

Aus der Klinik für Augenheilkunde

Der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. S. Grisanti

---

***Übertragbarkeit von Multicenterstudien in die  
Versorgungsforschung?***

**Ranibizumab bei AMD in der klinischen Praxis**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

Der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Juliane Koch

aus Cottbus

Lübeck 2019

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Maya Müller

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. medic. Lisa Marshall

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck den 28.05.2019

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
1.1	Altersbedingte Makuladegeneration	1
1.1.1	Anatomie und Physiologie der Netzhaut	1
1.1.2	Definition der Altersbedingten Makuladegeneration und Epidemiologie	3
1.1.3	Pathophysiologie und klinisches Erscheinungsbild der AMD	3
1.1.4	Risikofaktoren	6
1.2	Anti-VEGF-Therapie der AMD	8
1.2.1	Ranibizumab	8
1.2.2	Allgemeines	9
1.2.3	Herstellung	9
1.2.4	Anwendung von Ranibizumab und Monitoring	10
1.2.5	Alternative Therapiemöglichkeiten	11
1.3	Ökonomische Belastung	11
1.3.1	Durch die AMD	11
1.3.2	Durch Ranibizumab	12
1.3.3	Durch das Gesundheitssystem	12
1.4	Einfluss auf Lebensqualität	13
1.5	Versorgungsforschung	14
1.5.1	Grundlagen	14
1.5.2	Ergebnisforschung	14
1.6	Fragestellung	15
<b>2</b>	<b>Patienten und Methode</b>	<b>17</b>
2.1	Patienten	17
2.2	Einschlusskriterien	17
2.3	Ausschlusskriterien	17
2.4	Untersuchungs- und Behandlungsschema	17
2.5	Abbruchkriterien	18
2.6	Retrospektive Analyse	18
2.7	Vergleich mit Multicenterstudien	20
2.8	Statistik	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>24</b>
3.1	Lübecker-Studie	24
3.1.1	Präoperative Daten	24
3.1.2	Perioperative Daten	27

3.1.3	Postoperative Daten .....	30
3.2	Multicenterstudien .....	32
3.2.1	MARINA- und ANCHOR-Studie.....	32
3.2.2	PIER-Studie (2008).....	33
3.3	Vergleich Lübecker-Studie mit Multicenterstudien .....	33
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>42</b>
4.1	Die Lübecker-Studie.....	42
4.2	RCT.....	43
4.3	Gegenüberstellung der Lübecker-Studie mit Multicenterstudien .....	45
4.3.1	Primäre Endpunkte .....	45
4.3.2	Sekundäre Endpunkte .....	53
4.4	Ausblick.....	60
4.5	Versorgungsforschung .....	61
4.6	Fazit .....	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>II</b>
7.1	Antrag der Ethikkommission.....	II
7.2	Abkürzungsverzeichnis .....	III
7.3	Abbildungsverzeichnis.....	V
7.4	Tabellenverzeichnis.....	VII
7.5	Tabelle zur Umrechnung von Dezimalvisus in ETDRS-Buchstaben .....	VIII
7.6	Tabellarische Auflistung Ergebnisse Statistik .....	IX
	Mittelwertvergleich .....	IX
	Chi-Quadrat-Test Ergebnisse .....	X
<b>8</b>	<b>Veröffentlichung .....</b>	<b>XI</b>
8.1	Eigener Vortrag: .....	XI
8.2	Co-Autor-Vortrag: .....	XI
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>XII</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>XIII</b>

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Altersbedingte Makuladegeneration

### 1.1.1 Anatomie und Physiologie der Netzhaut

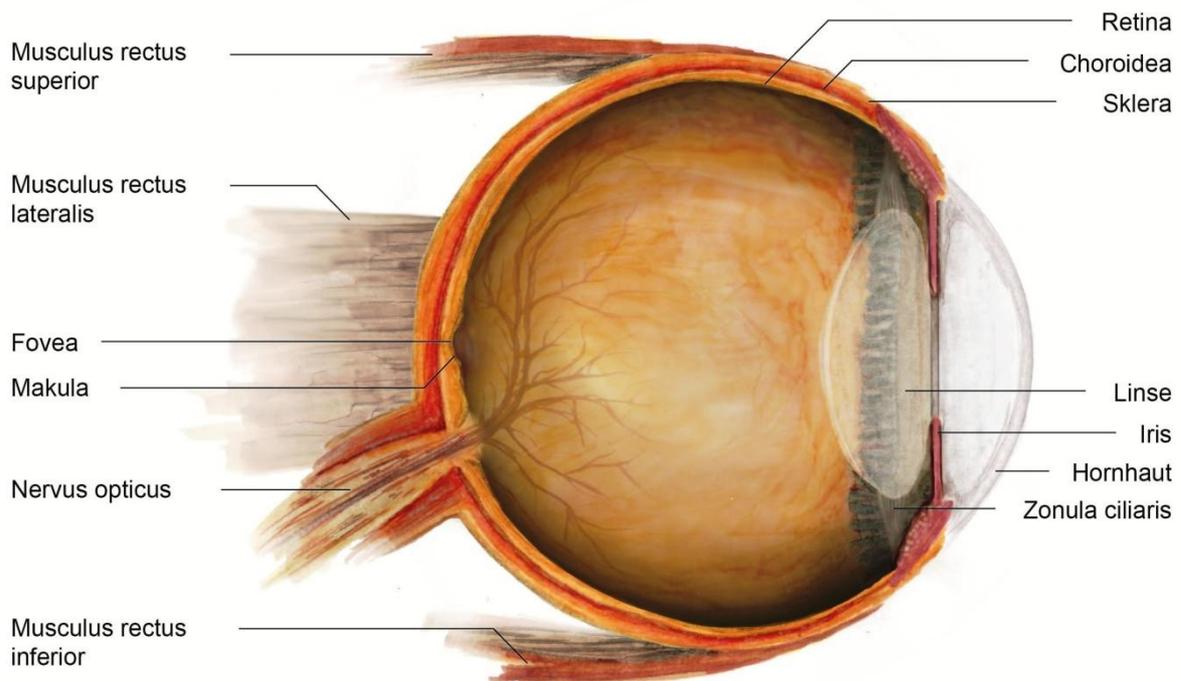


Abbildung 1 Anatomie des Auges (Grafik: J.Koch / R.Erdmann 2014)

Der Bulbus besteht aus 3 Schichten, Sklera, Uvea und Retina (Abbildung 1).

Die Retina wiederum besteht aus dem Stratum pigmenti und dem Stratum cerebrale, wobei insbesondere das Stratum pigmenti bedeutend in der Pathophysiologie der AMD ist.

Die Zählweise der Retinaschichten erfolgt von außen nach innen. Die 1. Schicht entspricht dem Stratum pigmenti. Schicht 2 bis 9 bilden das Stratum cerebrale (Tabelle 1) (Abbildung 2). Es besteht aus einem einschichtigen und pigmentierten Epithel und liegt mit seiner Basallamina der ca. 2 µm dicken Bruch'schen Membran auf. RPE-Zellen sind für den Flüssigkeits- und Ionentransport zwischen den Photorezeptoren der Retina und der Choroidea als Teil der Uvea verantwortlich (Noske et al., 1998).

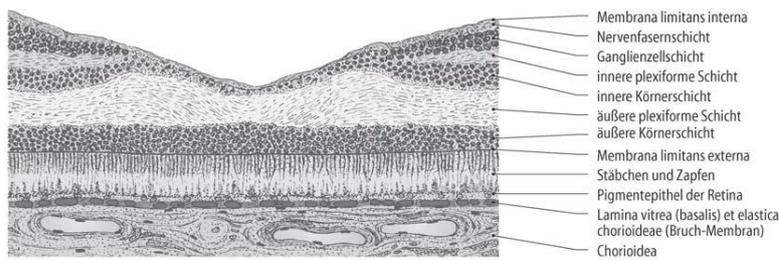


Abbildung 2 Aufbau der Retina nach Gottschalk (Gottschalk, 2007)

Tabelle 1 Schichten der Retina

Retinablatt	Schicht
<b>Stratum pigmenti</b>	1 Innere Gliangrenzmembran (Inner Limiting Membrane)
<b>Stratum cerebrale</b>	2 Nervenfaserschicht
	3 Ganglienzellschicht
	4 Innere plexiforme Schicht
	5 Innere Körnerschicht
	6 Äußere Körnerschicht
	7 Äußere plexiforme Schicht
	8 Schicht der Stäbchen und Zapfen
	9 Äußere Gliangrenzmembran (Outer Limiting Membrane)
	10 Retinales Pigmentepithel (RPE)

Die Makula, lokalisiert am hinteren Augenpol auf der Retina, bildet mit ihrer Fovea centralis die Stelle des schärfsten Sehens (Abbildung 1) Die hierfür verantwortlichen spezialisierten Photorezeptoren, die Zapfen, können das Licht durch elektromagnetische Wellen (400 bis 750 nm), aufnehmen und verarbeiten. Sie besitzen zusätzlich kleine Fortsätze für das Farbsehen. Die entstehenden elektromagnetischen Impulse werden anschließend entlang der Sehbahn über den Nervus opticus, das Chiasma opticum und die Sehstrahlung zur primären Sehrinde im Bereich des Okzipitallappens weitergeleitet.

## 1.1.2 Definition der Altersbedingten Makuladegeneration und Epidemiologie

Die Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Ursache für eine schwere Sehbehinderung und Blindheit in den westlichen Industrieländern (Beutel et al., 2009). Sie ist definiert als fortschreitende Degeneration der Makula (Snellen et al., 2002). Betroffen ist insbesondere die zentrale Sehfunktion, weshalb eine Visusminderung mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden ist (Chang et al., 2007).

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann es zu einem Verlust der Lesefähigkeit bis zur Erblindung im Sinne des Gesetzes mit einer Sehschärfe unter 0,02 (1/50 Metertafelvisus) kommen.

Bei Auftreten der ersten Symptome ist ein Großteil der Patienten älter als 55 Jahre. Den bedeutendsten Studien zufolge, die die Prävalenz der Erkrankung untersuchten, der Beaver Dam Eye Study, der prospektiven Rotterdam Study und der Blue Mountains Eye Study – alle Studien sind single-center Studien-, liegt eine fortgeschrittene AMD in 0,2 % in der Altersgruppe der 55- bis 64-Jährigen vor und steigt auf 13 % an bei den Patienten, die älter als 85 Jahre sind (Vingerling et al., 1995; Klein et al., 1997; Wang et al., 2000). In Deutschland sind schätzungsweise aktuell 370.000 Menschen betroffen (Wolf und Kampik, 2014) und es ist zu erwarten, dass mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung die AMD zunehmend an medizinischer und ökonomischer Bedeutung gewinnen wird (Grisanti und Tatar, 2008).

## 1.1.3 Pathophysiologie und klinisches Erscheinungsbild der AMD

Es wird in der vorliegenden Arbeit zwischen ‚trockener‘ bzw. ‚nicht-exsudativer AMD‘ im Früh- oder Spätstadium und ‚feuchter‘, bzw. exsudativer AMD‘, die kennzeichnend für das Spätstadium ist, unterschieden (*Tabelle 2*).

Tabelle 2 Stadien der AMD (Eter, 2009)

Stadium		Definition
<b>0</b>	Keine AMD	Keine retinalen Anzeichen einer altersbedingten Makulopathie oder nur harte Drusen
<b>1a</b>	Noch normale Veränderungen	Nur scharf begrenzte Drusen ( $\leq 63 \mu\text{m}$ ) (Drupelets)
<b>1b</b>		Nur RPE-Alterationen, keine weiche Drusen ( $> 63 \mu\text{m}$ )
<b>2a</b>	Frühe AMD	Nur weiche, unscharf begrenzte ( $> 125 \mu\text{m}$ ) oder retikuläre Drusen
<b>2b</b>		Weiche, scharf begrenzte Drusen ( $> 63 \mu\text{m}$ ) mit RPE-Alterationen
<b>3</b>	Intermediäre AMD	Weiche, unscharf begrenzte Drusen ( $> 125 \mu\text{m}$ ) oder retikuläre Drusen mit RPE-Alterationen
<b>4</b>	Späte AMD	Atrophische oder neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration

### 1.1.3.1 Frühstadium



Abbildung 3 Frühstadium Metamorphopsien schwach (Grafik: J.Koch / R.Erdmann 2014)



Abbildung 4 Frühstadium Metamorphopsien stark (Grafik: J.Koch / R.Erdmann 2012)

Im Frühstadium der AMD (Abbildung 3) sind Drusen, die aus akkumulierenden Lipiden, Proteinen und weiterem extrazelluläres Material bestehen, und Unregelmäßigkeiten des retinalen Pigmentepithels charakteristisch. Dieses Stadium ist nicht-exsudativ (Klein et al., 1992a).

Subjektiv zeigen Patienten meist keine Symptome. Selten kann ein verzerrtes Sehen (Metamorphopsien) (Abbildung 3, Abbildung 4) z.B. mit Hilfe des Amsler-Gitters nachgewiesen werden.

Auf Netzhautebene kommt es zu einer abnehmenden Funktionalität der RPE-Zellen bis zum Absterben der Photorezeptoren, durch eine Zunahme der Bruch-Membrandicke, hauptsächlich durch Drusen, und die dadurch bedingte Reduktion von Stoffwechselprozessen durch die Bruch-Membran und die RPE-Zelle (Pauleikoff, 1992; Schargus, 2015).

### 1.1.3.2 Spätstadium



Abbildung 5 Spätstadium mit Zentralskotom (Grafik: J.Koch / R.Erdmann 2012)

Dieses Stadium kann durch exsudative und nicht-exsudative Veränderungen gekennzeichnet sein.

Ein Antrieb für den Übergang vom nicht-exsudativen zum exsudativen Stadium scheint die Freisetzung vom Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) durch bereits genannte Stoffwechselprozesse und Hypoxie aus dem RPE zu sein. VEGF beeinflusst selektiv das Wachstum von Endothelzellen und ist für die spätere Gefäßleckage durch eine erhöhte Permeabilität der Gefäßwand verantwortlich (Folkman, 1974; Ferrara und Henzel, 1989; Aisenbrey et al., 2007; Grisanti und Tatar, 2008). Die dadurch entstehenden Ödeme und Blutungen können intra- oder subretinal oder subpigmentepithelial als Pigmentepithelabhebung (PED) vorliegen.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde zusätzlich zwischen klassischen CNV, bei der sich das pathologische Gewebe zwischen Neuroretina und dem RPE ausbreitet und okkulten CNV, die sich unterhalb des RPE befindet, unterschieden. Jedoch empfiehlt die aktuelle Literatur die AMD nicht mehr in okkulte und klassische Läsionen einzuteilen, sondern Bartz-Schmidt zu folgen, der die

Einteilung nur noch zwischen subfoveal, bei der die CNV bis zur Fovea reicht, und extrafoveal zu unterscheiden, da neue Therapiemethoden mit VEGF-Hemmer eine gleichwertige Wirksamkeit bei allen Unterformen zeigen (Bartz-Schmidt et al., 2007).

Nicht-exsudative Veränderungen sind Atrophien des RPE, der Choriokapillaris und der Neuroretina. Kennzeichnend für dieses Stadium ist eine stark reduzierte zentrale Sehschärfe (Abbildung 5).

### **1.1.3.3 Disziforme Narbe / Junius-Kuhnt-Makulopathie**

Das Endstadium der AMD ist eine disziforme Narbe.

Eine Mangelversorgung, die Hyperplasie der RPE-Zellen und das Einwandern von Entzündungszellen im Spätstadium sind verantwortlich für die Narbengewebsentstehung und Atrophiebildung im umgebenen Gewebe (Hermans et al., 2003).

Funduskopisch stellen sich disziforme Narben als gelblich-weiße und erhabene Läsionen dar. Die Fläche dieser Läsion kann örtlich begrenzt sein, aber auch weit über den retinalen Gefäßbogen hinaus reichen.

## **1.1.4 Risikofaktoren**

In Studien werden seit über 20 Jahren mögliche Risikofaktoren untersucht. Es wurde bewiesen, dass es sich bei der Altersbedingten Makuladegeneration um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung handelt. Eine Unterteilung kann in beeinflussbare und in nicht-beeinflussbare Risikofaktoren erfolgen:

### **1.1.4.1 Beeinflussbare Risikofaktoren**

Ein wesentlicher Risikofaktor ist das Rauchen. Bereits 20 Zigaretten am Tag erhöhen die Gefahr an AMD zu erkranken um das 23 fache im Gegensatz zu Nichtrauchern (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000; Smith et al., 2001). Das Risiko bleibt weitere 20 Jahre nachdem das Rauchen aufgegeben wurde, erhöht (Brandl et al., 2016).

Ein weiterer bedeutender Faktor ist eine fettreiche, cholesterinreiche Ernährung (Vingerling et al., 1995).

UV-Licht wirkt ebenfalls schädigend: Insbesondere blaues Licht wirkt durch die Aktivierung von A2E, einem Lipofuszin, schädigend (Noske et al., 1998; Sparow et al., 2000; Loughheed, 2014).

Dass auch kardiovaskuläre Erkrankungen und Hypertonus zu den Risikofaktoren zählen, ist ebenfalls seit Jahren bekannt (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000).

Neue Studien zeigen, dass ein Mangel an Antioxidantien und Zink zu einer Krankheitsprogression beitragen kann (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 1999; Chew et al., 2012).

#### **1.1.4.2 Nicht beeinflussbare Risikofaktoren**

Zu den wichtigsten Risikofaktoren dieser Kategorie gehört das Alter. Die Prävalenz der AMD mit einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) liegt bei 55 bis 64 Jahre alten Patienten bei 0,1 %, bei 85-Jährigen bereits bei 7 % (Vingerling et al., 1995). Eine genetische Veranlagung wurde ebenfalls in unterschiedlichen Studien in Zusammenhang mit der Krankheit genannt. Nach R. Klein wurde in der single-center Beaver Dam Eye Study eine erhöhte Krankheitsrate bei Verwandten 1. Grades festgestellt (Klein et al., 1992a). Werden alle Unterformen der AMD berücksichtigt, sind Männer und Frauen gleich häufig betroffen, aber die neovaskuläre Form betrifft besonders häufig Frauen über 75 Jahre (Klein et al., 1997). In einer multizentrischen Prävalenz-Studie konnte bei ca. 5000 Probanden nachgewiesen werden, dass 10,5 % der Frauen und 5,5 % der Männer der über 80-Jährigen an einer neovaskulären AMD erkrankt sind (Augood et al., 2006). Die Daten sind jedoch nicht einheitlich (Brandl et al., 2016).

In Bezug auf die ethnische Herkunft der Patienten ist sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der AMD bei Kaukasiern höher als bei Patienten asiatischer oder afroamerikanischer Abstammung. Das Gleiche gilt für Menschen mit blauer Irisfarbe (Klein et al., 1997).

Ein neuer Risikofaktor wurde in dem Komplementfaktor H gefunden, dessen Gen auf dem Chromosom 1q32 lokalisiert ist. Es kann einen chronischen lokalen Entzündungsprozess auslösen und in diesem Zusammenhang den Verlauf der AMD negativ beeinflussen (Clark und Bishop, 2015; Hao et al., 2015). Das Risiko scheint sich bis zu 44-fach zu erhöhen (Brandl et al., 2016).

Dagegen scheinen okuläre Risikofaktoren (Refraktionsfehler, Katarakt) keinen signifikanten Einfluss zu haben (Bockelbrink et al., 2008).

## 1.2 Anti-VEGF-Therapie der AMD

Die Möglichkeiten zur Behandlung einer exsudativen AMD haben sich seit 1999 beträchtlich verbessert. Während die Erkrankung zuvor nur chirurgisch, mit Hilfe einer Strahlentherapie oder mittels Photokoagulation bestenfalls an einem weiteren Fortschreiten gehindert werden konnte, erbrachte die photodynamische Therapie (PDT) zumindest eine Visusstabilisierung. Durch die neuesten Medikamente mit Anti-Vascular-Endothelial-Growth-Factor-(Anti-VEGF)Wirkung konnte zusätzlich zur Stabilisierung auch eine Visusverbesserung erzielt werden (Rosenfeld et al., 2006).

### 1.2.1 Ranibizumab

Bereits 1948 wurde von Michaelson ein Wachstumsfaktor für Gefäße propagiert. 25 Jahre später wurde von Judah Folkman, einem US-amerikanischen Krebsforscher, nachgewiesen, dass Gefäß- und Tumorwachstum von der Expression spezieller Wachstumsfaktoren abhängig ist. Gleichzeitig vermutete er, dass diese in der Bekämpfung von Krebszellen hilfreich sein könnten (Folkman, 1974). Anschließend wurde 1983 von Senger und seinen Assistenten der Tumor Vascular Permeability Factor (VPF) entdeckt, der für vaskuläre Leckagen verantwortlich ist (Senger et al., 1983). 6 Jahre danach haben Ferrara und Henzel den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gefunden, welcher sich als identisch mit VPF herausstellte (Ferrara und Henzel, 1989).

Der physiologische Zusammenhang zwischen der VEGF-Expression und dem Wachstum von Blutgefäßen wurde 1990 hergestellt, als eine starke Expression von VEGF durch eine Hypoxie in ischämischen Tumorealen induziert werden konnte. Ein endgültiger Beweis war dann die Hemmung der Angiogenese und des Tumorwachstums durch einen monoklonalen Anti-VEGF-Antikörper der Firma Genentech. Dieser AK aus der Arbeitsgruppe um Ferrara bekam einige Zeit später den Namen Bevacizumab (Ferrara et al., 2004).

Seit 2007 ist Ranibizumab (Lucentis®) als VEGF-Hemmer für monatliche Behandlungen der AMD in den USA zugelassen. In Deutschland ist Ranibizumab ebenfalls seit 2007 zugelassen und mit einer Ziffer im EBM versehen.

## 1.2.2 Allgemeines

Ranibizumab ist ein Fab-Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers (AK) (Abbildung 6), das mit Hilfe rekombinanter Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus Escheria coli (E. coli) gewonnen wird (Abbildung 7). Es blockiert alle Formen des Botenstoffes VEGF-A und durchdringt alle Schichten der Netzhaut (Boyer et al., 2009). Ranibizumab hemmt das Wachstum von CNV-Membranen und CNV-induzierten Makulaödemen (Regillo et al., 2008).

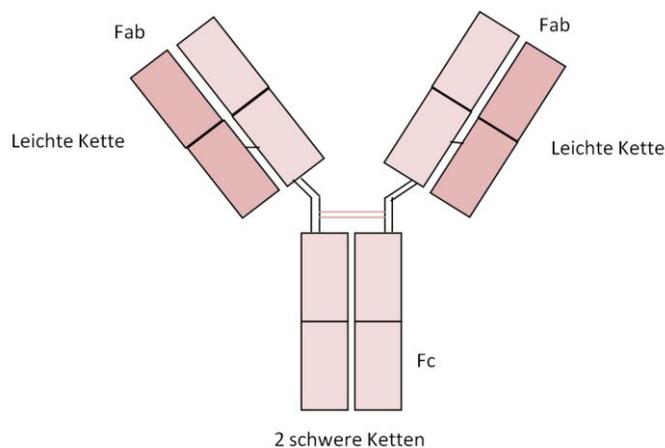


Abbildung 6 Aufbau eines Antikörpers

## 1.2.3 Herstellung

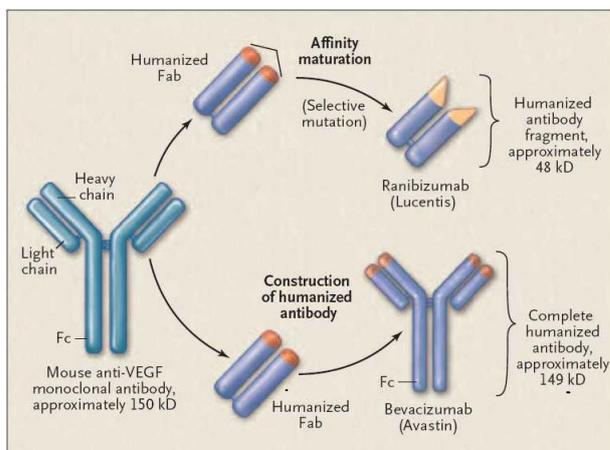


Abbildung 7 Reifungsprozess Ranibizumab (Löffler, 2005)

Allgemein sind Antikörper Glykoproteine (Löffler, 2005). Sie bestehen aus jeweils 2 leichten Ketten (kurze Polypeptidketten) und 2 schweren Ketten (lange Polypeptidketten). Die einzelnen Anteile sind über nicht-kovalente Bindungen und Disulfidbrücken miteinander verbunden. Auf diese Weise entsteht eine Y-Form. Die Fab-Fragmente bestehen aus einem der Seitenarme des Y-förmigen Globulins, die jeweils aus einer Verbindung aus einer L-Kette und einem Teil der H-Ketten gebildet werden. Sie sind für die Antigenbindung verantwortlich. Der übrige Anteil der H-Ketten bildet den Fc-Anteil des Antikörpers (Abbildung 6) (Löffler, 2005).

Bei Ranibizumab handelt es sich um einen humanisierten Antikörper, der ein gentechnisch veränderter monoklonaler Antikörper der Maus ist (Boyer et al., 2009). Diese monoklonalen AK werden von einem B-Zell-Klon produziert. Die Maus wird dabei mit dem AK immunisiert, wodurch aktivierte B-Lymphozyten entstehen, die sich aus der Milz des Tieres isolieren lassen. Um ein Absterben dieser Zellen zu verhindern, werden sie mit maligne entarteten Plasmazellen, Myelomzellen, fusioniert. Es entstehen so genannte Hybridomzellen. Diese immortalen Zellen können anschließend durch Selektionsverfahren von nicht-fusionierten Myelomzellen bzw. B-Lymphozyten abgetrennt werden (Löffler, 2005).

Um nicht als Fremdmolekül eine Immunreaktion vom menschlichen Körper auszulösen, muss der monoklonale Antikörper humanisiert werden. Die Gensequenz für den Bereich des AK-Moleküls, der VEGF bindet, wird aus der Vorläuferzelle entfernt und in einen E. coli-Vektor zur Vervielfältigung eingesetzt. Der Fc-Bereich des AK wird dabei entfernt. Zusätzlich führt eine Affinitätsreifung am Fragment zu einer um bis zu 120 fach erhöhten Bindungsaffinität zu VEGF-A (Chen et al., 1999) (Abbildung 7).

