

Aus dem Department für Augenheilkunde Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K.U. Bartz-Schmidt

Methodologische Analyse der anti-VEGF Therapie bei
Altersbedingter Makuladegeneration (AMD)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Constanze Ilse Katharina Kortüm

aus

Stuttgart

2014

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Gelisken

2. Berichterstatter: Professor Dr. I. Neuhann

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
I. EINLEITUNG	2
I.1. FRAGESTELLUNG DER PROMOTION	2
I.2. DIE ALTERSBEDINGTE MAKULADEGENERATION (AMD)	2
I.2.1. DIE MAKULA	2
I.2.2. BEDEUTUNG DES ALTERNS UND DER DEGENERATION	3
I.2.3. FORMEN DER AMD	4
I.2.4. DIE SYMPTOME	14
I.2.5. DIAGNOSTIK	14
I.2.6. THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER FEUCHTEN AMD	16
II. METHODEN	20
II.1. DAS PATIENTENKOLLEKTIV	20
II.2. EINSCHLUSS- BZW. AUSSCHLUSSKRITERIEN	20
II.3. WEITERE VARIABLEN UND MERKMALSBESTIMMUNG	22
II.3.1. DAS PRIMÄRE ZIELKRITERIUM VISUS	22
II.3.2. ALTER UND NACHBEOBACHTUNGSZEITRAUM	24
II.3.3. ZAHL DER BEVACIZUMAB-THERAPIEN	24
II.3.4. ZUSATZTHERAPIEN UND ANDERE AUGENERKRANKUNGEN	24
II.3.5. VORHERIGE THERAPIE DER FEUCHTEN AMD	25
II.3.6. KOMBINIERTER THERAPIEN	25
II.3.7. AMD-UNTERGRUPPEN, ANGIOGRAPHISCHE SUBTYPEN UND LOKALISATION DER CNV	25
II.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG	26
II.5. ÜBERBLICK: DIE STUDIENPOPULATIONEN	29
III. ERGEBNISSE	31
III.1. POPULATION 1: STUDIENPOPULATION NACH ANWENDUNG DER AUSSCHLUSSKRITERIEN	31
III.1.1. DESKRIPTIVE STATISTIK DIESER STUDIENPOPULATION	31
III.1.2. ANALYSE DER VERÄNDERUNG DER VARIABLE „VISUS“	35
III.1.3. ANALYSE DER VORBEHANDLUNG	38

III.1.4. ANALYSE DER UMSTIEGSTHERAPIE	38
III.1.5. ANALYSE DER KOMBINATIONSTHERAPIE	38
III.1.6. SEKUNDÄRE ZIELKRITERIEN	38
III.1.7. EINFLUSS WEITERER VARIABLEN	39
III.2. POPULATION 2: STUDIENPOPULATION NACH AMD-UNTERGRUPPE	41
III.2.1. DESKRIPTIVE STATISTIK DIESER STUDIENPOPULATION	41
III.2.2. ANALYSE DER VERÄNDERUNG DER VARIABLE „VISUS“	42
III.2.3. ANALYSE DER VORBEHANDLUNG	47
III.2.4. ANALYSE DER UMSTIEGSTHERAPIE	47
III.2.5. ANALYSE DER KOMBINATIONSTHERAPIE	48
III.2.6. SEKUNDÄRE ZIELKRITERIEN	48
III.2.7. EINFLUSS WEITERER VARIABLEN	49
III.3. POPULATION 3: STUDIENPOPULATION NACH FLA-SUBTYPEN DER CNV	50
III.3.1. DESKRIPTIVE STATISTIK	50
III.3.2. ANALYSE DER VERÄNDERUNG DER VARIABLE „VISUS“	51
III.3.3. ANALYSE DER VORBEHANDLUNG	61
III.3.4. ANALYSE DER UMSTIEGSTHERAPIE	61
III.3.5. ANALYSE DER KOMBINATIONSTHERAPIE	62
III.3.6. SEKUNDÄRE ZIELKRITERIEN	63
III.3.7. EINFLUSS WEITERER VARIABLEN	63
III.4. POPULATION 4: STUDIENPOPULATION MIT SPEZIELLEN MERKMALEN	66
III.4.1. DESKRIPTIVE STATISTIK DIESER STUDIENPOPULATION	66
III.4.2. ANALYSE DER VERÄNDERUNG DER VARIABLE „VISUS“	67
III.4.3. ANALYSE DER VORBEHANDLUNG	70
III.4.4. ANALYSE DER UMSTIEGSTHERAPIE	70
III.4.5. ANALYSE DER KOMBINATIONSTHERAPIE	70
III.4.6. SEKUNDÄRE ZIELKRITERIEN	71
III.4.7. EINFLUSS WEITERER VARIABLEN	71
III.5. STUDIENPOPULATION 5: POPULATION MIT SUBFOVEALER LOKALISATION	73
III.5.1. DESKRIPTIVE STATISTIK DIESER STUDIENPOPULATION	73
III.5.2. ANALYSE DER VERÄNDERUNG DER VARIABLE „VISUS“	74
III.5.3. ANALYSE DER VORBEHANDLUNG	76
III.5.4. ANALYSE DER UMSTIEGSTHERAPIE	76
III.5.5. ANALYSE DER KOMBINATIONSTHERAPIE	76
III.5.6. SEKUNDÄRE ZIELKRITERIEN	76

III.5.7 EINFLUSS WEITERER VARIABLEN	77
III.6. STUDIENPOPULATION 6: „EINE REINE STUDIENPOPULATION“	78
III.6.1. DESKRIPTIVE STATISTIK.....	78
III.6.2. ANALYSE DER VERÄNDERUNG DER VARIABLE „VISUS“	79
III.6.3. ANALYSE DER UMSTIEGSTHERAPIE	84
III.6.4. SEKUNDÄRE ZIELKRITERIEN	84
<u>IV. DISKUSSION</u>	<u>85</u>
IV.1. DISKUSSION DER ERGEBNISSE DIESER STUDIE	85
IV.1.1. VISUS	87
IV.1.2. VORTHERAPIE	91
IV.1.3. UMSTIEGSTHERAPIE	93
IV.1.4. KOMBINATIONSTHERAPIE.....	94
IV.1.5. ANZAHL DER BEVACIZUMAB-INJEKTIONEN	95
IV.1.6. ALTER.....	97
IV.1.7. LOKALISATIONEN.....	98
IV.1.8. ZUSATZERKRANKUNGEN.....	99
IV.1.9. ZUSATZTHERAPIE	102
IV.2. INTERPRETATION DER ERGEBNISSE IM VERGLEICH ZU VORHERIGEN ERGEBNISSEN UND AKTUELLEM WISSEN	105
IV.2.1. VERGLEICH ZUR „COMPARISON OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATMENTS TRIALS“ (CATT)-STUDIE ^{31,57}	105
IV.2.2. VERGLEICH ZUR MINIMAL CLASSIC/OCCULT TRIAL OF THE ANTI-VEGF ANTIBODY RANIBIZUMAB IN THE TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (MARINA)- STUDIE ³⁴	109
IV.2.3. VERGLEICH ZUR ANTI-VEGF ANTIBODY FOR THE TREATMENT OF PREDOMINANTLY CLASSIC CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (ANCHOR) STUDIE ^{58,59}	116
<u>V. ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>122</u>
<u>VI. LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>127</u>
<u>VII. ANHANG</u>	<u>1</u>

Abkürzungsverzeichnis

AMD- Altersbedingte Makuladegeneration
AION- Anteriore Ischämische Optikus-Neuropathie
AIS- Arztinformationssystem
bzw.- beziehungsweise
ca.- circa
CNV- Choroidale Neovaskularisation
extra- extrafoveal
FLA- Fluoreszeinangiographie
f/u- follow-up (deutsch: Nachbeobachtung)
ICGA- Indocyaningrün-Angiographie
IOD- Intraokularer Druck
juxtaf- juxtafoveal
juxtap- juxtapapillär
k.A.- keine Angabe
logMAR- logarithm of the Minimum Angle of Resolution
Mo- Monate
N- Anzahl
OCT- Optische Kohärenz-Tomographie
PCV- Polypoidale Choroidale Vaskulopathie
PDT- Photodynamische Therapie
ppV- pars plana Vitrektomie
RAP- Retinale Angiomatöse Proliferation
RCS- Retinopathia centralis serosa
RPE- Retinales Pigmentepithel
rTPA- recombinant Tissue-type Plasminogen-Activator
s- Standardabweichung
sub- subfoveal
TAP- Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy
VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor
vs.- versus

I. Einleitung

I.1. Fragestellung der Promotion

Die anti-VEGF-Therapie ist zurzeit die Therapie der Wahl bei feuchter Altersbedingter Makuladegeneration (AMD). Die Wirksamkeit dieser Medikation wurde bereits in verschiedenen Studien statistisch bewiesen. Doch bleiben Fragen hinsichtlich der Übertragung auf den alltäglichen Patienten offen. Unter welchen Bedingungen wurden diese Studien durchgeführt? Welche Subtypen der AMD wurden einbezogen? Hatten die Patienten andere Vorerkrankungen? Hätten Kombinationstherapien bessere Effekte? Wie lange wurden die Patienten nachbeobachtet? Welche statistische Auswertung wurde durchgeführt und vor allem wann um ein möglichst vorteilhaftes Ergebnis zu erzielen? Im Klinikalltag sind Patienten ohne zusätzliche Faktoren, die bedacht werden müssen, eine Seltenheit. Diese Arbeit versucht diese Faktoren zu analysieren und evaluieren und setzt sie in Kontext mit bereits vorhandenen Studien. Zuvor wird mit den pathologischen Grundlagen, der Symptomatik, Diagnostik und den Therapiemöglichkeiten in das Thema der AMD eingeführt.

I.2. Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

I.2.1. Die Makula

Wie der Name schon besagt ist die Makula –die Stelle des schärfsten Sehens der Retina- bei dieser Augenerkrankung betroffen. Die Makula hat einen Durchmesser von ca. 5,5 mm und besteht im Zentrum aus der Fovea, die im ovalen Durchmesser 3,5 mm misst. Diese „Grube“ ist für den ophthalmoskopischen Lichtreflex verantwortlich und enthält in seiner Tiefe die Foveola (0,35mm), die nur Zapfen trägt. Der avaskuläre Teil der Fovea geht über die Foveola hinaus und spielt bei der feuchten AMD eine bedeutende Rolle. Unterhalb der Retina liegt das retinale Pigmentepithel (RPE), das mittels einer Schlussleiste (tight junctions) zwischen den Zellen die Blut-Retina-Schranke bildet. Zwischen RPE und Sinneszellen befindet sich der subretinale Raum, in den die Abbauprodukte der Sinneszellen gelangen und von den RPE-Zellen resorbiert werden.

Unterhalb des RPE liegt die Bruch'sche Membran, die aus Kollagen und elastischen Fasern zusammen mit Proteinen besteht und in fünf Schichten angeordnet ist. Diese Membran bildet die Grenze zur Choriokapillaris- die für die Versorgung der äußeren Netzhautschichten und der Fovea von Bedeutung ist.

Mit hoher Zapfendichte steigt das Kontrast- und Farbsehen. Damit macht insbesondere das Auflösungsvermögen der Fovea die Sehschärfe aus, weil hier die maximale Zapfendichte besteht (zur Angabe der Quellen für die Einleitung siehe Literaturverzeichnis)¹⁻³.

I.2.2. Bedeutung des Alterns und der Degeneration

Der Alterungsprozess ist bei der frühen Form, der altersabhängigen Makulopathie, durch Ablagerung aus dem RPE, den sogenannten Drusen, zwischen RPE und Bruch 'scher Membran gekennzeichnet. Sie erscheinen beidseits als gelbliche und symmetrische Ablagerungen am hinteren Pol und können sich in Anzahl, Größe, Form und Lokalisation unterscheiden. Die beiden bekannten Arten, weiche und harte Drusen, variieren in ihrer Homogenität. Patienten mit harten Drusen können längere Jahre einen relativ normalen Visus aufweisen, große, weiche und konfluierende Drusen indizieren jedoch einen zukünftigen Visusverlust.

Außerdem zeigt das RPE bei der altersabhängigen Makulopathie eine Hyper- oder Hypopigmentierung. Eine Hyperpigmentierung wiederum prädisponiert zu einem Visusverlust, vor allem wenn bereits das andere Auge an AMD erkrankt ist.

Bei der fortgeschrittenen Form der AMD sind diese Prozesse schon weiter entwickelt und es können folgende pathologische Veränderungen auftreten:

- eine geographische Atrophie des RPE mit freiliegender Choriokapillaris,
- subretinale oder Sub-RPE Neovaskularisationen,
- fibrovaskuläre Narben, Blutungen und Exsudate oder
- eine Pigmentepithelabhebung oder ein Pigmentepitheleinriss

Durch diese Befunde kann eine Klassifikation und Graduierung durchgeführt werden, die international in der Studie der „International ARM

Epidemiological Study Group“ festgelegt⁴ und auf die klinische Umsetzbarkeit⁵ geprüft wurde.

Mit dem Alter, bei positiver Familienanamnese und kardiovaskulären Erkrankungen steigen die Inzidenz und Prävalenz der AMD und damit auch die Größe und Anzahl der Drusen. In Industrienationen ist die AMD die häufigste Erblindungsursache bei über 50-Jährigen und das Risiko zu erblinden steigt mit dem Alter.⁶ Besonders Kaukasier erkranken.⁷ Weitere Risikofaktoren sind Nikotinkonsum und Hypercholesterinämie.^{8,9}

I.2.3. Formen der AMD

Es wird zwischen der trockenen und der feuchten AMD unterschieden. Die trockene ist wesentlich häufiger und macht circa 85 % der AMD-Erkrankungen aus.

I.2.3.1. Die trockene AMD



Abbildung 1: Drusen der trockenen AMD.

Bei der trockenen AMD gehen die Photorezeptoren langsam unter. Das RPE kann ebenfalls von dieser Atrophie betroffen sein und es kann zur RPE-Atrophie kommen. Es sind meist beide Augen betroffen, jedoch oft asymmetrisch. Im Zusammenhang mit Drusen kommt es auch zur fokalen

Hyperpigmentierung oder Atrophie des RPE. Zunehmend kann auch die Choriokapillaris atrophieren. Bei fortgeschrittenem Befund sieht man nicht selten eine Vergrößerung der atrophischen Areale, in denen die Drusen verschwunden sind und größere Aderhautgefäße zu sehen sind. Man spricht hierbei von geographischer Atrophie.

Aktuell ist keine Therapie dieser Form der AMD möglich. Einzige Unterstützung für betroffene Patienten können vergrößernde Sehhilfen sein. Ein möglicher Ansatzpunkt in Zukunft könnte das Komplementsystem sein, weil eine Assoziation der trockenen AMD mit Komplement-Dysfunktionen festgestellt wurde.¹⁰

I.2.3.2. Die feuchte (exsudative, neovaskuläre) AMD

Bei der feuchten AMD kommt es zu einer durch den vaskulären Wachstumsfaktor VEGF getriggerten choroidalen Neovaskularisation (CNV) aus der Choriokapillaris. Histologisch betrachtet wächst sie durch einen Defekt in der Bruch'schen Membran hindurch und kann entweder sub-RPE (Type 1) oder subretinal (Type 2) oder als eine Kombination dieser beiden wachsen. Typ 1 ist am häufigsten bei der AMD zu sehen. Typ 2 kommt dagegen eher bei jüngeren Patienten mit sekundären Ursachen der CNV, wie Myopie, Chorioiditis, Angioid Streaks oder idiopathisch vor. Der Visusverlust entsteht durch Austritt von Blut und Serum aus der immaturen CNV und anschließend durch den Fibroseprozess. Die Persistenz der Flüssigkeitsansammlung führt zur Degeneration von Photorezeptoren und RPE. Durch die Entwicklung der Fibrose in der Makula entstehen ein irreversibler Sehverlust und ein zentraler Gesichtsfeldausfall.

I.2.3.2.1. Pathophysiologie

Pathophysiologisch wird ein Ungleichgewicht zwischen PEDF (pigment epithel derived factor), der das Wachstum hemmt, und VEGF verantwortlich gemacht.¹¹ Hier setzen auch die Therapiemöglichkeiten an. Die CNV kann aber auch anderer Genese sein, wie oben bereits erwähnt. Neben diätischen Ursachen stellen Lichtexposition¹², genetische Mutationen bzw. Polymorphismen¹³, inflammatorische Prozesse sowie oxidativer Stress¹⁴ wichtige Risikofaktoren der Entstehung dar.

I.2.3.2.2. Komplikationen

Durch die Leckage und Blutung der CNV kann es schließlich zu einer Verdickung der Fovea, einer serösen Netzhautabhebung, einer subretinalen

Blutung, harten Exsudaten, Fibrosebildung, RPE-Abhebungen und RPE-Einrissen kommen.

I.2.3.2.2. Die fluoreszeinangiographischen (FLA-) Subtypen der CNV

a.) Die okkulte CNV

Sie macht den größten Teil (ca. 80%) der neu diagnostizierten CNVs aus. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Aus der Choriokapillaris wachsen die Gefäße durch die Bruch'sche Membran unter das RPE ein. Im Verlauf können die Gefäße auch unter die Retina gelangen. Der Verlauf ist eher langsam und eine Sehinderung tritt langsam ein. Durch Exsudation kann es zur Abhebung des Pigmentepithels kommen und als Komplikation ein Einriss des RPE eintreten, was zu einer massiven und irreversiblen Visusminderung führen kann.

Die okkulte CNV wird nach der FLA in 2 Typen unterteilt:

- Typ 1: Eine fibrovaskuläre RPE-Abhebung, die am häufigsten auftritt.

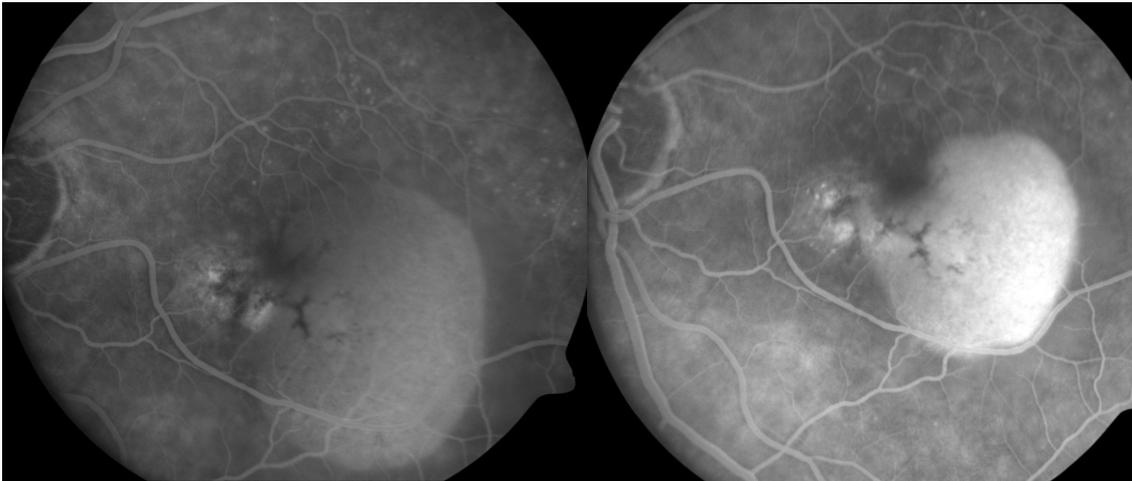


Abbildung 2: Okkulte choroidale Neovaskularisation (CNV) links in der Frühphase, rechts in der Spätphase der Fluoreszeinangiographie (FLA).

Eine RPE-Abhebung kann durch eine fibrovaskuläre Membran, Einblutungen unter das RPE, konfluierende große Drusen, PCV oder RAP bedingt sein. Auf der anderen Seite wird eine reine Flüssigkeitsansammlung als seröse PEA bezeichnet. Dabei sammelt sich aufgrund einer veränderten Funktion der Bruch'schen Membran Flüssigkeit zwischen dieser und dem RPE an. Dagegen bildet sich bei

der fibrovaskulären RPE- Abhebung eine CNV unter dem RPE. Im natürlichen Verlauf oder durch die Therapie der feuchten AMD können sich irreversible morphologische Veränderungen in der Makula entwickeln. Dabei ist ein signifikanter Visusverlust möglich.

- Typ 2: Spätleckage unbekannter Herkunft. Hier tritt keine RPE-Abhebung auf, dafür geringe Leckagen, die in der Spätphase hyperfluoreszent erscheinen.³

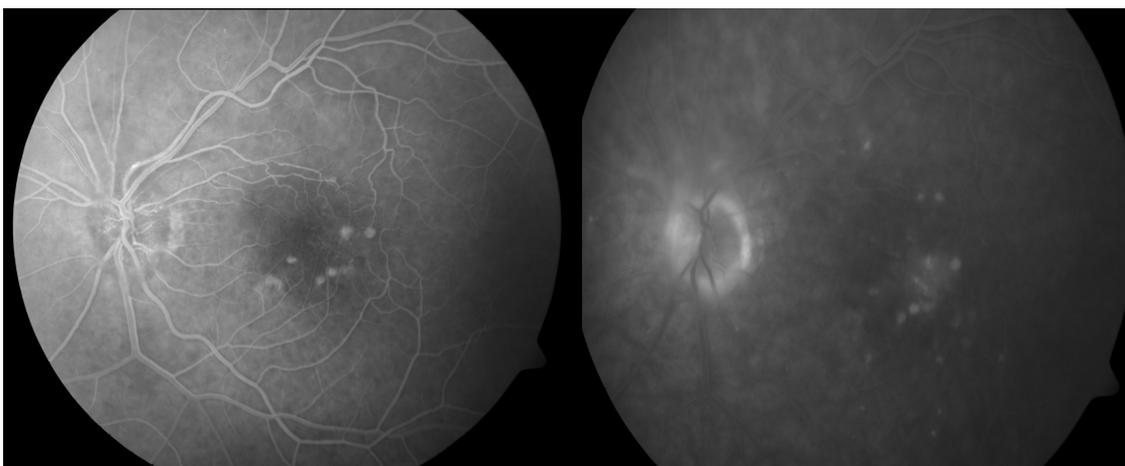


Abbildung 3: Okkulte choroidale Neovaskularisation (CNV) Typ 2 links in der Frühphase, rechts in der Spätphase der Fluoreszeinangiographie (FLA).

b.) Die klassische CNV

Im Gegensatz zur okkulten Läsion wächst die klassische CNV überwiegend über das RPE ein. Die Bestätigung der klinischen Diagnose mit gräulich-weißen subretinalen Veränderungen, Netzhautödemen, harten Exsudaten oder Blutungen erfolgt ebenfalls über die FLA. In der Frühphase ist eine gut abgrenzbare, starke Hyperfluoreszenz zu sehen, in der Spätphase tritt eine zunehmende Leckage auf. Endstadium ist eine subretinale Fibrose oder eine disziforme Narbe („Morbus Junius-Kuhnt“).

Die CNV wird überwiegend klassisch genannt, falls der klassische Anteil der CNV größer als 50 % der gesamten CNV-Läsion ist. Bei einem Anteil unter 50% spricht man von einer „minimal klassischen CNV“.¹

In der TAP Studie („Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy“) konnte gezeigt werden, dass diese Einleitung Sinn macht um die Erfolgsaussichten mittels PDT-Therapie zu bewerten.¹⁵ In der

„Macular Photocoagulation Study“ (MPS) zeigte eine Lasertherapie nur bei einer klassischen CNV ohne okkulte Anteile einen Effekt, bei gemischten Läsionen dagegen nicht.¹⁶

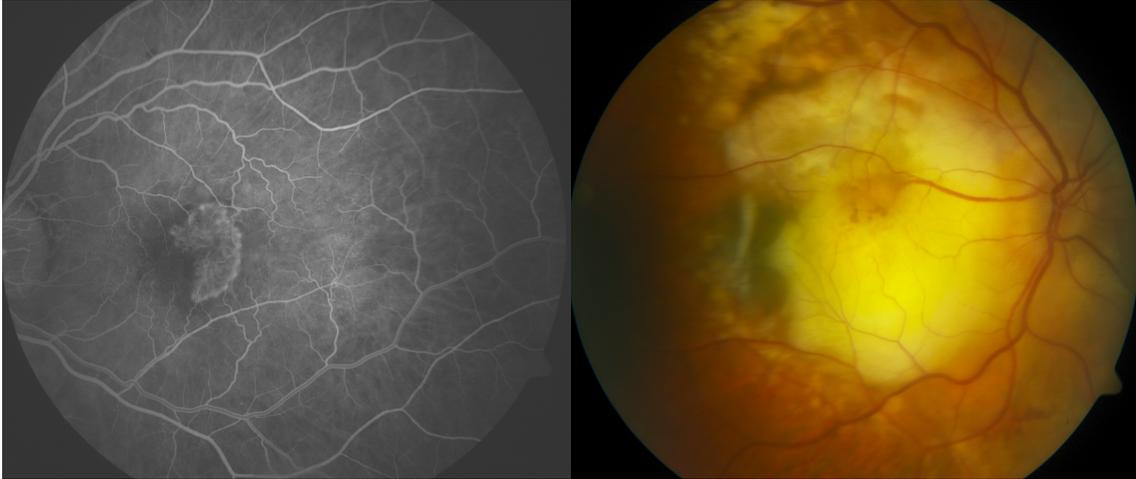


Abbildung 4: Klassische choroidale Neovaskularisation (CNV) in der Fluoreszeinangiographie (FLA) links und Junius-Kuhnt-Narbe im Farbfoto rechts.

c.) Andere Formen der CNV

- Überwiegend hämorrhagische CNV-Läsion:

Hier handelt es sich um eine eingeblutete CNV Läsion, wobei in der FLA durch die Blockade der subretinalen Blutung die Fläche der Blutung mindestens 50% der gesamten Läsion beträgt. In der Regel ist bei allen Zulassungsstudien über AMD diese Form der CNV ausgeschlossen.

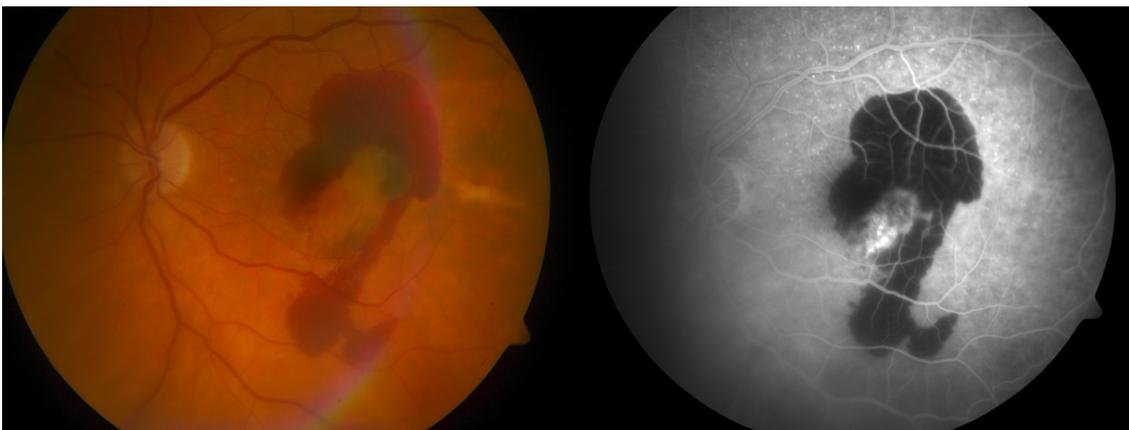


Abbildung 5: Überwiegend hämorrhagische choroidale Neovaskularisation (CNV) links im Farbfoto, rechts in der Fluoreszeinangiographie (FLA).

- Retinaler Pigment Epithel-Einriss:

Nicht selten kommt es im natürlichen Verlauf oder nach der Therapie der fibrovaskulären RPE-Abhebung zur Rissbildung der RPE-Schicht an der Übergangszone zwischen dem gesunden und dem betroffenen RPE. Ist die Fovea betroffen, tritt eine irreversible und schwere Sehminderung auf. RPE-Einrisse sind wegen des schlechten Verlaufs ein Ausschlusskriterium für die Zulassungsstudien.

