-VEGF injections: short- and long-term considerations. *J Glaucoma*. 2021;30(12):1019-1026. doi:10.1097/IJG.0000000000001894
65. Cui QN, Gray IN, Yu Y, VanderBeek BL. Repeated intravitreal injections of antivasular endothelial growth factors and risk of intraocular pressure medication use. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch fur Klin und Exp Ophthalmol*. 2019;257(9):1931-1939. doi:10.1007/s00417-019-04362-7

66. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701-730. doi:10.1001/archophth.120.6.701
67. Kim SY, Yoon MH, Chin HS. Changes in the ganglion cell-inner plexiform layer after consecutive intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration patients. *Korean J Ophthalmol.* 2020;34(1):11-18. doi:10.3341/kjo.2019.0081
68. Demir N, Sevincli S, Kayhan B, Sonmez M. Anatomical effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on inner layers of the lesion-free retina. *Cutan Ocul Toxicol.* 2021;40(2):135-139. doi:10.1080/15569527.2021.1919136
69. Shin HJ, Shin KC, Chung H, Kim HC. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2403-2411. doi:10.1167/iovs.13-13769
70. Parlak M, Oner FH, Saatci AO. The long-term effect of intravitreal ranibizumab on retinal nerve fiber layer thickness in exudative age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 2015;35(4):473-480. doi:10.1007/s10792-014-9972-2
71. Jo Y-J, Kim W-J, Shin I-H, Kim J-Y. Longitudinal changes in retinal nerve fiber layer thickness after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30(2):114-120. doi:10.3341/kjo.2016.30.2.114
72. Shin HJ, Kim S-N, Chung H, Kim T-E, Kim HC. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy and retinal nerve fiber layer loss in eyes with age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):1798-1806. doi:10.1167/iovs.15-18404
73. Wang L, Swaminathan SS, Yang J, et al. Dose-response relationship between intravitreal injections and retinal nerve fiber layer thinning in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retin.* 2021;5(7):648-654. doi:10.1016/j.oret.2020.10.004

74. Entezari M, Ramezani A, Yaseri M. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after two intravitreal bevacizumab injections for wet type age-related macular degeneration. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014;9(4):449-452. doi:10.4103/2008-322X.150815
75. Hwang DJ, Lee EJ, Lee SY, Park KH, Woo SJ. Effect of diabetic macular edema on peripapillary retinal nerve fiber layer thickness profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4213-4219. doi:10.1167/iovs.13-13776
76. Yang HS, Woo JE, Kim M-H, Kim DY, Yoon YH. Co-evaluation of peripapillary RNFL thickness and retinal thickness in patients with diabetic macular edema: RNFL misinterpretation and its adjustment. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170341. doi:10.1371/journal.pone.0170341
77. Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, Lu C, Katz TA, Schmidt-Erfurth U. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1521-1529. doi:10.1016/j.ophttha.2016.03.037

7. Dank

An dieser Stelle möchte ich folgenden Personen meinen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Hilfe die Erstellung dieser Dissertation nicht zustande gekommen wäre:

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Professor Dr. Berthold Seitz, Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes, für seine ständig freundliche und konstruktive Gesprächsbereitschaft, seine lehrreiche Hilfe und die uneingeschränkte Möglichkeit der Nutzung seiner Klinik für meine Arbeit bedanken.

Ich danke Herrn Dr. Abdin, Oberarzt der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes und Leiter des IVOM-Zentrums, für die Bereitstellung des Themas, sowie die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung.

Ferner danke ich Frau Sideroudi, Statistikerin in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Hilfe bei der Ausarbeitung der Statistik dieser Dissertationsschrift.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Ulrich Otto, der mir meine erste Stelle in Deutschland anvertraut und mir sehr geholfen hat.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund, Herrn Wolfgang Helger, für seine unbegrenzte Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Jedem einzelnen Mitarbeiter der Augenklinik danke ich für die offene Aufnahme, das angenehme Arbeitsklima sowie die stets freundliche Hilfsbereitschaft.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Frau Sara für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Amal und Yasin, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

Abschließend danke ich jedem, der auf seine Weise dazu beigetragen hat, dass diese Arbeit erfolgreich fertiggestellt werden konnte.

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht. Hat Ihr Lebenslauf mehr als 1 Seite, lassen Sie leere Seiten im Dokument.

Tag der Promotion: 04.09.2023
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz
Prof. Dr. med. Frank Schmitz