### **1.2.4 Anwendung von Ranibizumab und Monitoring**

2007 wurde Ranibizumab für monatliche Injektionen in den USA und in Deutschland zugelassen. Die Leitlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), des Berufsverbandes Deutscher Augenärzte e.V.: (BVA und der Retinologischen Gesellschaft (RG)) empfehlen eine initiale Aufsättigung mit drei Injektionen in den ersten 3 Monaten. Anschließend erfolgt eine individuelle, visusabhängige Erhaltungstherapie (Bornfeld et al., 2009). Die Therapieeinleitung

sollte zeitnah erfolgen um einen guten Behandlungserfolg zu sichern (Schargus, 2015).

## 1.2.5 Alternative Therapiemöglichkeiten

### 1.2.5.1 Pegaptanib

Pegaptanib-Natrium wirkt als VEGF-Hemmer insbesondere auf die Unterform 165 und ist seit 2006 als Medikament in der Behandlung der AMD zugelassen. Es bewirkt die Hemmung der Entwicklung und Progression einer CNV. Das Medikament ist in der Lage, den Sehverlust hinauszuzögern (Gragoudas et al., 2004).

### 1.2.5.2 Bevacizumab

Ein weiterer VEGF-Hemmer ist mit Bevacizumab -off-label- verfügbar. Das Molekül ist ein humanisierter Voll-AK gegen VEGF-A und in Deutschland nur für die Behandlung des metastasierten Colon-Carcinoms zugelassen. Im Gegensatz zu Ranibizumab kann es aufgrund seiner Größe und Struktur die Netzhaut nicht vollständig durchwandern. In der multizentrischen CATT-(The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials)-Studie mit 1200 Patienten konnte kein Unterschied in der Effektivität zwischen Ranibizumab und Bevacizumab festgestellt werden (Martin et al., 2011).

## 1.3 Ökonomische Belastung

### 1.3.1 Durch die AMD

Die exakte und globale ökonomische Belastung durch die AMD ist unbekannt. Laut Bonastre betrug nach einer Berechnung im Jahr 2002 die Summe zwischen 51,2 Mio. € und 101,1 Mio. € für Großbritannien, Frankreich, Italien und Deutschland zusammen (Bonastre et al., 2002).

Während der Therapie entstehen Kosten sowohl für medizinische als auch für nicht- medizinische Leistungen. Direkte Kosten z. B. für das Medikament können exakt ermittelt werden, die Kosten für Hilfsmittel, z. B. Sehhilfen sind schwerer bestimmbar, es fehlen außerdem umfassende Studien. Mit einberechnet werden auch Aufwendungen durch indirekte Arbeitsausfälle, da die meisten Patienten aber im Rentenalter sind, sind diese wahrscheinlich gering. Angehörige oder nahe

stehende Personen, die ihren Arbeitsablauf ändern oder sich ganztags um einen an der AMD erkrankten Patienten kümmern und auf diese Weise regelmäßige Kontrollen- und Therapietermine ermöglichen, verursachen jedoch indirekte Kosten, deren Höhe niemand exakt beziffert kann (Matthé und Sandner, 2011; Heimes et al., 2013).

### **1.3.2 Durch Ranibizumab**

Die Verwendung von Ranibizumab bei der AMD belastet durch hohe Arzneimittelkosten Budgets auf der ganzen Welt. Pro Injektion müssen ca. 1500 € ausgegeben werden. In Zukunft werden durch eine steigende Bevölkerungszahl die VEGF-Inhibitoren zu einer weiteren Belastung beitragen (Wiesinger et al., 2017).

Juristisch hat der Patient innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung einen Anspruch auf zweckmäßige und ausreichende Behandlung. Qualitätsstandards müssen nach Empfehlungen der Fachgesellschaften während der Therapie ebenfalls sichergestellt werden. Ein Gelderstattungsanspruch für Ranibizumab und intravitreal applizierte Medikamente ergibt sich daher aus SGB V §12 Abs. 3 (Ziemssen et al., 2009).

Für die Injektion von Ranibizumab mussten bei der Lübecker-Studie noch individuelle Kostenzusagen bei den gesetzlichen Krankenkassen eingeholt werden, weil es im Gebührenkatalog der intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen (IVOM) nicht als Methode eingetragen war. Oftmals wurde in Kostenzusagen von „Behandlungszyklen“ gesprochen, die übernommen werden, gemeint war meist aber nur die Übernahme der ersten 3 Behandlungen. Nach den bisherigen Multicenter-Studien ist aber anzunehmen, dass ein Großteil der Patienten mehr als nur 3 Behandlungen brauchen wird (Ziemssen F, 2009). Die Beantragung der Zusagen verursacht einen Kosten-, Verwaltungsaufwand und eine Verlängerung der Wartezeiten (Ziemssen et al., 2009).

### **1.3.3 Durch das Gesundheitssystem**

Durch die Kombination aus „Innovation, [...] Qualität und Ausgabenbegrenzung“ (Porzolt und Schreyögg, 2009) wird ein finanzieller Erfolg erreicht und vor allem im Gesundheitswesen wird neben der Qualität auch eine Kosteneffektivität gefordert.

Aus diesem Grund werden ökonomische Überlegungen zunehmend bedeutsam (Porzolt und Schreyögg, 2009).

In der Gesundheitsökonomie werden bei Betrachtungen zu neuen Therapien Daten zur Lebensqualität verwendet. Ein Therapieerfolg in Verbindung mit der Lebenserwartung eines Patienten ergibt die „Qualitätsbereinigten Lebensjahre“ (QALY). Diese können Therapiekosten gegenübergestellt werden und auf diese Weise der tatsächliche Nutzen eines Medikamentes berechnet werden (Porzolt und Kilian, 2006). In einer Lebensqualitätsstudie von 2007 wurde für die Behandlung mit Ranibizumab inklusive ca. 6 Injektionen im Jahr ein Wert von 24.147 € / QALY ermittelt. Therapien mit Ausgaben unter 50.000 US-\$ bzw. 40.500 € sind kosteneffektiv. Daraus folgt, dass „bis zu 8 Behandlungen im Jahr mit Ranibizumab als kosteneffektiv gelten“ (Neubauer et al., 2007).

## 1.4 Einfluss auf Lebensqualität

Die Auswirkungen der AMD-Therapien können in der klinischen Wirksamkeit (verbesserte Sehschärfe) und der Wahrnehmung der Lebensqualität durch den Patienten beurteilt werden. Es werden demnach physisch/ klinische, soziale und psychologische Faktoren analysiert (Brown et al., 2005b).

Laut Schätzungen verringert eine milde AMD die Lebensqualität um 17 %. Bei mittelschweren und schweren Formen kann sie sich um 40% reduzieren (Brown et al., 2005b). Teilweise wird die Krankheit als ebenso einschränkend beschrieben wie chronische Krankheiten, z. B. rheumatoide Arthritis, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Acquired Immune Deficiency Virus (AIDS) (Williams et al., 1998). Die Patienten schätzen ihre Beeinträchtigung um 2- bis 7,5 fach höher ein als Augenärzte, Nicht-Augenärzte und die Öffentlichkeit (Brown et al., 2005b). Dadurch kommen der Früherkennung und zeitnahen Behandlung zur Vermeidung von irreversiblen Funktionseinschränkungen eine große Bedeutung zu (Ziemssen et al., 2009).

Ist der Visus auf dem besseren und bestmöglich korrigierten Auge maximal 1/50 oder liegen andere permanente Störungen des Sehvermögens vor, die ebenso beeinträchtigend sind, wird dies als ‚Blindheit im Sinne des Gesetzes‘ definiert. Der Alltag und damit auch die Lebensqualität sind eingeschränkt und können zu einem Verlust der Selbstständigkeit führen. Monatliche Injektionen und

Nachkontrollen verursachen daher sowohl Kosten als auch zusätzlichen psychischen Stress bei allen Beteiligten (Spaide, 2007; Wintergerst et al., 2017).

## 1.5 Versorgungsforschung

### 1.5.1 Grundlagen

Die Versorgungsforschung untersucht in der klinischen Routine unter anderem den Nutzen von Therapien (Pfaff et al., 2011). Im Fokus steht die Entwicklung und Integration neuer Verfahren, sowie etablierte Therapien im Alltag auf ihre Effektivität zu untersuchen (Pfaff et al., 2011).

Die Versorgungsforschung lässt sich in die Teilbereiche Grundlagenforschung und Anwendungsforschung unterteilen, welche sich zusätzlich in präklinische, klinische und Ergebnisforschung gliedern lässt (Porzolt und Kilian, 2006) (Abbildung 8). Die vielen verschiedenen Bereiche ohne einheitliche Kriterien für die Studienerstellung werden häufig kritisiert. 2009 wurde mit Hilfe des Memorandums des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung erstmals versucht, einheitliche Standards zum Erstellen von Studien zu etablieren (Koller et al., 2009).



Abbildung 8 Systematik der Versorgungsforschung (Porzolt F, 2007)

### 1.5.2 Ergebnisforschung

Eine Unterkategorie der Versorgungsforschung ist die Ergebnisforschung (EF). Zweck ist die Überprüfung medizinischer Innovationen aus der klinischen Forschung in der täglichen Routine. Studien werden in klinischen Alltagssituationen durchgeführt, nicht nach Kriterien der klinischen Forschung, z. B. Randomisation (Tabelle 3) (Porzolt und Kilian, 2006). Diesem Bereich ist die Lübecker-Studie zuzuordnen.

Tabelle 3 Charakterisierung F (Porzolt und Kilian, 2006)

	Klinische Forschung (KF)	Ergebnisforschung (EF)
<b>Ziele</b>	Vergleich neuer und etablierter Therapien unter den Bedingungen einer klinischen Studie Berücksichtigung der internen Validität Die Ergebnisse werden aus Sicht der klinischen Epidemiologie dargestellt	Vergleich neuer und etablierter Therapien unter Alltagsbedingungen Berücksichtigung der externen Validität Die Ergebnisse können aus Sicht verschiedener Partner z. B. des Patienten dargestellt werden
<b>Methoden</b>	Schritt 1: Definition der Charakteristika der Studiengruppen (Ein- und Ausschlusskriterien) Definition der Behandlungsoptionen Schritt 2: zufällige Allokation individueller Patienten zu den Behandlungsoptionen Schritt 3: Evaluation der Patienten in den Gruppen, welchen sie durch Randomisierung zugeteilt wurden (Intent to Treat Principle)	Schritt 1: präferenzgestützte Allokation von Patienten zu verschiedenen Behandlungsgruppen. Es werden alle Patienten eingeschlossen Schritt 2: Definition der Charakteristika der Studiengruppen und der Behandlungsoptionen Schritt 3: Zuordnung aller Patienten zur Auswertung in den Subgruppen anhand definierter Kriterien und der Behandlungsoption
<b>Ergebnisse</b>	Vergleich neuer und etablierter Therapien unter Idealbedingungen Bestätigung der internen Validität Voraussetzung für die Planung und Durchführung der Versorgungsforschung	Prüfung der Ergebnisse der klinischen Forschung unter Alltagsbedingungen Beschreibung der externen Validität Berücksichtigung der Perspektiven verschiedener Partner

## 1.6 Fragestellung

Neue Studien sind in der Entwicklung neuer Medikamente oder Behandlungsstrategien unverzichtbar. Nach der Zulassung eines Medikaments müssen Folgestudien durchgeführt werden, um neu aufgetretene Fragestellungen zu beantworten und um die medizinische Behandlung zukünftiger Patienten zu verbessern.

Anhand von Ranibizumab bietet sich aktuell die Möglichkeit den Transfer von standardisierten Studienbedingungen in großen Forschungszentren mit den Ergebnissen im klinischen Alltag zu vergleichen. In klinischen Studien weisen die Probanden, im Gegensatz zu den Patienten in der klinischen Praxis, häufig ein homogenes Risikoprofil auf. Im klinischen Alltag können die Ergebnisse abweichen und es müssen Kompromisse eingegangen werden. Ranibizumab (Lucentis®) hat sich nach gemeinsamen Empfehlungen der Retinologischen

Gesellschaft (RG), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbandes der Augenärzte (BVA) als die First-Line-Therapie der AMD etabliert und wird als Standardbehandlungsmethode an der Universitäts-Augenklinik Lübeck durchgeführt. Die Daten der bisher im klinischen Alltag außerhalb einer Studie behandelten Patienten stellen die real life Situation dar und entsprechen den Anforderungen der Versorgungsforschung und sollen retrospektiv ausgewertet werden. Unterschiede zu Multicenterstudien werden herausgearbeitet.

Neben Subgruppenanalysen werden die Ergebnisse im Vergleich zu bestehenden Studien diskutiert. Folgende Hypothese ergibt sich daraus: Ergebnisse, welche aus kontrollierten Studien gewonnen werden konnten, lassen sich nicht mit denen aus der täglichen Praxis vergleichen, welche folgende statistische Hypothese  $H_0$  ergibt: Ergebnisse aus kontrollierten Studien und Anwendungsforschung unterscheiden sich nicht.

Der primäre Endpunkt ist die Visusänderung (in Buchstaben) und die benötigte Anzahl an Injektionen. Zusätzlich werden allgemeine Patientencharakteristika analysiert, z. B.: Alter, Geschlecht, Komorbidität, Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, Rauchgewohnheiten, zusätzliche morphologische Veränderungen der Netzhaut (Pigmentepithelabhebung) und subjektive Symptome der AMD (Metamorphopsien).

## 2 Patienten und Methode

### 2.1 Patienten

In diese retrospektive Studie wurden alle Patienten mit AMD aufgenommen, die sich im Zeitraum Januar 2007 bis März 2009 in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck einer antiangiösen Therapie zur Behandlung der AMD unterzogen haben. Anhand einer mit Hilfe eines Patientenverwaltungs- und Dokumentationsprogrammes erstellten Suchliste identifizierten wir 194 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten. Die entsprechenden Patientenakten wurden aus dem Archiv der Universitätsaugenklinik gefiltert und ausgewertet.

### 2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien, die erfüllt sein mussten, um an dieser Studie teilzunehmen, waren: Diagnose der altersabhängigen Makuladegeneration und Möglichkeit der Behandlung mit Ranibizumab nach Leitlinien.

### 2.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die im Vorfeld bereits an einer anderen Studie zu dem Medikament Ranibizumab teilgenommen haben oder im Vorfeld mit Laserkoagulation, photodynamischer Therapie oder Pegaptanib-Natrium (Medikament zugelassen für AMD) gegen diese Krankheit behandelt wurden, wurden ausgeschlossen.

### 2.4 Untersuchungs- und Behandlungsschema

Die im oben genannten Zeitrahmen durchgeführte Therapie erfolgte gemäß den Leitlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), des Berufsverbandes Deutscher Augenärzte e.V. (BVA) und der Retinologischen Gesellschaft (RG). Hierdurch wurde eine initiale Aufsättigung mit drei Injektionen in 4-wöchigem Abstand durchgeführt. Anschließend erfolgte eine individuelle, visusabhängige Erhaltungstherapie.

Vor jeder Therapie und alle 4 Wochen in den ersten 6 Monaten nach Beendigung der Therapie wurden für die Verlaufstherapie der bestkorrigierte Visus und der Fundusbefund erhoben. Weiterhin wurden die Patienten darüber aufgeklärt, dass

die Untersuchungen bei jeder subjektiven Verschlechterung des Visus wiederholt werden müssen.

Die Durchführung einer Fluoreszenzangiographie erfolgte vor jeder initialen Indikationsstellung, um Größe, Typ und Lage der CNV zu charakterisieren.

Mit der OCT, einem nicht-invasiven Verfahren mit hoher Bildqualität und Auflösungsvermögen zur Darstellung des makulären Netzhaut-RPE-Komplexes, wurde das prä- und postoperative Monitoring nach einer Anti-VEGF-Injektion ergänzt.

## 2.5 Abbruchkriterien

Eine Beendigung der Therapie erfolgte, wenn die Kriterien für eine erneute Behandlung nicht mehr bestanden oder der Visus durch eine ausgedehnte subretinale Fibrose und / oder Atrophie unter 0,05 abgesunken war. Frühzeitig beendet werden konnte die Therapie, wenn sich der Befund nach 3 Behandlungen deutlich verschlechtert hatte (Abbildung 9).

## 2.6 Retrospektive Analyse

Die folgenden Daten wurden aus den Patientenakten ermittelt:

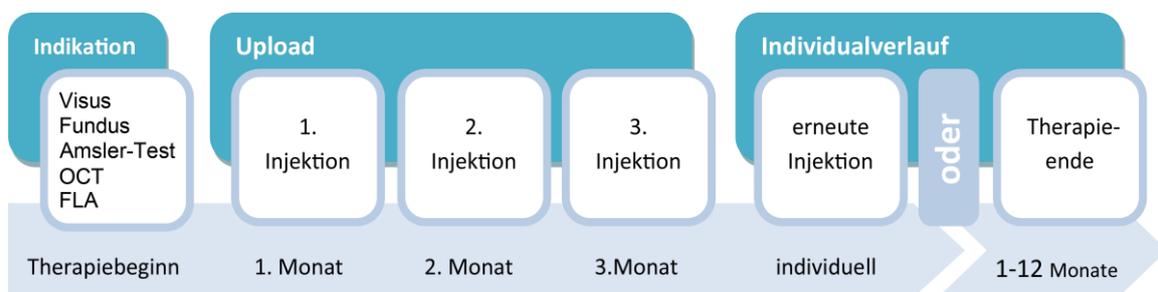


Abbildung 9 Injektions- und Behandlungsschema Lucentis

Tabelle 4 Kriterien der Lübecker-Studie

Zeitpunkt während der Behandlung	Untersuchte Kriterien
<b>Präoperative Daten</b>	1. Patientenummer
	2. Geburtsdatum
	3. Datum Diagnosestellung
	4. Geschlecht
	5. Alter zu Therapiebeginn
	6. Behandeltes Auge
	7. Vorbehandlungen
	8. Augenvorerkrankungen
	9. Weitere Erkrankungen
	10. Phakie/ Pseudophakie/ Katarakt
	11. Befund Amsler-Gitternetz
	12. Hypertonus
	13. Diabetes mellitus
	14. Rauchverhalten
	15. Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln
	16. Tage von Diagnose bis Therapiebeginn
	17. PED
	18. Fluoreszenzangiographische Einteilung der AMD
<b>Perioperative Daten</b>	1. Visus vor Behandlung (Dezimal)
	2. Visus vor Behandlung (logMAR [Definition siehe Seite 25])
	3. Anzahl der Kontrolltage nach Injektion
	4. Visus nach Behandlung (Dezimal)
	5. Visus nach Behandlung (logMAR)
	6. Leckagegröße in der Fluoreszenzangiographie
	7. OCT Befund
	8. Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen 1-7 bei jeder weiteren Behandlung
<b>Postoperative Daten</b>	1. Buchstabengewinn insgesamt
	2. Anzahl der Behandlungen
	3. Behandlungsdauer
	4. Letzter Visus bei Behandlungsende

Für die Auswertung werden hauptsächlich die Visusänderung (in Buchstaben) und die benötigte Behandlungsdauer als Kriterium herangezogen. Zusätzlich kommen weitere deskriptive Aspekte hinzu, wie prä-, peri-, postoperative Daten und das Follow-up (Tabelle 4).

## 2.7 Vergleich mit Multicenterstudien

Das eigene Patientengut wurde gegen die bekannten Studien MARINA (Minimally Classic / Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD - MARINA) (Abbildung 10), ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD-ANCHOR) (Abbildung 11) und PIER (Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration) (Abbildung 12) getestet. Für den Vergleich wurden jeweils die Ergebnisse aus den 0,5-mg-Ranibizumab-Studienarmen verwendet.

Diese, für die Zulassung von Ranibizumab wichtigen Studien sind im Folgenden kurz charakterisiert. Neben diesen 3 genannten Studien gibt es noch kleinere, weitere randomisierte Multicenterstudien, die in dieser Arbeit nicht zum Vergleich verwendet wurden.

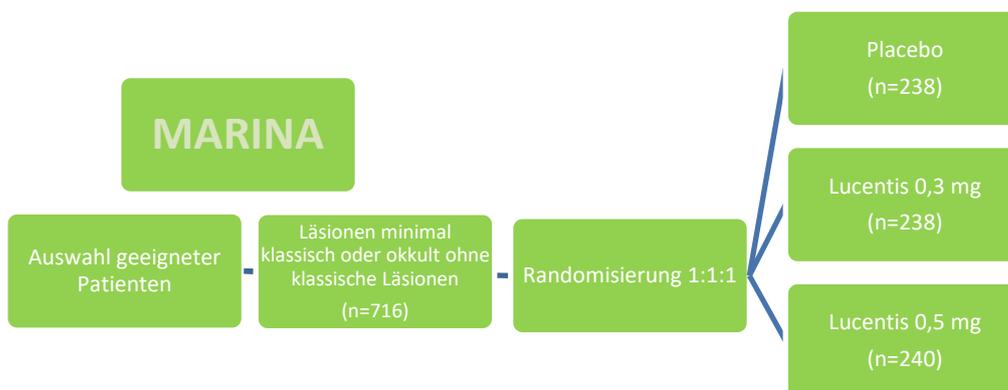


Abbildung 10 Ablauf MARINA-Studie

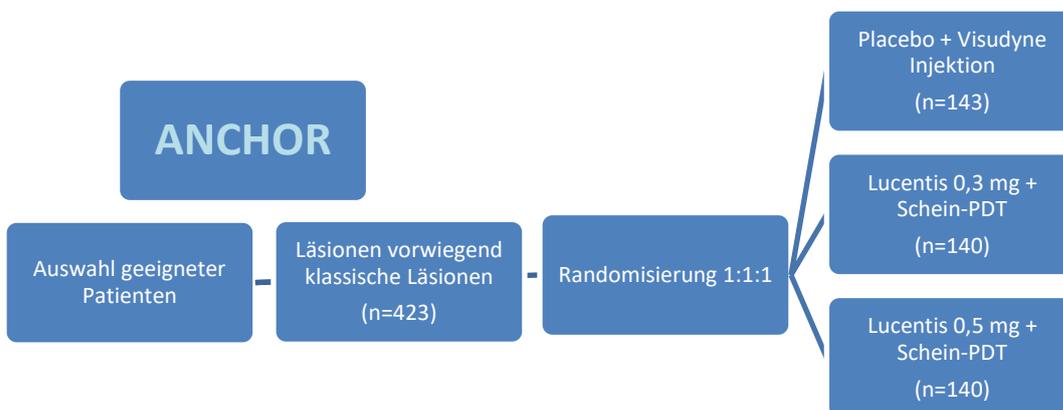


Abbildung 11 Ablauf ANCHOR-Studie

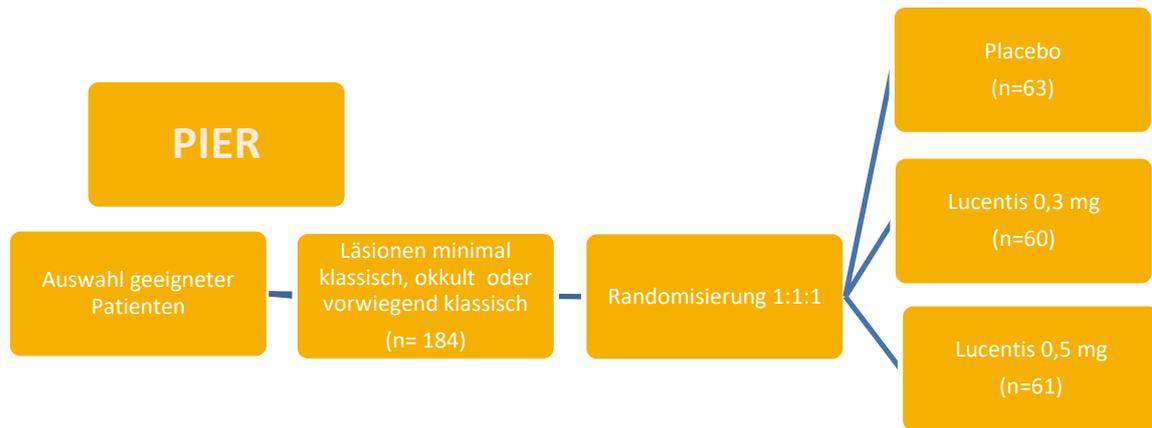


Abbildung 12 Ablauf PIER-Studie

Die Werte zum Visus lagen in der Lübecker Augenklinik als Dezimalvisus vor. Um die Werte der Lübecker-Studie mit denen der Multicenterstudien gegenüberstellen zu können, wurden alle Visuswerte, zunächst in logMAR (Logarithm of the Minimal Angle of Resolution) umgerechnet, um danach in eine Buchstabenanzahl entsprechend der ETDRS-Tafel (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) umgerechnet zu werden. 5 Buchstaben entsprechen 1 Zeile auf der Snellen-Tafel.

Die Multicenterstudien MARINA, ANCHOR und PIER haben in ihren Veröffentlichungen definierte Intervalle berücksichtigt. Zum besseren Vergleich erfolgte eine Einteilung der Ergebnisse aus der Lübecker-Studie gemäß der gleichen Skalierung (Abbildung 26).

Im Folgenden entspricht für die Lübecker-Studie analog den RCT eine Injektion einem Behandlungsmonat.

Die graphischen Darstellungen in dieser Dissertation wurden mit Hilfe von Excel 2007 für MS Windows und SPSS 17.0 ©Inc., San Francisco, CA, USA ebenfalls für MS Windows erstellt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission am 09.11.2009 unter dem Aktenzeichen 09-168 genehmigt.