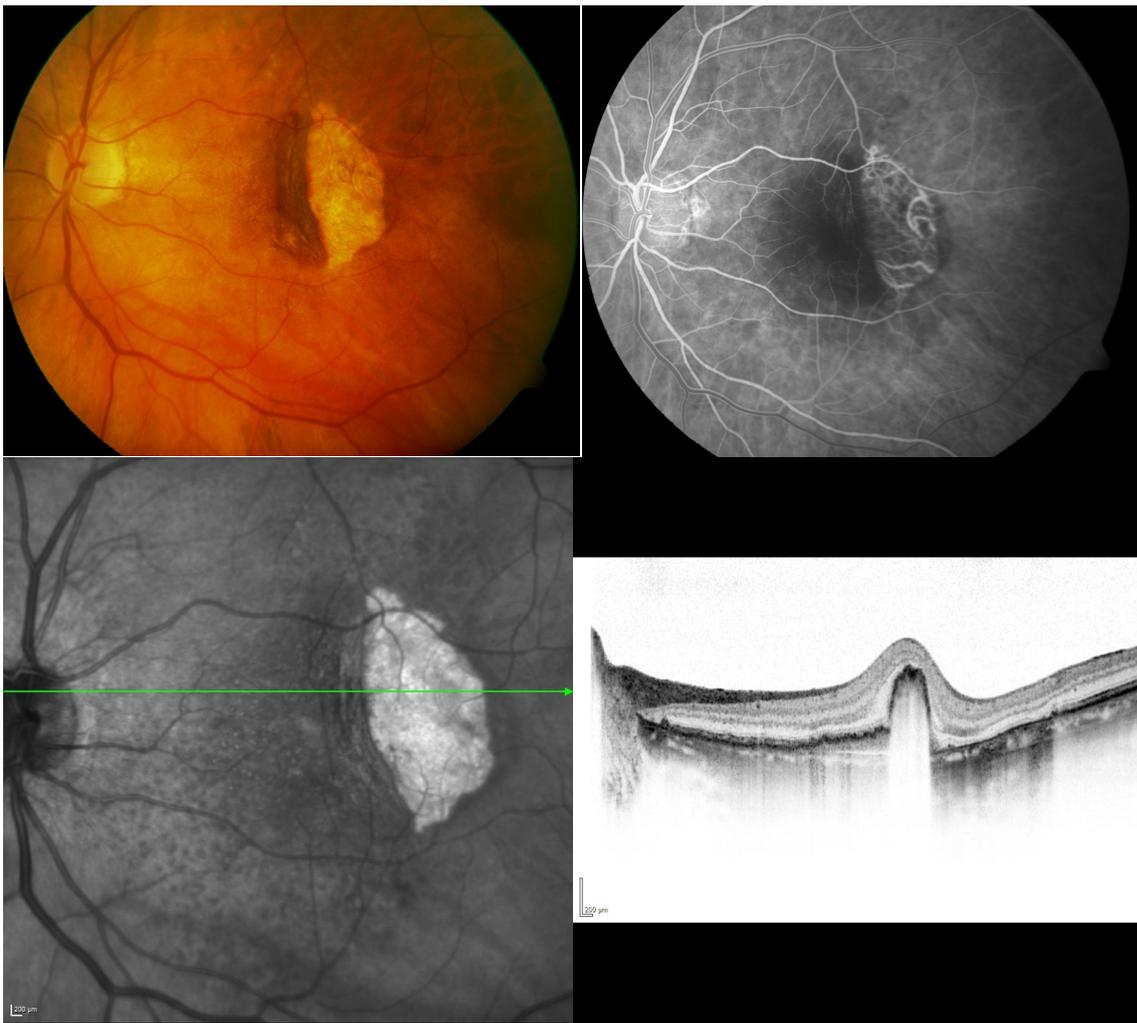


Abbildung 6: Pigmentepithel-Einriss im Farbfoto oben links, in der Frühphase der Fluoreszeinangiographie (FLA) oben rechts, in der Spätphase unten links und in der Optischen Kohärenztomografie (OCT) unten rechts.

- CNV mit überwiegendem Fibroseanteil:

Die Fläche der subretinalen Fibrose beträgt 50% oder mehr als die gesamte Läsion. Diese Befundkonstellation deutet auf das fortgeschrittene Stadium der feuchten AMD hin. Für die Diagnose ist eine Messung des Fibroseanteils an

der gesamten CNV anhand der Farbfotos erforderlich. Ein Erholungspotenzial der Sehschärfe ist nicht vorhanden und als Konsequenz werden die Augen mit diesem CNV-Befund aus den Zulassungsstudien ausgeschlossen.



Abbildung 7: Die Choroidale Neovaskularisation (CNV) mit überwiegendem Fibroseanteil links im Farbfoto, rechts in der Fluoreszeinangiographie (FLA).

I. 2.3.2.3. Die Lokalisation der CNV

Man beschreibt die Lage der CNV im Verhältnis zum avaskulären Teil der Fovea (0,35mm). Man unterscheidet:

- extrafoveal: $\geq 200 \mu\text{m}$ vom geometrischen Zentrum der avaskulären Zone entfernt
- juxtafoveal: $\geq 1 \mu\text{m}$ und $\leq 200 \mu\text{m}$ vom geometrischen Zentrum der avaskulären Zone entfernt
- subfoveal: geometrisches Zentrum der avaskulären Zone betroffen

(siehe Abbildung 8).

Sowohl für die Typisierung als auch die Lokalisation ist die FLA (siehe I.2.5.2 Fluoreszeinangiographie (FLA)) entscheidend: Bei einer klassischen CNV wird die Lokalisation in der Frühphase beurteilt und damit nicht die Leckage in der Spätphase. Bei der okkulten ohne klassische Anteile erfolgt die Klassifizierung hingegen in der Spätphase. Diese Einteilung war in erster Linie für die Therapie mit Laserkoagulation in den MPS-Studien entscheidend.^{16,17}

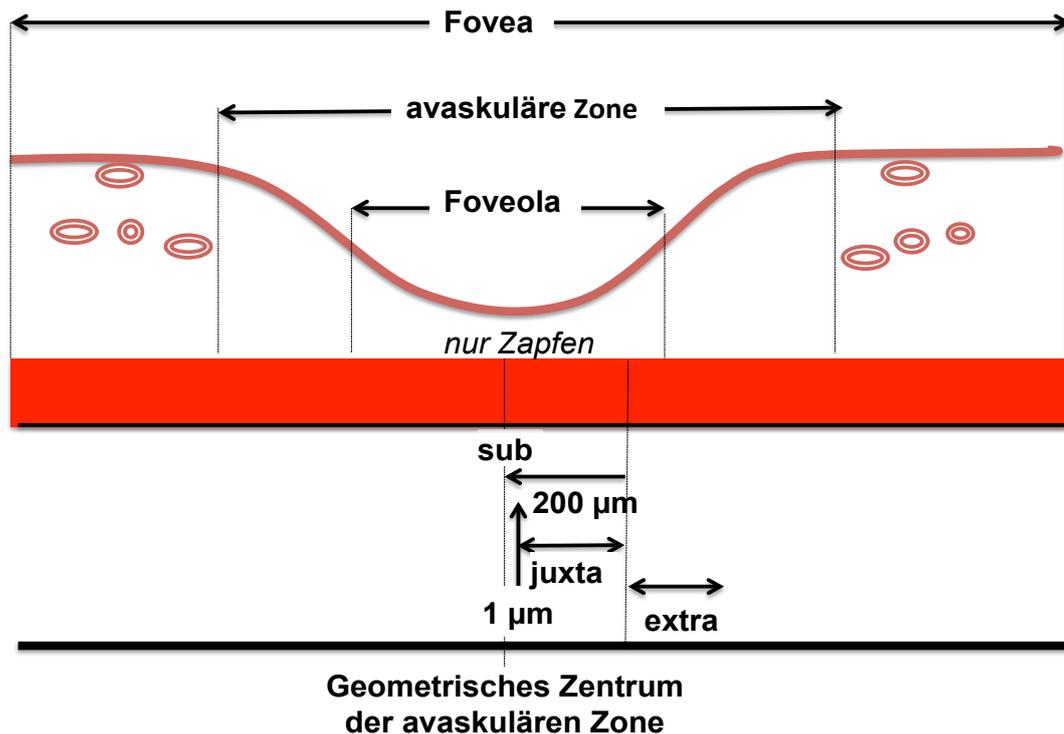


Abbildung 8: Lokalisationen der Choroidalen Neovaskularisation (CNV) - sub-, juxta- u. extrafoveal.

I.2.3.2.4. Weitere Untergruppen der feuchten AMD

a.) Die Polypoidale Choroidale Vaskulopathie (PCV)

Diese Untergruppe tritt bei 8% neovaskulärer AMD auf, bei Afrikanern und Asiaten häufiger und geht primär vom inneren Gefäßnetz der Choriokapillaris aus. Meist ist das Gefäßnetz juxtapapillär betroffen, sie kann aber auch vereinzelt in der Makula und peripher auftreten. Es entstehen ein dilatiertes Gefäßnetz und multiple terminale aneurysmatische Vorsprünge, die Polypen, die der PCV den Namen geben. Subfoveale Exsudationen und Blutungen können letztendlich zu einem Visusverlust führen, jedoch ist im Gegensatz zur CNV eine spontane Besserung möglich. Für hämorrhagische und exsudative RPE-Abhebungen ist die PCV zu einem wesentlichen Teil verantwortlich. Ein persistierender Visusverlust kann bei subretinaler Fibrose und RPE-Atrophie entstehen. Obwohl die Klinik wegweisend sein kann, ist der Befund durch die ICGA zusätzlich nachzuweisen um die Diagnose zu sichern. In der Frühphase

zeigt sich in dieser ein pathologisches meist juxtapapilläres Gefäßnetz der Choroidea mit polypoidalen Hyperfluoreszenzen am Rand. In der Folge entstehen ein ICG-Auswaschphänomen der pathologischen Gefäße und eine flächige Hyperfluoreszenz in der Spätphase. Bei einer aktiven Bedrohung der Makula wird eine PDT mit Verteporfin zum Verschluss der PCV eingeleitet.³ Eine anti-VEGF-Therapie reduziert ein assoziiertes Makulaödem.¹⁸

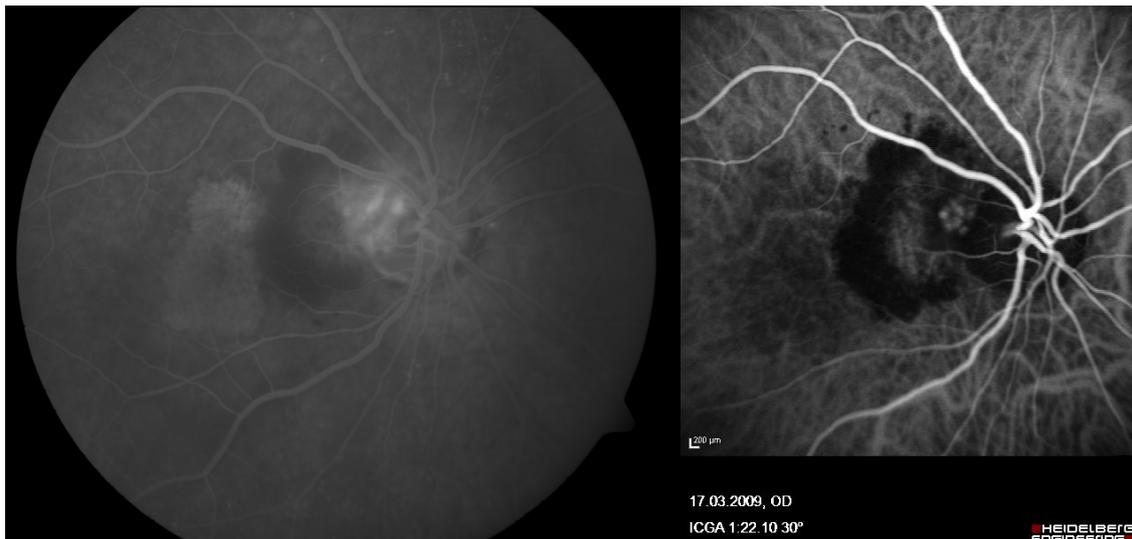


Abbildung 9: Polypoidale Choroidale Vaskulopathie (PCV) in der Fluoreszeinangiographie (FLA) und Indocyaningrün (ICG)-Angiographie. Links: Hyperfluoreszente PCV am rechten Auge in der FLA. Rechts: Hyperfluoreszente PCV in der ICG-Angiographie.

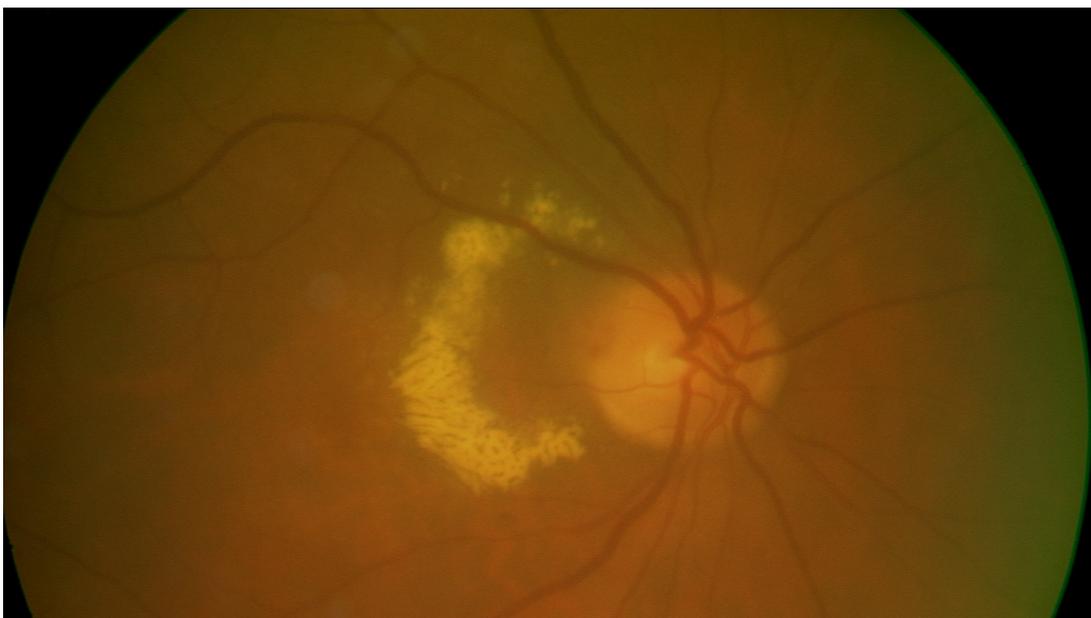


Abbildung 10: Polypoidale Choroidale Vaskulopathie (PCV) im Farbfoto.

b.) Retinale angiomatöse Proliferation (RAP)

Die RAP macht ungefähr 10-15 % der exsudativen Makulopathien aus. Der Ursprung der Neovaskularisation liegt hier nicht nur choroidal, sondern auch in der Netzhaut und entspringt dabei als Teleangiektasien aus dem tiefen paramakulären retinalen Kapillarplexus. Es kann dabei zu intramakulären Blutungen und Ödemen kommen. Die Neovaskularisationen können aber auch subretinal im Sinne retinochoroidaler Anastomosen oder als eigenständige Neovaskularisation unter den Photorezeptoren auftreten und dort ebenfalls zu Blutungen und Ödemen führen, aber auch zu einer serösen Pigmentepithelabhebung. Im Spätstadium kann es ebenso zu CNVs kommen. In der Fluoreszein- und in der ICG-Angiographie lassen sich Pigmentepithelabhebungen und Anastomosen darstellen.³

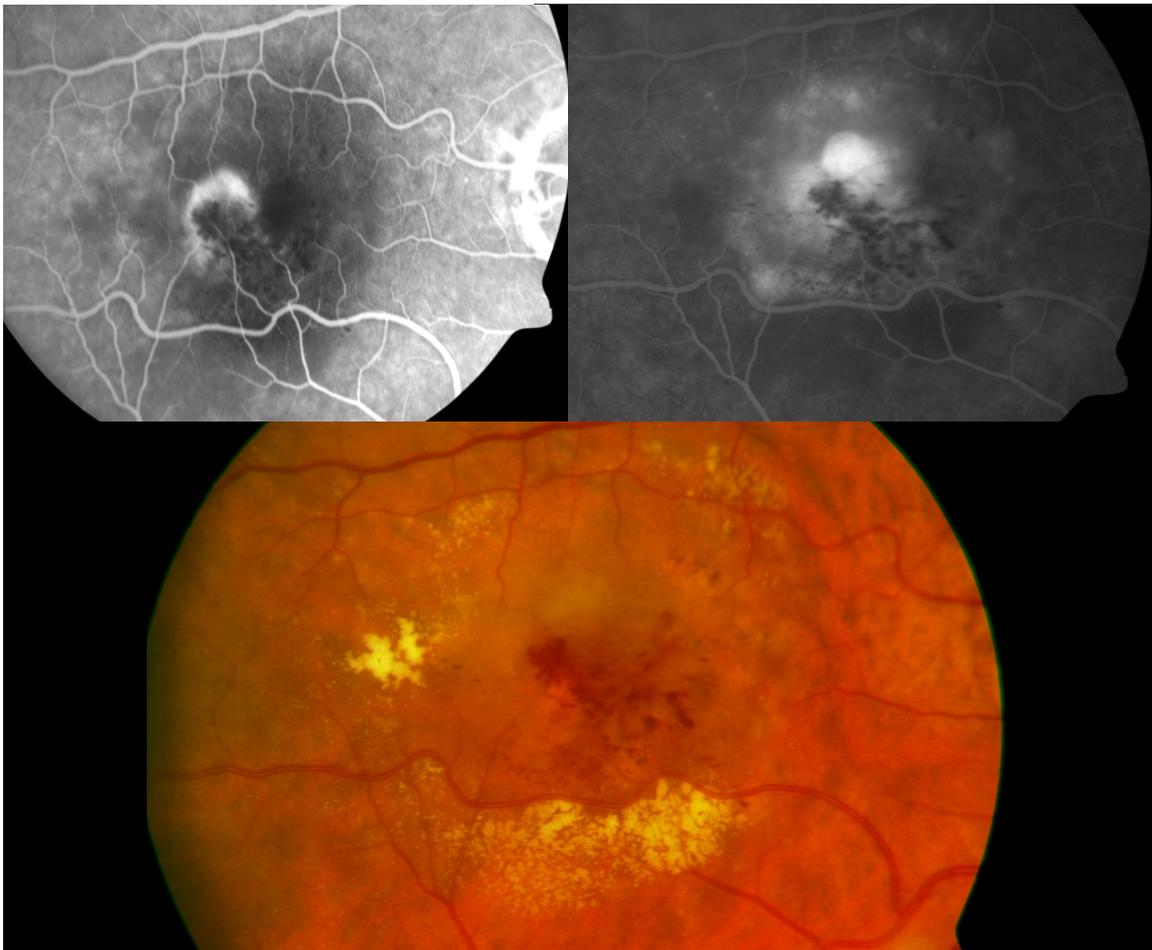


Abbildung 11: Retinale Angiomatöse Proliferation (RAP) in der Fluoreszeinangiographie (FLA) und im Farbfoto. Links oben: In der Frühphase der FLA. Rechts oben: Hyperfluoreszente RAP-Läsion von der Retina ausgehend im Bereich der Makula.

I.2.4 Die Symptome

Patienten klagen darüber, etwas vor dem Auge zu haben, das dem Blick folgt. Es ist ein sogenanntes positives Skotom. Vor allem beim Amsler-Netz aber auch im Alltag, fallen verzerrte Linien, sogenannte Metamorphopsien auf (siehe Abbildung 12). Sowohl Mikropsie als auch Makropsie können durch eine Verschiebung der Zapfen auftreten.

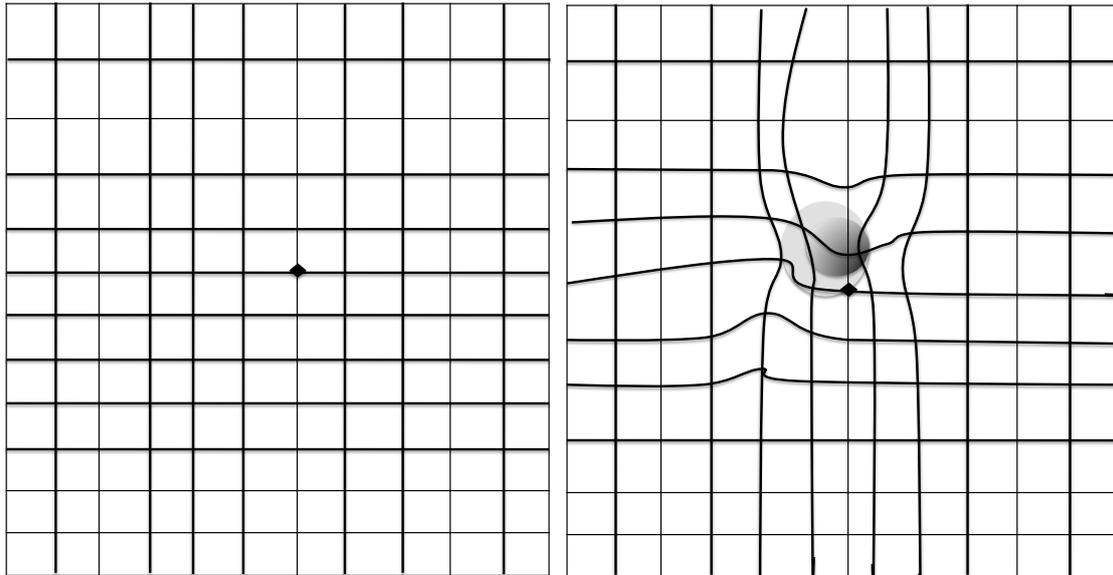


Abbildung 12: Amsler-Netz: Links die Darstellung des Netzes ohne Metamorphopsien, rechts eine mögliche Ausprägung bei einem Patienten mit AMD und Metamorphopsien.

I.2.5. Diagnostik

I.2.5.1. Funduskopie

CNVs können meist mit typischen klinischen Merkmalen fundoskopisch erkannt werden und das Stadium der AMD abgeschätzt werden. Ophthalmoskopisch kann eine CNV als graugrüne oder rosagelbe leicht erhabene Läsion imponieren. Weitere Befunde sind

- subretinale und intraretinale Blutungen,
- harte Exsudate.

Zur sicheren Diagnosestellung sind dagegen weitere Untersuchungen, wie FLA und OCT, sowie gegebenenfalls ICGA, durchzuführen.

I.2.5.2 Fluoreszeinangiographie (FLA)

Natrium-Fluoreszein dient als Farbstoff und wird verdünnt als Bolus intravenös appliziert. Nach Anregung mit einer Wellenlänge von 465 nm fluoresziert der Farbstoff und der Fundus wird im Sekundentakt fotografiert, so dass der Blutstrom in den Aderhaut- und Netzhautgefäßen dargestellt werden kann. Zuerst färbt sich die Choriokapillaris an. Null bis zwei Sekunden nach der Aderhaut füllen sich die retinalen Gefäße. Bei Integrität der Blut-Retina-Schranke darf es nicht zur Leckage kommen.

I.2.5.3. Indocyaningrün-Angiographie (ICGA)

Bei Indocyaningrün handelt es sich um einen wasserlöslichen Farbstoff, der im Infrarotbereich angeregt werden kann. Wegen hoher Plasmaeiweißbindung von 98% eignet es sich besonders gut zur Darstellung choroidaler Gefäßstrukturen. Nach intravenöser Applikation im Bolus erscheinen die choroidalen Arterien und Sekunden später die choroidalen Venen. Nach ca. 10-20 min nimmt der Kontrast zum Hintergrund ab. In der Spätphase erscheint hingegen der Hintergrund hyperfluoreszent zu den Gefäßen. Eine Leckage ist hier besser als in der FLA abzugrenzen, weil aufgrund der Plasmaproteinbindung ein langsamerer Farbstoffaustritt eintritt.³ Besonders bei der PCV und der RAP ist dies von Relevanz.^{19,20}

I.2.5.4. Die optische Kohärenztomographie (OCT)

Physikalisch funktioniert die OCT-Darstellung mit Hilfe von einem Lichtbündel, das je nach Struktur reflektiert oder gestreut wird und so unterschiedliche Verzögerungszeiten des Echo aufweist und dann mittels niedrig-kohärentem Interferometer ausgewertet werden kann. Mithilfe des OCTs können die Zellschichten der Retina und das RPE in unterschiedlichen Anschnitten nicht-invasiv dargestellt werden und so CNV, intra- oder subretinale Flüssigkeitsansammlungen diagnostiziert bzw. kontrolliert werden und gegebenenfalls eine Therapie mit anti-VEGF-Medikation eingeleitet werden (OCT-guided variable dosing of intravitreal Bevacizumab).¹⁹

Zurzeit dient das OCT als komplementäre Untersuchung zur FLA.²⁰⁻²²

I.2.6. Therapiemöglichkeiten der feuchten AMD

I.2.6.1. Prävention

Vor der Therapie steht die Prävention. In der ARED-Studie wurde gezeigt, dass in einer Untergruppe der trockenen AMD eine Vitaminpräparat-Therapie aus Vitamin C, E, Zink und Betakarotin das Risiko der Progression der AMD in hohen Dosen senken kann.²³ Dies gilt in erster Linie für die Kategorien 3 und 4 nach der ARED-Studie²⁴ mit einer Risikoverminderung der Progression um 25% und kann wegen unerwünschten Nebenwirkungen der Vitaminpräparate in der hohen Dosis bei Raucheranamnese oder kardiovaskulären Nebenerkrankungen nicht für diese empfohlen werden.²⁵ Dagegen proklamierte die Rotterdam Studie schon einen Vorteil bei einer vitamin- und mineralreichen Diät alleine, falls eine positive Familienanamnese bzw. frühe Zeichen einer AMD bestanden.²⁶ Auch bei Karotinoiden zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Hinsichtlich des Lebenswandels scheint bei den bisher untersuchten Faktoren nur das Sistieren von Rauchen vorteilhaft zu sein, sowie ein normaler BMI (18,5-24,9) einen Schutz vor geographischer Atrophie zu bieten. Hingegen scheint eine Filterung des Sonnenlichts mit Sonnenbrille nur einen marginalen positiven Effekt zu haben.²⁵

I.2.6.2. Die Thermische Laserkoagulation

Durch die Laserkoagulation wird eine thermisch bedingte Nekrose der CNVs eingeleitet. Im Gegensatz zur PDT werden auch das RPE und die Photorezeptoren dabei zerstört. Aus diesem Grund wird dieses Verfahren nur juxta- u. extrafoveal angewandt. Die Rezidivrate beträgt innerhalb von 2 Jahren bis zu 50 % und die Neovaskularisationen treten dann häufig in der Nähe des Zentrums der Fovea auf.³ Die „Macular Photocoagulation Study“ zeigte, dass eine Laserbehandlung vorteilhaft für Augen mit extrafovealer klassischer CNV ist, wobei die CNV oft rezidierte. Die alleinige Therapie der klassischen CNV bei Augen mit klassischen und okkulten Anteilen zeigte in dieser Studie jedoch keinen Erfolg. Daher wurde empfohlen nur den Patienten mit alleiniger klassischer CNV mit Lasertherapie zu behandeln.¹⁶

1.2.6.3. Die Photodynamische Therapie (PDT)

Bei der PDT wird ein Photosensibilisator, das Benzoporphyrin-Derivat Verteporfin (Visudyne® von Novartis) intravenös appliziert, das sich in den choroidalen Neovaskularisationen anreichert. Durch die Applikation eines speziellen Lasers entstehen an den Stellen mit Verteporfin reaktive Sauerstoffspezies, die zur Thrombosierung der CNVs führen. Netzhautgefäße in diesem Bereich werden nicht thrombosiert. Bevor sich die Therapie mit anti-VEGF Medikamenten etabliert hat, war diese Therapie Methode der Wahl.