## 2.8 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramm SPSS 17.0 ©Inc., San Francisco, CA, USA sowie Microsoft Excel 2007 für MS Windows durchgeführt. Im ersten Schritt wurde eine deskriptive Statistik erstellt, d.h. es wurden für alle Parameter Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) berechnet. Der Mittelwert zum Visusgewinn der Patienten in der Lübecker-Studie wurde aus dem Ausgangsvisus und dem Visus nach Behandlungsabschluss ermittelt. Der Visusverlauf, der mit den Multicenterstudien verglichen wurde, ergab sich aus den Mittelwerten zum jeweiligen Behandlungsmonat.

Als Visusverbesserung wurde ein Ergebnis bewertet, wenn die Differenz zwischen Ausgangsvisus und dem Visus nach Behandlungsabschluss mindestens ein Buchstabe auf der ETDRS-Tafel oder mehr betrug. Eine Visusstabilisierung wurde erreicht, wenn nach Behandlungsende weder ein Visusverlust noch eine Visussteigerung eingetreten ist. Ein Visusverlust ist eingetreten, wenn die Differenz aus Ausgangsvisus und Visus nach Behandlungsabschluss mindestens um 1 ETDRS-Buchstaben geringer war.

Zum Mittelwertvergleich der eigenen Daten mit den Daten aus den RCT wurde der zweiseitige Zweistichproben-t-Test angewendet. Bei einem paarweisen Vergleich von mehr als zwei Gruppen, wurden die p-Werte im Anschluss nach der Methode von Bonferroni und Holm korrigiert.

Der Test auf Unterschiede zwischen Häufigkeiten bei der Auswertung des Buchstabengewinns bzw. -Verlusts wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson durchgeführt, bei multiplen Vergleichen wurden die p-Werte im Anschluss nach der Methode von Benjamini und Hochberg korrigiert. Mit Hilfe des Phi-Koeffizienten wird der Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen nochmals verdeutlicht, indem ein Wert zwischen -1 und +1 nahe 1 einen Zusammenhang wahrscheinlich, und um 0 ein Zusammenhang unwahrscheinlich macht (Phi-Koeffizient).

Bei der statistischen Auswertung wurde das Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  gewählt, d.h. die Ergebnisse wurden im Falle von  $p<0,05$  als signifikant angesehen. Dem zentralen Grenzwertsatz folgend, wird für die Lübecker Daten eine

Normalverteilung angenommen. Die Daten der Multicenterstudien wurden nur dann für den Zweistichproben-t-Test verwendet, wenn alle notwendigen Daten vorlagen, andernfalls wurde der Vergleich rein deskriptiv durchgeführt.

Eine statistische Beratung zur Kollektivgröße und der Auswahl geeigneter statistischer Methoden erfolgte sowohl im Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität Lübeck, durch Frau Prof. Dr. rer. biol. hum. I.R. König als auch durch Herrn Dr. Friedrich Pahlke.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Lübecker-Studie

Das gesamte Patientenkollektiv der Lübecker-Studie umfasste 247 Patienten. An der Studie nahmen 194 Patienten teil, die den Einschlusskriterien entsprachen. Die Daten von 53 Patienten mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, weil deren Behandlung nicht ausschließlich mit Ranibizumab erfolgte.

#### 3.1.1 Präoperative Daten

Die Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs zeigte ein Verhältnis von 30,4 % Männern zu 69,6 % Frauen (Abbildung 13).

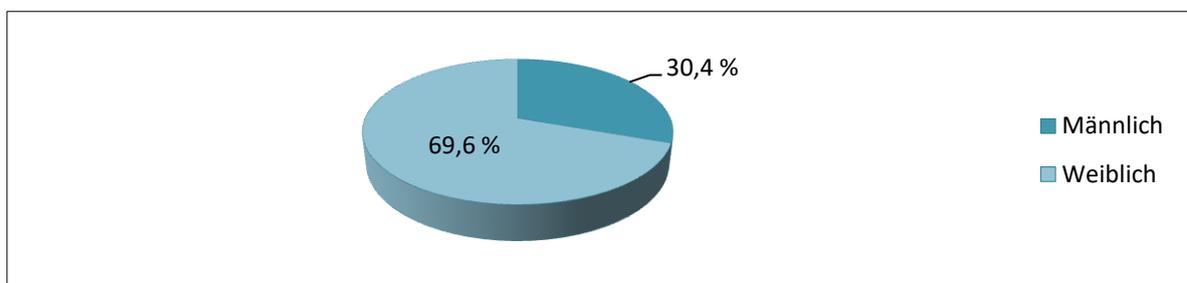


Abbildung 13 Geschlechterverteilung

Bei Therapiebeginn waren die Patienten im Schnitt 77,994 Jahre alt (SD  $\pm 7,273$ ). Die Altersspanne reichte von 58 bis 98 Jahre. Der Median betrug 79 Jahre (Abbildung 14).

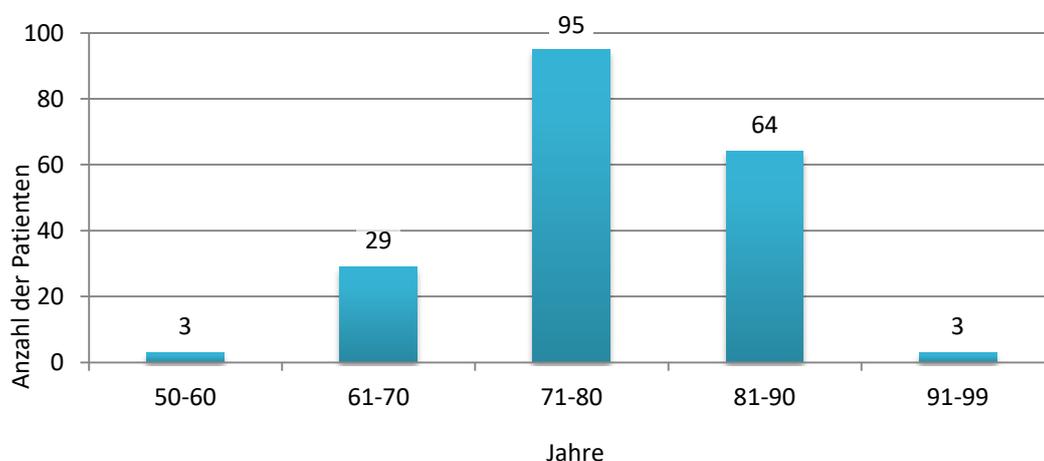


Abbildung 14 Altersverteilung

Die Unterformen der AMD sind in diesem Patientenkollektiv ebenfalls untersucht worden. Es befanden sich darunter 124 Augen (62,3 %) mit okkulten und minimal klassischen Läsionen und 75 Augen (37,7 %) mit klassischen oder vorwiegend klassischen Läsionen (Abbildung 15).

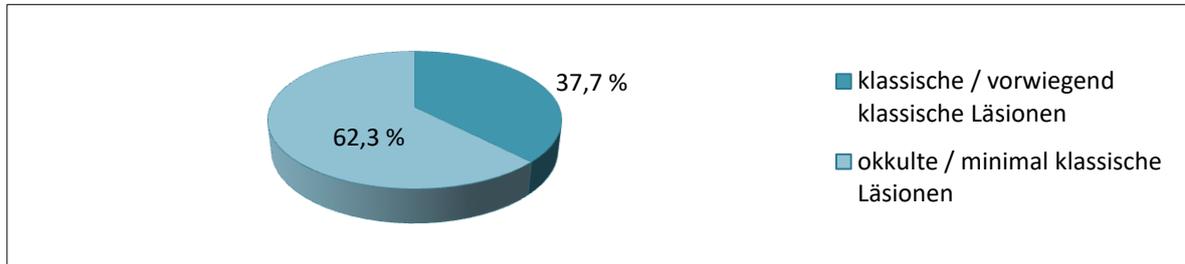


Abbildung 15 Verteilung klassischer und okkulten Läsionen

Anschließend wurde der Ausgangswert für die Größe der Läsion bei unseren Probanden ermittelt. Sie betrug 3,101 OD (Optic Disc Diameter) (SD  $\pm 1,703$ , Median 3,000, Min 0,400, Max 6,000).

Die Zeitspanne von der Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn dauerte im Durchschnitt 53,448 Tage (SD  $\pm 75,229$ , Median 36,000, Min 0,000, Max 708,000), welche die individualisierten Genehmigungen der Krankenkassen einschließen.

Während einer durchschnittlichen Therapiedauer von 5,089 Monaten (SD  $\pm 3,715$ , Median 3,351, Min 1,000, Max 19,805) wurden ca. 3,716 Injektionen (SD  $\pm 1,785$ , Median 3,000, Min 1,000, Max 14,000) Ranibizumab verabreicht. Die ersten 3 Injektionen erfolgten als ‚Upload‘. 3 Patienten konnten den ersten Abschnitt der Therapie nicht beenden und haben eine oder zwei Injektionen bekommen. Ihr Visus fiel unter 1/50. Sie waren somit blind im Sinne des Gesetzes und mussten die Behandlung abbrechen. 189 Patienten haben mindestens 3 und maximal 14 Injektionen bekommen.

Des Weiteren wurde der Linsenstatus der Probanden untersucht. Es gab 20 phake Patienten, 106 pseudophake Patienten, 67 Patienten mit einer Katarakt. Bei einem Patienten konnten in der dazugehörigen Akte keine Angabe über eine Phakie gefunden werden (Abbildung 16).

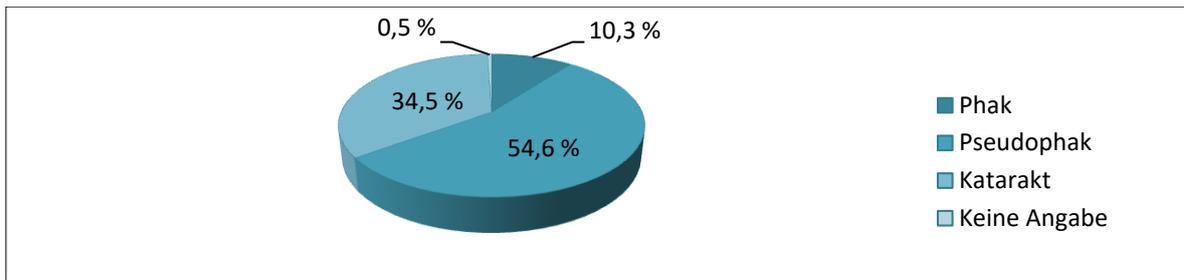


Abbildung 16 Phakie der für die Studie eingeschlossenen Augen

Ein weiteres Kriterium, das präoperativ ausgewertet wurde, ist das Ergebnis des Amsler-Gitternetzes. Demnach sind bei 69 Patienten keine Metamorphopsien aufgetreten. Bei 96 waren von Beginn an Metamorphopsien vorhanden. Bei 13 Patienten fand sich hierzu keine Angabe in den Akten (Abbildung 17).

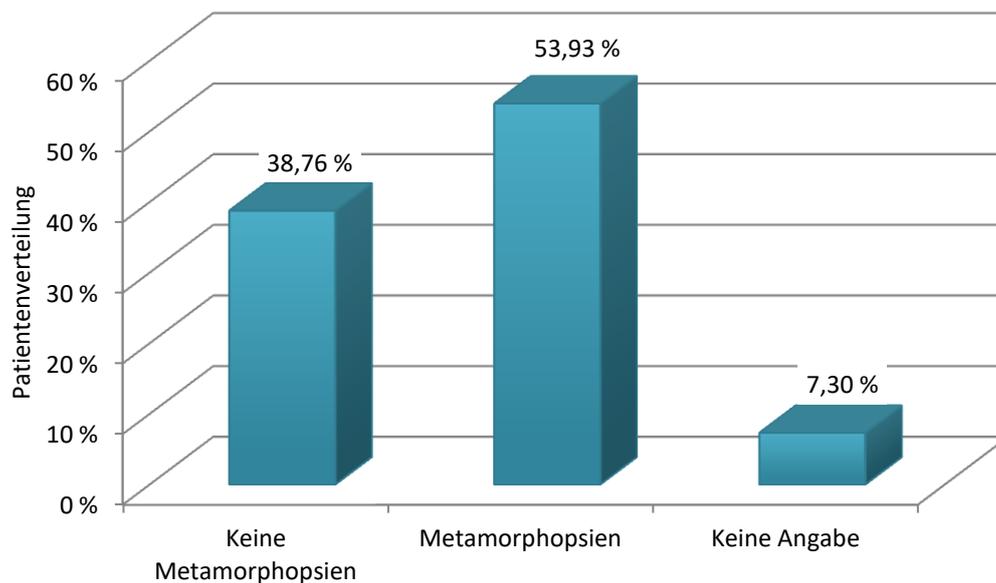


Abbildung 17 Metamorphopsien

Im Rahmen der Studie wurden die Komorbiditäten der Patienten erfasst. Darunter auch der Hypertonus (Abbildung 18). 75 Patienten hatten keinen bis zu diesem Zeitpunkt diagnostizierten erhöhten Blutdruck. 110 Patienten hatten einen Hypertonus, mindestens im Stadium I. Bei 9 Patienten gab es keine Angaben.

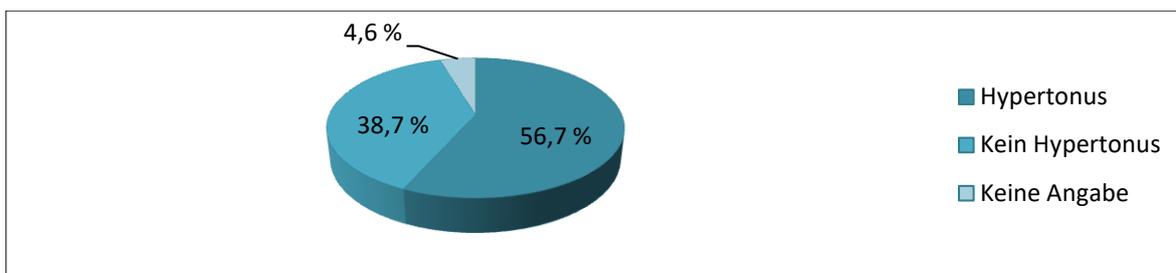


Abbildung 18 Hypertonus bei Studienpatienten

Ebenfalls wurde untersucht, wie hoch der Anteil der Patienten ist, der an Diabetes mellitus erkrankt ist (Abbildung 19). 142 Probanden haben diese Stoffwechselstörung nicht. 30 Patienten sind erkrankt. Bei 22 war kein Hinweis auf diese Erkrankung zu finden.

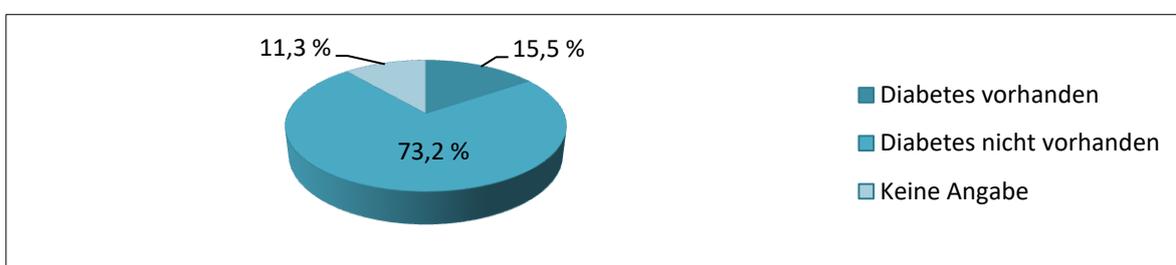


Abbildung 19 Diabetes mellitus bei Studienpatienten

Vor Beginn der Therapie hatten die eingeschlossenen Patienten einen durchschnittlichen Dezimalvisus von 0,250 (SD  $\pm 0,178$ , Median 0,200, Min 0,030, Max 0,800). Umgerechnet auf die ETDRS-Tafel entspricht dies 54,897 Buchstaben und damit 4,979 gelesenen Zeilen.

### 3.1.2 Perioperative Daten

Die Befunde der OCT- und Fluoreszenzangiographie konnten im Verlauf schwer verfolgt werden, weshalb häufig auf Daten am Anfang und am Ende der Behandlung zurückgegriffen wurde.

Zur Veranschaulichung des Visusverlaufes wurde der Sachverhalt auf einem Graphen mit 2-periodisch gleitendem Mittelwert dargestellt, der gleichzeitig Ausreißer relativiert.

Wird die gesamte Visusentwicklung in Abhängigkeit der Injektionen beobachtet, steigt der Visus nach der 3. Injektion um durchschnittlich 3,953 Buchstaben (SD  $\pm 15,155$ , Median -5,852, Min -23,856, Max 23,856) ETDRS-Buchstaben.

Anschließend erfolgt ein Abfall auf im Mittel 0,826 Buchstaben. Zur 6. Injektion steigt der Gewinn auf durchschnittlich 6,455 Buchstaben (SD  $\pm$ 19,656, Median 5,852, Min -45,154, Max 45,154). Bis zur 7. Injektion fällt der Visus auf im Mittel -2,045 Buchstaben (SD  $\pm$ 13,465, Median -8,805, Min -9,354, Max 8,805) und steigt bis zur 9. Injektion auf durchschnittlich 1,218 Buchstaben (SD  $\pm$ 7,966, Median -2,420, Min -0,375, Max 12,152). Patienten, die eine 10. Injektion erhalten haben, fielen mit dem Visus auf durchschnittlich -3,123 Buchstaben (SD  $\pm$ 4,417) ab. Nach einem Anstieg auf im Mittel 0,000 Buchstaben (SD 0,000, Median -6,247, Min -6,247, Max -6,247) und einem weiteren Abfall auf durchschnittlich -3,123 Buchstaben (SD  $\pm$ 4,417) wird ein Plateau bei im Durchschnitt 0,000 Buchstaben erreicht (Abbildung 20).

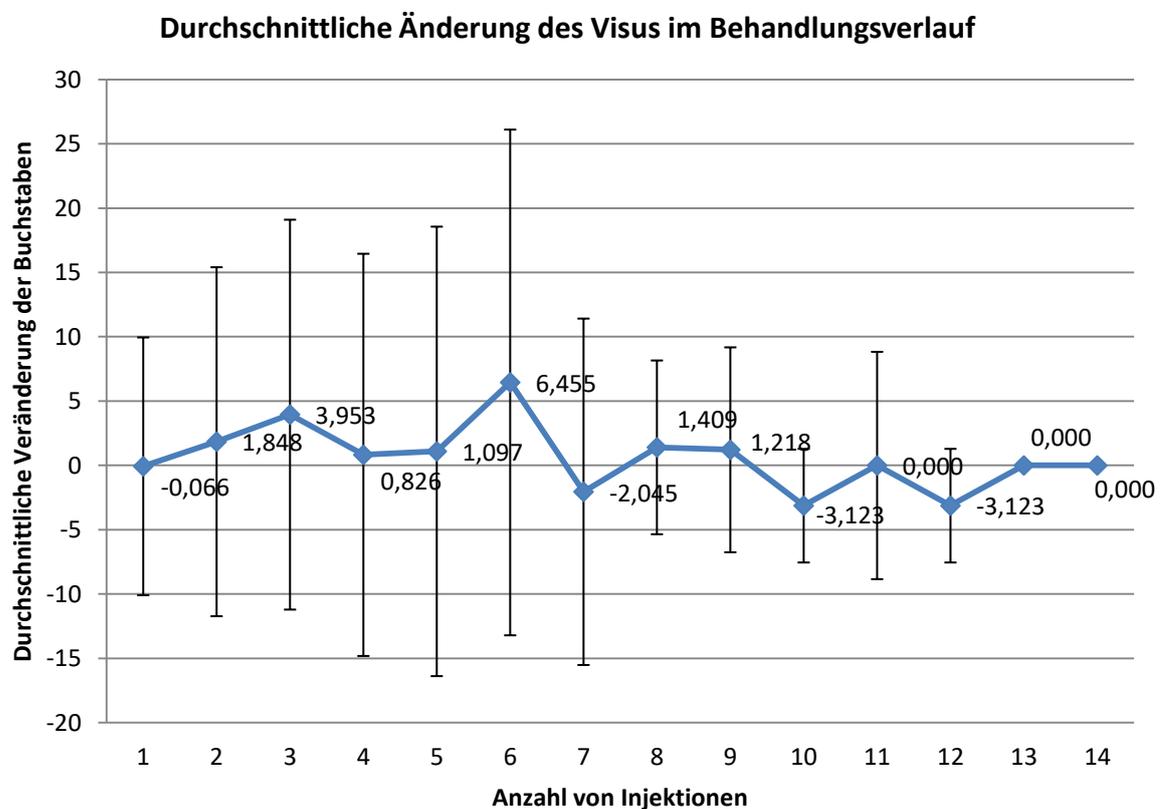


Abbildung 20 Buchstabenveränderung in Abhängigkeit der Injektionen als Mittelwert und Standardabweichung (Fehlerbalken)

In Abbildung 20 ist der Verlauf der Mittelwerte für die Leckagegröße im Vergleich zur Injektionsanzahl aufgetragen. Nach der 1. Injektion nimmt die Fläche von durchschnittlich 3,101 OD (SD  $\pm$ 1,338, Median 3,000, Min 0,400, Max 6,000) bis zur 7. Injektion auf im Mittel 2,060 OD (SD  $\pm$ 1,882, Median 4,4, Min 500, Max 4,600) ab. Anschließend kommt es bis zur 10. Injektion zu einer Größenzunahme

der Leckagegröße auf im Durchschnitt 4,300 OD (SD  $\pm 0,500$ , Median 4,300, Min 3,800, Max 4,800) zu. Abschließend gab es bis zur 13. Injektion eine Abnahme auf durchschnittlich 4,200 OD (SD  $\pm 0,00$ ) (Abbildung 21). Es lag wie in den vorangegangenen Abschnitten auch in diesem Fall eine limitierte Anzahl von Patientendaten vor.

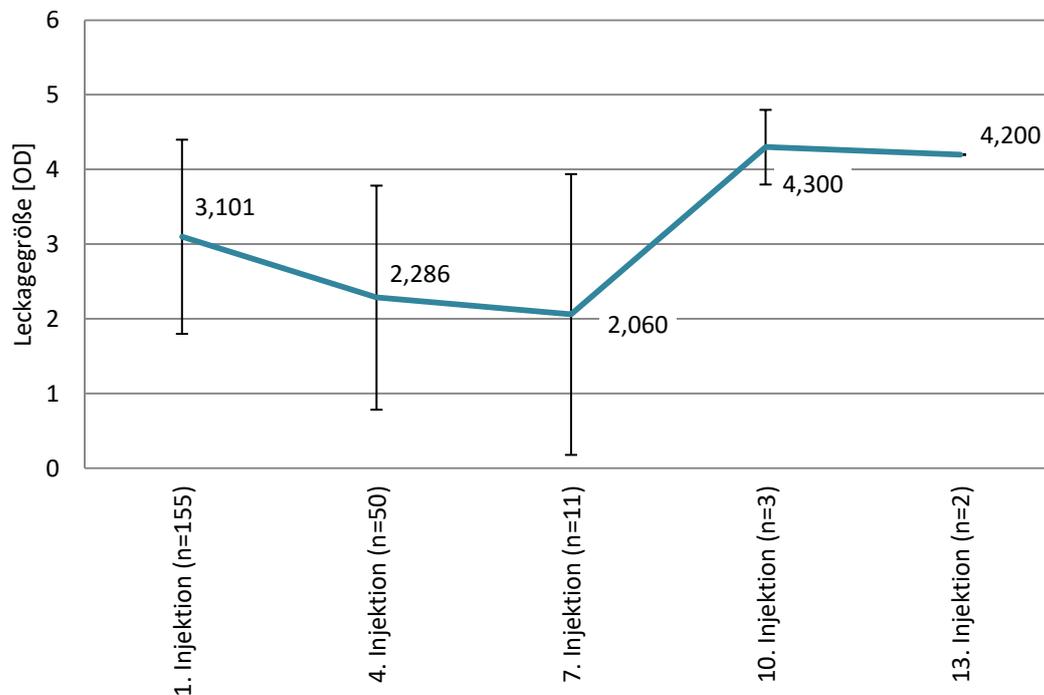


Abbildung 21 Verlauf Läsionsgröße im Vergleich zur Injektionsanzahl (Dargestellt wurde der Mittelwert und die Standardabweichung als Fehlerbalken)

Während der Therapie mit Lucentis haben sich bei erneuter Testung mit dem Amsler Gitternetz bei 8 Patienten Metamorphopsien entwickelt, bei 8 weiteren sind diese im Lauf der Therapie verschwunden.

Es bilden sich subretinale Flüssigkeit, PED, Zysten, cystische Makulaödeme, Drusen und Blutungen, die in der OCT festgestellt wurden, bis zur 7. Injektion weitestgehend zurück (Abbildung 22).

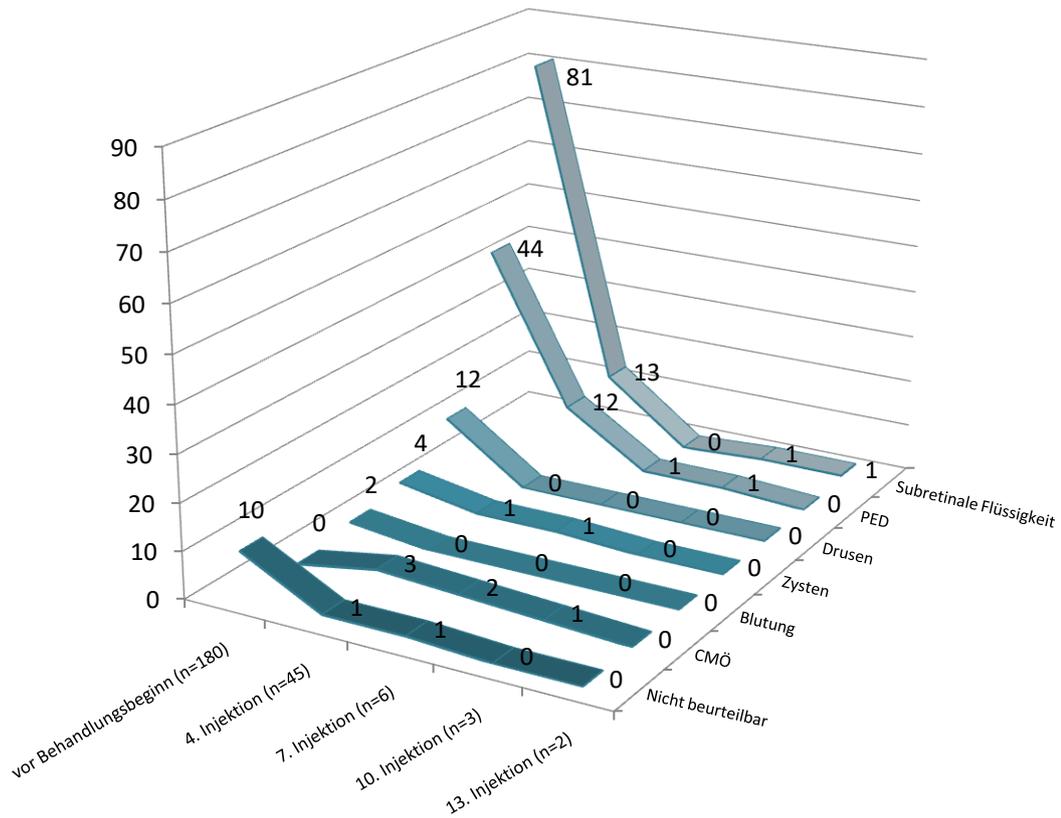


Abbildung 22 Verlauf Befunde der OCT in Abhängigkeit der Injektionsanzahl

### 3.1.3 Postoperative Daten

Die 194 Patienten haben gemäß ihrem Bedarf unterschiedlich viele Injektionen erhalten. In Abbildung 23 ist die Anzahl der Patienten den erhaltenen Injektionen gegenübergestellt.