Heute wird die PDT in Kombination mit anti-VEGF-Medikamenten bei Therapieversagern und bei PCV eingesetzt und zeigt Effektivität.²⁷ Hingegen ist nicht sicher, ob eine generelle Kombination sinnvoll ist, weil es nicht zu einer kostengünstigeren und effektiveren Therapie zu führen scheint.²⁸

1.2.6.4. Pharmakologische Therapie

1.2.6.4.1 Kortison

Kortison ist ein VEGF-releasing-Inhibitor, stabilisiert die Blut-Retina-Schranke und wirkt entzündungshemmend. Dadurch führt es wie anti-VEGF-Medikamente zu einer Stabilisation der Neovaskularisation. Im Gegensatz dazu verbleibt Kortison lange im Augapfel und muss deshalb in geringerer Frequenz als anti-VEGF-Medikamente injiziert werden. Die anti-VEGF-Medikamente scheinen dem Kortison jedoch überlegen, auch was die Komplikationsrate z.B. mit Erhöhung des Augeninnendrucks und Kataraktprogression angeht.²⁹ Kortison könnte in Kombination mit Bevacizumab oder Ranibizumab in Zukunft eine alternative und prognostisch günstigere Therapiemöglichkeit bieten³⁰, wobei zurzeit keine aussagekräftigen Studien existieren.

1.2.6.4.2. anti-VEGF

Zurzeit ist die Therapie mit anti-VEGF Therapie der Wahl der exsudativen AMD. Es handelt sich dabei um Antikörper gegen VEGF-A. Dieses ist ein diffusibles Zytokin, das die Angiogenese und vaskuläre Permeabilität fördert und so für die Neovaskularisation ein wichtiger Faktor ist. Es kann dabei multiple biologisch aktive Formen haben, die durch alternatives Spleißen der RNA und proteolytisches Spalten entstehen.

Neben dem für die exsudative AMD zugelassenen Ranibizumab, wird Bevacizumab als off-label Therapie verwendet. Wobei die CATT³¹- und IVAN³²-Studien die Vergleichbarkeit der Therapien mit Ranibizumab und Bevacizumab gezeigt haben.

Als Nebenwirkungen werden Endophthalmitis, Uveitis, intravitreale Hämorrhagien, Amotio retinae und Erhöhung des intraokularen Drucks beschrieben.³³⁻³⁵ Bei Unverträglichkeit der Wirkstoffe kann es ebenso zu allergischen Reaktionen sowie Kreislaufproblemen bis zum Schock kommen. Als mögliche systemische Nebenwirkungen werden Myokardinfarkt und Apoplex erwähnt.³¹

1.2.6.5. Chirurgische Therapie

1.2.6.5.1. Pars plana Vitrektomie (ppV) mit Extraktion der CNV

Dazu wird nach der Vitrektomie eine posteriore Retinotomie durchgeführt und subretinal die CNV extrahiert. Bei der histologischen Typ1-Form der CNV mit okkulten, ohne klassische Anteile kommt es zu großen Zentralskotomen, weil aufgrund der Verwachsungen mit der CNV auch das RPE bei der Extraktion entfernt wird. Bei Typ 2-Formen ist die CNV-Extraktion dagegen leichter erreichbar, weil die CNV zwischen der neurosensorischen Netzhaut und dem RPE liegt. Der Erfolg der Therapie ist daher vielversprechender.

Bei CNV mit großflächigen submakulären Blutungen kann die Vitrektomie auch mit einer Injektion von rtPA subretinal und Gas kombiniert werden. Dabei zeigt diese einen ähnlichen Effekt wie eine intravitreale Gabe. Die postoperativen Risiken sind jedoch nicht klar³⁶ und es kommt häufig zu Rezidiven. rTPA führt zur Fibrinolyse und findet deshalb besonders Anwendung bei hämorrhagischen Befunden bei AMD. Das Gas dient zur Verlagerung der verflüssigten subretinalen Blutung.

Andererseits eignet sich die ppV um vitreomakuläre Adhäsionen zu lösen.

1.2.6.5.2. Makula Translokation

Ziel der Makula Translokation ist die Verlagerung der Fovea auf ein gesünderes RPE nach der Entfernung der CNV. Davor erfolgt eine Katarakt-Extraktion, Vitrektomie, eine Induktion der Netzhautablösung und eine 360°-Vitrektomie.

Schließlich wird der Augapfel mit Silikonöl aufgefüllt und eine Operation an den extraokulären Augenmuskeln schließt sich an um die Torsion zu korrigieren. Es gibt verschiedene Verfahren, die sehr komplex sind und klare Indikationen bestehen nicht.

Eine prospektive randomisierte Studie der Tübinger Universitäts-Augenklinik mit 50 Patienten zeigte, dass die Chancen einer Visusbesserung bei einer Therapie mit Makula Translokation im Vergleich zu PDT signifikant höher waren, im Vergleich von weniger als 3 ETDRS-Zeilen Visusverlust jedoch keinen signifikanten Unterschied aufwies.³⁷

Als Komplikationen der Therapie können eine proliferative Vitreoretinopathie (PVR), Netzhautablösungen und Diplopie³⁷ auftreten. Mit Entwicklung der anti-VEGF-Antikörper hat die Behandlung der AMD mittels Makula Translokation wegen fraglichem Sistieren der Progression der AMD nachgelassen.^{37,38} Vielmehr erscheint es bei submakulärer Blutung bei erwartetem Ausbleiben eines Erfolges mit anti-VEGF-Therapie eine Alternative darzustellen.³⁹

1.2.6.5.3. Aderhaut-Patch

Bei diesem Verfahren wird Pigmentepithel mit der darunterliegenden Aderhaut aus der Peripherie unter die Makula verpflanzt. Es erfolgt dazu ebenfalls eine Vitrektomie und eine abschließende Silikonölauffüllung.

Bei Narbenbildung ist eine Revision angezeigt. Langzeitergebnisse stehen aus. Eine einjährige Nachbeobachtung der Kölner Augenklinik zeigte, dass eine Funktionsfähigkeit der autologen Transplantation gegeben sein kann. Dennoch musste in den meisten Fällen (19 von 30 Fällen) eine Verschlechterung des Visus festgestellt werden. Besonders bestehe das Risiko von späten CNV-Formationen, die ihren Ursprung von den Exzisionsstellen nähmen.⁴⁰ Andere Studien bestätigen den Eindruck einer Therapieform in der Entwicklung.⁴¹⁻⁴³

II. Methoden

II.1. Das Patientenkollektiv

Alle konsekutiven AMD-Patienten der Universitätsaugenklinik Tübingen mit Beginn einer intravitrealen Bevacizumab-Therapie zwischen September 2005 und Mai 2007 wurden selektiert. Dazu wurde das digitale Aktenprogramm AIS (Arztinformationssystem) mit der Suchfunktion Bevacizumab oder Avastin genutzt. Alle Patienten hatten vor der Therapie eine schriftliche Einwilligung gegeben. Das positive Votum der Ethikkommission lag vor dem Beginn dieser retrospektiven Analyse vor. Die Patientendaten wurden vor der Analyse pseudonymisiert.

Bei den Patienten erfolgte mindestens eine Bevacizumab-Therapie aufgrund einer choroidalen Neovaskularisation im Rahmen der feuchten AMD. Die Nachbeobachtung endete am 31. Dezember 2009.

II.2. Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien

II.2.a. Einschlusskriterien

- 1- AMD bedingte exsudative Makulopathie
- 2- Beginn einer mindestens einmaligen intravitrealen Bevacizumab-Therapie zwischen September 2005 bis Mai 2007)
- 3- Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Wochen
- 4- Alle Lokalisationen der CNV

II.2.b. Ausschlusskriterien

- 1- Keine FLA vor der Therapie (maximal 6 Wochen alt). Bei überwiegend hämorrhagischen CNV-Läsionen war keine FLA erforderlich.
- 2- Keine Nachbeobachtungsuntersuchung oder letzte Nachbeobachtung unter 2 Wochen.
- 3- Vorherige anti-VEGF-Therapie (kürzer als 2 Monate vor der Therapie)
- 4- Vorheriges intravitreales Kortison (kürzer als 6 Monate vor der Therapie)
- 5- Diabetische Makulopathie
- 6- Retinaler Gefäßverschluss

- 7- CNV außer durch AMD bedingt
- 8- Irvine Gass Syndrome
- 9- Vitreomakuläre Interface-Erkrankungen (Makulaforamen, klinisch relevantes vitreofoveales Traktionssyndrom, epimakuläre Gliose)
- 10-Retinopathia centralis serosa (RCS)

II.2.1. Spezifizierung der Ein- und Ausschlusskriterien

Nachbeobachtungszeitraum

Eine Nachbeobachtungszeit ohne Therapiewechsel von mindestens zwei Wochen musste vorhanden sein. Als Therapiewechsel wurde ein anderer VEGF-Antikörper (Lucentis, Macugen) bzw. VEGF-Releasing-Inhibitor (Kortison), rTPA-Instillation bei Hämorrhagien, vitreoretinale Chirurgie (wie ppV mit Makulatranslokation oder subretinale Lavage), oder PDT aufgrund von einer neovaskulären AMD definiert. Mit Therapiewechsel endete die Nachbeobachtungszeit.

Erkrankungen der Makula anderer Genese

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen vor der ersten Bevacizumab-Therapie eine Affektion der Makula anderer Genese bekannt war. Im Einzelnen waren das Patienten mit diabetischer Makulopathie, retinalem Gefäßverschluss, CNVs anderer Genese, vitreomakulären Interface-Erkrankungen (Makulaforamen, klinisch relevantes vitreofoveales Traktionssyndrom, epimakuläre Gliose), Irvine-Gass-Syndrom oder Retinopathia centralis serosa. Trat eine dieser Erkrankungen nach der ersten Bevacizumab-Therapie auf beziehungsweise wurde sie erst nach der ersten Bevacizumab-Therapie diagnostiziert, wurden die Patienten in die Studie integriert und als solche, mit zusätzlicher Augenerkrankung, markiert. Netzhaut-Ablösungen, Netzhaut-Foramen und diabetische Retinopathien, die nicht die Makula betrafen und bereits vor Therapiebeginn bekannt waren, wurden eingeschlossen.

Fundus-Fotographie und Fluoreszeinangiographie

Sofern keine maximal 6 Wochen-alte FLA vor der Bevacizumab-Therapie vorlag, mussten die Patienten ausgeschlossen werden, weil keine angiographische Subgruppe definiert werden konnte. Eine Ausnahme bildete die überwiegend hämorrhagische Läsion, weil durch die FLA keine

Zusatzinformation über den Subtyp der CNV zu erwarten war. Hier sollte jedoch ebenfalls ein maximal 6 Wochen altes Farbfundusphoto vorhanden sein.

Zeitintervall zu vorherigen AMD-Therapien

Weitere Bedingung für den Einschluss in die Studie war einerseits keine vorherige andere anti-VEGF-Therapie, die kürzer als zwei Monate vor der ersten Bevacizumab-Therapie erfolgt war. Andererseits keine vorherige intravitreale Kortison-Therapie, die kürzer als sechs Monate vor der ersten Bevacizumab-Therapie durchgeführt wurde.

II.3. Weitere Variablen und Merkmalsbestimmung

Aus dem digitalen Archiv-Programm AIS der Universitätsaugenklinik wurde das Geburtsdatum und Geschlecht, sowie Tag der ersten Bevacizumab-Therapie (OP-Datum) mit dem damaligen Visus („Basisvisus“) als Beobachtungseinheit und Zielvariable entnommen.

II.3.1. Das primäre Zielkriterium Visus

Der Visus der letzten Nachbeobachtung aller Patientenaugen wurde „letzte Nachbeobachtung der gesamten Population“ genannt und dieser Wert vom Basisvisus subtrahiert, sodass die „Visusdifferenz Basis-Ende“ entstand.

Als weiterer wichtiger Zeitpunkt für die Evaluation der Visusentwicklung dienten die Visuswerte nach 12 Monaten -sofern keine Umstiegstherapie erfolgt ist und der Wert innerhalb einer Zeitspanne von 10-14 Monaten erhoben wurde. Patienten, die unter 10 Monate nachbeobachtet wurden, wiesen keine weitere Kontrolle nach 10-14 Monaten auf. Dagegen konnten Patienten, die ihre letzte Nachbeobachtung nach über 14 Monaten nach der 1. Bevacizumab-Therapie erhielten, zum Zeitpunkt nach 12 Monaten nachbeobachtet werden und in die Berechnung einfließen (siehe Abbildung 13). Dieser Zeitpunkt wurde als „Nachbeobachtung nach 12 (± 2) Monaten“ bezeichnet. Des Weiteren wurde die letzte Nachbeobachtung in die Zeiträume unter 10 Monaten („kurze Nachbeobachtung“), 10-14 Monaten („mittlere Nachbeobachtung“) und über 14 Monaten („Langzeitbeobachtung“) aufgeteilt.

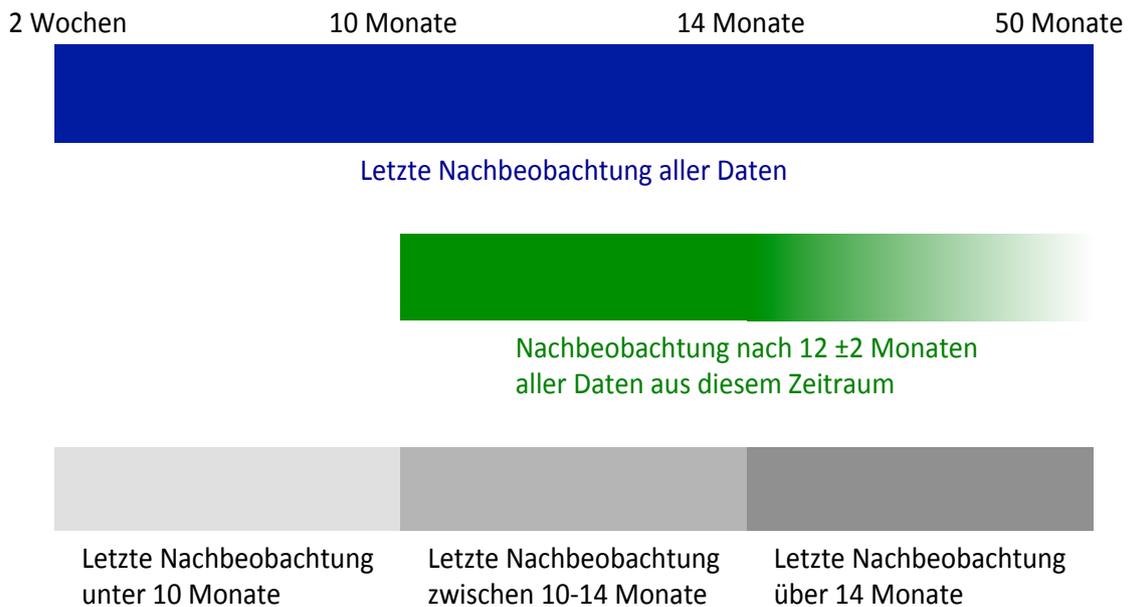


Abbildung 13: Veranschaulichung der verschiedenen Nachbeobachtungen.

Überblick über die Nachbeobachtungszeiträume:

1. Letzte Nachbeobachtung der gesamten Population
2. Nachbeobachtung nach 12 (± 2) Monaten der gesamten Population
3. Kurze Nachbeobachtung: Letzte Nachbeobachtung unter 10 Monaten
4. Mittlere Nachbeobachtung: Letzte Nachbeobachtung zwischen 10-14 Monaten
5. Langzeit-Nachbeobachtung: Letzte Nachbeobachtung nach über 14 Monaten

Die verschiedenen Messskalen der Visuswerte wurden zu logMAR konvertiert (siehe Anhang VII.1., S.1). Als Ausgangspunkt der logMAR-Skala diente die Bailey-Lovie-Tafel, die 5 Buchstaben oder Zahlen pro Zeile enthält. Die Abstände zwischen den Buchstaben oder Zahlen stehen im Verhältnis zur Breite und Höhe der zu erkennenden Zeichen. Ein MAR entspricht einer Bogenminute und logMAR entsprechend 0. Von Zeile zu Zeile ändert sich logMAR um 0,1 und damit je Sehzeichen um 0,02. Die Visuswerte der beschriebenen Zeitpunkte wurden alle vom Basisvisus mit SPSS subtrahiert

und dann der geometrische Mittelpunkt bestimmt. Ein negatives Ergebnis bedeutete somit eine Visusverschlechterung und vice versa.

II.3.2. Alter und Nachbeobachtungszeitraum

Die Zeitspanne der Nachbeobachtung bzw. der Therapie unter Bevacizumab in Monaten und Wochen konnte durch die Zeitdifferenz von OP-Datum und letztem Nachbeobachtungsdatum mit SPSS errechnet werden, ebenso das Alter der Patienten in Jahren bei der ersten Bevacizumab-Therapie durch Zeitdifferenz des Geburtsdatums und Datum der ersten Bevacizumab-Therapie.

II.3.3. Zahl der Bevacizumab-Therapien

Im Zeitraum der Nachbeobachtungszeit wurden alle Therapien gezählt sofern ein weiterer Beobachtungstermin nach mindestens 2 Wochen nach der letzten Bevacizumab-Therapie erfolgt war. Soweit vorhanden, wurde ebenfalls die Anzahl in 12 Monaten auf die gleiche Weise erfasst. Der Mittelwert und Median wurden bestimmt und als sekundäres Zielkriterium evaluiert.

II.3.4. Zusatztherapien und andere Augenerkrankungen

Andere Merkmale bzw. Variablen waren andere Augenerkrankungen, die vor oder während der Bevacizumab-Therapien auftraten (außer den oben beschriebenen Erkrankungen, die die Makula betrafen). Sofern eine Therapie während der Nachbeobachtungszeit erfolgte, wurde diese als „Zusatztherapie“ und der Visus vor und nach der Zusatztherapie festgehalten. Daraus wurde wiederum die Differenz pro Patient errechnet. In erster Linie handelte es sich dabei um Katarakt-Operationen, aber auch um Vitrektomien wegen Netzhautablösungen oder anti-glaukomatöse Therapien. Als andere Augenerkrankungen galt dagegen nicht die Katarakt, weil sie in vielen Fällen eine Alterserkrankung ist. Im Prinzip handelte es sich zum größten Teil um Glaukom-Augen, deren Krankheitsstadium aber nicht bestimmt wurde. Zu den weiteren Zusatzerkrankungen gehörten Strabismus, erworbene Facialis- und Okulomotoriuspareesen, Amblyopien, Ablationes und andere periphere Netzhauterkrankungen sowie vorangegangene Traumata. Die weiteren Zusatzerkrankungen machten insgesamt ca. 23 % der Fälle mit Zusatzerkrankung aus.

II.3.5. Vorherige Therapie der feuchten AMD

Alle zur Behandlung der AMD durchgeführten vorherigen Therapien, auch die anhand der Anamnese ersichtlichen, extern durchgeführten, wurden erfasst. Im Einzelnen waren das PDT, andere anti-VEGF-Therapien, Kortison-Therapien, ppV mit CNV-Extraktion, rTPA mit Gas und Makula Translokationen. Diese Vortherapien unterschieden sich stark von Patient zu Patient, auch in Quantität und wurden unterschiedlich kombiniert. Eine statistische Auswertung machte wegen der kleinen Fallzahl einzelner vergleichbarer Therapien keinen Sinn. Deshalb erfolgte nur die Klassifikation Vortherapie- ja oder nein.

II.3.6. Kombinierte Therapien

Therapien wie ppV oder rTPA mit Gas, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Bevacizumab-Therapie von 2 Wochen standen, wurden als „kombinierte Therapien“ definiert. Aus dem AIS ging die Relevanz einer zusätzlichen Therapie hervor. Auch Lasertherapien und PDT wurden in dieser Hinsicht erfasst und wiederholt bei weiteren Bevacizumab-Therapien angewandt. Wie bei den vorherigen Therapien unterschied sich die Behandlung von Patient zu Patient stark in Quantität, Qualität und Behandlungszeitpunkt, sodass auch hier eine Klassifikation in Kombinationstherapie- ja oder nein erfolgte.

II.3.7. AMD-Untergruppen, angiographische Subtypen und Lokalisation der CNV

Die Untergruppen der AMD (CNV, RAP, PCV, RPE-Einriss und seröse RPE-Abhebung) sowie die angiographische Subgruppe und die Lokalisation der CNV wurden durch FLA und ICGA von demselben Retinologen diagnostiziert. Damit war gewährleistet, dass ein systematischer Fehler nur von einer Person ausging und kein weiterer additiver systematischer Fehler durch einen zusätzlichen Diagnostiker auftrat. Die angiographischen Subgruppen wurden in überwiegend klassisch, minimal klassisch, okkult ohne klassische Anteile, überwiegend hämorrhagisch oder überwiegend fibrotisch unterschieden. Zusätzlich wurden die Lokalisationen der CNV als juxtapapillär, extra-, juxta- sowie subfoveal klassifiziert.

II.4. Statistische Auswertung

Die Auswertung wurde statistisch mit Hilfe des Instituts für klinische Epidemiologie und Biometrie sowie der SPSS Version 19 vorgenommen. Zuerst

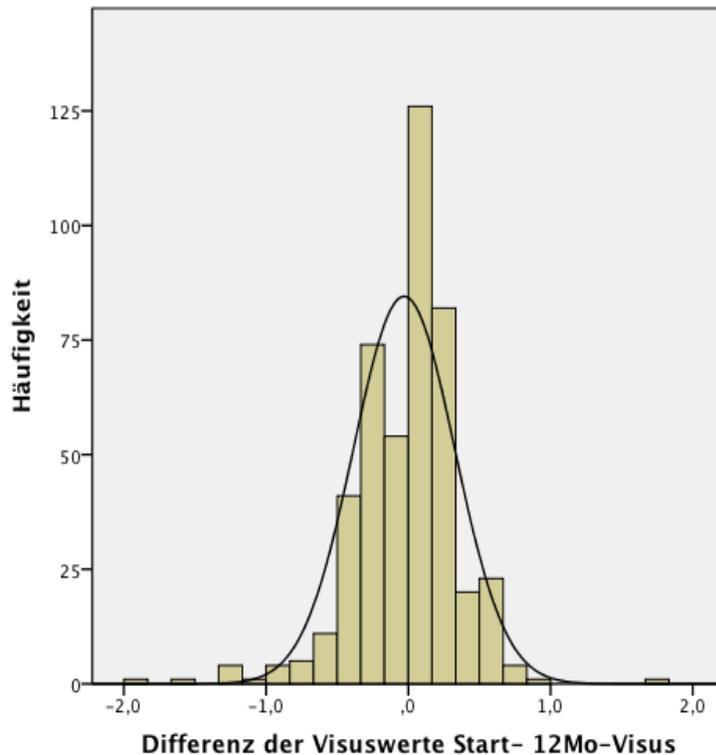


Abbildung 14: Graphische Überprüfung der Normalverteilung der Differenzen der Visuswerte zwischen Start und nach 12 Monaten. Eine Gauß'sche Kurve wurde zusätzlich eingezeichnet. Mittelwert: $-0,03$; Standardabweichung: $0,36$; Augenanzahl: 453.

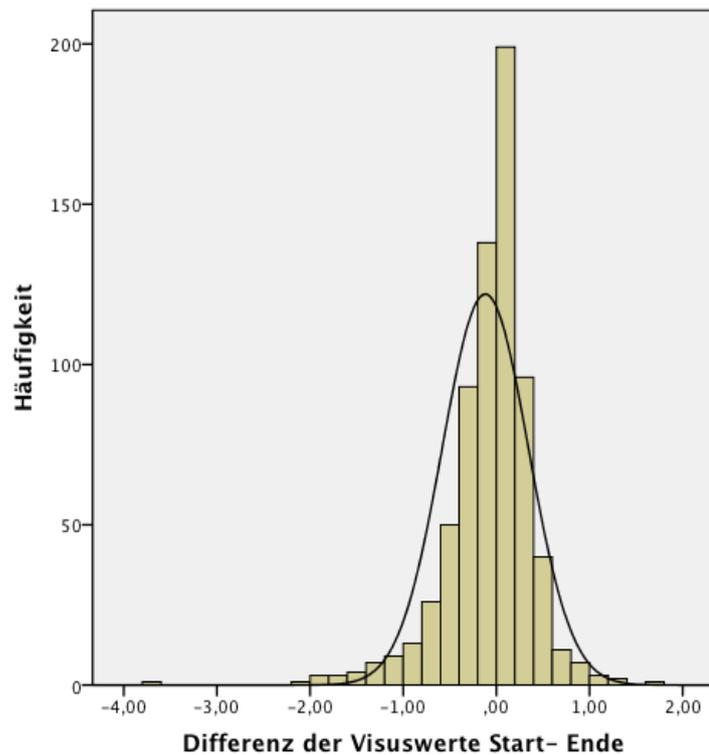
wurde die Studienpopulation nach Anwendung der Ausschlusskriterien deskriptiv und analytisch beschrieben und ausgewertet. Der gleiche Vorgang erfolgte für die AMD-Untergruppen, wobei der Schwerpunkt auf den Unterschied zur Population 1 gelegt wurde. Im nächsten Ansatz dienten die angiographischen Subtypen der CNV als Untersuchungsobjekt. Die „Studienpopulation mit speziellen Merkmalen“ enthielt die FLA-Subtypen okkult ohne klassische

Anteile, überwiegend klassisch oder minimal klassisch. Diese Population wurde in der Studienpopulation 3 noch weiter selektiert: Nur noch subfoveale CNVs der eben erwähnten FLA-Subtypen wurden aufgenommen. Da sich die Augenanzahl nicht sehr von der Population 2 unterschied, wurde hier in erster Linie ein Vergleich zu dieser gezogen. Schließlich wurde sich für die letzte „reine“ Studienpopulation an den bekannten und anerkannten Studien MARINA³⁴, ANCHOR⁴⁴ und CATT³¹ orientiert. Damit wurden aus der Population nach Ausschluss zusätzlich zu den Augen mit besonderen Merkmalen die Fälle mit Vor-, Zusatz- und Kombinationstherapie sowie Zusatzerkrankung eliminiert.

Es wurden die Patienten abgegrenzt, die beide Augen behandeln ließen. Da sich die Augen eines Patienten aber auch in der AMD-Untergruppe, sowie in den FLA-Subtypen und in der Lokalisation unterschieden, ergaben sich unterschiedliche Anzahlen der Patienten in den verschiedenen Populationen.

Für alle Szenarien galten die Visusdifferenzen gemittelt wie oben beschrieben als das primäre Zielkriterium. Die Differenzen der Visuswerte für beide Endpunkte wurden graphisch (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15) und mit dem Kolmogorow-Smirnov-Test statistisch auf Normalverteilung geprüft. Trotz

der augenscheinlichen Normalverteilung ergab sich im Kolmogorow-Smirnov-Test eine linksschiefe Verteilung. Da aber bei großen Stichproben die Bedingung zur Normalverteilung vernachlässigbar ist⁴⁵ wurde dennoch der t-Test für verbundene Stichproben verwendet um die Signifikanz der Veränderung zwischen Basisvisus und Visus nach einmal 12



Monaten für alle vorhandenen Augen und zweitens am letzten Nachbeobachtungszeitpunkt

Abbildung 15: Graphische Überprüfung der Normalverteilung der Differenzen der Visuswerte zwischen Start und Ende. Eine Gauß'sche Kurve wurde zusätzlich eingezeichnet. Mittelwert: -0,12; Standardabweichung: 0,462; Augenanzahl: 70.

zu berechnen. Dabei wurde die statistische Signifikanz auf dem 0,5%-Fehlerniveau festgelegt. Danach wurden die Proportionen der Augen mit 3 oder mehr Zeilen Visusgewinn bzw. -verlust ermittelt und mit einem Visusgewinn ab 0 Zeilen oder mehr oder Visusverlust unter 0 Zeilen und mehr verglichen. Die Prüfung der Anzahl von Augen mit 3 Zeilen Visusverlust wurde durchgeführt, weil Patienten ab diesem Wert einen Verlust der Lebensqualität erleiden und

dieser Wert zur Auswertung in vielen Studien Anwendung findet.^{44,46} Im Laufe des schrittweise Ausschließens der Augen bzw. durch die verschiedenen Merkmalsausprägungen der sekundären Zielkriterien und die Evaluation des Einflusses weiterer Variablen verminderte sich die Augenanzahl stark. Insbesondere reduzierten sich die Populationen bei der Untersuchung der verschiedenen FLA-Subtypen sogar bis auf einstellige Werte oder Werte waren überhaupt nicht vorhanden. Bei diesen geringen Fallzahlen musste auf die Auswertung mit dem Wilcoxon signed-rank Test- statistische Auswertungen für nicht-parametrische Verteilung bei verbundenen Stichproben -und auf Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben zurückgegriffen werden.

Bei größeren Stichproben wurden die sekundären Zielkriterien vorherige Therapie, Umstiegstherapie, Kombinationstherapie, Zusatztherapie und Zusatzerkrankung mithilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben in die Merkmalsausprägungen ja oder nein aufgeteilt und analysiert. Die Visusdifferenzen wurden aus der Subtraktion der Visuswerte nach 12 (± 2) Monaten, von den Basisvisus gewonnen sowie aus der Subtraktion der Visus am Ende von den Basisvisus und dann jeweils geometrisch gemittelt. Bei der Nachbeobachtung nach 12 ± 2 Monaten handelte es sich im Gegensatz zur letzten Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten um einen Zeitpunkt, bei dem die gesamte Population untersucht wurde, sofern nicht bereits vorher die Nachbeobachtung abgebrochen wurde. Das heißt also auch Patienten, die die letzte Nachbeobachtung über 14 Monate hatten, wurden nach 12 ± 2 Monate untersucht.

Im t-Test wurden die Gruppen jeweils mit dem Levene-Test auf Varianzgleichheit geprüft. Es galt: Varianzenheterogenität für $p < 0,05$ und Varianzenhomogenität für $p > 0,05$. Mit dieser Information wurde der p-Wert bestimmt. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass kein Unterschied zwischen den Populationen besteht. Die Alternativhypothese war 2-seitig und damit ungerichtet in Bezug auf das Ergebnis. Daher wurde weder angenommen, dass eine Vortherapie bzw. eine Merkmalsausprägung der anderen sekundären Zielkriterien ein besseres Ergebnis haben würde noch vice versa.

Die Anzahl der Bevacizumab-Therapien und das Alter der Patientenaugen stellten weitere sekundäre Zielkriterien dar und wurden ebenfalls auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Visusdifferenzen geprüft. Als Trennwerte wurden der Median der Bevacizumab-Therapien sowohl nach 12 Monaten als auch am Ende der Beobachtung von 3 Therapien gewählt sowie die Altersintervalle 50-70 Jahre und über 70 Jahre.

Schließlich wurden die Lokalisation der CNV, eine zusätzliche Augenerkrankung und eine Zusatztherapie als weitere Variablen in der eben beschriebenen Weise zum Nachbeobachtungzeitpunkt 12 ±2 Monate und am Ende der Beobachtung analysiert.

II.5. Überblick: Die Studienpopulationen

Population 1: Alle Augen, die die Einschlusskriterien erfüllten. Alle Untergruppen der feuchten AMD waren vertreten.

→ III.1. Population 1: Studienpopulation nach Anwendung der Ausschlusskriterien

Population 2: Alle Augen, die die Einschlusskriterien erfüllten, mit Analyse der AMD-Untergruppen unterteilt in CNV, RAP und PCV.

→ III.2. Population 2: Studienpopulation nach AMD-Untergruppe

Population 3: Alle Augen, die die Einschlusskriterien erfüllten aufgeteilt in die FLA-Subtypen der CNV okkult ohne klassischen Anteile, überwiegend klassisch, minimal klassisch, überwiegend hämorrhagisch, überwiegend fibrotisch und RPE-Einriss.

→ III.3. Population 3: Studienpopulation nach FLA-Subtypen der CNV

Population 4: Alle Augen mit CNV aller Lokalisationen, die den FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile, überwiegend klassisch oder minimal klassisch aufwiesen.

→ III.4. Population 4: Studienpopulation mit speziellen Merkmalen

Population 5: Alle Augen mit subfovealer CNV (nach Ausschluss von nicht definierbaren, extra-, juxtafovealen CNV und juxtapapillären CNV) der FLA-Subtypen überwiegend klassisch, minimal klassisch und okkult ohne klassische

Anteile. Hier waren die Vor-, Zusatz- und Kombinationstherapien sowie Zusatzerkrankungen noch nicht ausgeschlossen.

→ III.5. Studienpopulation 5: Population mit subfovealer Lokalisation

Population 6: Entspricht der Population 5 mit Subtraktion aller Patientenaugen, die eine Vor-, Kombinations-, Zusatztherapie bekamen oder eine Zusatzerkrankung hatten.

→ III.6. Studienpopulation 6: „Eine reine Studienpopulation“

III. Ergebnisse

III.1. Population 1: Studienpopulation nach Anwendung der Ausschlusskriterien

Definition der Studienpopulation: Alle Augen, die die Einschlusskriterien erfüllten. Alle Untergruppen der feuchten AMD waren vertreten.

III.1.1. Deskriptive Statistik dieser Studienpopulation

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben aus dem Zeitraum von September 2005 bis Mai 2007 604 Patienten (639 Augen) in der Studienpopulation. Die Gründe für einen Ausschluss und die Anzahl der betroffenen Patienten können der Abbildung 16 entnommen werden.

Zu den 6 Augen, bei denen „keine korrekte Angabe zur Vorgeschichte“ vorlag, ist anzumerken, dass es sich dabei um Augen handelte, bei denen sich die Angaben zur Vortherapie und Vorerkrankungen in der Patientenakte widersprachen. Bei weiteren 5 Augen ließ sich der angiographische Subtyp nicht eindeutig definieren.

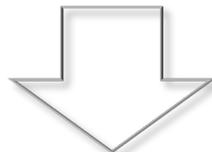
35 Patienten wurden an beiden Augen behandelt und machten daher 70 Augen in der Population 1 aus. Dadurch erklärt sich die Differenz zwischen 604 Patienten und 639 Augen. Jedoch hatten 4 Patienten unterschiedliche AMD-Untergruppen. Nur 18 Patienten hatten an beiden Augen genau den gleichen FLA-Subtyp bzw. gehörten der RAP-Gruppe an. Im Einzelnen waren es 6 Patienten mit je 2 eingeschlossenen Augen der FLA-Subtyps okkult ohne klassische Anteile sowie 3 Patienten des FLA-Subtyps überwiegend fibrotisch und 9 Patienten mit der AMD-Untergruppe RAP. Bei der Studienpopulation 1 entsprachen die 70 Augen von 35 Patienten einem Anteil von etwa 11,0 % der 639 Augen. Von den verbliebenen 604 Patienten (639 Augen) waren Frauen zu 62,6% (378 Patientinnen) vertreten, Männer dementsprechend zu 37,4% (226 Patienten). Das Durchschnittsalter entsprach 76,5 ($\pm 7,5$) Jahren. Mit 50,4% rechten Augen und 49,6% linken Augen waren die Augenlokalisationen ungefähr ausgeglichen.

gescreente Population: 696 Patienten (737 Augen)



ausgeschlossene 97 Patienten (98 Augen) Patienten (Augen)

Kein Foto/keine Fluoreszeinangiographie (FLA)	32 (32)
Keine Nachbeobachtung	28 (28)
Zu kurzer Abstand zur Vortherapie	8 (8)
Keine Angabe zur Vorgeschichte	6 (6)
Anteriore Ischämische Optikusneuropathie (AION) oder Arteritis temporalis	2 (3)
Venenastverschluss	3 (3)
Epiretinale Gliose	3 (3)
Retinopathia centralis serosa (RCS)	5 (5)
Makulafibrose	2 (2)
Zystoide Makulopathie	1 (1)
Diabetische Makulopathie	1 (1)
Fundus hypertonicus	1 (1)
Subtyp angiographisch nicht eindeutig zu bestimmen	5 (5)



Studienpopulation 1: "Population nach Anwendung der Ausschlusskriterien"
604 eingeschlossene Patienten (639 Augen)

Abbildung 16: Liste der Ausschlusskriterien.

angiographischer Subtyp	Augenanzahl	Prozent (%)
RAP/PCV	114	17,8
okkult ohne klassische CNV	184	28,8
überwiegend klassisch	83	13,0
minimal klassisch	53	8,3
überwiegend hämorrhagisch	62	9,7
überwiegend fibrotisch	120	18,8
RPE-Einriss	22	3,4
RPE-Atrophie	1	0,2
total	639	100

Tabelle 1: Population 1: Anzahl der Augen der jeweiligen Fluoreszein-angiographie-Subtypen der CNV in der Studienpopulation nach Ausschluss. RAP: Retinale angiomatöse Proliferation; PCV: Polypoidale choroidale Vaskulopathie; CNV: Choroidale Neovaskularisation; RPE: Retinales Pigmentepithel.

Lokalisation der CNV	Augenanzahl	Prozent (%)
subfoveal	443	88,3
juxtafoveal	26	5,2
extrafoveal	28	5,5
juxtapapillär	5	1,0
total	502	100,0

Tabelle 2: Population 1: Aufteilung der choroidalen Neovaskularisation (CNV) nach der Lokalisation.

Aus Tabelle 1 und Tabelle 2 können die Augenanzahl mit dem jeweiligen der in der FLA bestimmten angiographischen Subtypen und die Häufigkeit der unterschiedlichen Lokalisationen der CNV entnommen werden. In 137 Fällen erfolgte keine Lokalisation der Läsion (RAP, PCV, RPE-Riss und 1 okkult Fall). Daraus erklärt sich die unterschiedliche Augenanzahl in den beiden Tabellen. Bei einem Median von 16 und einer durchschnittlichen

Nachbeobachtung circa 20,2 Monaten war die Verteilung der Nachbeobachtung rechtsschief. Damit wurde die Mehrzahl der Augen kürzer als 20 Monate nachbeobachtet (siehe Abbildung 17).

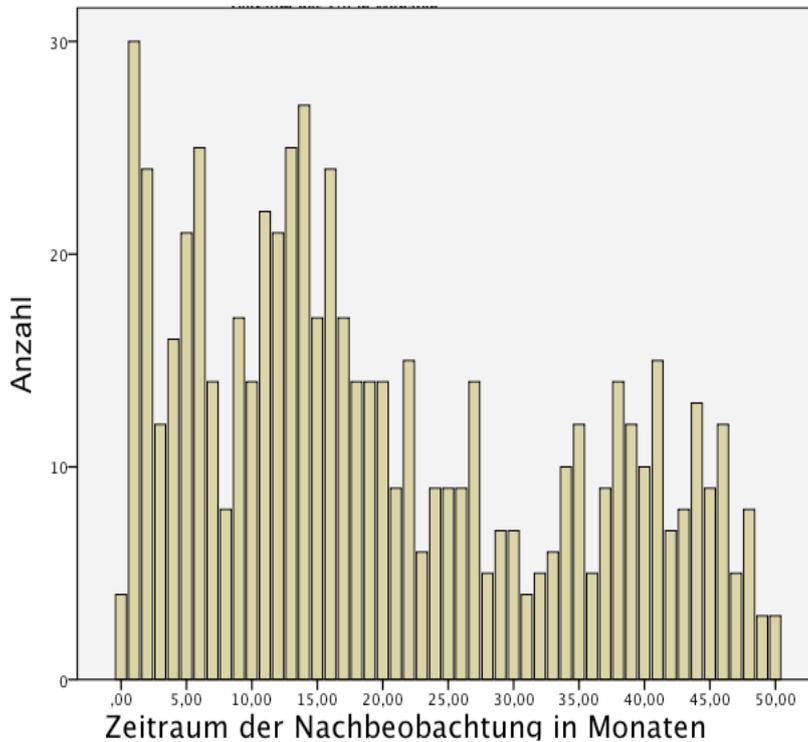


Abbildung 17: Population 1: Nachbeobachtungszeitraum in Monaten.

Der Mittelwert der Bevacizumab-Therapien während der gesamten Nachbeobachtungszeit betrug 3,6 (Spannweite: 1-26; Median 3) pro Auge, innerhalb von 12 Monaten 3,1 Therapien (Spannweite: 1-10; Median 3).

370 Augen wiesen während der Behandlung der AMD auch eine Katarakt auf. 56 der 254 Augen mit Pseudophakie wurden während der anti-VEGF-Therapie pseudophakisiert.

Eine Therapie wegen einer zusätzlichen Augenerkrankung erfolgte bei 64 Augen, wobei 56 davon wie oben bereits erwähnt an einer Katarakt operiert wurden. Bei 95 Augen (ca. 14,8%) wurde eine weitere Augenerkrankung (andere als Katarakt) diagnostiziert, davon 74 mit der Diagnose Glaukom.

An 410 Augen (386 Patienten der 639 Augen (604 Patienten)) wurde die 12 Monate-Nachbeobachtungskontrolle (64,2% der Augen) durchgeführt. Das waren einerseits Augen, die ihre letzte Nachbeobachtung zu diesem Zeitpunkt

hatten, aber auch Augen, die nach 12 Monaten untersucht wurden, ihre letzte Nachbeobachtung jedoch nach über 14 Monaten hatten. Dagegen wurden 170 Augen (165 Patienten) kürzer als 10 Monate nachbeobachtet, 84 (84) innerhalb von 10-14 Monaten und über 14 Monate wurden 385 Augen (367 Patienten) beobachtet. Bei 57 Augen wurde in der 12(\pm 2) Monate-Nachbeobachtungskontrolle kein Sehtest durchgeführt.

190 Augen (ca. 29,7%) waren hinsichtlich der AMD vorbehandelt. Zu mindestens einem Zeitpunkt einer Bevacizumab-Therapie erfolgte bei 95 Augen (ca. 14,9%) eine Kombinationstherapie (z.B. mit rTPA oder Lasertherapien). Bei 183 Augen (28,6%) erfolgte eine Umstiegstherapie in erster Linie zu Ranibizumab (161 Patienten). Nur 2 Augen erhielten Pegaptanib aptamer.

III.1.2. Analyse der Veränderung der Variable „Visus“

III.1.2.1. Nachbeobachtung nach 12 Monaten

Die Mittelwerte des Basisvisus mit 0,71 (\pm 0,36) logMAR und des Visus nach 12 Monaten mit 0,74 (\pm 0,44) logMAR unterschieden sich mit 0,03 logMAR ($p=0,089$)(siehe Tabelle 3).

III.1.2.2. Ende der Beobachtung

Am Beobachtungsende unterschieden sich die Mittelwerte mehr als zum Beobachtungszeitpunkt nach 12 Monaten. Mit 0,90 (\pm 0,53) logMAR am Ende nahm der Visus im Vergleich zum Basisvisus von 0,77 logMAR durchschnittlich um 0,13 logMAR ab ($p<0,001$).

III.1.2.3. Letzte Nachbeobachtung unter 10 Monaten, nach 10-14 Monaten und nach über 14 Monaten

Für alle drei Intervalle zeigte sich einen signifikanten Unterschied der Differenz der Mittelwerte. Mit 0,075 logMAR fiel dabei der Visus bei der letzten Nachbeobachtung unter 10 Monaten am wenigsten ab, wobei der durchschnittliche Basisvisus in dieser Gruppe mit 0,87 logMAR am niedrigsten von allen drei Gruppen war.

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenanzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	20,2 Monate (2 Wochen-50 Monate)	639	0,77 \pm 0,40	0,90 \pm 0,53	<0,001
<i>Nachbeobachtung nach 12 \pm 2 Monate der gesamten Population</i>	26,0 Monate (10-50 Monate)	410	0,71 \pm 0,36	0,74 \pm 0,44	0,089
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	4,4 Monate (2 Wochen -10 Monate)	170	0,87 \pm 0,45	0,95 \pm 0,53	0,016
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	11,7 Monate (10-14 Monate)	84	0,71 \pm 0,35	0,80 \pm 0,40	0,018
<i>Langzeit- Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	29,1 Monate (14-50 Monate)	385	0,74 \pm 0,38	0,91 \pm 0,56	<0,001

Tabelle 3: Population 1: Analyse des Visus; Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

Der beste durchschnittliche Endvisus mit 0,80 logMAR wurde für die letzte Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten erreicht, obwohl der Visus hier mit ca. 0,01 logMAR durchschnittlich mehr abgefallen war als bei der letzten Nachbeobachtung unter 10 Monaten. Den größten Verlust erlitten die Augen mit einer letzten Nachbeobachtung nach über 14 Monaten mit 0,17 logMAR.

Bei Ausschluss der Patienten, die beide Augen behandeln ließen, ergaben sich bei den verbliebenden 564 eingeschlossenen Augen bis auf 2 Stellen hinter dem Komma die gleichen durchschnittlichen Basiswerte und Durchschnittswerte zu den verschiedenen Nachbeobachtungszeiten oder die Werte unterschieden sich um höchstens 0,01 logMAR.

III.1.2.4. Visusverlust

Abbildung 18 veranschaulicht die prozentualen Anteile an Visusgewinn oder –verlust nach 12 Monaten bei Einschluss aller Augen. Hierbei wurde ein Visusverlust und –gewinn auf verschiedene Arten definiert. Nach 12 Monaten hatten 79,5% der Patienten einen Visusverlust von weniger als 3 ETDRS-Zeilen erlitten. Bei der Definition „Visusgewinn“ von mindestens größer gleich 0 ETDRS-Buchstaben gewannen dagegen 56,3% der Augen an Sehschärfe. Bei Beobachtungsende zeigte sich ein ähnliches Bild, nur fällt der Anteil an Augen mit Visusgewinn insgesamt geringer aus.

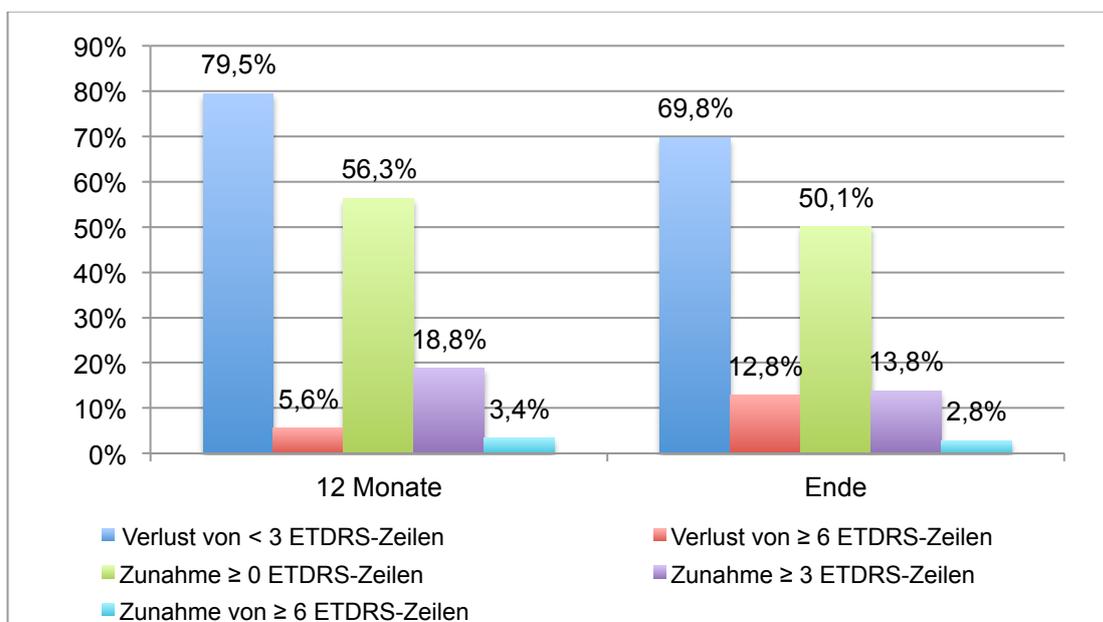


Abbildung 18: Population 1: Visusentwicklung nach 12 Monaten und am Ende.

III.1.3. Analyse der Vorbehandlung

Die meisten Augen der Population 1 waren hinsichtlich der AMD unbehandelt (ca. 70%). Zu den Augen mit Vorbehandlung bestand ein Unterschied von 0,03 logMAR nach 12 Monaten ($p=0,587$). Die Augen mit Vortherapie schnitten dabei schlechter ab. Bei der Betrachtung der Differenz der Visuswerte zum Beobachtungsende war der Unterschied der Mittelwerte mit 0,008 logMAR sehr gering ($p=0,837$).

III.1.4. Analyse der Umstiegstherapie

Bei 138 Augen der 410 Augen mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wurde eine Umstiegstherapie eingeleitet. Die Mittelwerte der Differenzen der Visuswerte zwischen Anfang und nach 12 Monaten unterschieden sich um 0,010 logMAR ($p=0,783$).

Am Ende der Nachbeobachtung hatten die Augen mit Umstiegstherapie einen um 0,07 logMAR größeren Visusverlust ($p=0,106$).

III.1.5. Analyse der Kombinationstherapie

69 Augen, die in der Population 1 nach 12 Monaten beobachtet wurden, erhielten zusätzlich eine Kombinationstherapie. Im Gegensatz zu den Augen ohne Kombinationstherapie, bei denen eine Visusminderung von -0,04 ($\pm 0,37$) logMAR festgestellt wurde, fand sich bei Kombinationstherapie eine Visusverbesserung von durchschnittlich 0,036 ($\pm 0,31$) logMAR ($p=0,091$). Am Ende unterschieden sich die Mittelwerte der Differenzen mit und ohne Kombinationstherapie ebenfalls um 0,07 logMAR. Der Verlust für die alleinige Therapie mit Bevacizumab war (-0,14 logMAR) durchschnittlich größer als bei einer Kombinationstherapie (-0,07 logMAR) ($p=0,136$).

III.1.6. Sekundäre Zielkriterien

III.1.6.1. Anzahl der Bevacizumab-Therapien

Der Median von 3 diente als Grenze zur Berechnung, ob die Anzahl der Bevacizumab-Therapien einen Einfluss auf die Veränderung des Visus hatte. Nach 12 Monaten bestand ein Unterschied von 0,02 logMAR zwischen den Gruppen ($p=0,657$).

Die Mittelwerte der Visusdifferenz unterschieden sich bei der Beobachtung am Ende stärker als nach 12 Monaten: Bei Therapie mit 3 oder mehr Bevacizumab-Therapien lag der Visusverlust bei 0,16 ($\pm 0,51$) logMAR, bei unter 3 dagegen bei nur 0,09 ($\pm 0,51$) logMAR. Der Unterschied von 0,08 logMAR war signifikant ($p=0,044$).

III.1.6.2. Das Alter

Um das Alter zu bewerten wurden die Patienten in Altersintervalle von 50-70 Jahren und über 70 Jahre eingeteilt. In das erste Intervall fielen 77,3% der Augen bei der Beobachtung nach 12 Monaten, am Beobachtungsende dagegen sogar 79,5%. Sowohl bei der Nachbeobachtung nach 12 Monaten ($-0,04 \pm 0,36$ logMAR vs. $-0,00 \pm 0,35$ logMAR) als auch am Ende der Untersuchung ($-0,15 \pm 0,48$ logMAR vs. $-0,07 \pm 0,39$ logMAR) war der mittlere Visusverlust bei den über 70-Jährigen größer als bei den jüngeren Patienten. Am Ende der Beobachtung betrug dieser Unterschied 0,08 logMAR, nach 12 Monaten dagegen durchschnittlich 0,04 logMAR.

Der Unterschied der Differenzen je nach Alter nach 12 Monaten war mit 0,410 auf dem 5%-Fehlerniveau nicht signifikant. Der größere Unterschied zwischen den Gruppen am Ende der Nachbeobachtung drückte sich durch einen kleineren, aber ebenfalls nicht signifikanten p-Wert von 0,084 aus.

III.1.7 Einfluss weiterer Variablen

III.1.7.1. Analyse der Lokalisation der CNV

Als weitere Variable wurde die Abhängigkeit der Visusdifferenz von der Lokalisation der CNV nach 12 Monaten und am Beobachtungsende ausgewertet. Lediglich die Lokalisation juxtafoveal hatte nach 12 Monaten eine Visusverbesserung von 0,06 logMAR und wies am Ende der Nachbeobachtung mit durchschnittlich $-0,05$ einen relativ geringen Visusverlust auf. Bei der Lokalisation juxtapapillär waren die geringen Fallanzahlen von 2 und 5 Augen nach 12 Monaten (Visus stabil 0,00 logMAR) bzw. am Ende der Nachbeobachtung (Visusgewinn von 0,14 logMAR) nur eingeschränkt verwertbar. Der Visus der Augen mit den Lokalisationen subfoveal und extrafoveal nahm nach 12 Monaten mit ca. 0,03 logMAR gleichmäßig ab. Am

Ende der Beobachtung erlitten die Augen mit subfovealen Läsionen (0,15 logMAR) einen höheren Visusverlust als die mit extrafovealen (0,10 logMAR).

Da sich die Visusmittelwerte der Lokalisation subfoveal, die insgesamt am Beobachtungsende den größten Visusverlust zeigte, und der Lokalisation juxtapapillär unter Beachtung der Fallzahl am meisten unterschieden, wurde der kleinste p-Wert bei dieser Kombination berechnet ($p=0,098$). Auch alle anderen Vergleiche waren erwartungsgemäß aufgrund des geringen Unterschieds und der relativ geringen Fallzahlen nicht signifikant.

III.1.7.2. Analyse der Zusatzerkrankungen

Wie bereits im Kapitel Methodik beschrieben wiesen Patienten auch zusätzliche Erkrankungen wie Glaukom oder Amblyopie auf. Die Augen dieser Patienten wurden ebenfalls auf einen signifikanten Unterschied in der Visusdifferenz bei zusätzlicher Augenerkrankung untersucht. Die Mittelwerte der Visusdifferenzen nach 12 Monaten unterschieden sich mit 0,08 logMAR und -0,05 logMAR um 0,13 logMAR zugunsten der Augen mit Zusatzerkrankung ($p=0,011$).

Die Differenz zwischen ja und nein der Mittelwerte der Visusdifferenz zu Beobachtungsende war dagegen geringer. Der Visus fiel bei Augen mit zusätzlicher Erkrankung (-0,09 logMAR) geringer ab als ohne (-0,14 logMAR) ($p\text{-Wert}=0,323$).

III.1.7.3. Analyse der Zusatztherapie

Bei einer Zusatztherapie handelte es sich wie im Kapitel Methodik beschrieben um eine Behandlung einer weiteren Augenerkrankung während der Nachbeobachtungszeit unter Bevacizumab-Therapie. Die Intervention betraf meist eine Katarakt. Ca. 10 % der Patienten erhielten während der Gesamtzeit eine Zusatztherapie. Während dies nach 12 Monaten zu einem Visusgewinn von durchschnittlich 0,04 logMAR führte, verloren die Augen ohne Zusatztherapie durchschnittlich 0,04 logMAR ($p=0,272$).

Im Gegensatz dazu nahm der Visus für beide Gruppen am Ende der Nachbeobachtung durchschnittlich ab, jedoch 0,10 logMAR mehr bei den Augen ohne Zusatztherapie als bei denen mit Zusatztherapie ($p=0,097$).

III.2. Population 2: Studienpopulation nach AMD-Untergruppe

Definition der Studienpopulation: Alle Augen, die die Einschlusskriterien erfüllten, mit Analyse der AMD-Untergruppen unterteilt in CNV, RAP und PCV.

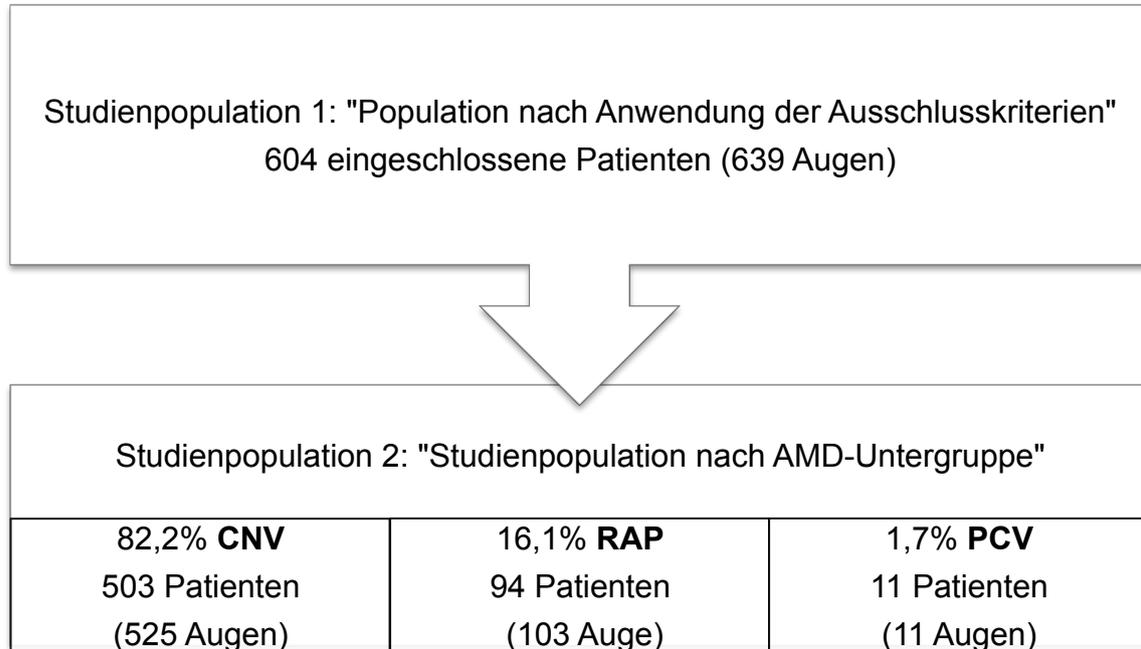


Abbildung 19: Flussdiagramm der Entstehung von Population 2.