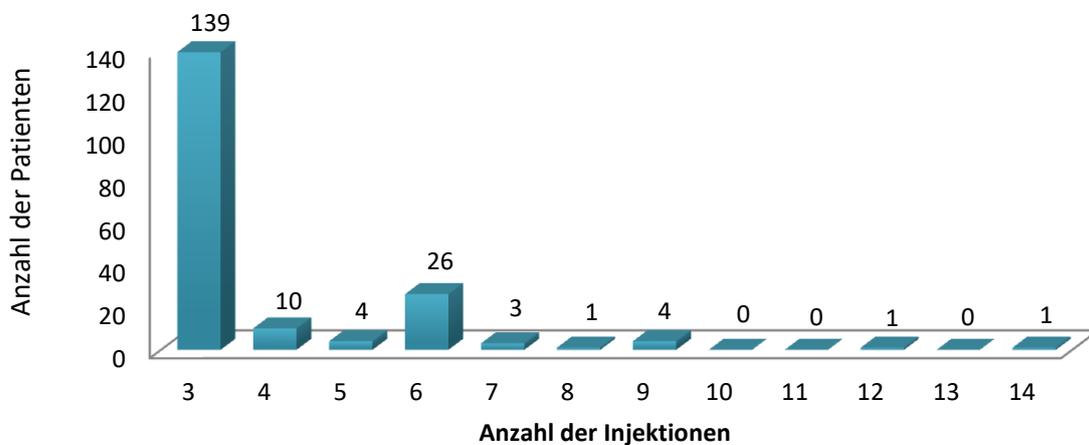


Abbildung 23 Patientenanzahl mit dazugehöriger erfolgter Injektionsanzahl

48,97 % der Behandelten konnten einen Visusgewinn in Buchstaben verzeichnen. Bei 24,74 % blieb der Visus unverändert und 26,29 % verloren einen Teil ihrer Sehkraft (Abbildung 24).

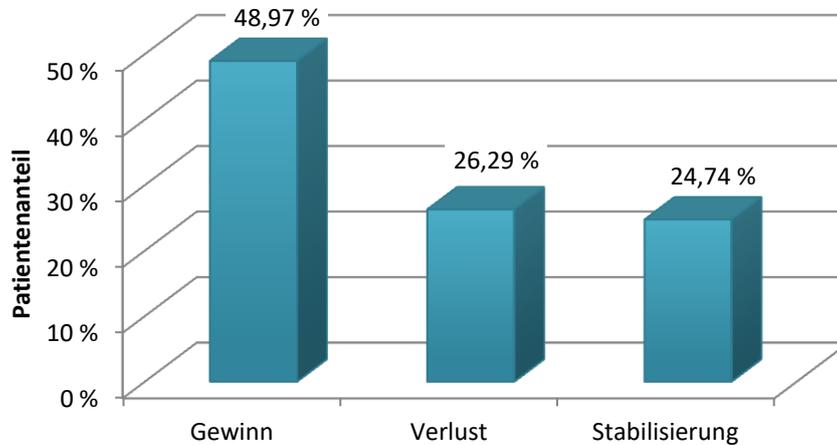


Abbildung 24 Visusveränderungen in Kategorien

Die graphische Verteilung der Werte in diesem Histogramm zeigt bei 0 die größte Fläche unter den Spitzen, bei <-40 und >50 den geringsten. Die Intervalle zwischen 0 und 20 bilden die größten Flächen (Abbildung 25).

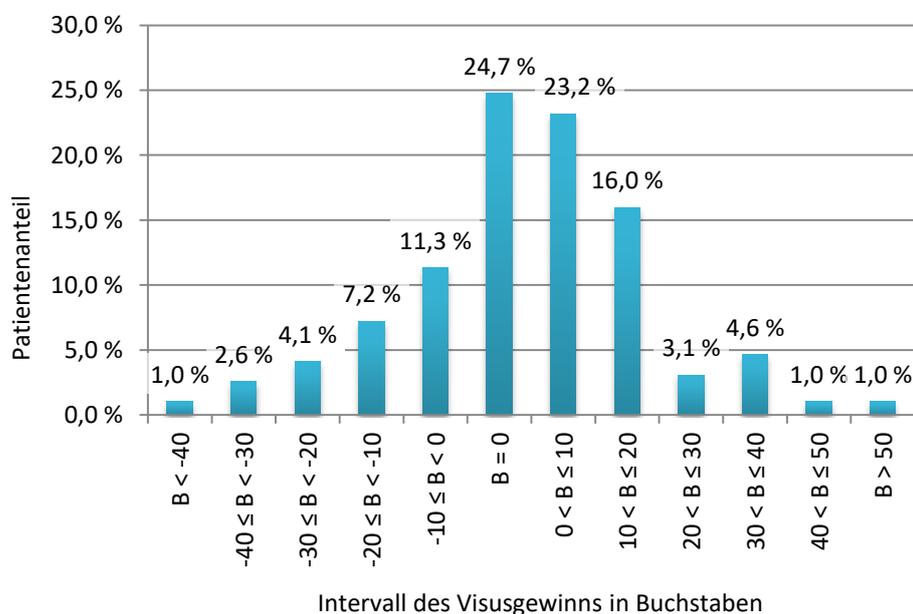


Abbildung 25 Visusänderung in Buchstabenintervallen

Nachdem der Visus zum Vergleich den Intervallen der Multicenterstudien angeglichen wurde, verlieren 3,6 % der Lübecker Patienten mehr als 30 Buchstaben, 86,6 % verlieren weniger als 15 Buchstaben. Bei 24,7 % der

Probanden ändert sich der Visus nicht. 21,1 % gewinnen mindestens 15 Buchstaben und 6,7 % gewinnen mehr als 30 Buchstaben (Abbildung 26).

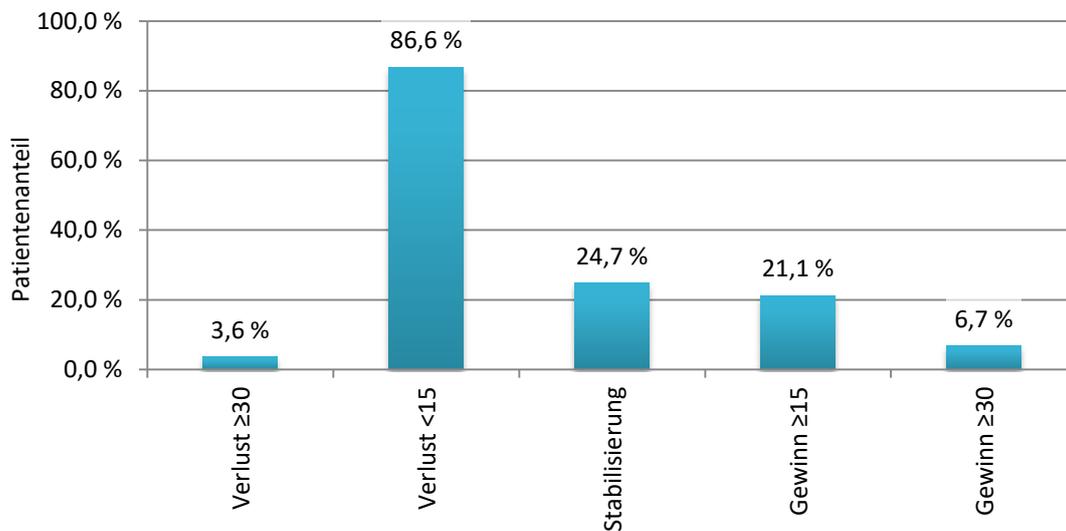


Abbildung 26 Intervalle Visusgewinn als Vergleich zu Multicenterstudien

Bei 193 Patienten konnten keine Komplikationen festgestellt werden. Bei einem Patienten wurde 1 drei Tage nach der Behandlung ein Angina-pectoris-Anfall vermerkt, der nicht sicher auf die Injektion zurückzuführen ist.

## 3.2 Multicenterstudien

Ein wesentlicher Bestandteil der Studie bestand in der Auswertung von unterschiedlichen Phase-III-Studien, die im Zeitraum von 2007 bis 2008 veröffentlicht wurden.

### 3.2.1 MARINA- und ANCHOR-Studie

**Minimally Classic/ Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD– MARINA (2006)** (Rosenfeld et al., 2006) und **Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD– ANCHOR (2006)** (Brown et al., 2006)

Durch die prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Versuche (Abbildung 10, Abbildung 11) konnte erstmalig gezeigt werden, dass es möglich ist, durch monatliche Injektionen und monatliche Kontrollen über einen Zeitraum von 2 Jahren eine Visusverbesserung zu erreichen. Die Patienten mit minimal klassischen oder okkulten Läsionen in der MARINA-Studie

(Rosenfeld et al., 2006) oder überwiegend klassischen Läsionen in der ANCHOR-Studie erhielten monatlich Ranibizumab-Injektionen mit 0,3 mg, 0,5 mg oder einer Placebo-Dosis. Zusätzlich zu den Injektionen wurde in der ANCHOR-Studie eine Schein-PDT durchgeführt. Es konnten 716 Patienten in der MARINA-Studie und 423 Probanden in der ANCHOR-Studie eingeschlossen werden. Die Patienten verbesserten sich nach Studienabschluss auf der ETDRS-Sehtafel in der MARINA-Studie um 7,2 Buchstaben und in der ANCHOR-Studie um 11,2 Buchstaben (Rosenfeld et al., 2006; Brown et al., 2009).

### 3.2.2 PIER-Studie (2008)

**Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration** (Regillo et al., 2008)

Diese Studie (Abbildung 12) untersuchte die Folgen von verlängerten Beobachtungsintervallen auf den Visus. In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Scheininjektionskontrollierten Phase-IIIb-Studie wurde mit einem festen Dosisregime von 0,5 ml gearbeitet. In den ersten 3 Monaten erhielten die Patienten jeweils 1 Injektion. Die weiteren Injektionen erfolgten vierteljährlich. Nach 12 Monaten und zum Abschluss der Studie zeigten die behandelten Patienten einen um 16 Buchstaben (nach ETDRS) schärferen Visus als die Placebogruppe. Im Vergleich zum Ausgangswert sank der Visus auf -0,2 Buchstaben (Brown und Regillo, 2007).

## 3.3 Vergleich Lübecker-Studie mit Multicenterstudien

In Abbildung 27 sind die Probandenzahlen der einzelnen Studien abgebildet. In der Lübecker-Studie nehmen 194 Patienten teil, in der MARINA-Studie sind es 240, bei ANCHOR 140 und bei PIER 61 Probanden für 0,5 ml Ranibizumab (Abbildung 27). Die Patientenzahlen für 0,3 ml Ranibizumab oder der Placebogruppe bleiben unberücksichtigt.

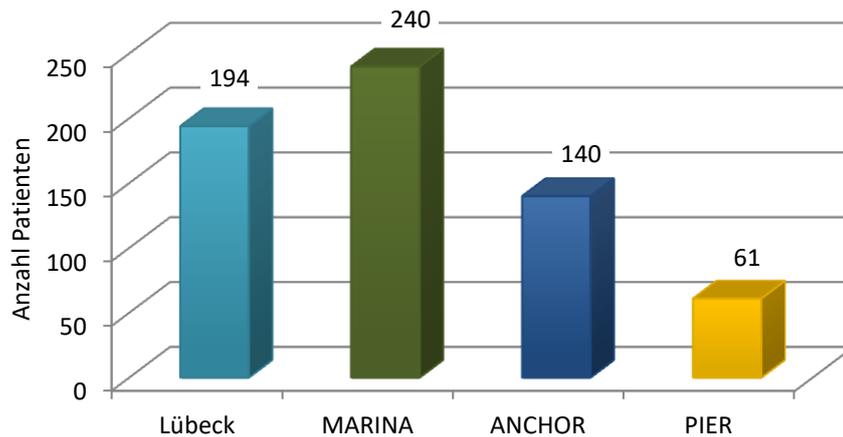


Abbildung 27 Anzahl Patienten in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie

Das Alter der Patienten in Lübeck beträgt im Mittel 77,994 Jahre (SD  $\pm 7,273$ ). Der Mittelwertvergleich zeigt im Vergleich zur MARINA-Studie  $p=1,000$ , zur ANCHOR-Studie  $p=0,237$  und zur PIER-Studie  $p=1,000$ . Es lässt sich keine signifikante Abweichung von den Altersmittelwerten der anderen Studien nachweisen (Abbildung 28).

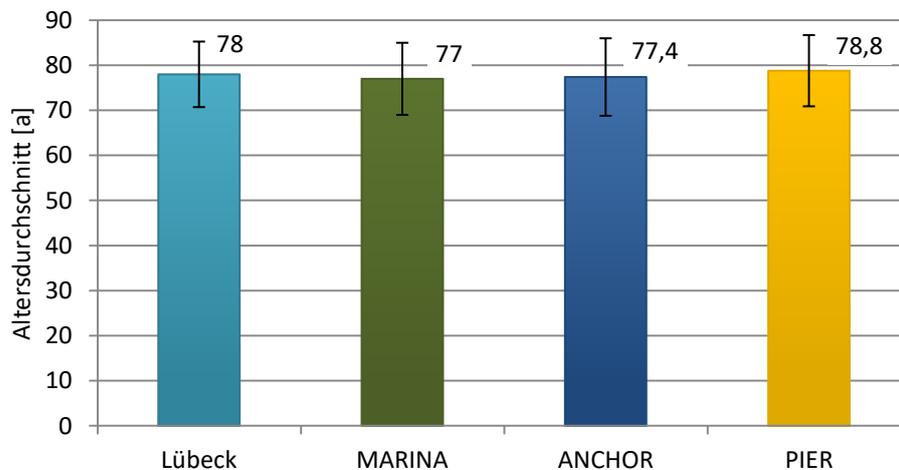


Abbildung 28 Altersdurchschnitt in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie

Abbildung 28 zeigt die relativen Häufigkeiten von Männern (m) und Frauen (w) in den verschiedenen Studien. In der Lübecker-Studie gab es mit 30,4 % Männern zu 69,6 % Frauen den größeren Anteil zugunsten der Frauen (Abbildung 29).

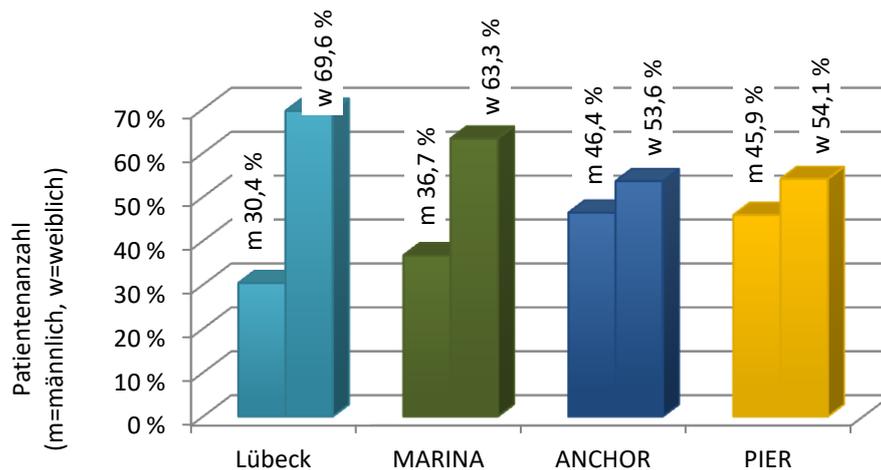


Abbildung 29 Geschlechterverteilung in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie

Abbildung 30 stellt die mittlere Anzahl der Injektionen mit Ranibizumab dar. Weiterhin wurde untersucht, ob die durchschnittliche Anzahl der Injektionen mit Ranibizumab untereinander unterscheiden. In Lübeck wurden 3,716 Injektionen (SD  $\pm 1,785$ , Median 3,000, Min 2,000, Max 14,000) individuell nach Leitlinien verabreicht. In den drei anderen Studien wurde vor Beginn ein starres Injektionsschema festgelegt, in dem 6 bis 12 Injektionen verabreicht wurden (Abbildung 30).

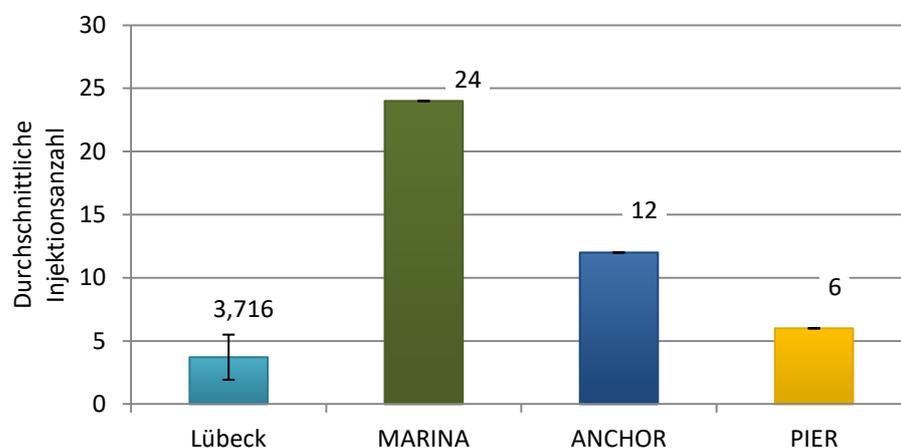


Abbildung 30 Anzahl Injektionen in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie

In Abbildung 31 wurde der Ausgangsvisus vor Beginn der Injektionen dargestellt. Dieser betrug für die Lübecker-Studie 60,66 Buchstaben (SD  $\pm 52,500$ , Minimum 35,000, Maximum 85,000). In der MARINA-Studie 53,7 (SD  $\pm 12,8$ ), in der ANCHOR-Studie 47,1 (SD  $\pm 13,2$ ) und für die PIER-Studie 53,7 (SD  $\pm 15,5$ ). Der Mittelwertvergleich ergibt in Bezug auf die MARINA-Studie  $p=0,364$ , zur

ANCHOR-Studie  $p=0,005$  und zu der PIER-Studie  $p=0,414$  und zeigt somit nur für die ANCHOR-Studie einen signifikanten Unterschied.

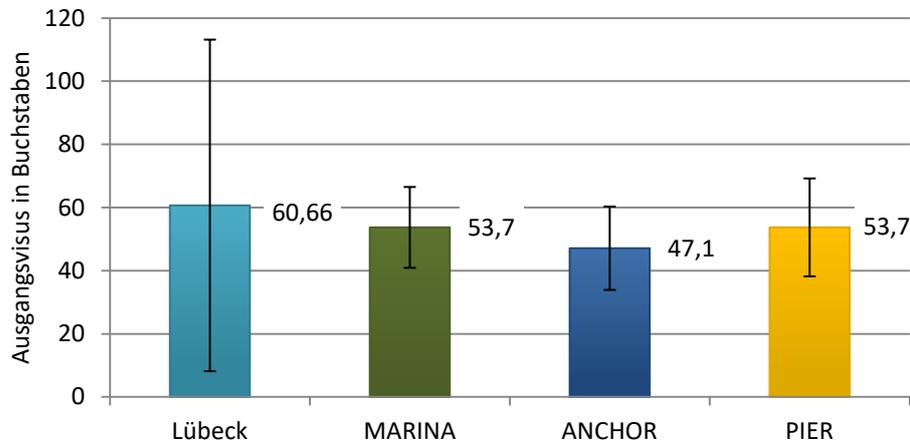


Abbildung 31 Ausgangsvisus (Mittelwerte) in Buchstaben in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie mit Standardabweichungen als Fehlerbalken

In der nächsten Abbildung wurde die Therapiedauer der verschiedenen Studien dargestellt (Abbildung 32). Für die Lübecker-Studie betrug diese im Mittel 5,089 Monate (SD  $\pm 3,715$ , Median 3,351, Min 1,000, Max 19,805). In der MARINA-Studie betrug die Therapiedauer 24 Monate, in die PIER-Studie 12 Monate und in der ANCHOR-Studie im Durchschnitt 11,2 Monate. Für die Teilnehmer der Multicenterstudien sind die SD nicht bekannt.

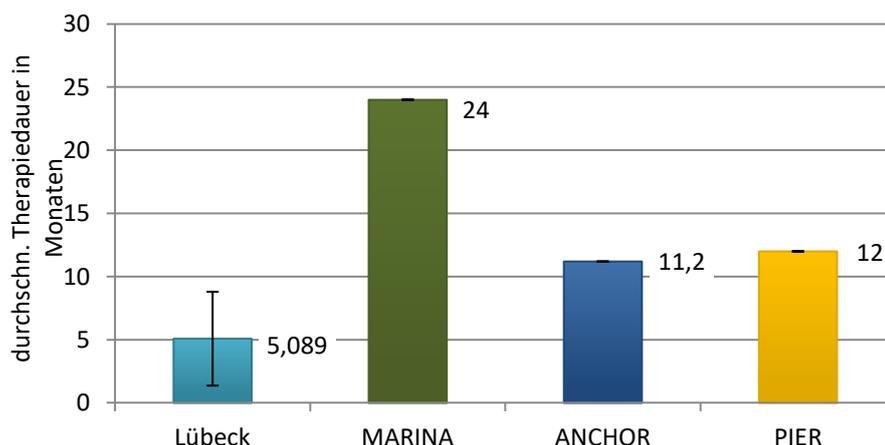


Abbildung 32 Mittlere Therapiedauer in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie mit Standardabweichung als Fehlerbalken

Die Läsionsgröße bei Diagnosestellung betrug in Lübeck 3,101 OD (SD  $\pm 1,338$ , Min 0,400, Max 6,000). (In der MARINA-Studie betrug sie 4,5 OD (SD  $\pm 2,6$ ), in der ANCHOR-Studie 1,79 OD (SD  $\pm 1,54$ ) und in der PIER-Studie 4,01 OD (SD  $\pm 2,64$ ))

(Abbildung 33). Der Mittelwertvergleich zeigt in der MARINA-Studie  $p < 0,001$ , ANCHOR-Studie  $p < 0,001$  und PIER-Studie  $p = 0,047$ . Es zeigt sich zu allen Studien ein signifikanter Unterschied (Abbildung 33).

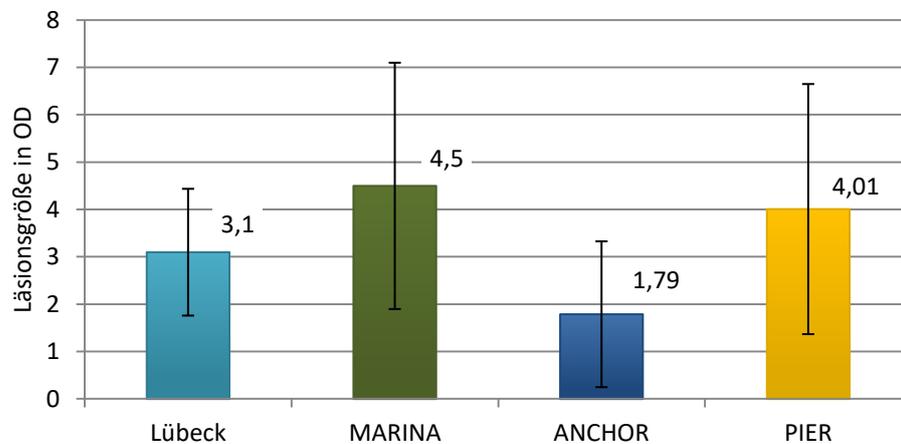


Abbildung 33 Vergleich Läsionsgröße bei Therapiebeginn in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie

Für das Kriterium der Nahrungsergänzungsmittelaufnahme gab es in Lübeck nur einen Probanden (Abbildung 34).

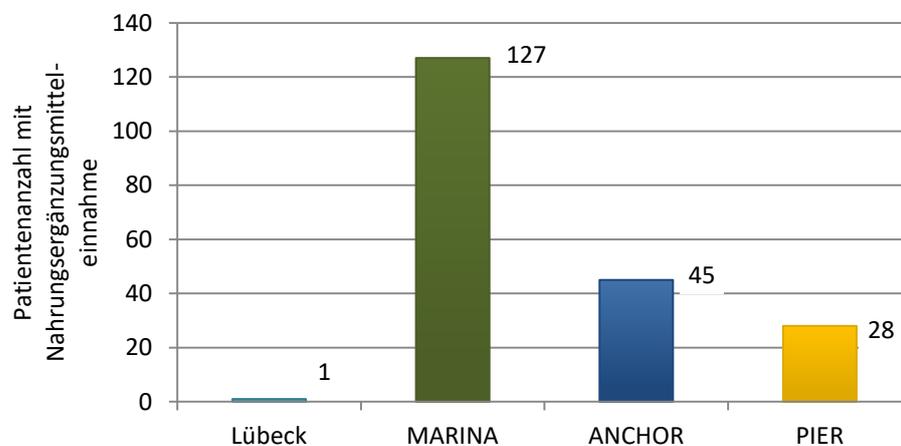


Abbildung 34 Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie

Nach Abschluss der Behandlung konnten die Lübecker Patienten im Durchschnitt 2,843 Buchstaben (SD  $\pm 2,552$ , Median 0,413, Min -3,123, Max 6,455) dazugewinnen. In der MARINA-Studie waren es im Vergleich dazu 6,6 Buchstaben ( $p = 0,001$ ) und in der ANCHOR-Studie 11,3 ( $p < 0,001$ ). In der PIER-Studie verloren die Patienten 0,2 Buchstaben ( $p = 0,007$ ). In keiner der

Multicenterstudien findet sich eine Angabe über die SD, daher ist diese im Diagramm nicht berücksichtigt worden (Abbildung 35).