III.2.1. Deskriptive Statistik dieser Studienpopulation

Die 4 zusätzlichen Patienten im Vergleich zur Population 1 ergeben sich dadurch, dass diese 4 Patienten 2 verschiedene AMD-Untergruppen aufwiesen. Da zu der PCV-Gruppe nur 11 Patientenaugen gehörten, war die PCV-Gruppe nur eingeschränkt zu bewerten.

Das mittlere Alter der CNV-Gruppe entsprach im Wesentlichen dem Mittelwert der Population 1 (76,4 Jahre). Die Patienten der RAP-Gruppe waren dagegen durchschnittlich älter (78,2 Jahre), die Patienten der PCV-Gruppe dagegen jünger (67,2 Jahre). Der Anteil weiblicher Augen betrug 60,2% in der CNV-Gruppe, höhere weibliche Anteile hatten die RAP-Gruppe mit 73,5% und die PCV-Gruppe mit 72,7%.

Der Median der gesamten Injektionsanzahl am Ende der Beobachtung lag sowohl für die CNV- als auch für die RAP- und die PCV-Gruppe bei 3.

III.2.2. Analyse der Veränderung der Variable „Visus“

III.2.2.1. Nachbeobachtung nach 12 Monaten

Für die Nachbeobachtung nach 12 Monaten zeigten die Mittelwerte eine Visusabnahme in der CNV-Gruppe von 0,03 logMAR, in der RAP-Gruppe von 0,02 logMAR und in der PCV-Gruppe sogar von 0,157 logMAR. Jedoch waren die Signifikanzen auf Grund der geringen Fallzahl von PCV-Läsionen nur für die CNV- und RAP-Gruppe auf dem 5%-Niveau bedeutsam (CNV: $p=0,162$; RAP: $p=0,469$). Damit war die Visusdifferenz der CNV- und RAP-Gruppe wie bei der Population 1 nicht signifikant (siehe Tabellen 4, 5 und 6).

III.2.2.2. Ende der Beobachtung

Bei dieser Beobachtung zeigte die Visusdifferenz von Fällen mit CNV einen höheren durchschnittlichen Visusverlust (-0,14 logMAR) als die von Fällen mit RAP (-0,08 logMAR). Der Visus der PCV-Gruppe fiel noch stärker ab (-0,18 logMAR). Es muss jedoch vermutet werden, dass die Veränderung des Visus wegen der geringen Fallzahl nicht signifikant war. Dagegen wiesen die CNV- und RAP-Gruppe einen signifikanten Unterschied auf (RAP < 0,001; CNV 0,049).

III.2.2.3. Letzte Nachbeobachtung unter 10 Monaten, nach 10-14 Monaten und nach über 14 Monaten

Eine Veränderung zur letzten Nachbeobachtung unter 10 Monaten war für alle Untergruppen nicht signifikant. Der p-Wert von CNV-Gruppe lag jedoch nah an einem signifikanten durchschnittlichen Visusverlust ($p=0,054$).

Bei der Untersuchung der Patientenaugen mit der letzten Nachbeobachtung von 10-14 Monaten bestanden ebenfalls keine Signifikanzen, nur schien die Veränderung im Visus bei der PCV-Gruppe größer zu sein (-0,53 logMAR) als bei den anderen beiden AMD-Untergruppen (RAP -0,14 logMAR; CNV -0,05 logMAR). Wegen der größeren Fallzahl von 18 in der RAP-Gruppe wurde im Gegensatz zu der PCV-Gruppe mit 3 Augen ein fast signifikanter Visusverlust berechnet ($p=0,051$). Bei der letzten Nachbeobachtung nach über 14 Monaten fiel der Visus der CNV-Gruppe um 0,20 logMAR ab ($p < 0,001$). Der Visusverlust von 0,06 logMAR der RAP-Gruppe war dagegen nicht signifikant ($p=0,272$).

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	20,0 Monate (2 Wochen-50 Monate)	525	0,79 \pm 0,41	0,93 \pm 0,55	<0,001
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population CNV</i>	25,7 Monate (1-50 Monate)	326	0,72 \pm 0,37	0,75 \pm 0,44	0,162
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	4,3 Monate (2 Wochen-10 Monate)	151	0,88 \pm 0,47	0,95 \pm 0,54	0,054
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	11,8 Monate (10-14 Monate)	63	0,75 \pm 0,35	0,81 \pm 0,41	0,202
<i>Langzeit-Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	29,4 Monate (14-50 Monate)	311	0,76 \pm 0,39	0,95 \pm 0,58	<0,001

Tabelle 4: Population 2: Analyse des Visus der AMD-Untergruppe CNV (Choroidale Neovaskularisation); Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenanzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
letzte Nachbeobachtung	20,9 Monate (1-49 Monate)	103	0,67 \pm 0,33	0,75 \pm 0,43	0,049
12 (\pm 2) Monate der gesamte Population RAP	23,1 Monate (10-49 Monate)	78	0,64 \pm 0,27	0,66 \pm 0,42	0,469
Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate	4,8 Monate (6 Wochen-9 Monate)	16	0,81 \pm 0,27	0,95 \pm 0,48	0,384
Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate	11,6 Monate (10-13 Monate)	18	0,62 \pm 0,32	0,76 \pm 0,36	0,051
Langzeit-Nachbeobachtung: > 14 Monate	27,0 Monate (14-49 Monate)	69	0,66 \pm 0,33	0,71 \pm 0,43	0,328

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben, bei Augenanzahl < 50 mit dem Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

Tabelle 5: Population 2: Analyse des Visus der AMD-Untergruppe RAP (Retinale Angiomatöse Proliferation); Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung.

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenanzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	22,6 Monate (4-50 Monate)	11	0,69 \pm 0,36	0,87 \pm 0,36	0,167
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population PCV</i>	27,1 Monate (10-50 Monate)	7	0,57 \pm 0,31	0,73 \pm 0,47	0,598
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	5,7 Monate (4-8 Monate)	3	0,73 \pm 0,25	0,87 \pm 0,38	0,285
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	11,0 Monate (10-13 Monate)	3	0,43 \pm 0,38	0,97 \pm 0,25	0,180
<i>Langzeit-Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	39,6 Monate (19-50 Monate)	5	0,82 \pm 0,39	0,82 \pm 0,50	1,0

* Berechnung mit dem Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

Tabelle 6: Population 2: Analyse des Visus der AMD-Untergruppe PCV (Polypöse Choroidale Vaskulopathie); Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung.

III.2.2.5. Visusverlust

In Abbildung 20 und 21 wurde die Visusentwicklung in die in der Legende angegebenen Intervalle von Visusverlust bzw. Visuszunahme aufgeschlüsselt. Zeigte die AMD-Untergruppe CNV noch nach 12 Monaten den geringsten Anteil mit einem Visusverlust von mehr als 3 ETDRS-Zeilen, änderte sich das zum Beobachtungsende zugunsten der RAP- und PCV-Gruppen.

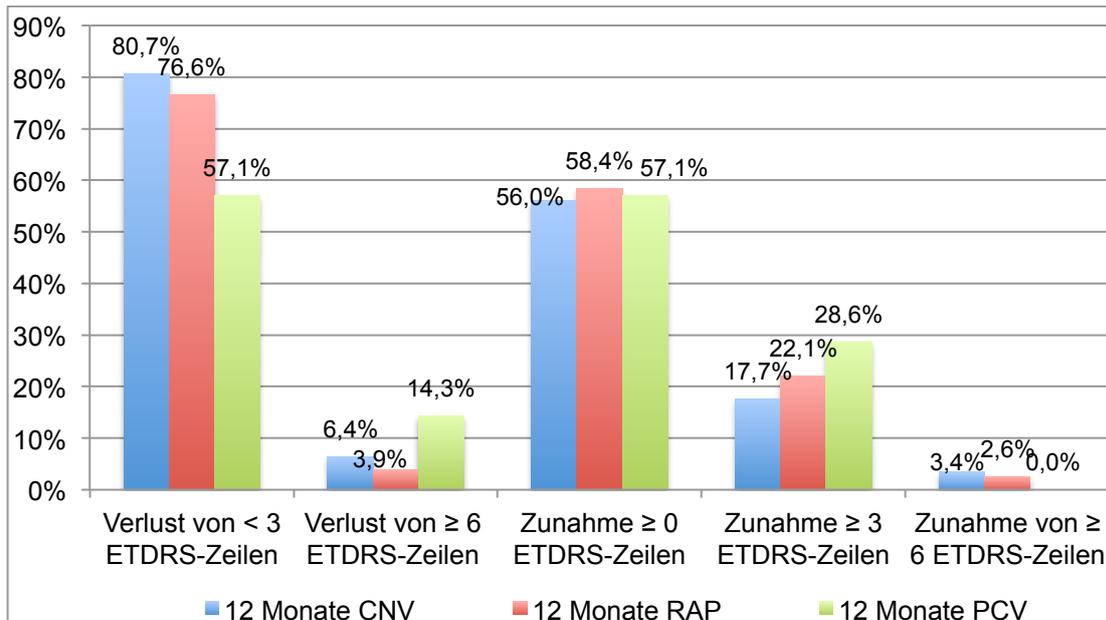


Abbildung 20: Population 3: Visusentwicklung nach 12 Monaten.

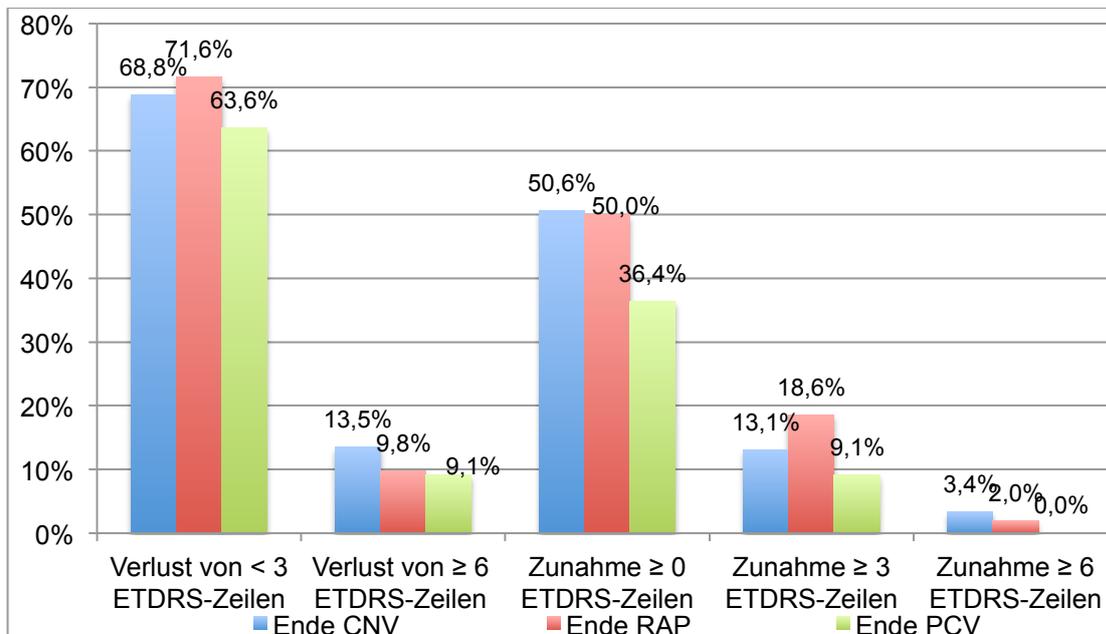


Abbildung 21: Population 3: Visusentwicklung am Ende der Beobachtung.

Es konnte in allen Untergruppen außer in der PCV-Gruppe ein geringerer Anteil mit Visuszunahme am Ende der Nachbeobachtung im Vergleich zu der Nachbeobachtung nach 12 Monaten beobachtet werden. Entsprechend nahmen die Anteile mit einem Verlust von mehr als 6 ETDRS-Zeilen zu.

Je nach Intervall zeigten sich unterschiedliche Vorteile für die AMD-Untergruppen: Die CNV-Gruppe schnitt bezogen auf einen Verlust des Visus unter 3 ETDRS-Zeilen nach 12 Monaten gut ab. Dagegen schnitt die RAP-Gruppe bezogen auf eine Zunahme von 0 oder mehr ETDRS-Zeilen und ≥ 3 ETDRS-Zeilen nach 12 Monaten besser als die CNV-Gruppe ab. Zum Ende der Nachbeobachtung bestand in der RAP-Gruppe der größte Anteil von weniger als 3 Zeilen Visusverlust. Hinsichtlich der Zunahme von 3 oder mehr Zeilen schnitt weiterhin die RAP-Gruppe am besten ab.

III.2.3. Analyse der Vorbehandlung

Bei der Einteilung in die unterschiedlichen AMD-Untergruppen konnte kein signifikanter Visusunterschied zwischen der Gruppe mit Vortherapie und der ohne eine solche festgestellt werden. Nach 12 Monaten Nachbeobachtung bestand in der CNV-Gruppe ein geringer Unterschied von 0,004 logMAR ($p=0,919$). In der RAP-Gruppe war der Unterschied mit 0,19 logMAR zugunsten der Augen ohne Vorbehandlung größer ($p=0,166$). Am Beobachtungsende, schnitten in der CNV-Gruppe die Augen mit Vorbehandlung um 0,03 logMAR besser ab, in der RAP-Gruppe dagegen um 0,10 logMAR schlechter (CNV: $p=0,542$; RAP: $p=0,877$). Die PCV-Gruppe konnte nicht ausgewertet werden, weil nur ein Fall vorhanden war.

III.2.4. Analyse der Umstiegstherapie

Bis auf die RAP-Gruppe fiel der Visus durchschnittlich bei Umstiegstherapie mehr ab als bei der Weiterführung der Therapie mit Bevacizumab. Besonders auffällig war dies in der PCV-Gruppe (12 Monate: -0,53 logMAR vs. +0,13 logMAR, $p=0,077$; Ende: -0,38 logMAR vs. -0,07 logMAR, $p=0,488$). In der RAP-Gruppe schien es am Ende der Nachbeobachtung keinen Unterschied zu machen welche Therapie fortgesetzt wurde ($p=0,678$). In der CNV-Gruppe schnitten die Augen ohne Umstiegstherapie um 0,09 logMAR besser ab ($p=$

0,054). Nach 12 Monaten waren die Unterschiede zwischen den Merkmalsausprägungen mit 0,02 logMAR (CNV)($p=0,744$) und 0,06 logMAR (RAP) gering ($p=0,785$).

III.2.5. Analyse der Kombinationstherapie

Am Beobachtungsende verstärkte sich im Vergleich zur Population 1 (siehe III.1.5., S.38) die Tendenz zu einem positiveren Ergebnis mit einem Visusunterschied von 0,27 logMAR für die RAP-Gruppe bei Kombinationstherapie ($p=0,051$). Nach 12 Monaten waren der Unterschied und die Fallzahl geringer (0,2 logMAR; $p=0,268$). Die Unterschiede in der CNV-Gruppe waren mit 0,07 logMAR nach 12 Monaten und 0,06 logMAR am Ende nicht signifikant ($p=0,173$ bzw. $0,228$). In der PCV-Gruppe war kein Fall mit Kombinationstherapie nach 12 Monaten und am Beobachtungsende vorhanden.

III.2.6. Sekundäre Zielkriterien

III.2.6.1. Anzahl der Bevacizumab-Therapien

Nach 12 Monaten zeigten sich bis auf die Fälle der RAP-Gruppe für die Augen mit einer geringeren Anzahl von Bevacizumab-Therapien schlechtere durchschnittliche Visusergebnisse (CNV: -0,022 vs. -0,023 logMAR; RAP: 0,023 vs. -0,040 logMAR; PCV: -0,60 vs. 0,020 logMAR)(RAP $p=0,565$; CNV $p=0,989$; PCV $p=0,483$). Am Ende zeigte sich dagegen für die Augen mit 3 oder mehr Therapien in der RAP-Gruppe ein um 0,114 logMAR größerer durchschnittlicher Visusverlust ($p=0,192$), in der PCV-Gruppe ein um 0,253 logMAR geringerer ($p=0,338$). In der CNV-Gruppe bestand ein um 0,082 logMAR größerer Visusverlust bei 3 oder mehr Therapien am Ende der Nachbeobachtung ($p=0,067$).

III.2.6.2. Das Alter

Die Patientenaugen, die an CNV erkrankt und über 70 Jahre alt waren, zeigten am Ende einen um 0,07 logMAR größeren Visusverlust als 70-jährige und jüngere ($p=0,111$). Der Unterschied war zugunsten der jüngeren Augen in der RAP-Gruppe mit -0,19 logMAR noch ausgeprägter ($p=0,084$). Alle anderen

Szenarien zum Beobachtungszeitraum nach 12 Monaten und am Beobachtungsende verliefen ohne signifikanten Visusunterschied zwischen den beiden Altersgruppen. Es war mit Ausnahme der Nachbeobachtung nach 12 Monaten in der PCV-Gruppe für alle Szenarien ein größerer Visusverlust für die über 70-Jährigen zu erkennen.

III.2.7 Einfluss weiterer Variablen

III.2.7.1. Analyse der Zusatzerkrankungen

Die Augen mit PCV hatten außer einer Katarakt keine diagnostizierten zusätzlichen Augenerkrankungen, deswegen konnte hier keine Auswertung vorgenommen werden. Ähnlich wie bei Population 1 war der Unterschied des Visus zwischen Zusatzerkrankung und alleiniger AMD-Erkrankung bei den Augen mit diagnostizierter CNV nur bei der Nachbeobachtung nach 12 Monaten fast signifikant ($p=0,059$), am Ende dagegen nicht ($p=0,417$). Nach 12 Monaten war hier ein Visusgewinn von 0,083 logMAR bei zusätzlicher Augenerkrankung zu verbuchen, ohne dagegen ein Visusverlust von 0,04 logMAR. Der Visusunterschied der Augen mit RAP war dagegen zu keinem Nachbeobachtungszeitpunkt signifikant, jedoch nahm wie in der CNV-Gruppe der Visus durchschnittlich bei Augen ohne Zusatzerkrankung mehr ab.

III.2.7.2. Analyse der Zusatztherapie

Wie bei den Augen mit Zusatzerkrankung schnitten die Augen mit Zusatztherapie besser ab. Mangels Augen, die sowohl eine PCV als auch eine Zusatztherapie aufwiesen, konnte hier keine Analyse erfolgen. Obwohl am Ende der Nachbeobachtung sowohl in der CNV (0,10 logMAR besser)- als auch in der RAP-Gruppe (0,11 logMAR besser) Tendenzen hinsichtlich eines Vorteils bei Zusatztherapie zu erkennen waren, konnten keine signifikanten p-Werte errechnet werden (CNV $p=0,255$; RAP $p=0,151$). In der RAP-Gruppe stabilisierte sich bei einer Zusatztherapie am Ende der Visus bzw. verbesserte sich nach 12 Monaten um 0,10 logMAR. Der Unterschied nach 12 Monaten von 0,14 logMAR war nicht signifikant ($p=0,300$). Nach 12 Monaten war in der CNV-Gruppe ein Unterschied zwischen den Merkmalsausprägungen von 0,06 logMAR vorhanden ($p=0,462$).

III.3. Population 3: Studienpopulation nach FLA-Subtypen der CNV

Definition der Studienpopulation: Alle Augen, die die Einschlusskriterien erfüllten, aufgeteilt in die FLA-Subtypen der CNV okkult ohne klassische Anteile, überwiegend klassisch, minimal klassisch, überwiegend hämorrhagisch, überwiegend fibrotisch, RPE-Einriss und RPE-Atrophie.

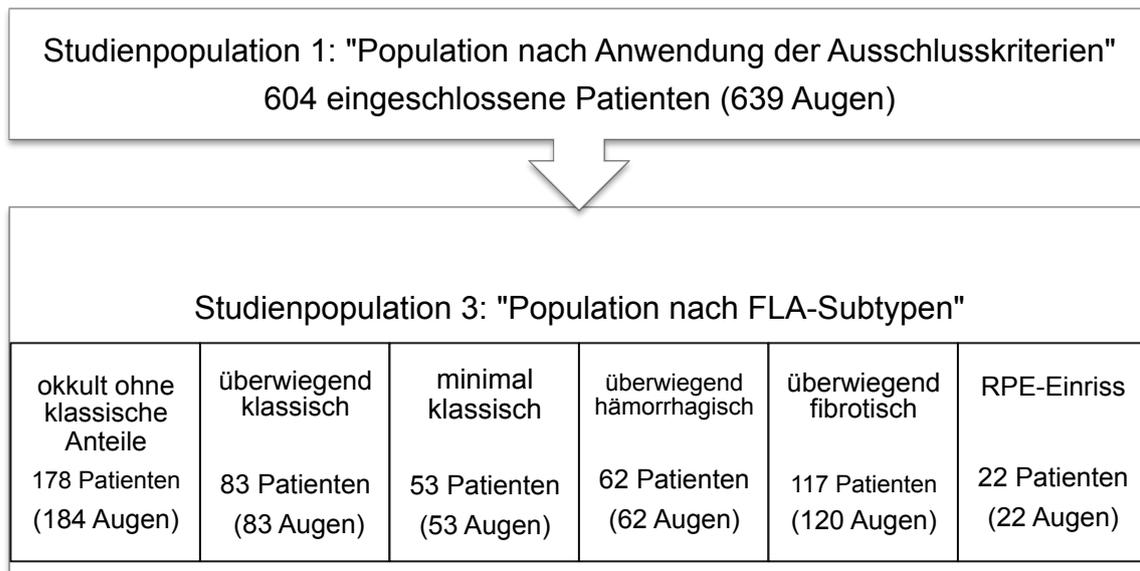


Abbildung 22: Flussdiagramm der Entstehung von Population 3.

III.3.1. Deskriptive Statistik

FLA-Subtyp	Prozent der Gesamt- augenzahl	Geschlecht (in Prozent(%))		Auge (in Prozent (%))		Alter (in Jahren)	
		♀	♂	rechts	links	Mittelwert	Median
okkult ohne klassische Anteile	35,5%	63,0	37,0	43,5	56,5	76,4	77
überwiegend klassisch	16,0%	51,8	48,2	48,2	51,8	76,2	77
minimal klassisch	10,2%	71,7	28,3	49,1	50,9	76,2	77
überwiegend hämorrhagisch	11,9%	62,9	37,1	62,9	37,1	76,9	77
überwiegend fibrotisch	23,1%	56,7	43,3	55,8	44,2	76,1	77,5
RPE-Einriss	3,3%	58,8	41,2	64,7	35,3	78,4	77

Tabelle 7: Population 3: Prozentanteile an der Gesamtaugenanzahl, prozentualer Anteil des weiblichen bzw. männlichen Geschlechts und des betroffenen Auges pro angiographischem Subtyp. Zusätzlich sind das durchschnittliche Alter und der Median des Alters pro Subtyp angegeben. FLA: Fluoreszeinangiographie; RPE: Retinales Pigmentepithel.

Insgesamt wurden 524 Augen beobachtet, das eine vorhandene Auge mit RPE-Atrophie wurde nicht berücksichtigt, da keine sinnvolle Auswertung möglich war (siehe Tabelle 7). Bei dem Durchschnitt und Median des Alters fielen die jeweils geringen Abweichungen zwischen den Werten auf. Dadurch kann man davon ausgehen, dass die Verteilung annähernd symmetrisch war.

Bei der gesamten Nachbeobachtungszeit nach Subtyp waren die Mediane jeweils niedriger als die Mittelwerte. Es lag eine rechtsschiefe Verteilung vor. Wegen der hohen Fallzahl entsprach der FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile am ehesten der Population 1. Der Median variierte je nach Subtyp von 2-4 Therapien im gesamten Verlauf.

III.3.2. Analyse der Veränderung der Variable „Visus“

Die deskriptive Beschreibung in Zahlen der Variable Visus wurde in Tabelle 8-13 für jeden Subtyp einzeln vorgenommen.

III.3.2.1. Nachbeobachtung nach 12 Monaten

Bei den Subtypen minimal klassisch und überwiegend hämorrhagisch konnte mit 0,04 logMAR bzw. mit 0,06 logMAR ein Visusgewinn nach 12 Monaten verbucht werden. Von einer Stabilisierung des Befundes nach einem Jahr konnte dagegen bei dem Subtyp okkult ohne klassische Anteile sowie beim überwiegend klassischen Subtyp mit jeweils 0,03 logMAR durchschnittlichem Visusverlust gesprochen werden. Der überwiegend fibrotische Subtyp mit 0,07 logMAR sowie der Subtyp RPE-Einriss mit 0,18 logMAR verloren nach 12 Monaten am stärksten. Nur der überwiegend fibrotische Subtyp war nah an einem signifikanten Visusverlust ($p=0,056$).

III.3.2.2. Ende der Beobachtung

Fielen also nicht alle Mittelwerte nach 12 Monaten ab, so war bei jedem Subtyp eine mittlere Visusminderung am Ende der Beobachtung zu verbuchen, am stärksten bei FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile (-0,24 logMAR) und RPE-Einriss (-0,17 logMAR). Mit -0,03 logMAR fiel der Visus am wenigsten beim überwiegend hämorrhagischen Subtyp ab ($p=0,637$). Dabei war jedoch der geringe durchschnittliche Eingangsvisus von 0,95 logMAR zu beachten. Im Vergleich zum FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile fielen die FLA-Sub-

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenanzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	21,3 Monate (2 Wochen-50 Monate)	184	0,70 \pm 0,37	0,94 \pm 0,56	<0,001
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population</i>	25,3 Monate (10-50 Monate)	134	0,67 \pm 0,34	0,70 \pm 0,47	0,393
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	4,4 Monate (2 Wochen-9 Monate)	36	0,78 \pm 0,44	0,92 \pm 0,64	0,119
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	11,8 Monate (10-14 Monate)	22	0,74 \pm 0,41	0,88 \pm 0,52	0,058
<i>Langzeit- Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	27,8 Monate (14-50 Monate)	126	0,67 \pm 0,33	0,96 \pm 0,64	<0,001

Tabelle 8: Population 3: Analyse des Visus des FLA-Subtyps okkult ohne klassische Anteile; Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung; FLA: Fluorezeinangiographie.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben, bei Augenanzahl < 50 mit dem Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	17,9 Monate (1-48 Monate)	83	0,71 \pm 0,47	0,80 \pm 0,44	0,067
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population</i>	22,9 Monate (10-48 Monate)	51	0,71 \pm 0,36	0,74 \pm 0,41	0,504
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	4,7 Monate (1-9 Monate)	25	0,67 \pm 0,35	0,632 \pm 0,36	0,338
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	11,9 Monate (10-13 Monate)	13	0,84 \pm 0,39	0,900 \pm 0,34	0,478
<i>Langzeit-Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	26,9 Monate (14-48 Monate)	45	0,70 \pm 0,34	0,86 \pm 0,48	0,050

Tabelle 9: Population 3: Analyse des Visus des FLA-Subtyps überwiegend klassisch; Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung; FLA: Fluorezeinangiographie.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben, bei Augenzahl < 50 mit dem Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenanzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	20,7 Monate (2-46 Monate)	53	0,67 \pm 0,32	0,78 \pm 0,44	0,027
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population</i>	24,3 Monate (10-46 Monate)	39	0,65 \pm 0,33	0,61 \pm 0,39	0,412
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	6,0 Monate (2-10 Monate)	12	0,68 \pm 0,31	0,867 \pm 0,37	0,032
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	12,2 Monate (10-14 Monate)	10	0,78 \pm 0,20	0,610 \pm 0,32	0,055
<i>Langzeit- Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	29,1 Monate (16-46 Monate)	31	0,63 \pm 0,34	0,794 \pm 0,50	0,010

Tabelle 10: Population 3: Analyse des Visus des FLA-Subtyps minimal klassisch; Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung; FLA: Fluorezeinangiographie.

* Berechnung mit dem t-T-Test für verbundene Stichproben, bei Augenanzahl < 50 mit dem Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenanzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	15,2 Monate (2 Wochen- 46 Monate)	62	0,95 \pm 0,48	0,98 \pm 0,58	0,637
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population</i>	23,6 Monate (10-46 Monate)	24	0,78 \pm 0,47	0,72 \pm 0,36	0,378
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	3,2 Monate (1- 8 Monate)	28	0,90 \pm 0,40	1,10 \pm 0,58	0,315
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	12,0 Monate (10-14 Monate)	5	0,78 \pm 0,31	0,84 \pm 0,21	0,564
<i>Langzeit- Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	27,2 Monate (14-46 Monate)	29	0,98 \pm 0,58	0,89 \pm 0,62	0,263

Tabelle 11: Population 3: Analyse des Visus des FLA-Subtyps überwiegend hämorrhagisch; Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung; FLA: Fluorezeinangiographie.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben, bei Augenanzahl < 50 mit dem Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenanzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	22,6 Monate (1-50 Monate)	120	0,95 \pm 0,43	1,05 \pm 0,51	0,003
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population</i>	30,9 Monate (10-48 Monate)	67	0,88 \pm 0,39	0,95 \pm 0,40	0,056
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	4,1 Monate (2 Wochen-9 Monate)	39	1,06 \pm 0,52	1,04 \pm 0,50	0,818
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	11,8 Monate (10-13 Monate)	9	0,63 \pm 0,25	0,63 \pm 0,30	0,856
<i>Langzeit- Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	33,9 Monate (14-50 Monate)	72	0,94 \pm 0,38	1,11 \pm 0,52	<0,001

Tabelle 12: Population 3: Analyse des Visus des FLA-Subtyps überwiegend fibrotisch; Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung; FLA: Fluorezeinaugographie.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben, bei Augenanzahl < 50 mit dem Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenanzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	15,3 Monate (1-41 Monate)	22	0,85 \pm 0,51	1,01 \pm 0,48	0,036
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population</i>	19,7 Monate (10-40 Monate)	10	0,58 \pm 0,24	0,76 \pm 0,45	0,151
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	5,0 Monate (1-9 Monate)	10	1,01 \pm 0,59	1,01 \pm 0,57	0,858
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	10,8 Monate (10-11 Monate)	4	0,73 \pm 0,45	0,95 \pm 0,45	0,109
<i>Langzeit-Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	31,5 Monate (15-41 Monate)	8	0,55 \pm 0,16	0,90 \pm 0,39	0,028

Tabelle 13: Population 3: Analyse des Visus des FLA-Subtyps RPE-Einriss; Der Visus ist in logMAR angegeben. RPE: Retinales Pigmentepithel; s: Standardabweichung.; FLA: Fluorezeinangiographie.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben, bei Augenanzahl < 50 mit dem Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

-typen überwiegend klassisch (-0,08 logMAR), minimal klassisch (-0,11 logMAR) und überwiegend fibrotisch (-0,10 logMAR) wenig ab. Bis auf den Subtyp überwiegend hämorrhagisch, bei dem von einer Stabilität des Visus gesprochen werden konnte ($p=0,637$) und den überwiegend klassischen Subtyp ($p=0,067$) wurde für alle Subtypen ein signifikanter durchschnittlicher Visusverlust festgestellt.

III.3.2.3. Letzte Nachbeobachtung unter 10 Monaten, nach 10-14 Monaten und nach über 14 Monaten

Für die letzte Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten fielen die Ergebnisse im Vergleich zur Nachbeobachtung der gesamten Population nach 12 Monaten bei den FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile, überwiegend klassisch und hämorrhagisch sowie bei RPE-Einriss schlechter aus, bei den FLA-Subtypen minimal klassisch und überwiegend fibrotisch dagegen besser. Besonders der FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile mit einem großen Visusverlust von 0,14 logMAR und der minimal klassische FLA-Subtyp mit einem Visusgewinn von 0,09 logMAR fielen auf. Bemerkenswert war beim überwiegend hämorrhagischen Subtyp die Umkehr des Visusgewinns von 0,062 logMAR nach 12 Monaten in der Gesamtpopulation in einen Visusverlust von 0,06 logMAR. Keine Visusdifferenz war jedoch auf dem 5%- Fehlerniveau signifikant. Die geringe Anzahl der Augen muss hierbei beachtet werden.

Bei der letzten Nachbeobachtung unter 10 Monaten fielen die Ergebnisse ebenfalls sehr unterschiedlich aus. Einerseits konnten wie bei den FLA-Subtypen minimal klassisch (-0,19 logMAR) und okkult ohne klassische Anteile (-0,15 logMAR) noch größere durchschnittliche Visusverluste festgestellt werden als bei der letzten Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten. Andererseits zeigte die Therapie mit Bevacizumab bei dem überwiegend klassischen (+0,04 logMAR) Subtyp oder dem überwiegend fibrotischen (+0,02 logMAR) und RPE-Einriss (0,00 logMAR) bessere Ergebnisse als bei der letzten Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten. Allein beim überwiegend hämorrhagischen Subtyp blieben die Ergebnisse im Vergleich zur letzten Nachbeobachtung nach 12 Monaten und der letzten Nachbeobachtung der gesamten Population ähnlich. Der Visusverlust von 0,19 logMAR beim minimal

klassischen Subtyp war auf dem 5%-Fehlerniveau signifikant ($p=0,032$). Alle anderen Visusunterschiede in der kurzen Nachbeobachtungszeit waren dagegen nicht signifikant.

Bei den Augen, die über 14 Monate beobachtet wurden zeigte sich bei allen Subtypen außer beim überwiegend hämorrhagischen (um 0,09 logMAR besser) ein größerer Visusverlust als bei der letzten Nachbeobachtung der gesamten Population.

III.3.2.4. Visusverlust

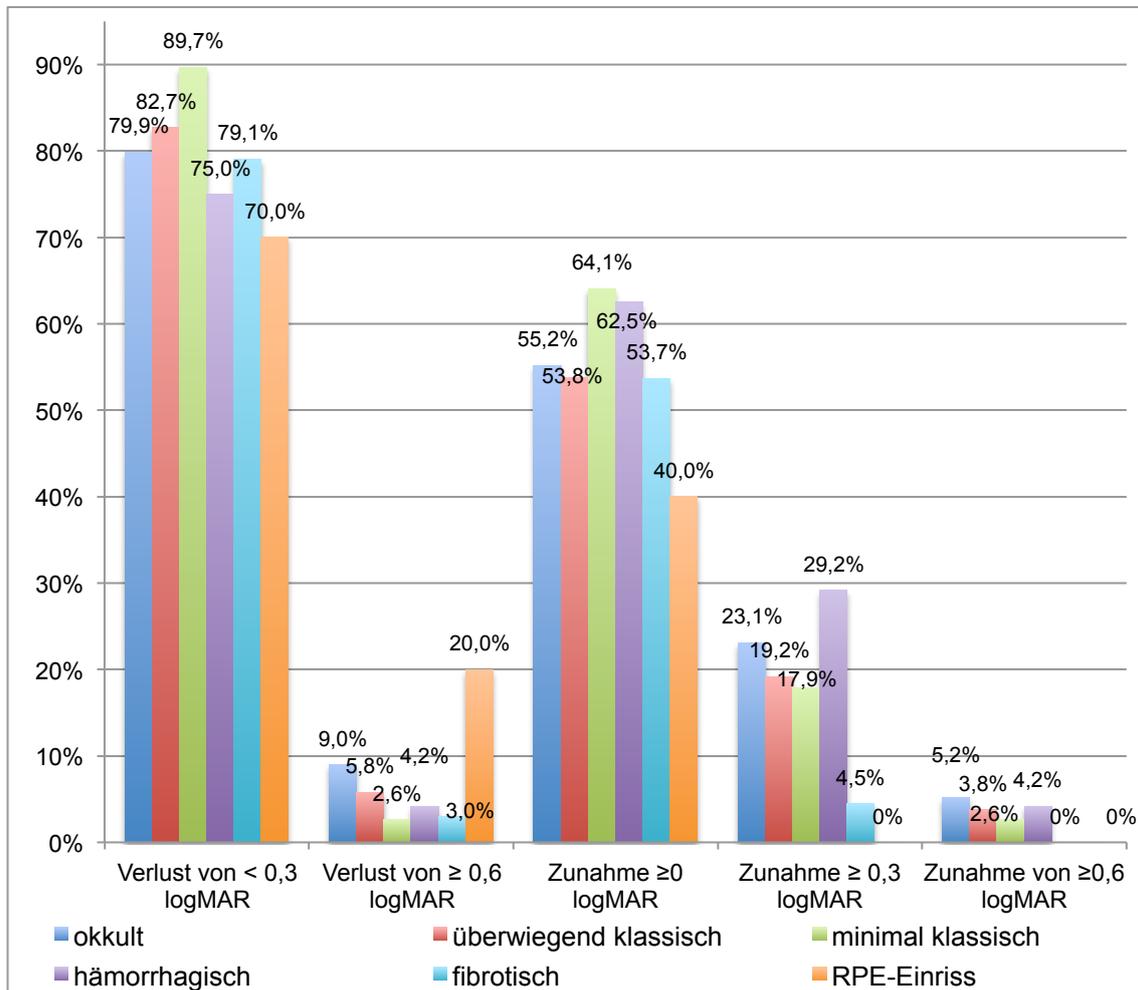


Abbildung 23: Population 3: Nachbeobachtung nach 12 Monaten; RPE: Retinales Pigmentepithel.

In Abbildung 23 und Abbildung 24 wurden die Verluste von unter 0,3 logMAR, von 0,6 logMAR und mehr sowie die Zunahme von 0 logMAR oder mehr, Zunahme von 0,3 logMAR oder mehr bzw. 0,6 logMAR oder mehr nach 12 Monaten und am Ende der Nachbeobachtung evaluiert. Der FLA-Subtyp

minimal klassisch schnitt mit einem Verlust von weniger als 0,3 logMAR in 89,7% nach 12 Monaten besonders gut ab. Dies war auch der Fall bei der Betrachtung des Anteils mit einer Zunahme von 0 logMAR oder mehr. Dagegen schnitten die FLA-Subtypen überwiegend klassisch und okkult ohne klassische Anteile bei der Zunahme von 0,3 logMAR oder mehr und 0,6 logMAR und mehr nach 12 Monaten besser ab, der okkulte mehr als der überwiegend klassische. Im Gegensatz dazu war bei dem FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile auch der Anteil mit einem Verlust von 0,6 logMAR oder mehr auch am größten von den drei genannten Subtypen. Der FLA-Subtyp RPE-Einriss schnitt in allen Kategorien am schlechtesten ab. Der überwiegend hämorrhagische FLA-Subtyp fiel durch den großen Anteil mit einem Gewinn von 0,3 logMAR oder mehr auf. Am Ende der Nachbeobachtung war der Vorteil

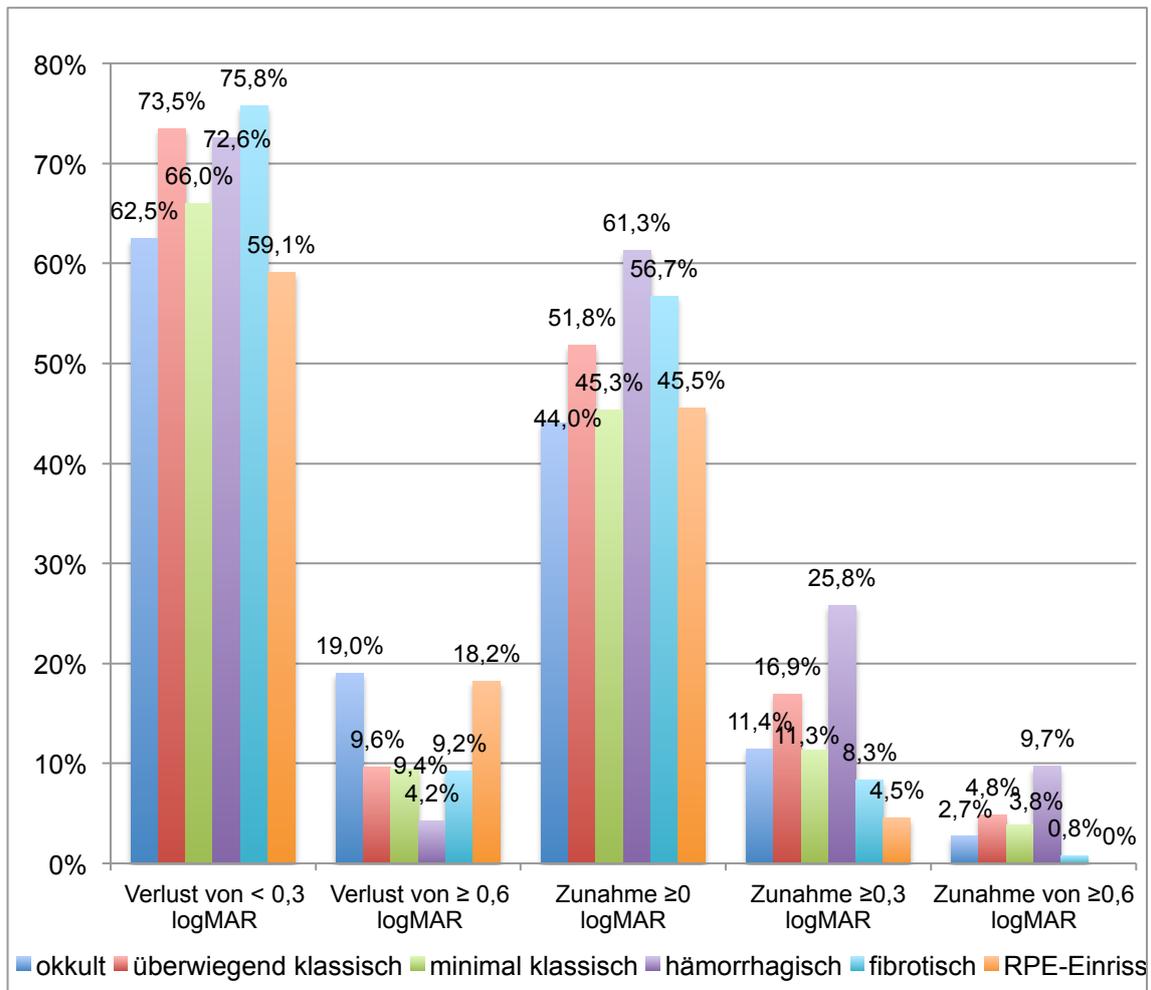


Abbildung 24: Population 3: Ende der Nachbeobachtung; RPE: Retinales Pigmentepithel.

für den minimal klassischen FLA-Subtyp nicht mehr zu beobachten. Der überwiegend klassische schnitt von den FLA-Subtypen überwiegend klassisch, okkult ohne klassische Anteile und minimal klassisch in allen Kategorien am besten ab. Auffällig war auch das gute Abschneiden des FLA-Subtyps überwiegend hämorrhagisch in allen Kategorien und des überwiegend fibrotischen FLA-Subtyps in der Kategorie Verlust von weniger als 0,3 logMAR. Der FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile dagegen wies einen größeren Anteil bei einem Verlust von 0,6 logMAR oder mehr und einen geringeren Anteil bei einer Zunahme von 0 logMAR oder mehr als der FLA-Subtyp RPE-Einriss auf. Das gute Ergebnis der Zunahme von 0,3 logMAR oder mehr der Beobachtung nach 12 Monaten konnte nicht erhalten werden.

III.3.3. Analyse der Vorbehandlung

Wie bei allen bisher untersuchten Studienpopulationen (siehe III.1.3., S. 38 und III.2.3., S.47) zeigte sich kein eindeutiger Effekt einer Vorbehandlung auf das Ergebnis der Bevacizumab-Therapie bei den einzelnen Subtypen. Einzig auffälliges Ergebnis war das deutlich schlechtere Abschneiden des FLA-Subtyps RPE-Einriss von 0,60 logMAR mit Vortherapie nach 12 Monaten ($p=0,066$). Zum Ende relativierte sich der Unterschied aber wieder. Daher muss die geringe Fallzahl nach 12 Monaten beachtet werden. Bei den FLA-Subtypen überwiegend klassisch, minimal klassisch und RPE-Einriss fielen die mittleren Visus zu beiden Beobachtungzeitpunkten mit Vortherapie schlechter aus. Beim FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile lag der Vorteil bei den Augen mit Vortherapie. Bei den FLA-Subtypen überwiegend hämorrhagisch und fibrotisch fielen mit ca. 0,5 logMAR jeweils ein Zeitpunkt mit Vortherapie und ein Zeitpunkt ohne Vortherapie besser aus. Insgesamt wurden die Ergebnisse ähnlicher mit steigender Fallzahl.

III.3.4. Analyse der Umstiegstherapie

Eine Umstiegstherapie von Bevacizumab zu einer anderen Therapie zeigte keinen signifikanten Unterschied für den mittleren Visus nach 12 Monaten und bei Beobachtungsende. Wie bei den durchschnittlichen Visusdifferenzen der Vortherapie bestand je nach FLA-Subtyp ein Vorteil oder Nachteil für eine

Umstiegstherapie. Die p-Werte variierten von 0,163 bis 0,977 und waren somit noch weiter von einer Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau entfernt als bei einer Vortherapie.

III.3.5. Analyse der Kombinationstherapie

Die Untersuchungsergebnisse der Kombinationstherapie waren bisher je nach Auswahl der Kriterien der Studienpopulation sehr heterogen (siehe III.1.5., S.38 und III.2.5., S.48). Dieses Bild zeigte sich auch bei der Analyse der angiographischen Subtypen. Insgesamt war die Zahl der Augen ohne Kombinationstherapie deutlich höher als die mit. Die Aussagen, die für die Fälle mit Kombinationstherapie getroffen wurden, waren damit von geringerer statistischer Teststärke als die für die Fälle ohne Kombinationstherapie. Bei den Augen mit dem angiographischen Subtyp RPE-Einriss gab es keine Fälle bei denen eine Kombinationstherapie durchgeführt wurde. Alle anderen Subtypen wiesen sowohl nach 12 Monaten als auch am Ende der Nachbeobachtung keine signifikanten Visusunterschiede auf. Die Fallzahl mit Kombinationstherapie war bei dem überwiegend klassischen FLA-Subtyp nicht ausreichend groß um den sich andeutenden Vorteil mit Kombinationstherapie von 0,14 logMAR Visusgewinn im Vergleich zum Visusverlust von 0,07 logMAR ohne Kombinationstherapie am Ende der Nachbeobachtung zu bestätigen ($p=0,136$).

Daraufhin wurden auch die Zeiträume der letzten Nachbeobachtung analysiert. Hier zeigte die genauere Untersuchung, dass der überwiegend hämorrhagische FLA-Subtyp nur bei der letzten Nachbeobachtung nach über 14 Monaten einen signifikanten Vorteil bei Kombinationstherapie hatte ($p=0,011$). Dabei wurde im Vergleich sogar ein Visusgewinn von 0,55 logMAR erreicht, dagegen bei alleiniger Bevacizumab-Therapie ein Visusverlust von über fast 0,04 logMAR.

Der überwiegend klassische FLA-Subtyp wies dagegen bei der letzten Nachbeobachtung unter 10 Monaten einen signifikant schlechteren durchschnittlichen Visus mit Kombinationstherapie auf (um 0,24 logMAR; $p=0,005$). Auffällig waren auch das schlechte Ergebnis des FLA-Subtyps okkult ohne klassische Anteile mit Kombinationstherapie bei der letzten Nachbeobachtung unter 10 Monaten ($p=0,092$) sowie das gute Ergebnis des

überwiegend fibrotischen Subtyps mit Kombinationstherapie bei der letzten Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten ($p=0,107$). Alle anderen Subtypen wiesen zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten durchschnittlichen Visusunterschied zwischen den Merkmalsausprägungen auf.

III.3.6. Sekundäre Zielkriterien

III.3.6.1. Anzahl der Bevacizumab-Therapien

Alle Subtypen wiesen zum Zeitintervall nach 12 Monaten und am Beobachtungsende keine Signifikanzen für die Visusdifferenzen zwischen 3 und mehr bzw. weniger als 3 Bevacizumab-Therapien auf. Allerdings war ein relativ großer Unterschied z.B. am Beobachtungsende beim FLA-Subtyp überwiegend klassisch vorhanden. Hier nahm der Visus bei unter 3 Therapien um durchschnittlich 0,08 logMAR weniger ab.

III.3.6.2. Das Alter

Die Patienten bis 70 Jahre schnitten bis auf die FLA-Subtypen überwiegend klassisch zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten und minimal klassisch nach 12 Monaten (-0,04 bis -0,10 schlechter) jeweils besser ab (0,05-0,21 logMAR besser)($p=0,162-0,952$). Beim überwiegend hämorrhagischen Subtyp war am Ende der Beobachtung ein nur sehr geringer Unterschied vorhanden (0,01 logMAR). Den größte Unterschied zwischen den Altersgruppen wies der FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile am Ende sowie der überwiegend hämorrhagische nach 12 Monaten auf. Hier schnitten die unter 70-jährigen um 0,13 bzw. 0,21 logMAR besser ab als die über 70-Jährigen. Der Unterschied war jedoch mangels Fallzahlen nicht signifikant ($p=0,202$ bzw. 0,624). Bei einer differenzierteren Betrachtung in Zeitintervallen der letzten Nachbeobachtung zeigten sich auch keine signifikant besseren durchschnittlichen Visusdifferenzen der 50-70-Jährigen gegenüber den über 70-Jährigen.

III.3.7 Einfluss weiterer Variablen

III.3.7.1. Analyse der Lokalisation der Choroidalen Neovaskularisation (CNV)

Die Visusdifferenzen ließen sich aufgrund der geringen bzw. fehlenden Fallzahl für die Lokalisation juxtapapillär nicht gut untersuchen, auch deshalb weil nur

der FLA-Subtyp überwiegend klassisch vorhanden war. Für die Subtypen überwiegend fibrotisch und RPE-Einriss waren nur für die Lokalisation subfoveal Augen vorhanden sowie für den überwiegend hämorrhagischen Subtyp zusätzlich ein juxtafovealer Fall.

Kein Unterschied der durchschnittlichen Visusdifferenzen war signifikant, wahrscheinlich auch aufgrund der geringen Fallzahlen. Einzig auffällige Werte waren die Beobachtungen am Ende und der Unterschied zwischen juxta- und subfoveal des FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile ($p=0,074$) sowie zwischen extra- und juxtafoveal bei minimal klassischem Subtyp ($p=0,122$).

Beim FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile konnte für die Lokalisation juxtafoveal ein Gewinn von 0,30 logMAR verzeichnet werden, wohingegen die subfoveale Lokalisation einen Visusverlust von 0,27 logMAR aufwies. Bei dem FLA-Subtyp minimal klassisch nahm der Visus am Ende bei extrafovealer Lokalisation 0,60 logMAR ab, bei juxtafovealer dagegen nur 0,06 logMAR.

III.3.7.2. Analyse der Zusatzerkrankungen

Für die Nachbeobachtung nach 12 Monaten und am Ende der Beobachtung zeigten sich außer für den überwiegend hämorrhagischen FLA-Subtypen am Ende und den überwiegend klassischen nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen Visusdifferenzen bei Augen mit Zusatzerkrankung im Vergleich zu Augen mit alleiniger AMD-Erkrankung. Interessanterweise fiel der Visus für alle Augen mit Zusatzerkrankung außer beim FLA-Subtyp überwiegend klassisch bis zum Ende der Nachbeobachtung ab, beim überwiegend hämorrhagischen Subtypen dagegen war selbst am Ende noch ein Visusgewinn von 0,33 logMAR vorhanden. Ohne Zusatzerkrankung verloren die Augen durchschnittlich um 0,09 logMAR an Sehschärfe ($p=0,023$). Auch für das erwähnte signifikante Ergebnis des FLA-Subtyps überwiegend klassisch nach 12 Monaten ($p=0,040$) lag der Vorteil bei den Augen mit Zusatzerkrankung und es konnte ein durchschnittlicher Visusgewinn von 0,19 logMAR beobachtet werden, dagegen ohne Zusatzerkrankung ein Visusverlust von 0,07 logMAR. Auffällig war ebenfalls die große Visusabnahme des minimal klassischen FLA-Subtyps um 0,29 logMAR

am Ende im Gegensatz zu der geringen Abnahme ohne Zusatzerkrankung von 0,08 logMAR ($p=0,097$).

III.3.7.3. Analyse der Zusatztherapie

In der Population 2 waren die Unterschiede zwischen einer Zusatztherapie und keiner für die Gruppen CNV, RAP und PCV zu keinem Nachbeobachtungszeitpunkt signifikant (siehe III.2.7.2., S.49). Bei den FLA-Subtypen sah dies anders aus. Bis auf den minimal klassischen FLA-Subtyp ($p=0,020$; 0,23 logMAR besser mit Zusatztherapie) alle anderen Subtypen zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede der Visusdifferenzen auf. Der minimal klassische Subtyp zeigte mit einem Unterschied von 0,23 logMAR einen signifikanten Vorteil für die Augen mit Zusatztherapie ($p=0,020$), der am Ende der Nachbeobachtung abnahm ($p=0,105$). Beim überwiegend fibrotischen Subtyp war der Unterschied mit 0,20 logMAR zwischen einer Therapie mit Zusatztherapie und einer ohne zugunsten der mit Zusatztherapie groß ($p=0,067$). Am Ende der Nachbeobachtung zeigte sich ein signifikanter Vorteil mit einer Zusatztherapie (0,2 logMAR besser; $p=0,045$).

Bei überwiegend hämorrhagischer CNV war am Ende der Beobachtung ein signifikanter Vorteil einer Zusatztherapie zu beobachten ($p=0,034$). Fiel der Visus durchschnittlich um 0,09 logMAR ohne Zusatztherapie ab, so gewannen diese Augen mit durchschnittlich 0,25 logMAR. Die FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile sowie der überwiegend klassische wiesen dagegen zwischen den Merkmalsausprägungen nur einen geringen Unterschied auf, für den FLA-Subtyp RPE-Einriss gab es keine ausreichenden Fallzahlen.

III.4. Population 4: Studienpopulation mit speziellen Merkmalen

Definition der Studienpopulation: Alle Augen mit CNV aller Lokalisationen, die den FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile, überwiegend klassisch oder minimal klassisch aufwiesen.

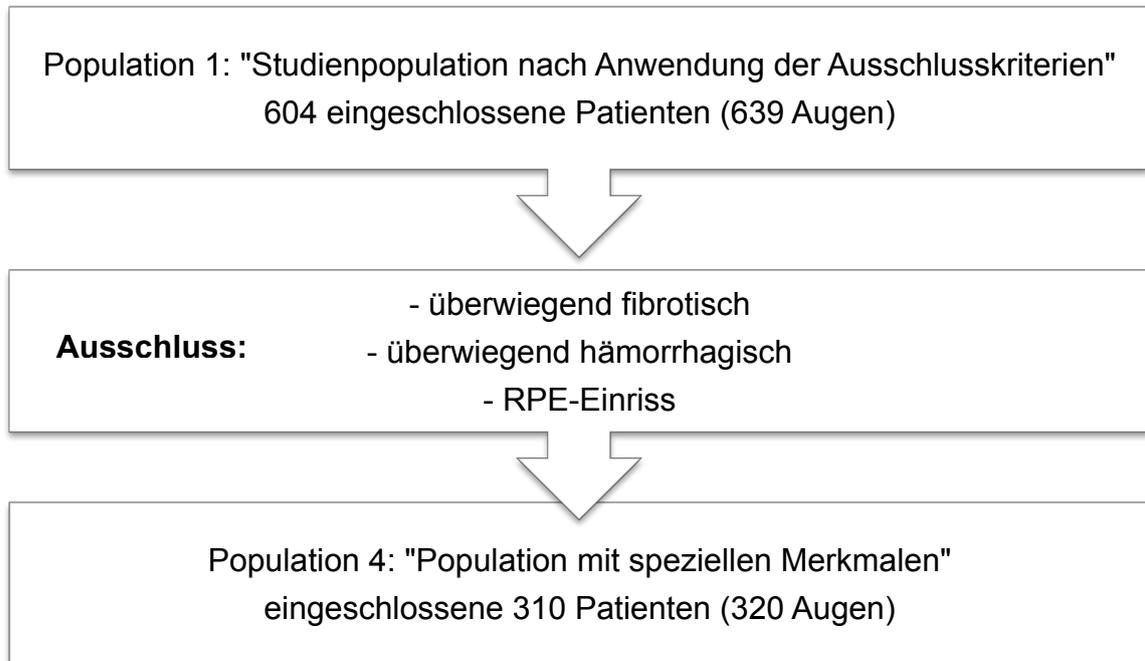


Abbildung 25: Flussdiagramm der Entstehung von Population 4.