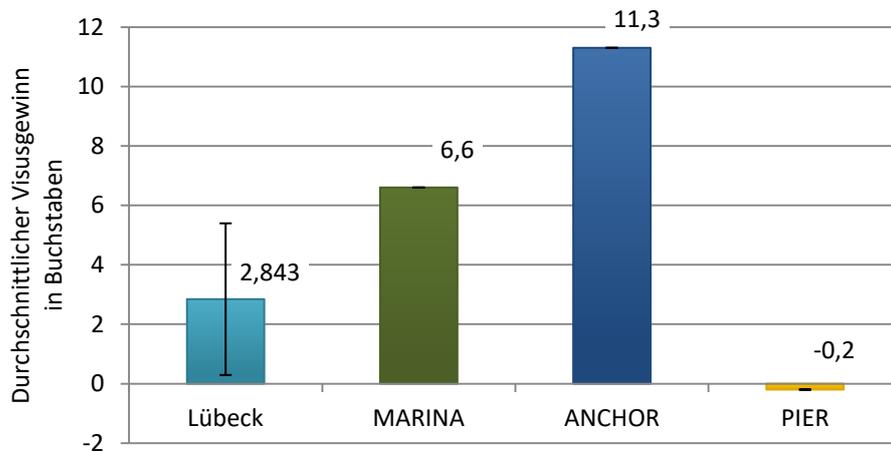


Abbildung 35 Visusgewinn der Studien als Mittelwerte mit Standardabweichungen als Fehlerbalken

Differenziert man diesen Gewinn genauer, konnten 13 von 194 (6,701 %) der Probanden der Lübecker-Studie 30 oder mehr Buchstaben gewinnen. Ein Vergleichswert hierzu findet sich nur in der ANCHOR-Studie, in der 12,2 % der Patienten gleich oder mehr als 30 Buchstaben hinzugewinnen konnten (Abbildung 36). Der Häufigkeitsunterschied zwischen den beiden Studien ist nicht signifikant ( $p=0,086$ ).

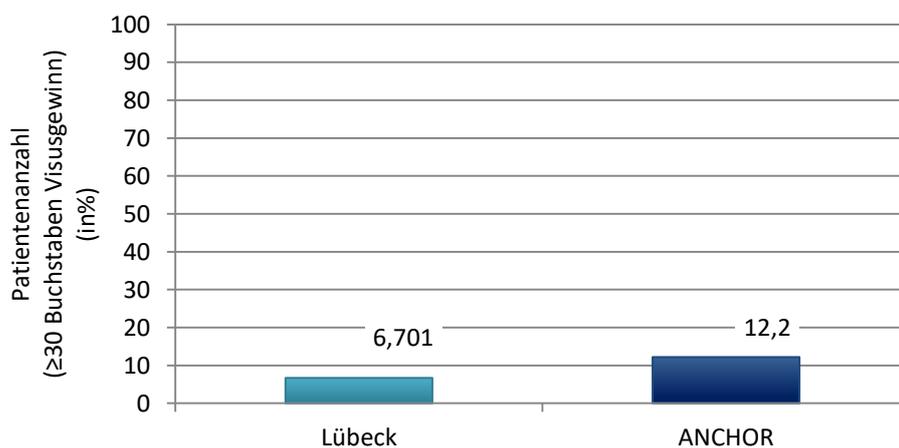


Abbildung 36 Patienten mit  $\geq 30$  hinzugewonnenen Buchstaben in der Lübecker- und ANCHOR-Studie

Patienten, die gleich oder mehr als 15 Buchstaben gewinnen konnten, waren in der Lübecker-Studie mit 41 von 194 (21,134 %) vertreten, in der MARINA-Studie mit 33,3 % ( $p=0,007$ , Phi-Koeffizient 0,135) und in der ANCHOR-Studie mit 40,3 %

( $p=0,001$ , Phi-Koeffizient 0,205). In der PIER-Studie waren es 13,1 % ( $p=0,191$ ) (Abbildung 37). Somit ließ sich nur im Vergleich zur ANCHOR- und MARINA-Studie jeweils ein signifikanter Unterschied nachweisen.

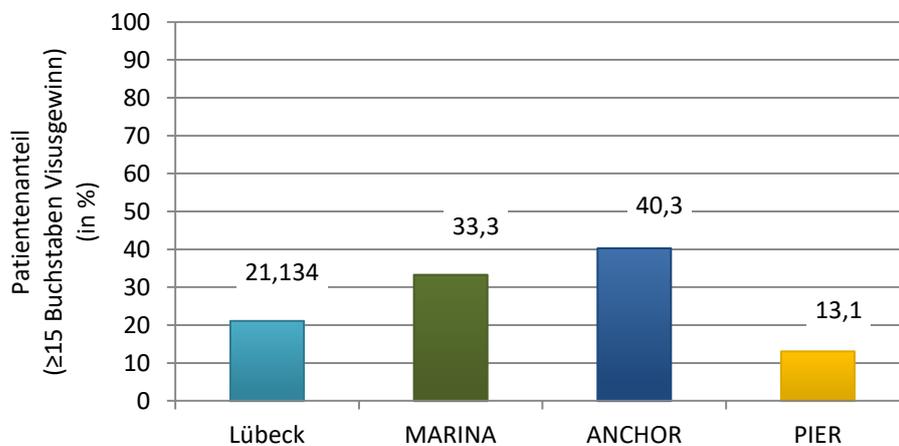


Abbildung 37 Vergleich Buchstabengewinn in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie

In Lübeck ist bei 48 von 194 Probanden (24,742 %) der Visus unverändert geblieben. Bezieht man die in den Multicenterstudien geltenden Kriterien für einen stabilen Visus (Verlust <15 Buchstaben bis zu einem Gewinn von 15 Buchstaben) mit ein, so ergibt sich für Lübeck ein Wert von 127 von 194 (65,463 %), in der MARINA-Studie 89,9 % ( $p<0,001$ , Phi-Koeffizient 0,300) und in der ANCHOR-Studie 82 % ( $p=0,001$ , Phi-Koeffizient 0,184) (Abbildung 38). Die Ergebnisse unterscheiden sich signifikant.

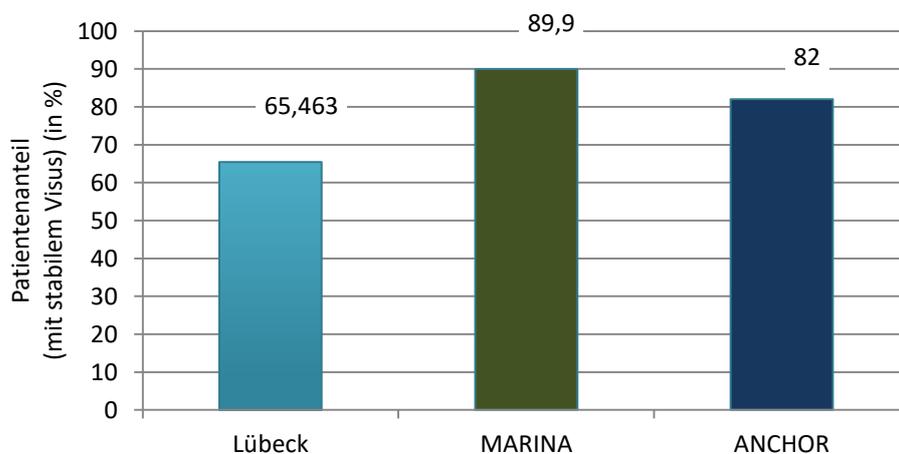


Abbildung 38 Patienten mit stabilem Visus in der Lübecker- und ANCHOR-Studie

168 von 194 (86,598 %) der Patienten in Lübeck verloren weniger als 15 Buchstaben. In der MARINA-Studie betrug der Anteil der Patienten 90 % ( $p=0,405$ ) und in der ANCHOR-Studie 96,4 % ( $p=0,014$ , Phi-Koeffizient 0,167). In der PIER-Studie waren es 90,2 % ( $p=0,556$ ). (Abbildung 39). Somit unterscheiden sich die Werte der ANCHOR-Studie signifikant, die der MARINA- und PIER-Studie dagegen nicht.

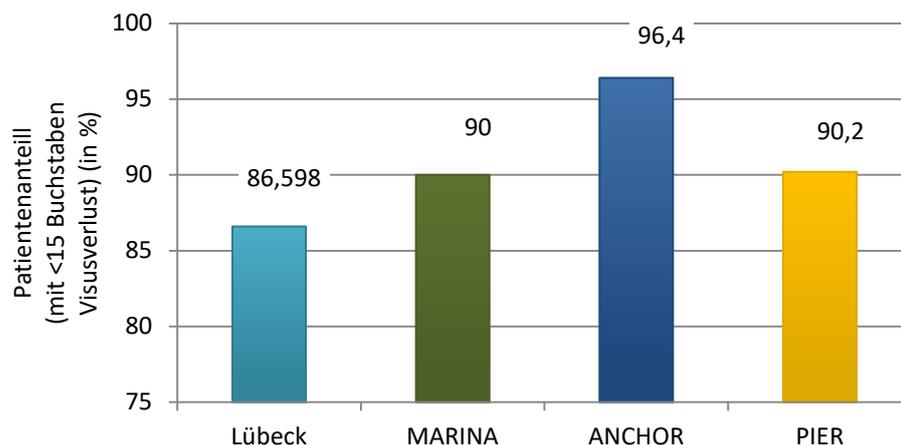


Abbildung 39 Gegenüberstellung Buchstabengewinn von <15 Buchstaben in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie

Gleich oder mehr als 30 Buchstaben haben in Lübeck 7 von 194 (3,608 %) der Patienten verloren (Abbildung 40). In der MARINA-Studie haben 1,2 % ( $p=0,155$ ) der Patienten und in der ANCHOR-Studie hat keiner der Patienten ( $p=0,069$ ) mehr als 30 Buchstaben verloren.

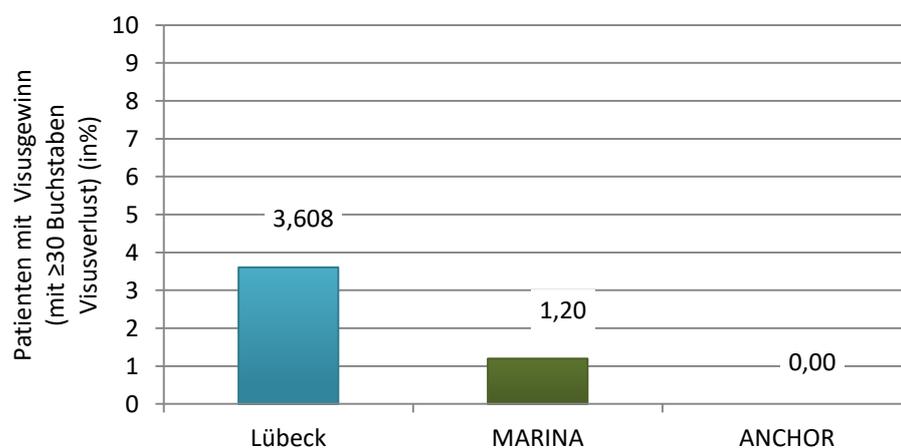


Abbildung 40 Gegenüberstellung Verlust von ≥30 Buchstaben in der Lübecker-, MARINA- und ANCHOR-Studie

Eine Tabelle mit der Auflistung der Ergebnisse des Mittelwertvergleichs und des Häufigkeitenvergleichs mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson befindet sich im Anhang.

Die Patienten konnten mit Hilfe von Ranibizumab auf der ETDRS-Tafel 2,843 Buchstaben mehr sehen als vor der Behandlung. Dies entspricht ca. einer  $\frac{2}{3}$  Zeile.

## 4 Diskussion

Der demographische Wandel, der derzeit unsere Gesellschaft verändert, trägt neben medizinischen Innovationen zur hohen Kostensteigerung im Gesundheitswesen bei (Zentrale Ethikkommission, 2007). Die damit verbundene erhöhte Rate an Neuerblindungen durch die AMD soll mit Hilfe von Ranibizumab bei rechtzeitiger Behandlung verringert werden (Schrader, 2006).

Im Folgenden werden die Ergebnisse den bestehenden Studien gegenübergestellt und diskutiert.

### 4.1 Die Lübecker-Studie

Die Behandlung mit Ranibizumab war den BVA- Leitlinien unterworfen. Dadurch wurde das in Europa übliche Therapieverfahren, nach dem Upload monatlich zu kontrollieren, und unter anderem nach einem Verlust von 5 Buchstaben oder Verschlechterung in der OCT wieder zu injizieren angewendet.

Eine unvollständige Datenlage in den Akten und damit auch im Vergleich erklärt sich durch den retrospektiven Charakter der Studie.

Die Datenanalyse, die für die Lübecker Daten vorgenommen wurde, konnte ausschließlich Patienten berücksichtigen, die sich zu den geplanten Kontrollen wieder vorstellten. Es bestand eine nicht-standardisierte Patientenpopulation, die von unterschiedlichen Ärzten innerhalb eines Klinikums nach bestem Urteilsvermögen behandelt wurden. Sie unterlagen keinem festen Studienprotokoll. Der Nachbeobachtungszeitraum entstand aufgrund einer Leitlinienänderung und der Neuanschaffung diagnostischer Geräte 2009, um homogene Werte zur Berechnung zu erhalten.

Durch eine leitliniengerechte Behandlung der Patienten in der Lübecker-Studie wurden die Ergebnisse nicht unter standardisierten Bedingungen und mit anderer Gewichtung erhoben als in den Randomized Controlled Trials (RCT). Außerdem untersuchten die RCT untereinander teilweise unterschiedliche strukturelle und funktionelle Parameter, da gering abgewandelte Fragestellungen vorlagen. Zusätzlich fehlt eine unbehandelte Kontrollgruppe.

Die Stärke der Lübecker-Studie besteht jedoch darin, dass sie die Ergebnisse aus der klinischen Praxis widerspiegelt und somit als Realitätsüberprüfung dient, was im Alltag im Rahmen der Versorgungsforschung tatsächlich umgesetzt werden kann. Besondere Aktualität erhält die Lübecker-Studie durch eine seit der Einführung 2006 bis heute anhaltende starke Medienpräsenz der Anti-VEGF-AK-Therapie und eine teilweise festgefahrene Debatte (Bonastre et al., 2002; Schrader, 2006; Colquitt et al., 2008; Berg et al., 2016).

Retrospektive Studien geben ein bestmögliches Bild der Anwendung. Kausale Schlüsse lassen sie allerdings nicht zu. Dies bleibt prospektiven Studien überlassen (Pfaff et al., 2011).

## 4.2 RCT

Ein wesentlicher Bestandteil der Studie bestand in der Auswertung von unterschiedlichen Phase-III-Studien, die im Zeitraum von 2007 bis 2008 veröffentlicht wurden.

Die MARINA- und ANCHOR-Studien wurden beide im Jahr 2007 veröffentlicht. Durch die prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Versuche (Abbildung 10, Abbildung 11) konnte erstmalig gezeigt werden, dass es möglich ist, durch monatliche Injektionen und Kontrollen über einen Zeitraum von 2 Jahren eine Visusverbesserung zu erreichen. Die Patienten mit minimal klassischen oder okkulten Läsionen, in der MARINA-Studie (Brown et al., 2006), oder überwiegend klassischen Läsionen, in der ANCHOR-Studie, erhielten monatlich Ranibizumab-Injektionen mit 0,3 mg, 0,5 mg oder eine Placebo-Dosis. Zusätzlich zu den Injektionen wurde in der ANCHOR-Studie eine Schein-PDT durchgeführt. Es konnten jeweils 716 Patienten in der MARINA-Studie und 423 Probanden in der ANCHOR-Studie eingeschlossen werden. Die Patienten verbesserten sich nach Studienabschluss auf der ETDRS-Sehtafel in der MARINA-Studie um 7,2 Buchstaben und in der ANCHOR-Studie um 11,2 Buchstaben (Kaiser et al., 2007).

In beiden Studien zeigte sich nach einer initialen Aufsättigung (ca. 3 Monate) mit einem hohen Visusanstieg ein weiterer leichter Anstieg der Sehkraft. Dieser Anstieg war nicht signifikant und konnte in weiteren Studien mit größeren Behandlungsintervallen nicht reproduziert werden (Finger et al., 2013).

Die PIER-Studie (Abbildung 12) untersuchte die Folgen von verlängerten Beobachtungsintervallen auf den Visus. In der multizentrischen, randomisierten, und Scheininjektionskontrollierten Phase-IIIb-Studie wurde mit einem festen Dosisregime von 0,5 mg gearbeitet. In den ersten 3 Monaten erhielten die Patienten jeweils 1 Injektion. Die weiteren Injektionen erfolgten vierteljährlich. Nach 12 Monaten und zum Abschluss der Studie zeigten die behandelten Patienten einen um 16 Buchstaben (nach ETDRS) schärferen Visus als die Placebogruppe. Im Vergleich zum Ausgangswert sank die Sehschärfe auf -0,2 Buchstaben, was statistisch aber als signifikanter Gewinn betrachtet wurde (Regillo et al., 2008).

Das starre Injektionsschema erzielte bessere Ergebnisse als die PDT oder Pegaptanib, blieb aber gleichzeitig hinter den Ergebnissen der MARINA-, ANCHOR-, der Multicenter Phase III Studie SUSTAIN- (Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration) oder der prospektiven single-center PrONTO-Studie (Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treated with intraocular Ranibizumab) zurück (Brown und Regillo, 2007; Holz et al., 2011).

In der Medizin besitzen Multicenterstudien die höchste Evidenz (Porzolt und Kilian, 2006). Die Qualität der drei vorliegenden Studien MARINA, ANCHOR und PIER wurde in Review-Studien allgemein als gut bewertet (Colquitt et al., 2008).

Besonders die MARINA- und die ANCHOR-Studie zeigten signifikant, dass Ranibizumab gegen die AMD wirksam ist (Brown et al., 2006; Kaiser et al., 2007). Basierend auf den MARINA-Ergebnissen konnte berechnet werden, dass das Risiko blind zu werden, für eine 67-jährige Frau mit AMD ohne Ranibizumab 39 % beträgt. Mit den Injektionen konnte dieses Risiko auf 14 % reduziert werden (Hurley und Matthews, 2008). Es konnten mit Hilfe der drei RCT-Studien Therapieergebnisse optimiert und die Lebensqualität von Patienten verbessert werden (Mitchell et al., 2010).

## 4.3 Gegenüberstellung der Lübecker-Studie mit Multicenterstudien

### 4.3.1 Primäre Endpunkte

#### 4.3.1.1 Visusverlauf

In der Lübecker-Studie fand sich mit 60,66 Buchstaben im Mittel der höchste Ausgangsvisus im Vergleich zur MARINA-, ANCHOR- oder PIER-Studie.

Sie unterscheidet sich damit signifikant zur ANCHOR-Studie, die den niedrigsten Ausgangsvisus aufwies ( $p=0,005$ ), aber nicht zur MARINA- ( $p=0,364$ ) oder PIER-Studie ( $p=0,414$ ). Am Ende hat die Lübecker-Studie mit den 2,843 dazugewonnenen ETDRS-Buchstaben einen geringeren Gewinn erzielt als MARINA oder ANCHOR.

Wenn man sich den Verlauf im Detail ansieht, ist in den ersten 3 Monaten, dem Upload, in den RCT der größte Gewinn erreicht worden (Abbildung 41). Auch in der Lübecker-Studie zeigte sich ein deutlicher Visusanstieg von 3,9 Buchstaben. Während dieser Zeit fand in allen Studien eine monatliche Injektion zur Aufsättigung des Wirkstoffes statt. Dieser Gewinn lag in der Lübecker-Studie jedoch unterhalb der Ergebnisse der RCT. Mögliche Ursache könnten die Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten für die Studien gewesen sein, da z.B. bei allen RCT eine Größenbegrenzung der Läsion und sowohl für die MARINA- als auch für die ANCHOR-Studie einen Ausschluss permanenter struktureller Schädigungen der Netzhaut vorsah. Dies konnte aufgrund unseres Ziels die Versorgungssituation in der normalen Klinikroutine abzubilden, nicht für die Lübecker-Studie umgesetzt werden. Allein für den Upload fand keine statistische Analyse zur Signifikanz statt, da weder absolute noch relative exakte Zahlen in den RCT genannt wurden.

Bei Patienten, die mehr als 3 Injektionen erhalten haben, konnte ein auffälliges Absinken des Visus in der Lübecker-Studie besonders um den 7. Monat der Behandlung festgestellt werden (Tabelle 5). Dies ist auch in einer anderen retrospektiven Studie von Michalova aufgefallen und es wurde dort diskutiert, ob es mit äußeren Faktoren zusammen hängen könnte, z.B. Mobilitätsprobleme des Patienten, sodass Termine nicht ausreichend wahrgenommen werden (Michalova et al., 2009). Möglich könnten auch strukturelle Veränderungen der Netzhaut sein.

Im Anschluss konnte der Visus, der nach dem Upload gemessen wurde, in der Lübecker-Studie zum Abschluss nicht wieder erreicht werden. Dies spricht ebenfalls für mögliche permanente Schädigungen an der Retina und könnte Thema zukünftiger Arbeiten sein.

Dennoch haben 48,97% der Patienten in der Lübecker-Studie einen Visusgewinn und 24,75% eine Stabilisation der Sehkraft erreicht.

*Tabelle 5 Verlauf Visusveränderung in Buchstaben je Injektion Lübeck (Summe aller Visusveränderungen in Buchstaben, (2) Anzahl der eingeschlossenen Patienten, (3) durchschnittliche Visusveränderung pro Patient*

Durchschnittliche Veränderung des Visus je Injektion															
Injektion	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	gesamt
Summe (1)	-12,83	347,46	707,56	42,15	43,88	232,39	-20,45	9,86	7,31	-6,25	0,00	-6,25	0,00	0,00	551,45
Anzahl (2)	194	188	179	51	40	36	10	7	6	2	2	2	1	1	194
Durchschnitt (3)	-0,07	1,85	3,95	0,83	1,10	6,46	-2,04	1,41	1,22	-3,12	0,00	-3,12	0,00	0,00	<b>2,843</b>

In den Untergruppen, in denen die jeweiligen Buchstabengewinne nach Therapieabschluss aufgeschlüsselt wurden, kann bei den extremen Verlusten von  $\geq 30$  Buchstaben (MARINA-Studie  $p=0,155$ , ANCHOR-Studie  $p=0,069$ ) kein signifikanter Unterschied in der Patientenzahl im Vergleich zur Lübecker-Studie festgestellt werden. Ursachen sind möglicherweise unabhängig vom Studiendesign. Vermutlich spielen die Häufigkeit der Injektionen, die Rezeptorexpression am Zielgewebe oder die Bildung von Antikörpern eine Rolle (Eghøj und Sørensen, 2012). Ob es sich hierbei um eine Toleranz, ohne wiederkehrenden Effekt nach Pausieren, oder eine Tachyphylaxie, mit erneutem Ansprechen auf Ranibizumab nach einer Behandlungspause, handelt, muss in weiteren Studien geklärt werden (Binder, 2012; Eghøj und Sørensen, 2012).

Eine irreversible Schädigung der Retina ist neben den bereits genannten Ursachen ein möglicher Grund für ein vermindertes Ansprechen auf Ranibizumab. Weitere Ursachen für verzögerte und verstärkte Visusabfälle, die sich nicht auf die Pharmakokinetik oder -dynamik beziehen, könnten in den Wartezeiten, an einer eingeschränkten Mobilität und eventuell damit verbundener Zeit- und Kostenaufwendungen für den Patienten oder seine Angehörigen liegen (Michalova et al., 2009; Matthé und Sandner, 2011; Eghøj und Sørensen, 2012).

Bei den Gewinnen  $\geq 30$  Buchstaben (ANCHOR  $p=0,086$ ) gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der ANCHOR- und der Lübecker-Studie. Es lässt sich daher nicht sagen, dass ein niedriger Ausgangsvisus, wie in der ANCHOR-Studie vorhanden, zwangsläufig auch zu einem niedrigen Buchstabengewinn am Ende der Therapie führt. Vielmehr scheinen andere Faktoren ausschlaggebend zu sein. In einer spanischen retrospektiven Multicenterstudie wurde beispielsweise eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausgangsvisus, der zeitlichen Verzögerung zwischen Diagnosestellung bis Therapiebeginn und dem Endvisus gefunden (Arias et al., 2009; Heimes et al., 2016). Dies konnte für die Lübecker-Studie aufgrund unvollständiger Werte in den Patientenakten und fehlenden Angaben in den RCT nicht für die statistische Analyse herangezogen werden, erscheint aber als mögliche Ursache plausibel und bleibt zukünftigen Studien vorbehalten.