III.4.1. Deskriptive Statistik dieser Studienpopulation

Es verblieben 320 Augen in der Population. Den größten Anteil mit über 57,5 % machte der FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile aus, gefolgt vom überwiegend klassischen (25,9%).

Lokalisation	Augenanzahl	Prozent (%)
nicht definierbar	4	1,3
subfoveal	260	81,3
juxtafoveal	25	7,8
extrafoveal	28	8,8
juxtapapillär	3	0,9
total	320	100,0

Tabelle 14: Population 4: Lage der Choroidalen Neovaskularisation (CNV).

Die Choroidalen Neovaskularisationen (CNV) von 260 Augen waren subfoveal lokalisiert. Damit machten die Lokalisationen außer subfoveal nur 18,7 % der Population 4 aus (siehe Tabelle 14). Manche CNV stellten sich in der FLA nicht eindeutig dar, dies zeigte sich in der Population 4 in 4 Fällen.

Die Altersspannweite betrug 54 bis 95 Jahre mit einem Mittelwert von 76,3 ($\pm 7,4$) Jahren. Die Verteilung des Geschlechts und der behandelten Augenseite entsprach den bisherigen Populationen. Im Durchschnitt wurden die Augen 20,3 ($\pm 13,2$) Monate bzw. 90,2 ($\pm 57,7$) Wochen nachbeobachtet. Die Mediane lagen dagegen bei 17 Monaten bzw. 74,5 Wochen und entsprachen damit der rechtsschiefen Verteilung der Population 1. Durchschnittlich wurden in einem Jahr 3,3 Therapien durchgeführt, im Gesamtverlauf 3,9. Zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten lag der Median für die Bevacizumab-Therapien bei 3.

88 Augen wurden vorher bereits mit einer anderen AMD-Therapie behandelt. Bei 99 Augen wurde die Therapie mit Bevacizumab geändert und die Nachbeobachtungszeit endete.

27 Augen wurden während der Nachbeobachtungszeit an einer Katarakt operiert, 84 waren bereits vor Beginn der Therapie aphak oder pseudophak.

53 Augen erhielten eine Kombinationstherapie zu mindestens einem Zeitpunkt einer Bevacizumab-Therapie, 48 wiesen eine zusätzliche Augenerkrankung auf.

III.4.2. Analyse der Veränderung der Variable „Visus“

Die Visuswerte waren durchschnittlich sowohl nach 12 Monaten als auch am Beobachtungsende geringer als am Anfang der Therapie. Die durchschnittlichen Visusdifferenzen unterschieden sich zwischen der Nachbeobachtung nach 12 Monaten und dem Ende der Beobachtung (siehe Tabelle 15). Der mittlere Visusverlust war am Beobachtungsende größer als in der Population 1 (siehe III.1.2., S.35). Es handelte sich dabei aber nur um 0,04 logMAR. Nach 12 Monaten nahm der Visus hingegen bei Population 4 um ca. 0,01 logMAR weniger ab. Damit bestand hier im Prinzip kein Unterschied zwischen der Population 1 und 4. Das gleiche Bild zeigte sich im Vergleich zur AMD-Untergruppe CNV der Population 2. Hier nahm der Visus um 0,04 logMAR

am Ende mehr ab. Nach 12 Monaten war der Visusverlust gleich groß wie der der Untergruppe CNV der Population 2.

III.4.2.1. Beobachtungszeitpunkt 12 Monate

Die Mittelwerte des Basisvisus ($0,68 \pm 0,34$ logMAR) und des Visus nach 12 Monaten ($0,70 \pm 0,44$ logMAR) unterschieden sich mit $0,02$ logMAR sehr geringfügig (p -Wert= $0,467$).

III.4.2.2. Ende der Beobachtung

Im Gegensatz dazu bestand am Ende der Nachbeobachtung im Vergleich zum Basisvisus ein signifikanter Unterschied auf dem 5%-Fehlerniveau mit $p < 0,001$. Mit einer durchschnittlichen Abnahme von $0,18$ logMAR nahm der Visus im Vergleich zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten deutlich mehr ab.

III.4.2.3. Letzte Nachbeobachtung unter 10 Monaten, nach 10-14 Monaten und nach über 14 Monaten

Mit einem mittleren Visusverlust von $0,07$ logMAR bei 47 Patientenaugen, die zuletzt nach 10-14 Monaten beobachtet wurden, fiel der Visus bei diesem Nachbeobachtungszeitraum am geringsten ab ($p=0,220$). 202 Augen, die länger als 14 Monate beobachtet wurden, erlitten einen Visusverlust um $0,24$ logMAR ($p < 0,001$). Augen, die die letzte Nachbeobachtung unter 10 Monaten hatten, wiesen mit $0,08$ logMAR einen fast ebenso großen Visusverlust wie die Augen nach 10-14 Monaten auf. Aufgrund einer größeren Fallzahl wies der fast signifikante p -Wert einen geringeren Wert auf als bei der mittleren Nachbeobachtung ($p=0,069$). Im Vergleich zur Population 1 ($-0,09$ logMAR) schnitten die Augen mit mittlerer Nachbeobachtung also besser ab, im Vergleich zur CNV-Population ($-0,05$ logMAR) schlechter (siehe S.36).

III.4.2.4. Visusverlust

Nach 12 Monaten bestand in $82,1\%$ ein Visusverlust von weniger als $0,3$ logMAR, dagegen blieben $56,2\%$ der Augen stabil oder verbesserten sich hinsichtlich des Visus (siehe Abbildung 26).

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	20,4 Monate (2 Wochen-50 Monate)	320	0,70 \pm 0,35	0,88 \pm 0,56	<0,001
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population</i>	24,5 Monate (10-50 Monate)	224	0,68 \pm 0,34	0,70 \pm 0,44	0,467
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	4,7 Monate (2 Wochen-9 Monate)	72	0,73 \pm 0,39	0,81 \pm 0,53	0,069
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	12,0 Monate (10-14 Monate)	47	0,77 \pm 0,36	0,84 \pm 0,44	0,220
<i>Langzeit-Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	28,0 Monate (14- 50 Monate)	201	0,67 \pm 0,33	0,91 \pm 0,59	<0,001

Tabelle 15: Population 4: Analyse des Visus; Der Visus ist in logMAR angegeben. s: Standardabweichung.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben, außer bei der „Mittleren Nachbeobachtung: 10-14 Monaten“. Hier mit Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

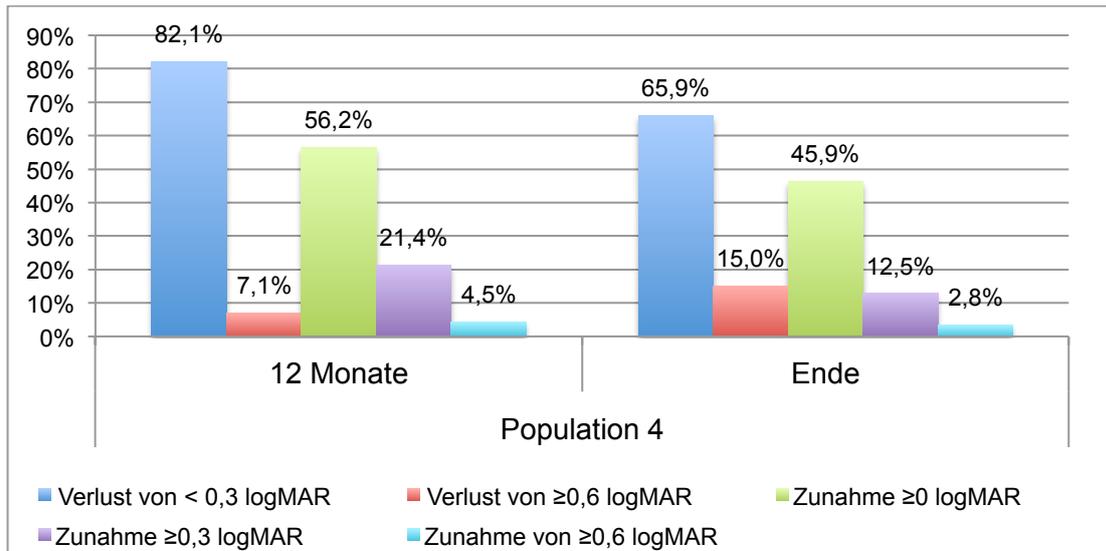


Abbildung 26: Population 4: Visusentwicklung nach 12 Monaten und am Ende.

III.4.3. Analyse der Vorbehandlung

Wie bereits bei allen vorherigen Studienpopulationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Visusdifferenzen zwischen einer Vortherapie der AMD und keiner. Bei beiden Gruppen nahm der Visus bis zum Ende durchschnittlich ab und am Ende unterschieden sich die Werte nur um 0,03 logMAR zugunsten der Augen mit Vorbehandlung ($p=0,682$). Nach 12 Monaten dagegen unterschieden sich die Visusdifferenzen um nur 0,01 logMAR ($p=0,915$).

III.4.4. Analyse der Umstiegstherapie

Wie bei allen Populationen zeigte sich weder nach 12 Monaten noch am Beobachtungsende ein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Visusdifferenz zwischen einer Umstiegstherapie und keiner. Für beide Gruppen fiel der Visus sowohl nach 12 Monaten ($p=0,698$) als auch am Ende ab, mit 0,08 logMAR mehr mit Wechsel als ohne, weitreichender am Beobachtungsende ($p=0,192$).

III.4.5. Analyse der Kombinationstherapie

Sowohl nach 12 Monaten als auch am Ende der Nachbeobachtung wurde ein Visusverlust bei alleiniger Bevacizumab-Therapie festgestellt, bei Kombinationstherapie nach 12 Monaten jedoch ein Visusgewinn von 0,07 logMAR. Zum Ende der Nachbeobachtung blieb dieser Vorteil nicht erhalten.

Während der Unterschied nach 12 Monaten zwischen den Merkmalsausprägungen ja und nein 0,10 logMAR betrug ($p=0,269$), ließ sich für die Betrachtung der letzten Nachbeobachtung der gesamten Population mit 0,05 logMAR ein etwa halb so großer Unterschied für eine Kombinationstherapie feststellen ($p=0,689$).

III.4.6. Sekundäre Zielkriterien

III.4.6.1. Anzahl der Bevacizumab-Therapien

Wie bei den FLA-Subtypen (siehe III.3.6.1., S.63) oder den AMD-Untergruppen (siehe III.2.6.1. S.48) und im Gegensatz zur Population 1 (siehe III.1.6.1., S.38) am Ende der Nachbeobachtung war der Unterschied der Visusdifferenz zwischen einer Bevacizumab-Therapieanzahl über und unter 3 nach 12 Monaten und am Beobachtungsende nicht signifikant. Nach 12 Monaten war für die Patientenaugen mit mehr als 3 Therapien eine Visusstabilität zu verzeichnen ($-0,02$ logMAR)($p=0,906$). Am Ende nahm der Visus bei 3 oder mehr Therapien durchschnittlich 0,11 logMAR mehr ab ($p=0,071$). Hier konnte also im Gegensatz zum Ergebnis nach 12 Monaten eine gewisse Tendenz erahnt werden.

III.4.6.2. Das Alter

Am Ende der Beobachtung war kein signifikanter Vorteil bezüglich des Visus bei den unter 70-jährigen gegenüber den über 70-jährigen des Visus ($p=0,279$) vorhanden, nach 12 Monaten ebenfalls nicht ($p=0,758$), jedoch zeigte sich auch hier, dass das Ergebnis für die über 70-jährigen schlechter war. Dies galt in erster Linie für die Beobachtung am Ende (0,07 logMAR mehr Visuverlust, nach 12 Monaten 0,01 logMAR mehr).

III.4.7 Einfluss weiterer Variablen

III.4.7.1. Analyse der Lokalisation der Choroidalen Neovaskularisation (CNV)

Da sich die Werte der Lokalisationen extrafoveal und juxtapapillär nicht von Population 1 unterschieden, wurden diese nicht erneut betrachtet.

Nach 12 Monaten und am Ende der Beobachtung war zwischen den Lokalisationen der CNV wie bei der Population 1 (siehe III.1.7.1., S.39) kein

signifikanter Unterschied der Visusdifferenz zu errechnen. Eine Tendenz war für die Lokalisation juxtafoveal zu erkennen, die nach 12 Monaten einen Visusgewinn von 0,06 logMAR und am Beobachtungsende einen Visusverlust von nur 0,06 logMAR aufwies. Dieser Vorteil war im Vergleich zu der Lokalisation subfoveal, die am Ende am schlechtesten abschnitt (-0,21 logMAR), am p-Wert zu erkennen ($p=0,129$).

III.4.7.2. Analyse der Zusatzerkrankungen

Im Gegensatz zur Population 1 (siehe III.1.7.2., S.40) sowie zum FLA-Subtyps überwiegend klassisch (siehe III.3.7.2., S.62) war das Ergebnis des Unterschieds der Visusdifferenzen zwischen einer Zusatzerkrankung und keiner nach 12 Monaten nicht signifikant ($p= 0,152$), obwohl auch hier die Augen mit Zusatzerkrankung um 0,11 logMAR besser abschnitten. Am Ende bestand mit 0,03 logMAR ein geringer Unterschied ($p=0,898$) zwischen den Merkmalsausprägungen.

III.4.7.3. Analyse der Zusatztherapie

Der durchschnittliche Visusverlust der Augen mit Zusatztherapie war am Ende der Nachbeobachtung um 0,01 logMAR größer als ohne ($p=0,933$), nach 12 Monaten um 0,03 logMAR kleiner ($p=0,981$). Das Ergebnis entsprach dem Ergebnis der einzelnen AMD-Untergruppen (siehe III.2.7.3., S.49) und der Population 1 (III.1.7.3., S.40).

III.5. Studienpopulation 5: Population mit subfovealer Lokalisation

Definition der Studienpopulation: Alle Augen mit subfovealer CNV (nach Ausschluss von nicht definierbaren, extra-, juxtafovealen CNV und juxtapapillären CNV) der FLA-Subtypen überwiegend klassisch, minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile. Hier waren die Vor-, Zusatz- und Kombinationstherapien sowie Zusatzerkrankungen noch nicht ausgeschlossen.

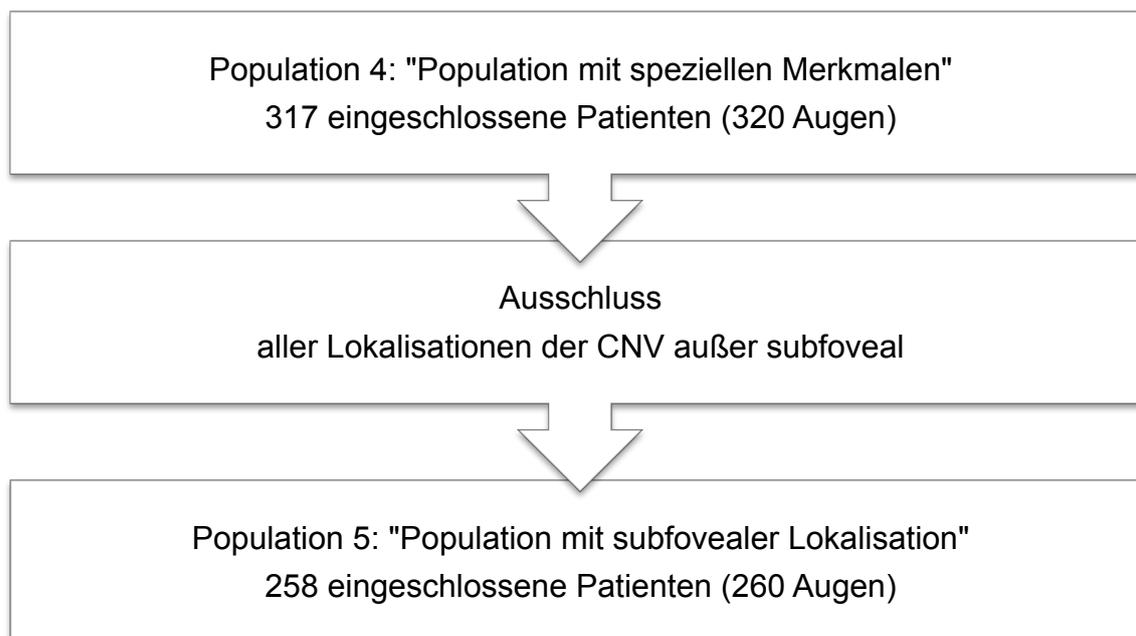


Abbildung 27: Flussdiagramm der Entstehung von Population 5.

III.5.1. Deskriptive Statistik dieser Studienpopulation

In dieser Population verblieben 260 Augen der FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile, überwiegend klassisch und minimal klassisch. Siehe Tabelle 16 für die Anteile der unterschiedlichen Subtypen an der gesamten Population.

FLA-Subtyp	Augenanzahl	Prozent (%)
okkult ohne klassische Anteile	169	65,0
überwiegend klassisch	47	18,1
minimal klassisch	44	16,9
Total	260	100,0

Tabelle 16: Population 5: Angiographische Subtypen.

Somit war die Population überwiegend klassisch etwas weniger vertreten als in Population 4, der FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile dagegen mehr, der minimal klassische ungefähr gleich.

Die Spannweite des Alters reichte von 54 bis 95 Jahren mit einem Mittelwert von 76,4 ($\pm 7,5$) Jahren. Die Verteilung des Geschlechts und der behandelten Augenseite entsprachen der Population 4. Im Durchschnitt wurden die Augen 20,9 ($\pm 13,3$) Monate bzw. 92,7 ($\pm 58,0$) Wochen nachbeobachtet. Die Mediane lagen bei 17,5 Monaten bzw. 78,5 Wochen. Durchschnittlich wurden in einem Jahr 3,3 Therapien durchgeführt, im Gesamtverlauf 3,9. Zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten lag der Median für die Bevacizumab-Therapien bei 3. Damit waren die Mittelwerte, Mediane und die Spannweite sehr ähnlich wie in Population 4.

79 Augen wurde vorher bereits mit einer anderen Therapie an der AMD behandelt. Bei 78 Augen wurde die Therapie mit Bevacizumab geändert und die Nachbeobachtungszeit endete.

26 Augen wurden während der Nachbeobachtungszeit an einer Katarakt operiert, 65 waren bereits vor Beginn der Therapie aphak oder pseudophak.

41 Augen erhielten eine Kombinationstherapie zu mindestens einem Zeitpunkt einer Bevacizumab-Therapie, 34 wiesen eine zusätzliche Augenerkrankung auf.

III.5.2. Analyse der Veränderung der Variable „Visus“

Die mittleren Visusdifferenzen unterschieden sich wenig von der Population 4 (siehe Tabelle 15, S.69 und Tabelle 17, S.75). Aber der durchschnittliche Basisvisus und die durchschnittlichen Endvisus der letzten Nachbeobachtung und der nach 12 Monaten der gesamten Population waren in der Population 5 etwas schlechter. Bis auf die mittlere Nachbeobachtung (hier 0,01 logMAR besser) waren auch die Visusdifferenzen etwas schlechter. Dieser Unterschied machte 0,01 logMAR (bei der Nachbeobachtung nach 12 Monaten)-0,06 logMAR (kurze Nachbeobachtung) aus. Entsprechend ähnlich zur Population 4 waren die p-Werte: Die mittleren Visusdifferenzen der letzten Nachbeobachtung der gesamten Population sowie der kurzen Nachbeobachtung und der Langzeit-Nachbeobachtung waren signifikant, dagegen nach 12 Monaten und bei der mittleren Nachbeobachtung nicht.

Im Vergleich zur Population 4 wiesen in Population 5 1,0% mehr einen Visusverlust bei einer Definition von einem Visusverlust von nicht mehr als 3 ETDRS-Zeilen nach 12 Monaten auf, am Beobachtungsende 2,8% mehr.

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	20,9 Monate (1-50 Monate)	260	0,73 \pm 0,34	0,94 \pm 0,56	<0,001
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population</i>	24,7 Monate (10-50 Monate)	190	0,70 \pm 0,33	0,73 \pm 0,44	0,327
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	4,5 Monate (2 Wochen -9 Monate)	52	0,79 \pm 0,40	0,94 \pm 0,52	0,014
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	12,1 Monate (10-14 Monate)	41	0,78 \pm 0,35	0,84 \pm 0,45	0,274
<i>Langzeit-Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	28,2 Monate (14-50 Monate)	167	0,70 \pm 0,32	0,96 \pm 0,60	<0,001

Tabelle 17: Population 5: Analyse des Visus. Die Visuswerte sind in logMAR angegeben. s: Standardabweichung.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben, außer bei der „Mittleren Nachbeobachtung: 10-14 Monaten“. Hier mit Wilcoxon Rangsummen-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

III.5.3. Analyse der Vorbehandlung

Es ergaben sich zwischen den Merkmalsausprägungen ja oder nein keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren Visusdifferenzen nach 12 Monaten und am Beobachtungsende. Die Unterschiede der Visusdifferenzen zwischen den Merkmalsausprägungen waren nach 12 Monaten kleiner (0,01 logMAR)(p=0,847) als am Ende (0,06 logMAR)(p=0,386), jedoch jeweils zu Ungunsten der Augen mit Vorbehandlung.

III.5.4. Analyse der Umstiegstherapie

Nach 12 Monaten unterschieden sich die Visusverluste sehr gering (0,004 logMAR)(p=0,938). Am Ende unterschieden sich die Werte mit 0,08 logMAR mehr, der Visus fiel dabei weitreichender mit Wechsel (-0,26 logMAR) als ohne (-0,18 logMAR) ab (p=0,250).

III.5.5. Analyse der Kombinationstherapie

Nach 12 Monaten bzw. am Ende der Nachbeobachtung wurde ein Visusverlust bei alleiniger Bevacizumab-Therapie festgestellt (-0,04 bzw. -0,21 logMAR). Bei Kombinationstherapie bestand dagegen ein Visusgewinn nach 12 Monaten (+0,05 logMAR). Der Unterschied war jedoch zwischen den Merkmalsausprägungen nicht groß genug um einen signifikanten Unterschied zu berechnen (p=0,383). Am Ende der Nachbeobachtung war ein um 0,04 logMAR größerer Verlust für alleinige Bevacizumab-Therapie festzustellen (p=0,682).

III.5.6. Sekundäre Zielkriterien

III.5.6.1. Anzahl der Bevacizumab-Therapien

Nach 12 Monaten war bei Augen mit mehr als 3 Therapien ein Visusverlust von -0,03 logMAR zu verzeichnen, mit weniger als 3 ein Visusverlust von 0,02 logMAR (p=0,867). Am Ende nahm der Visus bei 3 oder mehr Therapien durchschnittlich um 0,09 logMAR mehr ab als bei weniger als 3 Therapien (p=0,173).

III.5.6.2. Das Alter

Im Vergleich zur Population 4 (siehe III.4.6.2., S.71) waren die Ergebnisse bei der Auswertung des Zusammenhangs zwischen Visus und Alter (Alterszeitspanne 70 und weniger Jahre oder über 70 Jahre) ähnlich und damit nicht signifikant (12 Monate: $p=0,948$; Ende: $p=0,318$). Die Visusverluste blieben für beide Nachbeobachtungszeitpunkte durchschnittlich größer für die über 70-Jährigen (12 Monate: 0,004 logMAR mehr; Ende: 0,078. logMAR mehr).

III.5.7 Einfluss weiterer Variablen

III.5.7.1. Analyse der Zusatzkrankungen

Im Vergleich zur Population 4 (siehe III.4.7.2., S.72) war der Unterschied der Visusdifferenzen zwischen Augen mit einer Zusatzkrankung und Augen ohne Zusatzkrankung nach 12 Monaten mit durchschnittlich 0,11 logMAR etwa genau gleich groß. Die Augen gewannen wie bei Population 4 bei einer Zusatzkrankung und verloren ohne Zusatzkrankung an Sehschärfe ($p=0,193$). Am Ende der Nachbeobachtung der gesamten Population kehrte sich diese Verteilung um und entsprach damit ebenfalls Population 4. Der Unterschied war mit durchschnittlich 0,05 logMAR etwas größer ($p=0,968$).

III.5.7.3. Analyse der Zusatztherapie

Das Ergebnis war wie in Population 4 (siehe III.4.7.3, S.72) nach 12 Monaten mit Zusatztherapie besser, am Ende der Nachbeobachtung dagegen schlechter. Mit einem Unterschied von 0,004 logMAR nach 12 Monaten war der p-Wert hoch ($p=0,843$). Die Nachbeobachtung am Ende zeigte dagegen einen Unterschied von 0,047 logMAR zwischen den Merkmalsausprägungen ($p=0,831$) und war damit größer als in Population 4.

III.6. Studienpopulation 6: „Eine reine Studienpopulation“

Definition der Studienpopulation: Entspricht der Population 5 mit Subtraktion aller Patientenaugen, die eine Vor-, Kombinations- oder Zusatztherapie bekamen oder eine Zusatzerkrankung hatten.

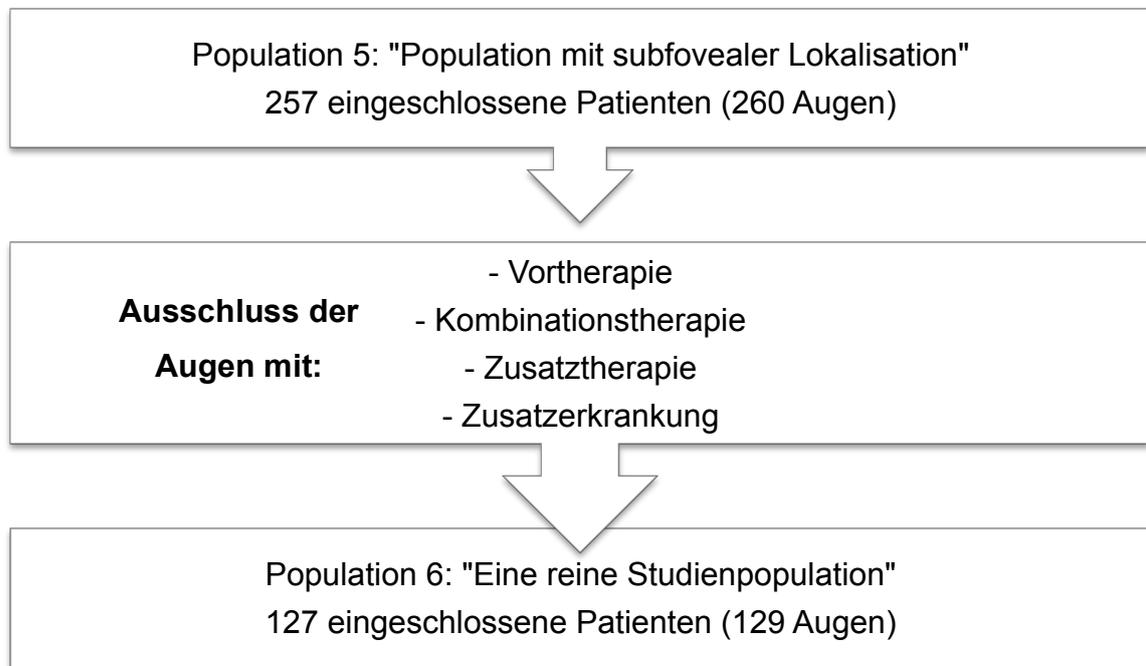


Abbildung 28: Flussdiagramm der Entstehung von Population 6.