Bei den Werten, die sich um Stabilität (MARINA-Studie  $p<0,001$ , ANCHOR-Studie  $p=0,001$ ) drehen, treten signifikante Unterschiede zwischen der MARINA- und ANCHOR-Studie zur Lübecker-Studie auf. Hier kann der Grund in der Injektionsanzahl liegen, da die Lübecker-Studie die geringste Anzahl hat. In der PIER-Studie fanden sich keine Angaben. Letztendlich muss sich gefragt werden, ob ein im Vergleich zum Ausgangswert stabiler Visus nicht ein Gewinn ist. Ohne Behandlung wäre bei den Patienten wahrscheinlich ein schlechteres Ergebnis zu erwarten. Hierfür kann man die Placebo-Injektionsergebnisse der Studien MARINA, ANCHOR und PIER ansehen, die alle einen deutlichen Visusverlust aufwiesen (Brown et al., 2006; Rosenfeld et al., 2006; Regillo et al., 2008). Innerhalb von 1 bis 2 Jahren würde es demnach zu einem Visusverlust von 15 bis 20 Buchstaben kommen (Gerding et al., 2011).

Zur PIER-Studie lagen die Werte für den Visusgewinn  $\geq 15$  Buchstabengewinn vor und zeigen keinen signifikanten Unterschied zur Lübecker-Studie. Ein signifikanter Unterschied lag aber zur MARINA- ( $p=0,007$ ) und ANCHOR-Studie ( $p=0,001$ ) vor. Auch hier kann die Ursache in der Injektionszahl liegen, da in der MARINA- und ANCHOR-Studie monatliche Injektionen stattfanden, in der PIER- und Lübecker-Studie nur die Aufsättigungsphase monatliche Injektionen beinhaltete.

Bei den moderaten Verlusten  $<15$  Buchstaben unterscheiden sich die MARINA-Studie ( $p=0,405$ ) und die PIER-Studie ( $p=0,556$ ) nicht signifikant zur Lübecker-

Studie. Es tritt allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen der Lübecker-Studie und der ANCHOR-Studie ( $p=0,014$ ) auf. Möglicherweise hängt dieses Ergebnis mit der Anzahl der eingeschlossenen Patienten zusammen, die in der ANCHOR-Studie die höchste war oder ebenfalls mit dem Ausgangsvisus, der in der ANCHOR-Studie der geringste war. Zusätzlich ist als Fehlerquelle zu bedenken, dass um den statistischen Vergleich zu ermöglichen, die Werte der Lübecker-Studie aus dem Dezimalvisus bzw. dem Wert nach Snellen-Skala und dem logMAR-Werten der RCT umgerechnet werden mussten.

Alle Studien zeigen, dass die Patienten von einer Therapie mit Ranibizumab profitieren (Brown et al., 2006; Kaiser et al., 2007).

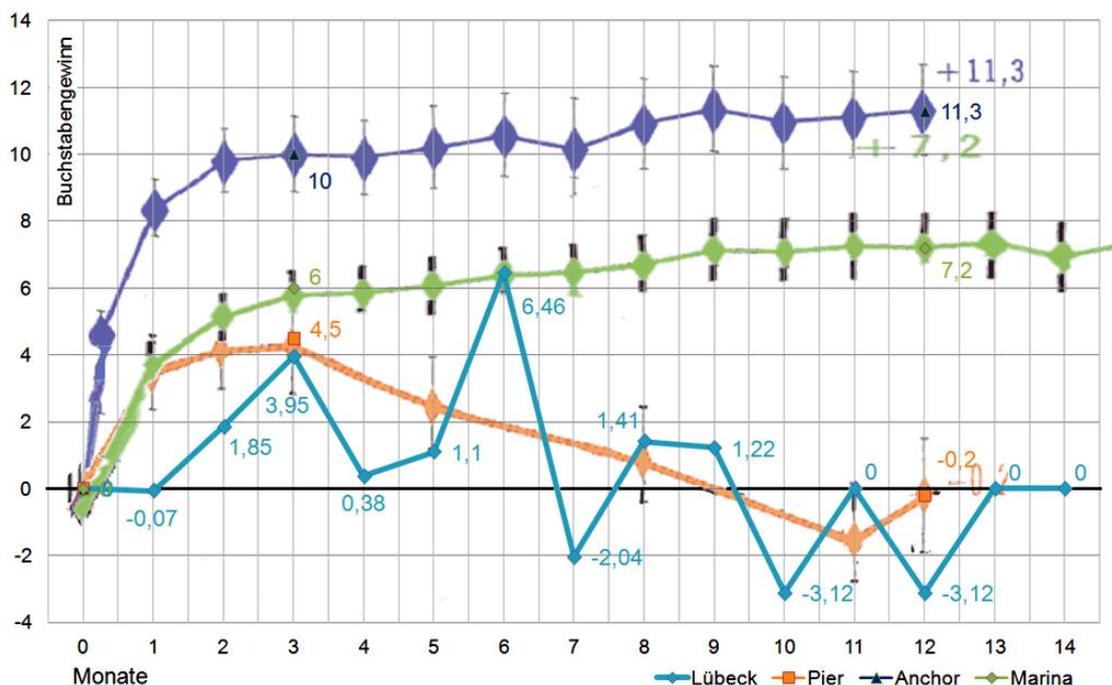


Abbildung 41 ETDRS-Buchstabengewinn in der Lübecker-Studie, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie

Lübeck gibt insgesamt eine gute Einschätzung über die Effektivität der Behandlung, die zu einer Stabilisierung der Sehkraft führt. Dies ist ähnlich zu den Ergebnissen in den randomisierten, kontrollierten Studien- insbesondere zur PIER-Studie, bleibt aber dennoch insgesamt hinter den geweckten Erwartungen, nach der MARINA- und ANCHOR-Studie zurück.

#### 4.3.1.2 Injektionen und Therapieabschluss

Die Lübecker-Studie liegt mit der Injektionsanzahl (3,7) deutlich unter der Anzahl der MARINA- (24), ANCHOR- (12) und PIER-Studie (6).

MARINA und ANCHOR zeigten erstmals, dass monatliche Injektionen sicher und effektiv sind (Brown und Regillo, 2007). In ihrer multizentrischen Verlängerungsstudie HORIZON (HORIZON extension trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration), benötigten noch 61 % der Patienten weitere Injektionen im 3. Jahr (Singer et al., 2012).

Ein Therapieabschluss besteht definitionsgemäß nur, wenn keine weitere Krankheitsprogression erfolgt. Nach den aktuellen Leitlinien zur Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab wird zu einem Abbruch der Therapie bei Absinken des Visus  $<0,05$ , bei Bestehen einer ausgedehnten subretinalen Fibrose oder Atrophie, oder nach einer deutlichen Verschlechterung nach Therapiebeginn, d. h. Non-Responding geraten. Erscheint es unwahrscheinlich, dass mit der Therapie ein weiterer Visusverlust aufgehalten werden kann, ist ebenfalls ein Therapieabbruch zu erwägen (Bornfeld et al., 2009). Erneute Injektionen sollten aufgrund von allgemeinen Behandlungsrisiken nur nach strengen Wiederbehandlungskriterien, die sich aus Visusprüfungen, FLA und OCT ergeben, erfolgen (Spaide, 2007; Bundesverband der Augenärzte, 2009). Es besteht demnach keine zeitliche Einschränkung bei der Behandlungsdauer für Patienten in der klinischen Praxis.

In der Lübecker-Studie wurden die Patienten bis zum Abschluss der Therapie behandelt. Es ist möglich, dass Patienten, die nach dem Upload einen Befund hatten, der keiner weiteren Injektionen bedurfte und deren Behandlung damit als primär abgeschlossen gilt, nach weiteren Untersuchungen nach Abschluss unseres Nachbeobachtungszeitraumes wieder behandlungspflichtig wurden.

Die hohe Anzahl an Injektionen aus der MARINA- und ANCHOR-Studie konnte in unserem Patientengut wegen der leitliniengerechten Behandlung nicht in die Praxis übertragen werden. Deshalb kann nicht erwartet werden, dass sich die sehr positiven Ergebnisse der RCT mit monatlichen Injektionen in der klinischen Praxis reproduzieren lassen. Ein Vergleich von monatlichen und nach Bedarf geführten individuellen Injektionen sollte alle Aspekte von „Effizienz, Sicherheit, psychischer

Belastung und Behandlungskosten“ berücksichtigen (Holz et al., 2010). Dies ist in keiner der vorliegenden Studien umfassend untersucht worden. Daher bedarf es weiterer Studien, die mehr aussagekräftige Leitlinien aus der klinischen Praxis ableiten können, um das Outcome der Patienten durch klinisch-praktische und ökonomische Effektivität zu erhöhen (Mitchell et al., 2010; Kumar et al., 2011).

#### **4.3.1.3 Therapieschemata**

Ein bereits angedeuteter methodischer Unterschied zwischen den RCT und der Lübecker-Studie besteht darin, dass in den Phase-III-Studien monatliche Injektionen verwendet wurden, in der Phase-IIIb-Studie PIER vierteljährliche Applikationen von Ranibizumab nach einem 3-monatigen Upload. In der Lübecker-Studie wurde leitliniengerecht nach einem 3-monatigen Upload die Injektionen nach Indikationsstellung und Bedarf verabreicht.

Im Gegensatz zur Lübecker-Studie ist in der PIER-Studie ein Buchstabenverlust (-0,2 Buchstaben) eingetreten. Das starre Injektionsschema in der PIER-Studie erzielte bessere Ergebnisse als die PDT, der AMD-Therapie, bevor Ranibizumab erhältlich war, blieb aber gleichzeitig hinter den Ergebnissen der MARINA-, ANCHOR-, SUSTAIN- oder PrONTO-Studie zurück (Brown und Regillo, 2007; Holz et al., 2011).

Im Anschluss an eine abgeschlossene Behandlung therapiefreie, festgelegte Zeitintervalle über mehrere Monate, wie in der PIER-Studie, sind möglicherweise für einzelne Patienten zu lang. Wegen des individuellen Zeitraums bis zu einem Rezidiv kann dies zu einem irreversiblen Sehverlust führen (Holz et al., 2010; Gerding et al., 2011; Matthé und Sandner, 2011).

Eine Möglichkeit den Visusverlust zu vermindern, ist eine Wiederbehandlung nach weniger als einem Verlust von 5 Buchstaben. Irreversible Schäden der Photorezeptoren treten insbesondere nach einem drastischen Visusverlust und damit auch in späteren Krankheitsstadien auf (Arias et al., 2009; Finger et al., 2013; Ziemssen et al., 2016b). Dies soll durch monatliche Nachuntersuchungen im ersten halben Jahr nach Therapieabschluss wie in der Lübecker-Studie verhindert werden. Die Notwendigkeit wird deutlich, wenn in Studien, z.B. von Gerling, Patienten die mehr Buchstaben verloren und erst danach eine Injektion erhalten haben, ihre Sehkraft nur inkomplett wieder herstellen konnten (Brown und Regillo,

2007; Gerding et al., 2011). Das Wiederbehandlungskriterium nach dem Verlust von >1 ETDRS-Zeile bzw. >5 ETDRS-Buchstaben scheint nicht aus klinischen Studien, sondern möglicherweise aus mathematischen Berechnungen hervorgegangen zu sein (Heimes et al., 2011).

Bei einigen Patienten führen monatliche Injektionen neben einem Gewinn zu einer Überbehandlung. Weniger Behandlungen würden in diesen Fällen zu einem geringeren Komplikationsrisiko und zu geringeren Kosten führen (Gerding et al., 2011). Auch die Compliance kann unter vielen Injektionen leiden, da insbesondere im ländlichen Raum die OP-Termine und Nachkontrollen einen hohen organisatorischen und unter anderem monetären Aufwand bedeuten können. Dies war eine der Überlegungen, die zur Entstehung der PIER-Studie führte. In deren Ergebnissen ergaben längere Intervalle allerdings weniger gute Ergebnisse als in den MARINA- und ANCHOR-Studien (Regillo et al., 2008). Der geringere Visusgewinn der Lübecker-Studie im Vergleich zur MARINA- und ANCHOR-Studie zeigt ebenfalls, dass Intervalle möglicherweise zu groß waren, auch wenn diese individueller gestaltet werden konnten als in dem starren Schema der PIER-Studie.

Es erscheint somit möglich, dass monatliche Injektionen effektiver sind als Injektionen mit einem längeren Zeitintervall als 1 Monat (Tabelle 6). Ein ähnlicher Effekt konnte mit den Phase-IIIb- und -IV-Studie EXCITE (Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration) (Schmidt-Erfurth et al., 2011) und SAILOR (A phase-IIIb-study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration) (Boyer et al., 2009) nachgewiesen werden. In der OCT-gestützten EXCITE-Studie konnte ein Buchstabengewinn nach 3 Monaten erreicht werden, der sich zum Abschluss der Behandlung nach vierteljährlichen Behandlungen ca. halbierte (Schmidt-Erfurth et al., 2011). Auch in der SAILOR-Studie gab es nach anfänglichem Gewinn von 5,8 ein Absinken auf 3,6 ETDRS-Buchstaben nach 1 Jahr (Boyer et al., 2009). Dieser Effekt stellt sich ebenfalls in den Studien dar, die die Wirkung von Ranibizumab in der klinischen Routine untersuchten, z.B. in einer klinischen Studie von Treder, der den Visusverlauf über 4 Jahre dokumentierte und über den gesamten Zeitraum eine leichte Visusverschlechterung darstellte (Treder et al., 2018).

PrONTO zeigte erstmals, dass auch weniger häufige Applikationsregime zu ähnlichen Visusgewinnen wie in den Phase-III-Studien führen können (Fung et al., 2007) (Tabelle 6). Mit den dort genannten Wiederbehandlungskriterien, die zusätzlich auch die Netzhautdickenzunahme um OCT umfasste, bildete sie die Vorlage für die Leitlinien bis 2012, erzielte aber weiterhin keinen so guten Visusanstieg (im Mittel 9,3 Buchstaben nach 12 Monaten) wie die ANCHOR-Studie, aber bessere Visusergebnisse als die MARINA-, PIER- oder Lübecker-Studie.

Die oben genannten Überlegungen in Kapitel 3.1.3 führten zu der Entwicklung des Therapieregimes Treat & Extend, das in den USA und in der Schweiz bereits seit einigen Jahren angewendet wird (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, 2015). Das ‚Treat & Extend-Schema‘ verwendet regelmäßige Injektionen und zeigt im klinischen Alltag häufig bessere Ergebnisse als das ‚Treat-on-Demand-Schema‘, welches derzeit routinemäßig durchgeführt wird (Finger und Holz, 2014; Berg et al., 2016). Nach Stabilisierung des Visus werden in regelmäßigen Abständen Injektionen und OCT-Kontrollen in immer größer werdenden Abständen durchgeführt, bis es über 12 Wochen zu einem Ausbleiben von Wiederbehandlungskriterien kommt. Das individuelle Therapieintervall wird bei diesem Schema ermittelt (Hufendiek et al., 2016). Nachteil ist die Vielzahl der Injektionen, die wie bereits in Kapitel 3.1.3 für einen Teil der Patienten eine Übertherapie darstellen können. Außerdem kommen die Kosten für die zusätzlichen Injektionen hinzu, die die Krankenkassen belasten und das Risiko möglicher Nebenwirkungen, dem der Patient ausgesetzt wird.

#### **4.3.1.4 Vergleich Visustafeln**

Bei den Patienten in der Lübecker-Studie wurde die Sehkraft ursprünglich nicht mit Hilfe der ETDRS-Tafel gemessen, sondern dem Dezimalvisus. Bei ca. 10 % wurde das Snellen-Äquivalent verwendet. Diese Werte wurden anschließend in logMAR umgewandelt und die entsprechenden ETDRS-Buchstaben berechnet, um die Ergebnisse den anderen Studien gegenüber stellen zu können.

ETDRS-Tafeln haben sich in vielen Studien bewiesen und bieten gut reproduzierbare Ergebnisse. Im Vergleich zum Snellen-Äquivalent messen die Tafeln allerdings einen tendenziell höheren Visus (Falkenstein et al., 2008).

In den RCT MARINA, ANCHOR und PIER wurde durchgehend die Snellen-Skala verwendet.

Die Visusumrechnung in logMAR ist dem Snellen-Äquivalent vorzuziehen, weil es eine höhere Sensitivität besitzt. Die Gefahr des ‚Visual Crowding‘, das Nichterkennen von Buchstaben durch eine von weiteren Buchstaben überladene Umgebung, wird ebenfalls umgangen (Falkenstein et al., 2008). Die unterschiedliche Lesbarkeit der Buchstaben, ebenso wie die unterschiedliche Anzahl an Buchstaben pro Zeile sind zusätzliche Faktoren, die die Vergleichbarkeit zwischen der Snellen-Skala und ETDRS-Buchstaben oder logMAR-Werten erschweren (Mitchell et al., 2010). Bei niedrigen Sehschärfen ist mit recht deutlichen Schwankungen des Visus auch unabhängig von einer Veränderung und Messung zu rechnen (Falkenstein et al., 2008). Diese Gründe und eine ungenaue Vergleichbarkeit könnten zu den unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf den Buchstabengewinn bei den untersuchten Studien geführt haben.

In der Lübecker-Studie sind die Messmethoden durch Verwendung des Dezimalvisus und des Snellen-Äquivalentes nicht einheitlich gewesen. Die Tatsache, dass zur besseren Vergleichbarkeit die Werte der Lübecker-Studie größtenteils umgerechnet werden mussten, kann zu einer Ungenauigkeit der Werte geführt haben. Dennoch ist die Lübecker Visusprüfung in der Praxis und in der Klinik das übliche Vorgehen und in Anbetracht einer ‚Volkskrankheit‘ auch gerechtfertigt.

## 4.3.2 Sekundäre Endpunkte

### 4.3.2.1 Patientencharakteristika

Das Alter unserer Patienten mit im Mittel 77,994 Jahren (SD  $\pm 7,273$ ) zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Durchschnittsalter der Vergleichsstudien (MARINA  $p=1,000$ ; ANCHOR  $p=0,237$ ; PIER  $p=1,000$ ).

In der Rotterdam Eye Study wird die Prävalenz der AMD mit 0,1 % für die Bevölkerungsgruppe von 55 bis 64 Jahren angegeben, die sich auf 7 % bei 85-jährigen Patienten mit einer neovaskulären AMD erhöht (Vingerling et al., 1995).

In Bezug auf die Häufigkeitsverteilung von Männern und Frauen zeigte die Lübecker-Studie mit 30,4 % männlichen und 69,6 % weiblichen Probanden den größten Unterschied (MARINA 36,7 % Männer, 63,3 % Frauen; ANCHOR 46,4 % Männer, 53,6 % Frauen) und die PIER-Studie den geringsten (45,9 % Männer, 54,1 % Frauen).

In früheren Publikationen von Klein wurde ein Verhältnis für die AMD in der Normalbevölkerung von 50:50 (m:w) festgestellt. Zur neovaskulären AMD ergab sich für Frauen mit ca. 10,5 % ein höherer Anteil als für Männer mit 5,5 % (Klein et al., 1997).

Abweichungen der Lübecker-Studie könnten durch unterschiedliche Klassifikations- und Behandlungssysteme in den Ländern bedingt sein, in denen die Studien durchgeführt wurden. Außerdem kann die geographische Herkunft der Studienpopulation, die oftmals in den Studien nicht weiter aufgelistet und in Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt wurde, zu einem Unterschied beitragen.

#### **4.3.2.2 Nicht-ophthalmologische Begleiterkrankungen**

Im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung wurden überdurchschnittlich viele Patienten mit Hypertonus (56,7%), aber ähnlich viele Patienten mit Diabetes (15,5%) mellitus in die Lübecker-Studie eingeschlossen.

In der Normalbevölkerung ergibt sich eine Prävalenz von ca. 25 % im Alter >60 Jahre für die Hypertonie, mindestens Grad I. Die Prävalenz für manifeste Diabetiker ist ebenfalls altersabhängig. Im Alter >60 Jahre leiden 10 % an Diabetes mellitus, in der Altersgruppe >70 Jahre 20 %.

Beide Erkrankungen gelten als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Studienlage ist inkonsistent in Bezug auf das Ausmaß der Beteiligung an der Entstehung der AMD, ein Zusammenhang wird jedoch seit langem vermutet (Klein et al., 1992b; Vingerling et al., 1995).

Ein Grund, weshalb nicht alle Patienten eindeutig zugeordnet werden können, war eine unvollständige Dokumentation in den analysierten Akten. Ein Vergleich mit den RCT konnte nicht erfolgen, da diese Begleiterkrankungen nicht erfasst wurden.

### **4.3.2.3 Ophthalmologische Begleiterkrankungen**

Als visusbeeinträchtigende Nebenerkrankung gilt der Graue Star, die Katarakt.

Eine genauere Unterteilung in die einzelnen Kataraktformen fand bei den phaken Patienten mit einer Katarakt nicht statt.

Als Risikofaktor für die AMD konnte die Katarakt in Prävalenzstudien nicht ermittelt werden. Dennoch existieren Hinweise über einen Zusammenhang (Wang et al., 2000). Die Prävalenz beider Erkrankungen ist altersabhängig und sie sind häufige Ursachen für Sehbehinderungen im Alter. Zusätzlich teilen sie sich Risikofaktoren, z. B. das Rauchen oder Sonnenlichtexposition (Wang et al., 2000; Smith et al., 2001).

In den Multicenterstudien MARINA, ANCHOR und PIER konnten diesbezüglich keine Ergebnisse ermittelt und ein Vergleich somit nicht gezogen werden.

### **4.3.2.4 PED und subretinale Flüssigkeit**

In der OCT innerhalb der Lübecker-Studie konnte nach der 7. Injektion 0,5 mg Ranibizumab bei keinem Patienten subretinale Flüssigkeit nachgewiesen werden. Andere Begleiterscheinungen, die im Rahmen der AMD auftreten können, z. B. cystoides Makulaödem, Pigmentepithelabhebung oder Blutungen, bildeten sich vollständig zurück.

Es wird geschätzt, dass 10 % der AMD-Patienten mit der exsudativen Form an einer PED leiden. Im Durchschnitt betragen diese ca. 3 OD. Die besondere Gefahr besteht im Absterben des RPE durch Apoptose oder in einem Einriss des RPE mit Ausbildung eines atrophischen Areals und Erblindung im Sinne des Gesetzes (Smith et al., 2001).

Zu diesem Abschnitt finden sich in den RCT MARINA, ANCHOR und PIER keine Angaben und ein Vergleich konnte nicht erfolgen.

### **4.3.2.5 Untergruppen der AMD**

Mit Hilfe der FLA konnte die AMD weiter differenziert und zwischen okkulten Membranen mit minimal klassischen Anteilen und klassischen Läsionen inklusive vorwiegend klassischem Anteil unterteilt werden.

Ranibizumab scheint auf alle Unterformen der AMD visussteigernd zu wirken. Zusätzlich ist die Behandlung mit Ranibizumab effektiver als die Placebobehandlungen in den randomisierten Studien (Brown et al., 2006; Kaiser et al., 2007; Regillo et al., 2008). Eine statistische Auswertung ist aufgrund der uneinheitlichen Einteilung in den Studien nicht vorgenommen worden und hat im klinischen Alltag keine Bedeutung mehr, da anders als zur Zeit der photodynamischen Therapie alle Unterformen der AMD mit intravitrealen Injektionen behandelt werden.

#### **4.3.2.6 Verlauf der Leckagegröße**

Während der bedarfsgerechten Applikation in der Lübecker-Studie kommt es nach anfänglich sehr gutem Ansprechen gegen Ende der Studie zu einem Anstieg der Leckagegröße im Vergleich zum Ausgangswert.

Die statistische Auswertung ergab signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Studien. Die durchschnittliche Läsionsgröße vor Therapiebeginn in der Lübecker-Studie (3,101 OD, SD  $\pm$ 1,338) ist kleiner als die Läsionsgrößen in der MARINA- (4,5 OD, SD  $\pm$ 2,6,  $p < 0,001$ ) und PIER-Studie (4,01 OD, SD  $\pm$ 2,64,  $p < 0,001$ ), aber größer als in der ANCHOR-Studie (1,79 OD, SD  $\pm$ 1,54,  $p < 0,001$ ).

Dieses Ergebnis kann mit den Einschlusskriterien der RCT liegen, die alle eine Begrenzung der Läsionsgröße forderten, die Lübecker-Studie dagegen konnte dies nicht umsetzen, da der klinische Alltag abgebildet werden und damit alle Größen mit in die Bewertung einfließen sollten.

Wird Ranibizumab nach dem Upload weiter monatlich verabreicht, scheint der Effekt einer dauerhaften Läsionsgrößenverkleinerung weiter bestehen zu bleiben. Bei einer vierteljährlichen Applikation scheint der Effekt nicht vollständig erreicht zu werden.

Insgesamt zeigte sich eine Vergrößerung der Leckagegröße nur bei Patienten, die mehr als 8 Injektionen bekamen. Eine Vermutung besteht darin, dass bei diesen Patienten auf ein Vorliegen eines möglichen Non-Responding oder eine Gewöhnung auf Ranibizumab untersucht werden sollte (vgl. Kapitel 4.3.1.2). In aktuellen Fallserien wird die mittlere Netzhautdicke ebenfalls mit berücksichtigt, da sie höheren Einfluss auf den Visus zu haben scheint, als die Leckagegröße (Book et al., 2016).

Die Befunde der Fluoreszenzangiographie konnten in Lübeck nur schwer verfolgt werden. Häufig lagen Daten nur für den Anfang der Therapie vor.

#### **4.3.2.7 Zusammenhang Leckagegröße und Metamorphopsien**

Im Verlauf der Lübecker-Studie traten bei 8 Patienten zusätzliche Metamorphopsien auf, bei weiteren 8 verschwanden anfänglich bestehende Metamorphopsien. Die übrigen Patienten behielten ihre seit Diagnosestellung bestehenden Metamorphopsien oder entwickelten keine.

Das Auftreten von Metamorphopsien gilt als Symptom der AMD und kommt in der Normalbevölkerung nicht vor. Der Amsler-Gittertest, als orientierendes, schnelles und kostengünstiges Screening, wurde in Lübeck verwendet, um Hinweise auf das Bestehen einer AMD und den Krankheitsverlauf zu gewinnen. Wird der Test zu Hause von den Patienten als Selbstkontrolle durchgeführt, fallen bei 5 von 49 Symptome einer neuen CNV auf (Fine et al., 1986). Diese Probleme beim Amsler-Gittertest sind möglicherweise bedingt durch einen selbstgewählten Fixpunkt außerhalb des Skotoms oder einer perzeptuellen Komplementierung, bei der die fehlenden Informationen vom Gehirn ergänzt werden. Zusätzlich ist es möglich, dass Patienten Schwierigkeiten bei der Interpretation von Testergebnissen haben oder es ein Kommunikationsproblem mit dem behandelnden Arzt gibt (Mathew und Sivaprasad, 2012). Zuverlässigere Ergebnisse würde eine Untersuchung mit einem makulären Perimetrieverfahren liefern. Dies bedeutet allerdings einen erheblichen zusätzlichen Zeit- und Kostenaufwand, bei dem die Patienten zuerst geschult werden müssen, bevor der Apparat anwendbar ist.

Durch eine Verringerung der Leckagegröße kommt es zu einem Rückgang der Metamorphopsien. Bleiben Metamorphopsien trotz trockener Retina bestehen, deutet dies auf eine dauerhafte Schädigung der Photorezeptoren hin, auf die Ranibizumab keinen Einfluss nehmen kann. Durch ausgedehnte Blutungen mit entsprechenden Schäden durch den Blutabbau, durch Verlust des Pigmentepithels oder der Photorezeptoren oder durch Fibrosebildung kann ein Sehverlust irreversibel sein. Kumar untersuchte in seiner Studie zur klinischen Wirksamkeit von Ranibizumab diesen Sachverhalt und gelangte zu einem ähnlichen Schluss (Kumar et al., 2011).

Ein Grund, weshalb nicht allen Patienten das Symptom zugeordnet oder ausgeschlossen werden konnte, ist eine inkomplette Datenlage in den Patientenakten.

Zu diesem Verlauf bestehen keine Aussagen in den Multicenterstudien MARINA, ANCHOR und PIER, aber in der Diagnosestellung und Kontrolle der Erkrankung wichtig und daher in der Lübecker-Studie untersucht worden.

#### **4.3.2.8 Bedeutung der OCT**

Die OCT findet anatomische Veränderungen, die durch klinische Untersuchungen oder die FLA oftmals unentdeckt bleiben würden (Brown und Regillo, 2007). Gleichzeitig hat es große Bedeutung in der Überwachung der morphologischen Antwort der Retina (Detektieren von Begleitbefunden wie z.B. subretinale Flüssigkeit, Zysten, Drusen) während der Anti-VEGF-Therapie erlangt (Ritter et al., 2011). Jedoch handelt es sich auch um eine potentielle Fehlerquelle, wenn es z.B. durch fehlerhafte Befundinterpretationen zu einer Unter- oder Überbehandlung kommt (Heimes et al., 2016b).

Die Einschlusskriterien für MARINA- und ANCHOR sahen eine Messung der ursprünglichen und sich im Verlauf ändernden Läsionsgröße mit Hilfe der FLA vor. Nur in der PIER-Studie wurde mittels OCT eine Netzhautdickenmessung durchgeführt. Aber erst in der PrONTO-Studie wurde aufgezeigt, dass die OCT für die Diagnose und die Verlaufskontrollen sinnvoll ist.

Die Durchführung der FLA bleibt dennoch notwendig für die Diagnosestellung und weil man anhand der OCT allein nicht sicher feststellen kann, ob es sich bei Flüssigkeitsansammlungen z. B. um Hämorrhagien handelt (Brown und Regillo, 2007).

Standardisiert erfolgte die OCT-Messung in Lübeck ab 2009 mit der Anschaffung eines neuen OCT-Gerätes, ca. zu dem Zeitpunkt, als meine Patientenrekrutierung abgeschlossen war.

Diese Entwicklung macht einen direkten Vergleich der Lübecker-Studie mit den RCT nicht möglich, die vor Beginn der Studie bei allen Patienten die Netzhautdicke gemessen haben.

#### 4.3.2.9 Komplikationen

Während des untersuchten Zeitraums wurde in der Lübecker-Studie bei einem Patienten ein Angina-pectoris-Anfall 3 Tage nach einer Injektion Ranibizumab 0,5 mg dokumentiert.

In der MARINA-Studie wurden bei weniger als 1,5 % der Patienten schwere okuläre Nebenwirkungen beschrieben. Endophthalmitisfälle traten bei 1 % der mit 0,3 mg und 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patienten auf. Bei 1,3 % konnte eine Uveitis festgestellt werden. Eine Erhöhung des IODs (intraokularer Druck) wurde in bis zu 20 % der Fälle beobachtet und war zwischen 1 und >50 mmHg. Thrombembolische Ereignisse wurden nicht vermehrt festgestellt.

Todesfälle wurden in Zusammenhang mit den Injektionen nicht festgestellt. Weniger als 1 % wurden vor der Therapie positiv auf im Kreislauf zirkulierende Anti-Fab-AK getestet, 6,3 % danach (Rosenfeld et al., 2006). In der ANCHOR-Studie traten bei weniger als 1 % aller Patienten schwere okuläre Nebenwirkungen auf. Bei 1,4 % wurde eine Endophthalmitis, bei 0,7 % eine Uveitis diagnostiziert. Der IOD erhöhte sich zwischenzeitlich ähnlich wie in der MARINA-Studie. Der Blutdruck blieb konstant oder reduzierte sich leicht. 1 % der Patienten wurden vor der Therapie positiv auf Anti-Fab-AK getestet, ca. 4 % danach (Brown et al., 2006). Während der PIER-Studie traten keine Endophthalmitis oder andere Nebenwirkungen auf, die sich auf Ranibizumab zurückführen lassen (Regillo et al., 2008). Dies ließ sich im Verlauf auch in der SAILOR-Studie abbilden, einer Phase IIIb Studie, die die Sicherheit von Ranibizumab untersuchte (Boyer et al., 2009).

Zusammenfassend lässt sich für alle Studien sagen, dass schwere okuläre Nebenwirkungen vorkommen können, aber selten sind. Untersuchungen haben allerdings auch gezeigt, dass systemische Konzentrationen von Ranibizumab Veränderungen in Geweben außerhalb des Auges hervorrufen können (Schmucker et al., 2011; Busbee et al., 2013; Ho et al., 2014; Fischer et al., 2016).

Die Komplikationsrate blieb für die Altersgruppe typisch. Jedoch ist der Vergleich vorsichtig anzustellen, da die eingeschlossenen Patienten nicht der Normalbevölkerung entsprechen, da für den Eingriff inklusive Vor- und Nachuntersuchung ein gewisser Gesundheitszustand vorausgesetzt wurde.

Es ist außerdem nicht möglich sicher zu sagen, dass alle Komplikationen entdeckt und verzeichnet wurden. Besonders bei einer retrospektiven Analyse mit limitierter Patientenzahl und kurzen Beobachtungszeiten, wie es in der Lübecker-Studie der Fall ist, kann kein Anspruch auf Vollständigkeit der Daten und erfassten Komplikationen erhoben werden.

## 4.4 Ausblick

Im Idealfall sollte die Bevölkerung über die Frühsymptome der AMD und die Notwendigkeit einer frühen Therapie stärker aufgeklärt werden (Matthé und Sandner, 2011; Wintergerst et al., 2017). Weiterhin ist es sinnvoll, ausreichende Behandlungskapazitäten zu schaffen und eine aufwandsorientierte Vergütung der niedergelassenen Augenärzte zu gewährleisten. Besonders im ländlichen Bereich kann die diagnostische und therapeutische Nachfrage nicht immer gedeckt werden (Matthé und Sandner, 2011; Wintergerst et al., 2017).

Die AMD-Zentren müssen dementsprechend über ein gut geplantes Einbestellsystem verfügen und genügend Mitarbeiter beschäftigen (Matthé und Sandner, 2011). Kurzfristige Einbestellungen können problematisch sein, da es entweder durch Komorbidität oder durch das Alter der Patienten zu Transportschwierigkeiten kommen kann (Matthé und Sandner, 2011; Heimes et al., 2013; Heimes et al., 2016a; Wintergerst et al., 2017). Des Weiteren kann die Injektion nicht am selben Tag wie die Indikationsstellung erfolgen, weil nach einer Aufklärung eine juristisch geforderte Bedenkzeit einzuhalten ist (Finger et al., 2013). Auch der logistische Aufwand ist hoch, da das Medikament bestellt werden muss, und nicht immer ist ein reibungsloser Behandlungs- und Kontrollablauf aufgrund von vertraglichen Regelungen mit den Krankenkassen gewährleistet (Matthé und Sandner, 2011; Heimes et al., 2013; Wiesinger et al., 2017). Ein 4-wöchentliches Monitoring nach erfolgreicher Therapie sichert den Behandlungserfolg und lässt schnell Verschlechterungen erkennen, der dann bei Notwendigkeit mit erneuter Therapie frühzeitig entgegengewirkt werden kann (Holz et al., 2010; Ziemssen et al., 2016; Wiesinger et al., 2017).

## 4.5 Versorgungsforschung

### 4.5.1.1 Kostendruck

Derzeit nimmt die Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems aufgrund des Kostendrucks ab. Eine Priorisierung ist daher notwendig (Porzolt und Schreyögg, 2009).

Für die Finanzierung von neuen Therapien ist es wichtig, die unterschiedlichen Sichtweisen aller Beteiligten im Gesundheitssystem zu kennen und zu respektieren (Porzolt und Schreyögg, 2009). Sowohl die Effektivität, als auch die klinische Relevanz und Validität sind neben den Kosten von großer Bedeutung (Porzolt und Schreyögg, 2009). Häufig werden neue Ergebnisse aus der Forschung zu schnell in den klinischen Alltag übernommen, ohne dass es zu Vorteilen in der klinischen Praxis führt (Porzolt und Kilian, 2006; Porzolt und Schreyögg, 2009).

Auf eine Leitlinie bei der Bestimmung von Wert oder Nutzen konnte man sich bisher aufgrund der Vielschichtigkeit dieses Themas nicht einigen (Porzolt und Schreyögg, 2009) und die Notwendigkeit auch Daten zur Lebensqualität zu erheben scheinen in klinischen Studien manchmal in Vergessenheit zu geraten (Brown et al., 2005a). Auch in der Lübecker-Studie wurde dies nicht berücksichtigt. Es scheint aber nicht genug festzustellen, dass sich der Visuswert verbessert hat, sondern ob und in welcher Weise eine Verbesserung für den Patienten in seiner Lebensqualität stattgefunden hat, da die Folgen sonst von der Öffentlichkeit und den Ärzten unterschätzt werden können (Brown et al., 2005a).

### 4.5.1.2 Ethische Aspekte und Kosteneffektivität

Sicher ist eine ausführliche klinische Prüfung neuer Verfahren nicht immer möglich. Es ist z. B. moralisch nicht akzeptabel, während einer RCT einen Teil der Studienteilnehmer mit neuen und verbesserten Verfahren zu behandeln, während andere Patienten derselben Studie mit möglicherweise veralteten Methoden behandelt werden (Porzolt und Schreyögg, 2009).

Mit Hilfe von Ranibizumab könnte sich die Anzahl der hochgradig Sehbehinderten oder Erblindeten durch die AMD deutlich verringern lassen. Basierend auf den MARINA-Ergebnissen konnte berechnet werden, dass die Möglichkeit blind zu werden, für eine 67-jährige Frau mit AMD ohne Ranibizumab 39 % beträgt. Mit

den Injektionen konnte dieses Risiko auf 14 % reduziert werden (Hurley und Matthews, 2008). Es kann ein Stillstand der Erkrankung oder sogar eine Visusverbesserung erreicht werden (Berg et al., 2016). Eine „Fallzahlreduktion von ca. 700.000 bis 1,2 Mio. Patienten auf etwa knapp 500.000 Patienten“ könnte möglich sein (Schrader, 2006). Weitere Kosten, z. B. durch Pflege, werden dadurch verringert und Angehörige entlastet (Schrader, 2006).

VEGF-Inhibitoren tragen jedoch aus demographischen Gründen bei steigender Anzahl älterer Patienten zukünftig entscheidend zu einer Erhöhung der Arzneimittelkosten in der Augenheilkunde bei (Ziemssen et al., 2009).

Eine Kosteneffektivitätsanalyse zeigte, dass Ranibizumab im Vergleich zur konservativen Versorgung eines sehbehinderten Menschen einen zusätzlichen positiven Effekt, vor allem im Vergleich zur PDT, habe, aber teurer sei (Brown et al., 2005b; Brown et al., 2008). Interessanterweise ist die Therapie allerdings weniger kostenintensiv, als wenn keine Therapie stattfinden würde (Hurley und Matthews, 2008).

## 4.6 Fazit

Für die Versorgungsforschung von elementarer Bedeutung ist die Wirksamkeit einer Methode, wie sie im klinischen Alltag gegeben ist und einem Großteil der Bevölkerung als gesichertes Verfahren zur Verfügung steht. Hierin zeigt sich, ob ein neues Verfahren an der klinischen Basis angekommen ist und sämtliche Hürden der Etablierung einer neuen Behandlungsmethode genommen sind. Die Ergebnisse der Multicenterstudien weckten mit Ranibizumab hohe Erwartungen bezüglich einer Visusverbesserung. Aus diesem Grund wurde der Vergleich zwischen den Multicenterstudien MARINA, ANCHOR und PIER und der Lübecker-Studie mit Patienten aus dem klinischen Alltag, durchgeführt. Das Hauptaugenmerk lag auf der Visusentwicklung, aber auch allgemeine Charakteristika der eingeschlossenen Patienten wurden betrachtet.

Im klinischen Alltag konnte mit der Lübecker-Studie während der Behandlung über im Mittel 5,089 Monate (SD  $\pm 3,715$ ), mit durchschnittlich 3,716 Injektionen (SD  $\pm 1,785$ ) ein Buchstabengewinn von 2,843 Buchstaben (SD  $\pm 2,552$ ) erzielt werden.

Im Vergleich mit den Multicenterstudien besteht bei den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten der Lübecker-Studie vor Beginn der Therapie kein

signifikanter Unterschied beim Alter der Patienten, aber bei der Läsionsgröße besteht zu allen RCT ein signifikanter Unterschied, wobei dies an den Einschlusskriterien der Studien lag. Der Ausgangsvisus der Lübecker-Studie unterscheidet sich ebenfalls signifikant zur ANCHOR-Studie, nicht aber zur MARINA- oder PIER-Studie.

Es bestehen im vorliegenden Vergleich der Studien am Ende Unterschiede beim stabilen Visus und beim Buchstabengewinn  $\geq 15$  Buchstaben sowohl für die MARINA- als auch für die ANCHOR-Studie. Beim moderaten Buchstabenverlust  $< 15$  Buchstaben konnte nur für die ANCHOR-Studie ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Im Bereich der Extremgewinne und –Verluste  $\geq 30$  Buchstaben konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Auch für die PIER-Studie konnte kein signifikanter Unterschied bei moderaten Buchstabenverlusten ( $< 15$  Buchstaben) und bei einem Buchstabengewinn  $\geq 15$  Buchstaben gefunden werden. Dies trifft auch auf den moderaten Visusverlust  $< 15$  Buchstaben in der MARINA-Studie im Vergleich zur Lübecker-Studie zu.

Zusammenfassend stellt Ranibizumab, wie schon in den Multicenterstudien nachgewiesen, in der Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration ein wirksames Verfahren dar, den drohenden Visusverlust bei natürlichem Verlauf ohne Therapie hinauszuzögern oder im Idealfall sogar zu verbessern.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Studien unter standardisierten Bedingungen und nach festen Auswahlkriterien der Patienten nicht problemlos in den klinischen Alltag übernommen werden können. Durch den retrospektiven Charakter der Lübecker-Studie lassen sich keine kausalen Schlüsse ziehen und wird die teilweise unvollständigen Datensätze in den Berechnungen erklärt. Zudem fehlt eine Kontrollgruppe.

Berücksichtigt werden muss bei der Lübecker-Studie, dass für die Prognose und Information von Patienten mit entsprechender Erwartungshaltung, die Ergebnisse von Studien zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Übernahme in den klinischen Alltag mit Vorsicht zu sehen sind. Ob die Erkenntnisse des neuen ‚Treat & Extend‘ Behandlungsmodus in der Versorgungsforschung gegenwärtig ein anderes Bild geben würde, bleibt weiteren Studien vorbehalten.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit ist, die Wirksamkeit von Ranibizumab im klinischen Alltag, d. h. in der Versorgungsforschung in Gegenüberstellung zu randomisierten klinischen Studien (RCT) zu untersuchen.

194 Patienten, die im Zeitraum von 2007 bis 2009 an der Universitätsaugenklinik Lübeck eine intravitreale Therapie mit Ranibizumab erhielten, wurden erfasst und ihr Verlauf bis zum individuellen Behandlungsende dokumentiert. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der Visusentwicklung. Bei den Kontrolluntersuchungen wurden regelmäßig klinische Untersuchungen mit Visusprüfung, OCT und FLA durchgeführt.

Im Durchschnitt wurden 194 Patienten über durchschnittlich 5,089 Monate (SD  $\pm 3,715$ , Median 3,351, Min 1,000, Max 19,805) untersucht und erhielten dabei 3,716 Injektionen (SD  $\pm 1,785$ , Median 3,000, Min 2,000, Max 14,000) mit Ranibizumab. Nach Abschluss der Behandlung haben die Lübecker Patienten im Durchschnitt 2,843 Buchstaben (SD  $\pm 2,552$ , Median 0,413, Min -3,123, Max 6,455) gewonnen. Im Vergleich mit RCT wurden in der MARINA-Studie 6,6 Buchstaben bei 24 Injektionen und in der ANCHOR-Studie 11,3 Buchstaben bei 12 Injektionen gewonnen. In der PIER-Studie verloren die Patienten durchschnittlich 0,2 Buchstaben bei 6 Injektionen.

Durch intravitreale Injektionen mit Ranibizumab kann bei AMD-Patienten im klinischen Alltag ebenso wie in den RCT oftmals eine Stabilisierung oder Sehstärkenverbesserung erreicht werden, wobei die Ergebnisse hinter den zu erwartenden Ergebnissen aus den RCT zurücklagen. Ursächlich könnten die Behandlungen nach den Leitlinien von 2007 mit einer deutlich geringeren Anzahl an Injektionen in der Lübecker-Studie sowie die klinischen Gegebenheiten gegenüber den standardisierten Rahmenbedingungen von RCT sein. Entsprechend gilt es kritisch mit der direkten Übertragung von den RCT-Ergebnissen auf den klinischen Alltag umzugehen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2000). Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case controlled study in the age-related Disease Study: AREDS report No. 3. *Ophthalmology* , 107, 2224-2232.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (1999). The Age-Related Eye Disease Study Research Group (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials* , 20, 573-600.
- Aisenbrey, S. , Ziemssen, F. , Völker, M. , Gelissen, F. , Szurman, P. , Jaissle, G. , Grisanti, S. & Bartz-Schmidt, K.U. (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* , 245, 941-948.
- Arias, L. , Armada, F. , Donate, J. G. , Giralt, J. , Pazos, B. , Piñero, A. , Martínez, F. , Mondéjar, J.J. , Ortega, I. , Zlateva, G. & Buggage, R. (2009). Delay in treating age-related macular degeneration in Spain is associated with progressive vision loss. *Nature* , 23, 326-33.
- Augood, C.A. , Vingerling, J.R. , deJong, P.T.V.M. , Chakravarthy, U. , Seland, J. , Soubrane, G. , Tomazzoli, L. , Topouzis, F. , Bentham, G. , Rahu, M. , Vioque, J. , Young, I.S. & Fletcher, A.E. (2006). Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* , 124, 529-535.
- Bartz-Schmidt, K.U. , Bertram, B. & Bornfeld, N. (2007). Position of the Retinological Society, the German Ophthalmological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on the current therapeutic possibilities for age-related macular degeneration. *Klin Monbl Augenheilkd* , 224, 559-66.
- Berg, k. , Hadzalic, E. , Gjertsen, I. , Forsaa, V. , Berger, L.H. , Kinge, B. , Henschien, H. , Fossen, K. , Markovic, S. , Pedersen, T.R. , Sandvik, L. & Bragadóttir, R. (2016). Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. *Ophthalmology* , 123, 51-59.

- Beutel, J. , Rudolf, M. & Grisanti, S. (2009). Current and future therapies for age-related macular degeneration. *Expert Opin Emerg Drugs* , 14, 341-62.
- Binder, S. (2012). Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance?. *Br J Ophthalmol* , 96, 1-2.
- Bockelbrink, A. , Rolls, S. , Ruether, K. , Rasch, A. , Greiner, W. & Willich, S. (2008). Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Surv Ophthalmol* , 53, 359-367.
- Bonastre, J. , LePen, C. , Anderson, P. , Ganz, A.P. , Berto, P. & Berdeaux, G. (2002). The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom. *Eur J Health Econ* , 3, 94-102.
- Book, B. , Ziegler, M. , Heimes, B. , Gutfleisch, M. , Spital, G. , Pauleikhoff, D. & Lommatzsch, A. (2016). Visusprognose bei der Anti-VEGF-Therapie der AMD. *Ophthalmologe* , 114, 49-56.
- Bornfeld, N , D. Pauleikoff & U. Bartz-Schmidt (März 2009). Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. [http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme\\_AMD\\_Stand\\_Maerz\\_2009.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_AMD_Stand_Maerz_2009.pdf), Abgerufen am 19. März 2012 von <http://cms.augeninfo.de>
- Boyer, D.S. , Heier, J.S. , Brown, D.M. , Francom, S.F. , Ianchulev, T. & Rubio, R.G. (2009). A Phase IIIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* , 116, 1731-1739.
- Brandl, C. , Stark, K.J. , Wintergeist, M. , Heinemann, M. , Heid, I. & Finger, R. (2016). Epidemiologie der altersbedingten Makuladegeneration. *Ophthalmologe* , 113, 735-745.
- Brown, M.M. , Brown, G.C. , Brown, H.C. & Peet, J. (2008). A value-based medicine analysis of ranibizumab for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* , 115, 1039-1045.

- Brown, G.C. , Brown, M.M. , Campanella, J. & Beauchamp, G.R. (2005, a). The cost-utility of photodynamic therapy in eyes with neovascular macular degeneration- a value-based reappraisal with 5-year data. *Am J Ophthalmol* , 140, 679-e1.
- Brown, M.M. , Brown, G.C. , Stein, J. , Roth, Z. , Campanella, J. & Beauchamp, G.R. (2005, b). Age-Related macular degeneration: economic burden and value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* , 103, 173-186.
- Brown, D.M. , Kaiser, P.K. , Michels, M. , Soubrane, G. , Heier, J.S. , Kim, R.Y. , Sy, J.P. & Schneider, S. (2006). Ranibizumab versus verteporfin in Age-Related macular Degeneration. *N Engl J Med* , 355, 1432-1444.
- Brown, D.M. , Michels, M. , Kaiser, P.K. , Heier, J.S. , Sy, J.P. & Ianchulev, T. (2009). Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two- year results of the ANCHOR Study. *American Academy of Ophthalmology* , 116, 57-65.
- Brown, D.M. & Regillo, C.D. (2007). Anti- VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* , 144, 627-637.
- Bundesverband der Augenärzte (August 2009). BVA Leitlinie Nr. 21 <http://www.augeninfo.de/leit/leit21.htm>, Abgerufen am 25. August 2009 von: <http://cms.augeninfo.de>
- Busbee, B.G. , Ho, A.C. , Brown, D.M. , Heier, J.S. , Suner, I.J. , Li, Z. , Rubio, R.G. , Lai, P. & HARBOR Study Group (2013). Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* , 120, 1046-1056.
- Chang, T.S. , Bressler, N.M. , Fine, J.T. , Dolan, C.M. , Ward, J. , Klesert, T.R. & MARINA Study Group (2007). Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* , 125, 1460-1469.
- Chen, Y. , Wiesmann, C. , Fuh, G. , Li, B. , Christinger, H.W. , McKay, P. , deVos, A.M. & Lowman, H.B. (1999). Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* , 293, 865-81.

- Chew, E.Y. , Clemons, T. , SanGiovanni, J.P. , Danis, R. , Domalpally, A. , McBee, W. , Sperduto, R. , Ferris, F.L. & The AREDS2 Research Group (2012). The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1).. *Ophthalmology* , 119, 2282-2289.
- Clark, J. & Bishop, P. (2015). Role of Factor H and Related Proteins in Regulating Complement Activation in the Macula, and Relevance to Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med* , 4, 18-31.
- Colquitt, J.L. , Jones, J. , Tan, S.C. , Takeda, A.L. , Clegg, A.J. & Price, A. (2008). Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* , 12, 1-222.
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2015). Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. *Ophthalmologe* , 112, 237-245.
- Eghøj, M.S. & Sørensen, T.L. (2012). Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* , 96, 21-23.
- Eter, N. (2009). Klinisches Bild der AMD. In: N. Eter (Hrsg.): Die altersabhängige Makuladegeneration, 2. Aufl., 26-46, Bremen, UNI- MED Verlag AG.
- Falkenstein, I.A. , Cochran, D.E. , Azen, S.P. , Dustin, L. , Tammewar, A.M. , Kozak, I. & Freeman, W.R. (2008). Comparison of Visual Acuity in Macular Degeneration Patients Measured with Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* , 115, 319-323.
- Ferrara, N. & Henzel, W.J. (1989). Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* , 161, 851-858.
- Ferrara, N. , Hillan, K.J. , Gerber, H.P. & Novotny, W. (2004). Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Natur Reviews Drug Discovery* , 3, 391-400.

- Fine, A.M. , Elman, M. , Ebert, M.J. , Prestia, P.A. , Starr, J.S. & Fine, S.L. (1986). Earliest symptoms Caused by Neovascular Membranes in the macula. Arch Ophthalmol , 104, 513-514.
- Finger, R.P. & Holz, F.G. (2014). Versorgung von Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration in Deutschland. Ophthalmologie , 111, 438-442.
- Finger, R.P. , Wiedemann, P. , Blumhagen, F. , Pohl, K. & Holz, F.G. (2013). Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study- a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. Acta Ophthalmol , 91, 540-546.
- Fischer, C. , Schäfer, K. , Dschietzig, T. & Hoerauf, H. (2016). Analyse kardiovaskulärer Erkrankungen nach der Upload-Phase mit intravitrealem Ranibizumab oder Bevacizumab bei Patienten mit exsudativer altersbedingter Makuladegeneration. Ophthalmologie , 113, 589-595.
- Folkman, J. (1974). Tumor Angiogenesis Factor. Cancer Research , 34, 2109-2113.
- Fung, A.E. , Lalwani, G.A. , Rosenfeld, P.J. , Dubovy, S.R. , Michels, S. , Feuer, W.J. , Puliafito, C.A. , Davis, J.L. , Flynn, H.W. & Esquiabroa, M. (2007). An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol , 143, 566-583.
- Gerding, H. , Loukopoulos, V. , Riese, J. , Hefner, L. & Timmermann, M. (2011). Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol , 249, 653-662.
- Gottschalk, K. (2007). Abb. 2.16. Querschnitt durch die Makula. In: Schaps, K.P.W., Kessler, O., Fetzner, U. (Hrsg.): Das Zweite – kompakt: Dermatologie, Augenheilkunde, HNO,124, Heidelberg, Springer Verlag.
- Gragoudas, E.S. , Adamis, A.P. , Cunningham, E.T. , Feinsod, M. & Guyer, D.R. (2004). Pegaptanib for Neovascular Age- Related Macular Degeneration. N Engl J Med , 351, 2805-16.

- Grisanti, S. & Tatar, O. (2008). The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* , 27, 372-90.
- Hao, X.F. , Xie, L.K. , Tang, Y.Z. , Xie W.K., Zhang, Z.F. , Qi, Y.X. , Xiao, W.Z. & Zhang, J. (2015). Association of complement factor H gene polymorphisms with age-related macular degeneration susceptibility. *Int J Clin Exp Pathol* , 8, 3186-3191.
- Heimes, B. , Gunnemann, F. & Wilhelm (2012). Langzeitverlauf und Compliance unter Anti-VEGF-Therapie bei exsudativer AMD im klinischen Alltag. Berlin: Jahreskongress der Ophthalmologischen Gesellschaft.. Abgerufen am 13. März 2013 von [www.dog.org](http://www.dog.org)
- Heimes, B. , Gunnemann, F. & Ziegler, M. (2016, a). Compliance von Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration unter Anti-VEGF-Therapie. *Ophthalmologe* , 113, 925-932.
- Heimes, B. , Lommatzsch, A. , Zeimer, M. , Gutfleisch, M. , Spital, G. , Dietzel, M. & Pauleikhoff, D. (2011). Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection scheme. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* , 249, 639-644.
- Heimes, B. , Schick, T. , Brinkmann, C.K. , Wiedon, A. , Haegele, B. , Kirchhof, B. , Holz, F.G. , Pauleikhoff, D. , Ziemssen, F. , Liakopoulos, S. , Spital, G. & Schmitz-Valckenberg, S. (2016, b). Design des ORCA-Moduls der OCEAN-Studie. *Ophthalmologe* , 113, 570-580.
- Hermans, P. , Lommatzsch, A. , Bomfeld, N. & Pauleikhoff, D. (2003). Angiographisch-histologische Korrelation der späten exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologe* , 100, 378-383.
- Ho, A.C. , Busbee, B.G. , Regillo, C.D. , Wieland, M.R. , VanEveren, S.A. , Li, Z. , Rubio, R.G. & Lai, P. (2014). Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* , 121, 2181-2192.
- Holz, F.G. , Amoaku, W. , Donate, J. , Guymer, R.H. , Kellner, U. , Schlingemann, R.O. , Weichselberger, A. , Staurengi, G. & SUSTAIN Study Group (2011). Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular

- age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* , 118, 663-671.
- Holz, F.G. , Korobelnik, J.F. , Lanzetta, P. , Mitchell, P. , Schmidt-Erfurth, U. , Wolf, S. , Markabi, S. , Schmidli, H. & Weichselberger, A. (2010). The Effects of a Flexible Visual Acuity-Driven Ranibizumab Treatment Regimen in Age-Related Macular Degeneration: Outcomes of a Drug and Disease Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* , 51, 405-412.
- Hufendiek, K. , Pielen, A. & Framme, C. (2016). Injektionsstrategien bei der Anwendung intravitrealer VEGF-Inhibitoren: "Pro Re Nata versus Treat and Extend". *Klin Monatsbl Augenheilkd* , 235, 930-939.
- Hurley, S & J. Matthews (2008). Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. <http://www.resource-allocation.com/content/6/1/12>, 6:12. Abgerufen am 15. September 2011 von <http://www.resource-allocation.com>
- Kaiser, P.K. , Brown, D.M. , Zhang, K. , Hudson, H.L. , Holz, F.G. , Shapiro, H. , Schneider, S. & Acharya, N.R. (2007). Ranibizumab for Predominantly Classic Neovascular Age-related Macular Degeneration: Subgroup Analysis of First-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* , 144, 850-857.
- Klein, R. , Klein, B.E.K. , Jensen, S.C. & Meuer, S.M. (1997). The Five-year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* , 104, 7-21.
- Klein, R. , Klein, B.E.K. & Linton, K.L.P. (1992, a). Prevalence of Age-related Maculopathy- The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* , 99, 933-943.
- Klein, R. , Klein, B.E.K. & Moss, S.E. (1992, b). Diabetes, Hyperglycemia and Age-related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* , 99, 1527-1534.
- Koller, M. , Neugebauer, E. , Augustin, M. , Büssing, A. , Farin, E. , Klinkhammer-Schalke, M. , Lorenz, W. , Münch, K. , Petersen-Ewert, C. , Steinbüchel, N. & Wieseler, B. (2009). Assessment of quality of life in health services research- conceptual, methodological and structural prerequisites. *Gesundheitswesen* , 71, 864-872.

- Kumar, A. , Sahni, J.N. , Stangos, A.N. , Campa, C. & Harding, S.P. (2011). Effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration using clinician-determined retreatment strategy. *Br J Ophthalmol* , 95, 530-533.
- Löffler, G. (2006). Unspezifische und Spezifische Abwehr. In: G. Löffler, Petrides, P.E., Heinrich, P.C. (Hrsg.): *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, 8. Auflage, 561- 589, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Lougheed, T. (2014). Hidden blue hazard? LED lighting and retinal damage in rats. *Environmental Health Perspectives* , S. 122, A81.
- Martin, D. , Maguire, M. , Ying, G. & Grunwald, J. (2011). Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* , 364, 1897-1908.
- Mathew, R. & Sivaprasad, S. (2012). Environmental Amsler test as a monitoring tool for retreatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Eye* , 26, 389–393.
- Matthé, E. & Sandner, D. (2011). Frühzeitige Behandlung mit Ranibizumab (Lucentis®) bei exsudativer AMD- Voraussetzung für einen Erfolg. *Ophthalmologe* , 108, 237-243.
- Michalova, K. , Wickremasinghe, S.S. , Tan, T.H. , Chang, A. , Harper, C.A. , Downie, J.A. , Hunyor, A.P. & Guymer, R.H. (2009). Ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to clinical practice. *Eye* , 23, 1633-1640.
- Mitchell, P. , Korobelnik, J.F. , Lanzetta, P. , Holz, F.G. , Prunte, C. , Schmidt-Erfurth, U. , Tano, Y. & Wolf, S. (2010). Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age- related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* , 94, 2-13.
- Neubauer, A.S. , Holz, F.G. , Schrader, W. , Back, E.I. , Kühn, T. , Hirneiss, C. & Kampik, A. (2007). Was darf Lebensqualität kosten? - Kosten-Nutzwertanalyse von Ranibizumab (Lucentis®) bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Klin Mon Augenheilkd* , 224, 727-732.
- Noske, U.M. , Schmidt-Erfurth, U. , Meyer, C. & Diddens, H. (1998). Lipidmetabolismus im Retinalen Pigmentepithel (RPE)- Mögliche Bedeutung von Lipoprotein-Rezeptoren. *Ophthalmologe* , 95, 814-819.

- Pauleikoff, D. (1992). Drusen in Bruch's membrane-Their significance for the pathogenesis and therapy of age-associated macular degeneration. *Ophthalmologie* , 89, 363-86.
- Pfaff, H. , Abholz, H. , Glaeske, G. , Icks, A. , Klinkhammer-Schalke, M. , Nellesen-Martens, G. , Neugebauer, E.A.M. , Ohmann, C. , Schrappe, M. , Selbmann, H.K. & Stemmer, R. (2011). Versorgungsforschung: unverzichtbar bei Allokationsentscheidungen- eine Stellungnahme. *Dtsch Med Wochenschr* , 136, 2496-2500.
- Porzolt, F. & Kilian, R. (2006). Klinische Forschung, Ergebnisforschung, Versorgungsforschung. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* , 11, 311-318 S. 34-41.
- Porzolt, F. & Schreyögg, J. (2009). Die wissenschaftliche Evidenz und der Preis für Innovationen im Gesundheitssystem. *Med Klin* , 104, 622-30.
- Regillo, C.D. , Brown, D.M , Abraham, P. , Yue, H. , Ianchulev, T. , Schneider, S. , Shams, N. & The PIER Study Group (2008). Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *Am J of Ophthalmol* , 145, 239-248.
- Ritter, M. , Elledge, J. , Simader, C. , Deak, G.G. , Benesch, T. , Blodi, B. & Schmidt-Erfurth, U. (2011). Evaluation of optical coherence tomography findings in age-related macular degeneration: a reproducibility study of two independent reading centers. *Br J Ophthalmol* , 95, 381-385.
- Rosenfeld, P.J. , Brown, D.M. , Heier, J.S. , Boyer, D.S. , Kaiser, P.K. , Chung, C.Y. & Kim, R.Y. (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* , 355, 1419-1431.
- Schargus, M. (2015). Verlaufsformen der altersbedingten Makuladegeneration. *Ophthalmologie* , 112, 373-386.
- Schmidt-Erfurth, U. , Eldam, B. , Guymer, R. , Korobelnik, J.F. , Schlingemann, R.O. , Axer-Siegel, R. , Wiedemann, P. , Simader, C. , Gekkieva, M. , Weichselberger, A. & EXCITE Study Group (2011). Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: the EXCITE Study. *Ophthalmology* , 118, 831-839.

- Schmucker, C. , Loke, Y.K. , Ehlken, C. , Agostini, H.T. , Hansen, L.L. , Antes, G. & Lelgemann, M. (2011). Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol* , 95, 308-317.
- Schrader, W.F. (2006). Altersbedingte Makuladegeneration- Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft. *Ophthalmologe* , 103, 742-748.
- Senger, D.R. , Galli, S.J. , Dvorak, A.M. , Perruzzi, C.A. , Harvey, V.S. & Dvorak, H.F. (1983). Tumor cells secrete a vascular permeability factor, that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* , 219, 983-985.
- Singer, M.A. , Awh, C.C. , Sadda, S.V. , Freeman, W.R. , Antoszyk, A.N. , Wong, P. & Tuomi, L. (2012). HORIZON: An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* , 119, 1175-1183.
- Smith, W. , Assink, J. , Klein, R. , Mitchell, P. , Klaver, C.C.W. , Klein, B.E.K. , Hofman, A. , Jensen, S. , Wang, J.J. & deJong, P.T.V.M. (2001). Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* , 108, 697-704.
- Snellen, E.L.M. , Verbeek, A.L.M. , VanDenHoogen, G.W.P. , Cruysberg, J.R.M. & Hoyng, C.B. (2002). Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake. *Acta Ophthalmol Scand* , 80, 368-371.
- Spaide, R. (2007). Ranibizumab According to Need: A Treatment for Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* , 143, 679-680 S. 679- 680.
- Sparow, J.R. , Nakanishi, K. & Parish, C.A. (2000). The Lipofuscin Fluorophore A2E Mediates Blue Light-Induced Damage to Retinal Pigmented Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* , 41, 1981-1989.
- Treder, M , A. Gaber , B. Rudloff & N. Eter (2018). Real-Life-Daten-Analyse der Therapiequalität bei Patienten mit exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) und venösen Gefäßverschlüssen an einer deutschen Universitätsaugenklinik, <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0746-5>, Abgerufen am 23. September 2018 von <https://link.springer.com>:

- Vingerling, J.R. , Dielemans, I. , Bots, M.L. , Grobbee, D.E. & deJong, P.T.V.M. (1995). Age-related Macular Degeneration Is Associated with Atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* , 142, 404-409.
- Wang, J.J. , Foran, S. & Mitchell, P. (2000). Age-specific prevalence and causes of bilateral and unilateral visual impairment in older Australians: the Blue Mountains Eye Study. *Clin. Exp Ophthalmol* , 28, 268-273.
- Wiesinger, K. , Reinelt, P. , Ennemoser, A. , Edelmayr, M. & Schönherr, U. (2017). Was bringt die Anti-VEGF-Therapie im Klinikalltag?. *Ophthalmologe* , 114, 639-645.
- Williams, R.A. , Brody, B.L. & Thomas, R.G. (1998). The Psychosocial Impact of Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* , 116, 514-520.
- Wintergerst, M.W.M. , J. Bouws , J. Loss , B. Heimes , D. Pauleikhoff , F.G. Holz & R.P. Finger (2017). Gründe für Therapieverzögerung und -abbruch bei altersabhängiger Makuladegeneration, <https://doi.org/10.1007/s00347-017-0610-z>, Abgerufen am 17. 11 2017 von <https://link.springer.com>.
- Wolf, A. & Kampik, A. (2014). Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* , 252, 647-655.
- Zentrale Ethikkommission (2007). Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Priorisierung medizinischer Leistungen im System der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Deutsches Ärzteblatt* , 40, 2750-2754.
- Ziemssen, F. , Bertelmann, T. , Hufenbach, U. , Scheffler, M. , Liakopoulos, S. & Schmitz-Valckenberg, S. (2016). Verzögerung des Behandlungsbeginns um mehr als 2 Wochen. *Ophthalmologe* , 113, 143-151.
- Ziemssen, F. , Wiedemann, P. , Kampik, A. , Holz, F.G. & Bart-Schmidt, K.U. (2009). Intravitreale operative Medikamentenapplikation in Deutschland. *Ophthalmologe*, 106, 465-470.

# 7 Anhang

## 7.1 Antrag der Ethikkommission

Die Arbeit wurde am 19.11.2009 mit dem Aktenkennzeichen 09-168 von der Ethikkommission genehmigt.

## 7.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGE	Advanced Glycosylation Endproducts
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AK	Antikörper
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ANCHOR-Studie	Ranibizumab for Predominantly Classic Neovascular Age-Related Macular Degeneration
B	Buchstabe
BVA	Berufsverband Deutscher Augenärzte
Ca.	Circa
CATT-Studie	The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials
CNV	Choroidale Neovaskularisation
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
E. coli	Escheria coli
EF	Ergebnisforschung
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EXCITE-Studie	Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration
FLA	Fluoreszenzangiographie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HORIZON-Studie	HORIZON extension trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration
IVOM	Intravitreale okuläre Medikamenteninjektion
KF	Klinische Forschung
M	Männlicher Proband
MARINA-Studie	Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration
Min	Minimum

Mio	Million
Max	Maximum
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OCT	Optical Coherence Tomography / Optische Kohärenztomographie
OD	Optic Disc Diameter
PDT	Photodynamische Therapie
PED	Pigmentepithel-Detachment / Pigmentepithelabhebung
PIER	Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration
PrONTO-Studie	A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration
QALY	Qualitätsjustierte Lebensjahre
RCT	Randomized Controlled Trial
RG	Retinologische Gesellschaft
RPE	Retinales Pigmentepithel
SAILOR-Studie	A Phase IIIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration
SD	Standardabweichung
Sog.	Sogenannt
SUSTAIN-Studie	Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration
USA	United States of America
VA	Visual Acuity
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VPF	Vascular Permeability Factor
W	Weiblicher Proband
WAVE	Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study- A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany
ZEKO	Zentrale Ethikkommission der Bundesärztekammer

## 7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomie des Auges (Grafik: J.Koch / R.Erdmann 2014).....	1
Abbildung 2 Aufbau der Retina nach Gottschalk (Gottschalk, 2007).....	2
Abbildung 3 Frühstadium Metamorphopsien schwach (Grafik: J.Koch / R.Erdmann 2014) .....	4
Abbildung 4 Frühstadium Metamorphopsien stark (Grafik: J.Koch / R.Erdmann 2012) .....	4
Abbildung 5 Spätstadium mit Zentralskotom (Grafik: J.Koch / R.Erdmann 2012) ....	5
Abbildung 6 Aufbau eines Antikörpers .....	9
Abbildung 7 Reifungsprozess Ranibizumab (Löffler, 2005).....	9
Abbildung 8 Systematik der Versorgungsforschung (Porzolt F, 2007) .....	14
Abbildung 9 Injektions- und Behandlungsschema Lucentis .....	18
Abbildung 10 Ablauf MARINA-Studie .....	20
Abbildung 11 Ablauf ANCHOR-Studie .....	20
Abbildung 12 Ablauf PIER-Studie.....	21
Abbildung 13 Geschlechterverteilung.....	24
Abbildung 14 Altersverteilung.....	24
Abbildung 15 Verteilung klassischer und okkulten Läsionen.....	25
Abbildung 16 Phakie der für die Studie eingeschlossenen Augen .....	26
Abbildung 17 Metamorphopsien.....	26
Abbildung 18 Hypertonus bei Studienpatienten.....	27
Abbildung 19 Diabetes mellitus bei Studienpatienten.....	27
Abbildung 20 Verlauf des Visusgewinns in Buchstaben .....	28
Abbildung 21 Verlauf Läsionsgröße im Vergleich zur Injektionsanzahl .....	29
Abbildung 22 Verlauf Befunde der OCT .....	30
Abbildung 23 Anzahl der Injektionen .....	30
Abbildung 24 Visusveränderungen in Kategorien.....	31
Abbildung 25 Visusänderung in Buchstabenintervallen.....	31
Abbildung 26 Intervalle Visusgewinn als Vergleich zu Multicenterstudien.....	32
Abbildung 27 Anzahl Patienten in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie .....	34
Abbildung 28 Altersdurchschnitt in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie .....	34

Abbildung 29 Geschlechterverteilung in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie.....	35
Abbildung 30 Anzahl Injektionen in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie .....	35
Abbildung 31 Ausgangsvisus in Buchstaben in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie.....	36
Abbildung 32 Therapiedauer in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie .....	36
Abbildung 33 Vergleich Läsionsgröße bei Therapiebeginn in der Lübecker-, MARINA-; ANCHOR- und PIER-Studie.....	37
Abbildung 34 Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie.....	37
Abbildung 35 Visusgewinn der Studien .....	38
Abbildung 36 Patienten mit $\geq 30$ hinzugewonnenen Buchstaben in der Lübecker und ANCHOR-Studie .....	38
Abbildung 37 Vergleich Buchstabengewinn in der Lübecker-, MARINA-, ANCHOR- und PIER-Studie.....	39
Abbildung 38 Patienten mit stabilem Visus in der Lübecker- und ANCHOR-Studie.....	39
Abbildung 39 Gegenüberstellung Buchstabengewinn von $<15$ Buchstaben in der Lübecker-, MARINA-; ANCHOR- und PIER-Studie.....	40
Abbildung 40 Gegenüberstellung Verlust von $\geq 30$ Buchstaben in der Lübecker-, MARINA- und ANCHOR-Studie .....	40
Abbildung 41 ETDRS-Buchstabengewinn in der Lübecker-Studie, MARINA, ANCHOR und PIER-Studie .....	48

## 7.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Schichten der Retina .....	2
Tabelle 2 Stadien der AMD (Eter, 2009) .....	4
Tabelle 3 Charakterisierung F (Porzolt & Kilian, Klinische Forschung, Ergebnisforschung, Versorgungsforschung, 2006) .....	15
Tabelle 4 Kriterien der Lübecker-Studie .....	19
Tabelle 5 Verlauf Visusveränderung in Buchstaben je Injektion Lübeck (Summe aller Visusveränderungen in Buchstaben, (2) Anzahl der eingeschlossenen Patienten, (3) durchschnittliche Visusveränderung pro Patient .....	46

## 7.5 Tabelle zur Umrechnung von Dezimalvisus in ETDRS-Buchstaben

ETDRS Zeile	$\Sigma$ Buchst. (incl. B)	6/Meter	20/foot (Snellen)	Dezimalvisus (DV)	logMAR (=log(1/DV))
1	35	6/60,00	20/200,00	0,100	1
2	40	6/47,66	20/158,87	0,126	0,9
3	45	6/37,86	20/126,19	0,158	0,8
4	50	6/30,07	20/100,24	0,200	0,7
5	55	6/23,89	20/79,62	0,251	0,6
6	60	6/18,97	20/63,25	0,316	0,5
7	65	6/15,07	20/50,24	0,398	0,4
8	70	6/11,97	20/39,91	0,501	0,3
9	75	6/9,51	20/31,70	0,631	0,2
10	80	6/7,55	20/25,18	0,794	0,1
11	85	6/6,00	20/20,00	1,000	0
12	90	6/4,77	20/15,89	1,259	-0,1

## 7.6 Tabellarische Auflistung Ergebnisse Statistik

### Mittelwertvergleich

Parameter	Vergleich	Mittelwert-differenz	Standardfehler	t	p-Wert
<b>Ausgangsvi-sus</b>	Lübeck vs MARINA	6,96	3,859	1,804	0,364
	Lübeck vs ANCHOR	13,56	3,931	3,450	0,005*
	Lübeck vs PIER	6,96	4,260	1,634	0,414
<b>Läsionsgröße</b>	Lübeck vs MARINA	-1,399	0,193	-7,235	0,000*
	Lübeck vs ANCHOR	1,311	0,162	8,104	0,000*
	Lübeck vs PIER	-0,909	0,351	-2,587	0,047*
<b>Alter</b>	Lübeck vs. MARINA	0,994	0,734	1,354	1,000
	Lübeck vs. ANCHOR	1,994	0,895	2,228	0,237
	Lübeck vs. PIER	-0,806	1,138	-0,708	1,000

\*p-Wert wurde korrigiert nach der Methode von Bonferroni und Holm

## Chi-Quadrat-Test Ergebnisse

Untersuchung	Gruppenvergleich	p-Wert	Phi-Koeffizient
<b>Buchstabenverlust &lt;15</b>	Alle Gruppen (4)	0,028*	
	'ANCHOR' vs. 'Lübeck'	0,014*	0,167
	'MARINA' vs. 'Lübeck'	0,405	0,053
	'PIER' vs. 'Lübeck'	0,556	0,046
<b>Buchstabengewinn ≥15</b>	Alle Gruppen (4)	<0,001*	
	'ANCHOR' vs. 'Lübeck'	0,001*	0,205
	'MARINA' vs. 'Lübeck'	0,007*	0,135
	'PIER' vs. 'Lübeck'	0,191	-0,087
<b>Buchstabengewinn ≥30</b>	'ANCHOR' vs. 'Lübeck'	0,086	0,094
<b>Buchstabenverlust ≥30</b>	Alle Gruppen (3)	0,034*	
	'ANCHOR' vs. 'Lübeck'	0,069	-0,124
	'MARINA' vs. 'Lübeck'	0,155	-0,078
<b>Stabiler Visus</b>	Alle Gruppen (3)	<0,001*	
	'ANCHOR' vs. 'Lübeck'	0,001*	0,184
	'MARINA' vs. 'Lübeck'	<0,001*	0,300

\*Signifikant; Chi-Quadrat Test nach Pearson; bei multiplen Vergleichen wurden die p-Werte nach der Methode von Benjamini und Hochberg korrigiert.

## 8 Veröffentlichung

### 8.1 Eigener Vortrag:

Koch J, Thieme C, Vogel E, Müller M

Übertragbarkeit von Multicenterstudien. Ranibizumab und Bevacizumab bei AMD in der klinischen Praxis

22. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft

26.-27.6.2009

### 8.2 Co-Autor-Vortrag:

Thieme C, Vogel E, Koch J, Müller M

Erfüllte die PDT die Erwartungen der Multicenterstudienresultate in der Versorgungsforschung?

22. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft

26.-27.06.2009

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen die mich während der Zeit, in der die Arbeit entstanden ist, begleitet haben, herzlich bedanken.

Bei Frau Prof. Dr. med. Maya Müller möchte ich mich besonders für die Bereitstellung des Themas und Betreuung bedanken, sowie dafür, mir in allen fachlichen Fragen mit viel Geduld zur Seite zu gestanden zu haben und mich stets ermutigt zu haben.

Bei den Mitarbeitern der Klinik für Augenheilkunde möchte ich mich für die herzliche Aufnahme und Bereitstellung der für die Durchführung erforderlichen Daten bedanken, sowie für die unkomplizierte Hilfe bei fachlichen und organisatorischen Fragen.

Meiner Familie danke ich für Unterstützung während der Arbeit, insbesondere meiner Mutter Sabine Koch und René Erdmann möchte ich dafür danken, dass sie mich auch in schwierigen Phasen begleitet, motiviert und unterstützt haben.

# 10 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Juliane Koch  
 Geburtsdatum 02.05.1986  
 Geburtsort Cottbus



## Schulbildung

1992-1996 Grundschule Peter Joseph  
 Lenné, Ludwigslust  
 1996-2005 Goethe-Gymnasium,  
 Ludwigslust  
 06/2005 Abschluss: Allgemeine  
 Hochschulreife

## Studium und Weiterbildung

10/2005 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität  
 zu Lübeck  
 09/2007 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)  
 10/2007 Beginn der Dissertation zum Thema „Übertragbarkeit von  
 Multicenterstudien in die Versorgungsforschung“ an der  
 Klinik für Augenheilkunde, Universität zu Lübeck  
 08/2010-07/2011 Praktisches Jahr:  
 Chirurgie, Asklepios Klinik, Bad Oldesloe  
 Innere Medizin, Deutsches Rotes Kreuz Krankenhaus,  
 Ratzeburg  
 Klinik für Augenheilkunde, Universität zu Lübeck  
 Klinik für Augenheilkunde, Inselspital, Universität Bern,  
 Schweiz  
 05/2012 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 01/2013- 09/2018 Assistenzärztin in der Augenklinik Rendsburg  
 09/2018 Facharztprüfung  
 09/2018 bis heute Tätigkeit als Fachärztin für die Augenklinik Rendsburg