III.6.1. Deskriptive Statistik

Es verblieben 129 Augen in der reinen Studienpopulation. Davon waren fast 2/3 Frauen (63,6 %). Das Verhältnis zwischen dem rechten und linken Auge war annähernd ausgeglichen (48,8 % rechts vs. 51,2% links). Das durchschnittliche Alter betrug in dieser Population 76,7 ($\pm 7,6$) Jahre. Der Anteil des FLA-Subtyps okkult ohne klassische Anteile nahm gegenüber den Populationen 4 und 5 auf

FLA-Subtyp	Augenzahl	Prozent (%)
okkult ohne klassische Anteile	92	71,3
überwiegend klassisch	17	13,2
minimal klassisch	20	15,5
total	129	100,0

Tabelle 18: Population 6: Augenzahlen und prozentualer Anteil der angiographischen Subtypen in der reinen Studienpopulation; FLA-Fluoreszeinangiographie.

Kosten des überwiegend klassischen FLA-Subtyps weiter zu (siehe Tabelle 18). 33 Augen gingen mit Pseudophakie in die Bevacizumab-Therapie. Durchschnittlich erfolgten innerhalb eines Jahres 3,6 Bevacizumab-Therapien mit einem Median bei 3. Die Gesamtanzahl der Therapien betrug durchschnittlich 4,0, ebenfalls mit einem Median von 3. Daher musste beachtet werden wie viele Patienten überhaupt über 14 Monate beobachtet wurden (siehe Tabelle 20). Die Mediane der Nachbeobachtung lagen bei 17 Monaten bzw. 74 Wochen. Damit war die Verteilung wie bei den anderen Populationen ebenfalls rechtsschief.

Bei manchen Augen wurde in dieser Gruppe die Bevacizumab-Therapie in eine andere AMD-Therapie geändert (siehe Tabelle 19).

Umstiegstherapie	Augenanzahl	Prozent (%)
keine	88	68,2
Ranibizumab	37	28,6
Makula-Chirurgie	2	1,6
rTPA (+ppV)	2	1,6
total	129	100,0

Tabelle 19: Population 6: Umstiegstherapie. rTPA: recombinant Tissue-type Plasminogen-Activator; ppV: pars plana Vitrektomie.

III.6.2. Analyse der Veränderung der Variable „Visus“

Im Vergleich zur Population 5 (siehe III.5.2., S.74) nahm der Visus nach 12 Monaten um 0,02 logMAR mehr ab, im Vergleich zur Population 4 (siehe III.4.2., S.67) um 0,03 logMAR mehr. Die durchschnittlichen Basisvisus mit 0,70 logMAR waren ähnlich. Es wurde ein durchschnittlicher Visusverlust von 0,05 logMAR berechnet ($p=0,199$)(siehe Tabelle 20).

Bei Betrachtung der Ergebnisse des Visus am Ende zeigte sich ein deutlich größerer Abfall des Visus von 0,20 logMAR ($p<0,001$). Damit lag die Höhe des Visusverlustes zwischen dem der Population 4 und 5.

Bei der Aufteilung in die Zeiträume unter 10 Monate, 10-14 Monate und über 14 Monate bestand mit 0,08 logMAR der geringste Verlust bei der letzten Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten ($p=0,264$). Im Vergleich zu den Populationen 4 und 5 war der Verlust mit 0,03 logMAR bzw. 0,02 logMAR etwas

Nachbeobachtung	mittlere Nachbeobachtung (Spannweite)	Augenzahl	durchschnittlicher Basisvisus (in logMAR \pm s)	durchschnittlicher Endvisus (in logMAR \pm s)	p-Wert*
<i>letzte Nachbeobachtung</i>	19,4 Monate (1-48 Monate)	129	0,68 \pm 0,35	0,88 \pm 0,53	<0,001
<i>12 (\pm2) Monate der gesamten Population</i>	23,1 Monate (10-48 Monate)	97	0,65 \pm 0,32	0,70 \pm 0,48	0,199
<i>Kurze Nachbeobachtung: < 10 Monate</i>	4,1 Monate (1-9 Monate)	27	0,83 \pm 0,43	0,96 \pm 0,52	0,310
<i>Mittlere Nachbeobachtung: 10-14 Monate</i>	12,1 Monate (10-14 Monate)	22	0,71 \pm 0,34	0,80 \pm 0,49	0,264
<i>Langzeit-Nachbeobachtung: > 14 Monate</i>	26,6 Monate (14-48 Monate)	80	0,63 \pm 0,31	0,87 \pm 0,54	<0,001

Tabelle 20: Population 6: Analyse des Visus. Die Visuswerte sind in logMAR angegeben. s: Standardabweichung.

* Berechnung mit dem t-Test für verbundene Stichproben, bei einer Augenzahl < 50 mit dem Wilcoxon-Test. Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau.

größer.

Die Visusminderung nach einem Zeitraum bis zu 10 Monaten von durchschnittlich 0,13 logMAR zeigte bei der geringen Fallzahl von 27 Augen kein signifikantes Ergebnis ($p=0,310$) und lag bezüglich des Wertes zwischen den Populationen 4 und 5. In der letzten Gruppe, in der sich über 60% der Augen befanden, ließ sich ein mittlerer Visusverlust von 0,24 logMAR errechnen ($p < 0,001$). Auch hier lag das Ergebnis zwischen den Populationen 4 und 5 (-0,24 bzw. -0,26 logMAR).

Bei Betrachtung des Parameters von „Visusgewinn“ fiel der Visusgewinn bei der Definition mit ≥ 3 ETDRS-Zeilen nach 12 Monaten im Vergleich zur Population 4 und 5 (siehe S.68 und 74) um 2,8 % bzw. 1,8% geringer aus. Am Ende der Nachbeobachtung war dagegen der Visusgewinn um 1,8 % kleiner als in Population 4 bzw. um 1,0 % größer als in Population 5. Der Vergleich zu Population 1 zeigte einen um 2,7% größeren Anteil des Visusgewinn nach 12 Monaten. Am Ende zeigte sich dagegen eine deutliche Überlegenheit der Population 1 (siehe S.37) mit 4,9 % mehr Visusgewinn. In Abbildung 29 und Abbildung 30 wurde aufgeschlüsselt, wie sich der Visusverlust bei den Nachbeobachtungen nach 12 Monaten und am Ende in der Population 1 im Vergleich zur Population 6 verhielt. Deutlich wird daran, dass der Unterschied zwischen den Populationen nicht groß war. Der Visusverlust über 2 ETDRS-Zeilen war bei der Population 6 größer und die Population 1 hat sowohl nach 12 Monaten als auch am Ende der Nachbeobachtung hinsichtlich des Visusverlustes besser abgeschnitten.

Darüber hinaus wurde die Entwicklung des Visus in Abhängigkeit vom Basisvisus untersucht (siehe Abbildung 31 und Abbildung 32). Zu sehen war nach 12 Monaten, dass der Anteil mit einem Visusgewinn von 15 Buchstaben oder mehr mit Verschlechterung des Basisvisus zunahm. Dies galt im Bereich eines Basisvisus von 0,0-0,9 logMAR. Auch der prozentuale Anteil mit Visusminderung nahm mit der Verschlechterung des Basisvisus im Bereich von 0,0-1,0 logMAR und schlechter ab. Beide Ergebnisse konnten für die Visusentwicklung bis zum Ende bestätigt werden. Eine Abnahme um

mindestens 15 Buchstaben zeigte sich zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten vor allem bei den mittleren Basisvisus.

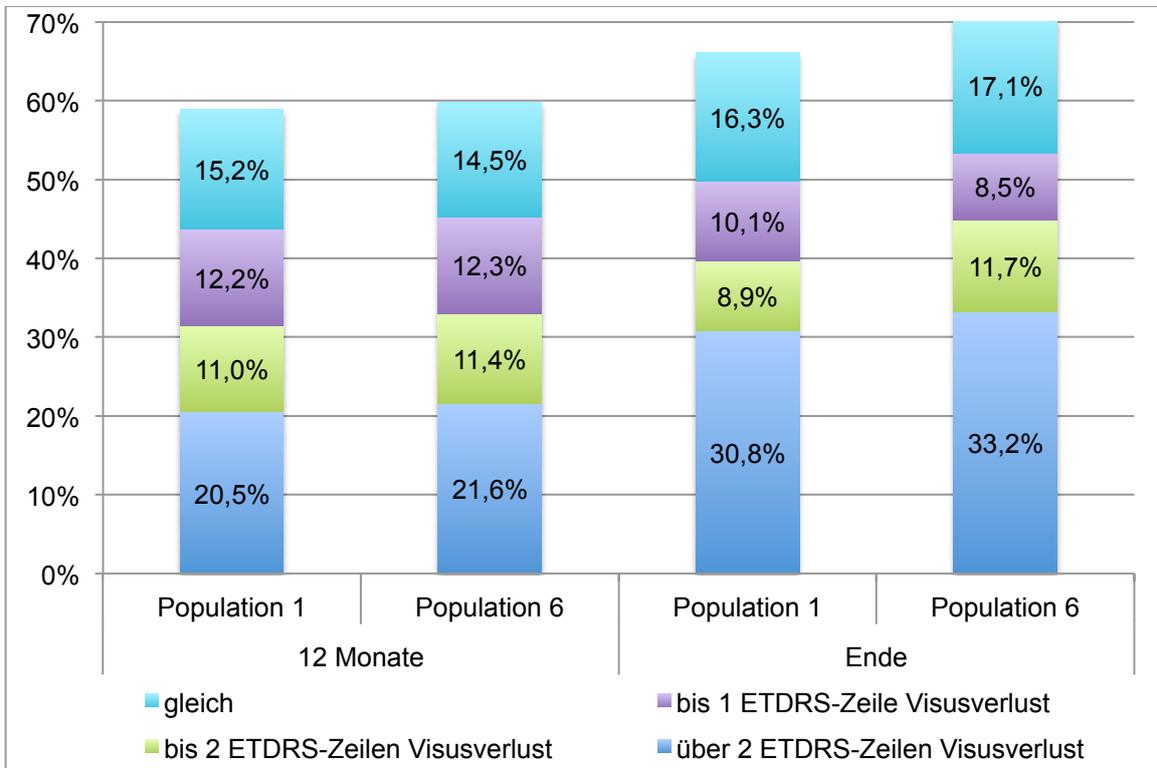


Abbildung 29: Vergleich des Visusverlust in ETDRS-Zeilen zwischen Population 1 und Population 6.

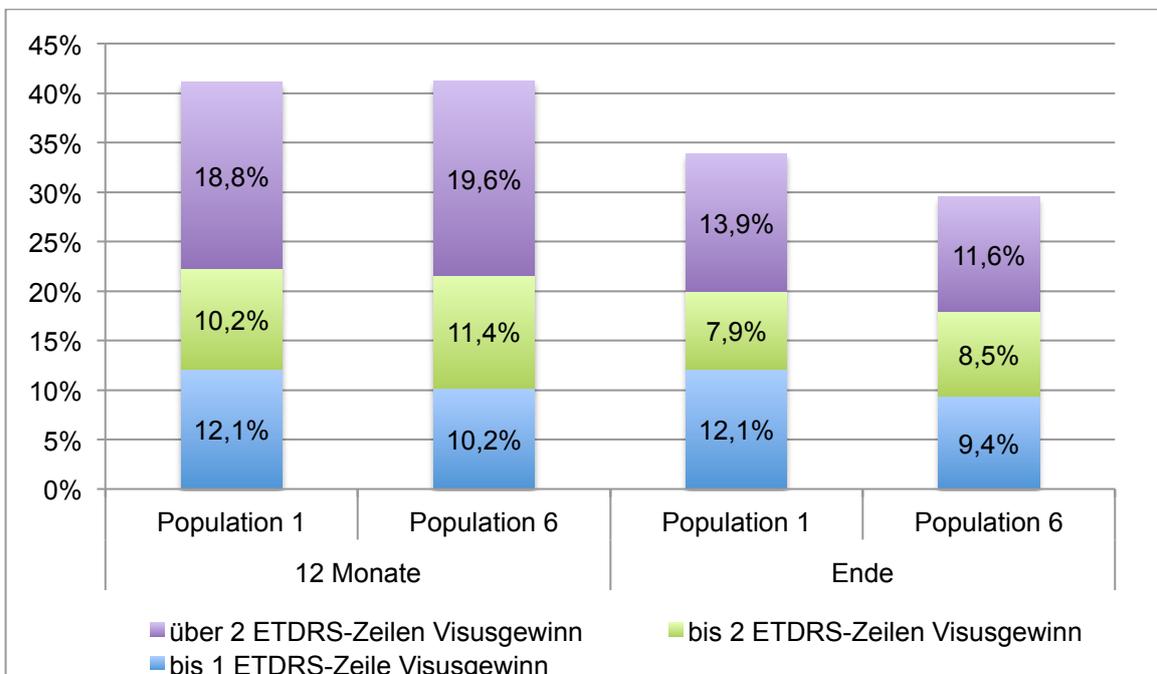


Abbildung 30: Vergleich des Visusgewinn in ETDRS-Zeilen zwischen Population 1 und Population 6.

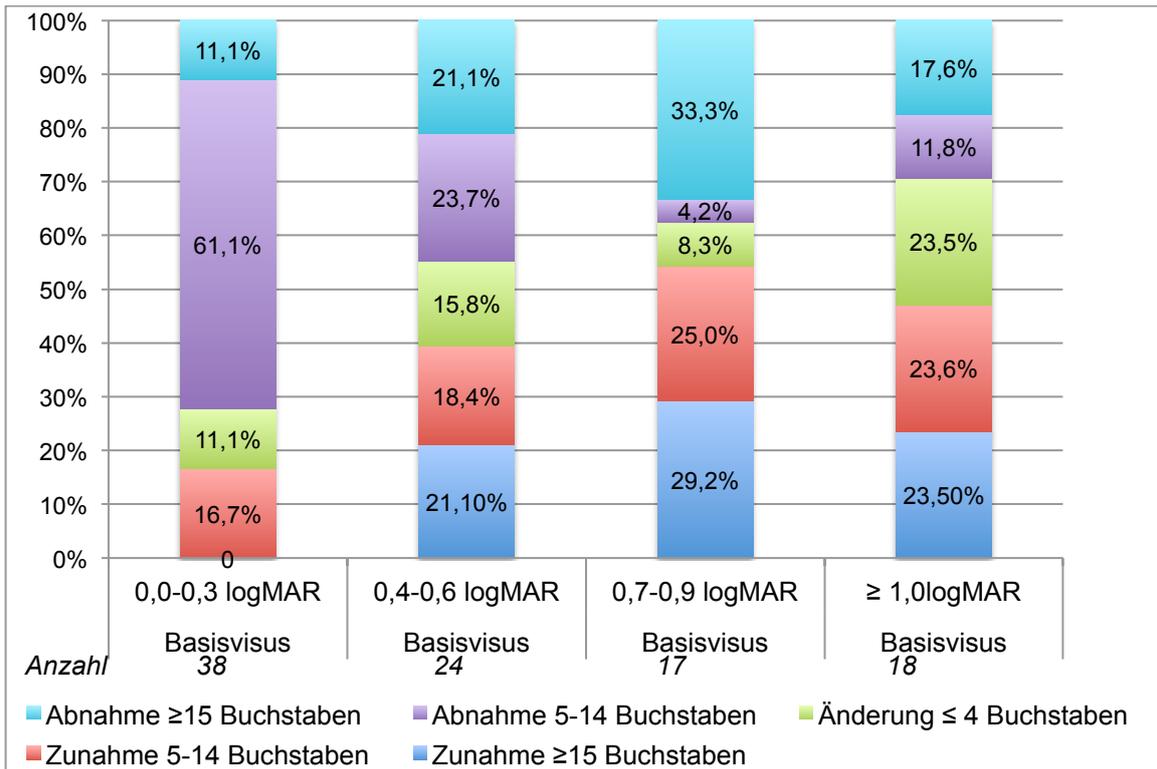


Abbildung 31: Population 6: Entwicklung des Visus nach 12 Monaten in Abhängigkeit vom Basivisus.

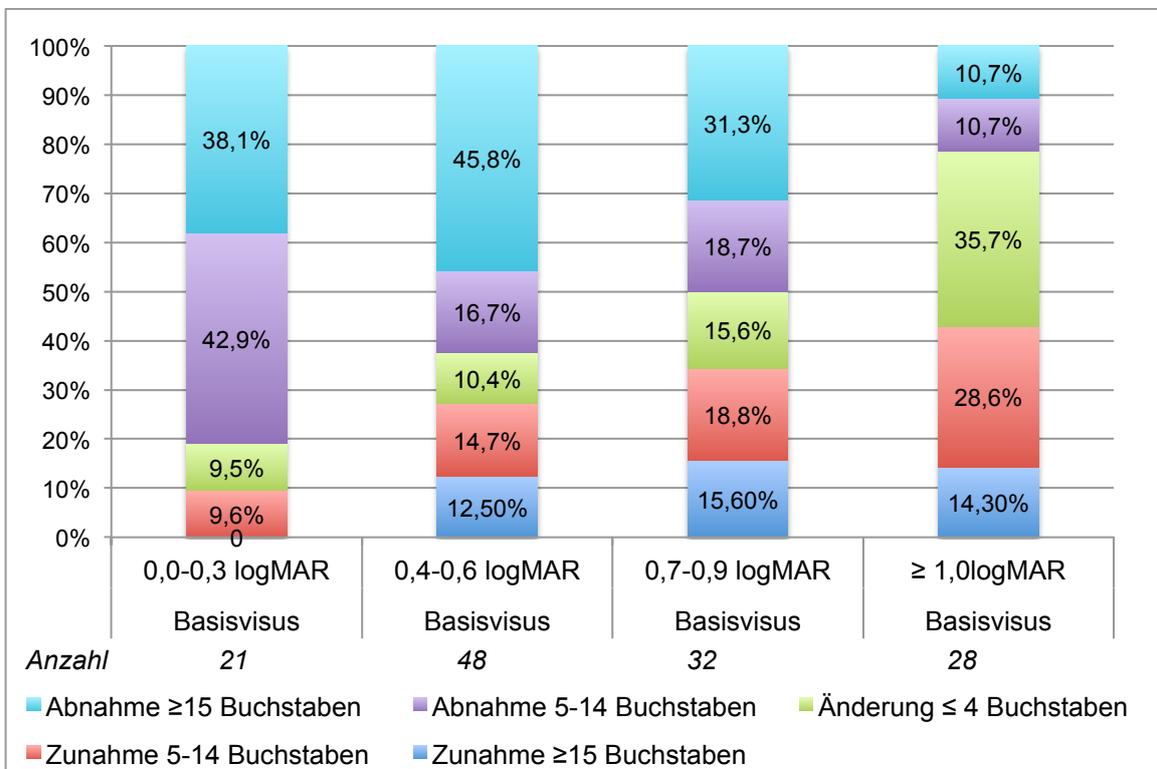


Abbildung 32: Population 6: Entwicklung des Visus am Ende der Nachbeobachtung in Abhängigkeit vom Basivisus.

II.6.3. Analyse der Umstiegstherapie

In der „reinen“ Studienpopulation war weder nach 12 Monaten noch am Beobachtungsende ein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Visusdifferenz mit und ohne Umstiegstherapie festzustellen ($p=0,936$ und $p=0,381$). Nach 12 Monaten schnitten die Augen mit Umstiegstherapie um 0,02 logMAR besser ab. Auch am Ende musste für beide Merkmalsausprägungen eine Visusminderung festgestellt werden, jedoch bei Weiterführen der Therapie eine um 0,03 logMAR geringere.

III.6.4. Sekundäre Zielkriterien

III.6.4.1. Anzahl der Bevacizumab-Therapien

Die „reine“ Studienpopulation wies zum Zeitintervall nach 12 Monaten und am Beobachtungsende keine signifikanten Werte für die Visusdifferenzen zwischen den Bevacizumab-Therapien von 3 und mehr bzw. weniger als 3 auf ($p=0,727$ und $p=0,335$). Nach 12 Monaten schnitten die Augen mit 3 oder mehr Therapien durchschnittlich um 0,04 logMAR besser ab, am Ende der Nachbeobachtung dagegen um 0,09 logMAR schlechter. Bei der Population 4 und 5 waren die Visusdifferenzen ebenfalls nicht signifikant, jedoch schnitten die Augen mit weniger als 3 Bevacizumab-Therapien bereits nach 12 Monaten besser ab (siehe III.4.6.1., S.71 und III.5.6.1., S.76).

III.6.4.2. Das Alter

Bei Augen bis zu einem Alter von 70 Jahren nahm der Visus im Durchschnitt sowohl nach 12 Monaten (+0,01 vs. -0,07 logMAR) als auch am Beobachtungsende (-0,09 vs. -0,22 logMAR) weniger ab als bei den über 70-jährigen. Nach 12 Monaten blieb der Visus (+0,01 logMAR) sogar stabil. Es wurde aber kein signifikanter Unterschied berechnet (12 Monate: $p=0,413$; Ende: $p=0,186$).

IV. Diskussion

IV.1. Diskussion der Ergebnisse dieser Studie

IV.1.0.1. Vorbemerkungen

Die Vergleichbarkeit mit den Zulassungsstudien mag schwierig sein, doch kann diese Arbeit mögliche Einflüsse auf das Studienergebnis analysieren. Wichtige Unterschiede, die hier nicht geklärt werden konnten, sind die Abhängigkeit des Ergebnisses von den Wiederbehandlungskriterien und Intervallen der Bevacizumab-Therapien und weitere sekundäre Zielkriterien wie die Auswertung durch das OCT.

Die Verteilung der Fälle auf CNV, RAP und PCV in dieser Studie entspricht circa dem relativen Auftreten im klinischen Alltag, nur PCV war geringer vertreten.² Teilweise waren wie z.B. beim FLA-Subtyp RPE-Einriss (hier mit 11 Augen) nur wenige Fälle vorhanden, daher war eine statistische Auswertung nur ohne große Teststärke möglich.

Deutlich wurde jedoch bei dieser Arbeit, dass die Signifikanz im Wesentlichen von der Größe der Studienpopulation abhängt und die klinische Signifikanz unabhängig von der statistischen Signifikanz zu bewerten ist. Es ist somit die Frage der sogenannten Effektgröße zu beantworten. Interessant ist hierbei die Tatsache, dass nach 12 Monaten Ergebnisse gefunden wurden, die sich am Ende der Beobachtung nicht mehr bestätigen ließen. Gerade aber auch durch diesen Effekt sind eine weitere Diskussion und der Vergleich zu Studien, die nach 12 Monaten endeten, interessant.

Eine Beurteilung von Ergebnissen anhand des Visus ist umstritten. Viele anerkannte Wissenschaftler in der Augenheilkunde halten den Verlauf des Visus während einer Therapie nicht für aussagekräftig genug, weil eine große intraindividuelle Spannbreite unabhängig vom objektiven Erfolg, z.B. durch ein OCT messbar ist, bestehen kann. Gleichzeitig ist der Visus der praktischste und gebräuchlichste Messwert um eine Therapie am Auge zu evaluieren und fand daher in zahlreichen anerkannten Studien Anwendung.

IV.1.0.2 Fehlerdiskussion

Es wurden zahlreiche Übertragungen von Zahlen vorgenommen. Um diesen Anteil am allgemeinen Fehlerergebnis gering zu halten wurde die Übertragung vorwiegend mit copy& paste vorgenommen und die Daten mehrmals überprüft. Ferner könnten statistische Verzerrungen eine Rolle spielen:

Der „healthy adherer effect“ bedeutet, dass Patienten, die regelmäßig einer Therapie unterzogen werden, auch besser auf sich selbst achten und eine positivere Lebenseinstellung haben, was sich auf die Motivation und damit auf das Studienergebnis auswirken kann.⁴⁷ Unter diesen Gesichtspunkten kann es schwierig sein mit objektiven Parametern die tatsächliche Beeinträchtigung eines einzelnen Patienten zu beschreiben.⁴⁸ Andererseits wurde die Studienpopulation zu Anfang wenig selektiert. Alle Patienten, die im genannten Zeitraum eine Bevacizumab-Injektion erhielten, wurden eingeschlossen. So kann eine selektive Auswahl nur wenig als beeinflussender Effekt in Erwägung gezogen werden.

Die „Regression zur Mitte“, also die Tatsache, dass bei einer Reihenmessung nach Auftreten von extremen Werte die folgende Messung eher am Normalwert liegt und so einen Effekt zeigt, darf nicht unterschätzt werden.⁴⁹

Der natürliche Verlauf der AMD ist der einer chronischen Erkrankung. Er wurde in dieser Studie nicht untersucht. Insofern sind die Ergebnisse auch vor dem Hintergrund einer im natürlichen Verlauf progressiven Verschlechterung zu sehen und eine mögliche Stabilisierung auch nur für einen bestimmten Zeitraum bereits als Erfolg zu sehen.

Signifikante Werte sind mit 5%iger Wahrscheinlichkeit falsch positiv, sie können Hinweise geben, eindeutige Ergebnisse liefern sie nicht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit bleibt offen.⁵⁰ Die großen Standardabweichungen durch die trotz allem geringen Fallzahlen zeugen von der Inhomogenität der Stichproben. Möglicherweise war dies auch der Grund für die geringe Übertragbarkeit bzw. Kongruenz mit den Zulassungsstudien wie noch gezeigt wird. Andererseits gibt vielleicht gerade das die Heterogenität des alltäglichen Patienten wieder- schließlich handelte es sich um eine unbeeinflusste Stichprobe.

IV.1.1. Visus

IV.1.1.1. 12 Monate

Nach 12 Monaten bestand in allen Populationen kein signifikanter Visusverlust. Der größte durchschnittliche Verlust war in der PCV-Gruppe der Population 2 mit 0,16 logMAR zu verzeichnen. Dies könnte einerseits daran liegen, dass die Stichprobe mit nur 11 Augen nicht repräsentativ war, aber andererseits auch an dem relativ guten Basisvisus von durchschnittlich 0,57 logMAR.

Die stärkste Zunahme mit 0,06 logMAR war dagegen bei dem FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch zu verzeichnen. Auch die weitere Entwicklung zum Ende der Nachbeobachtung zeigte, dass die Therapie mit Bevacizumab bei diesem FLA-Subtyp besonders erfolgreich zu sein scheint. Die drei FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile, überwiegend klassisch sowie minimal klassisch, die in die Populationen 4-6 einbezogen wurden, wiesen einen stabilen Visus nach 12 Monaten auf. Besonders der minimal klassische Subtyp fiel durch seinen durchschnittlichen Visusgewinn von 0,04 logMAR auf.

Die Einschränkung der Population 4 zur Population 5 auf subfoveale Lokalisationen führte zu keinem weiteren Vorteil der Entwicklung des Visus (-0,02 logMAR vs. -0,03). Im Gegenteil, der Visus näherte sich der Population 1 mit 0,030 logMAR Visusgewinn nach 12 Monaten an. Auch der weitere Ausschluss der Augen mit Vor-, Kombinations-, Zusatztherapie und Zusatzerkrankungen bot keinen Vorteil. Der Visusverlust war mit -0,05 logMAR eher größer, auch als der in Population 1. Somit und auch im Vergleich des Visusverlusts der AMD-Untergruppe CNV von -0,03 logMAR schien der Ausschluss von den FLA-Subtypen überwiegend fibrotisch sowie RPE-Einriss vorteilhaft, nicht jedoch nur der Einschluss von subfovealen Lokalisationen und der Ausschluss der Zusatzkriterien der Population 6. Der überwiegend hämorrhagische FLA-Subtyp kann mit Beobachtung des schlechten durchschnittlichen Basisvisus aber einen positiven Effekt auf die Ergebnisse haben. Andererseits stellt sich auch die Frage, ob die geringen Unterschiede (mit Ausnahme von PCV und RPE-Einriss) von 0,02- 0,07 logMAR eine Bedeutung im Alltag haben und dieser Unterschied nicht im Rahmen der

Schwankungsbreite bei eher geringen Fallzahlen liegt. Die Standardabweichungen der Visuswerte im Kapitels III zeugen davon.

IV.1.1.2. Ende der Beobachtung

Den geringsten Visusverlust wiesen durchschnittlich RAP mit $-0,08$ logMAR und der überwiegend hämorrhagische FLA-Subtyp mit $-0,03$ logMAR auf. Aufgrund der höheren Fallzahl und des größeren Visusverlusts war RAP mit $p=0,036$ signifikant, der überwiegend hämorrhagische FLA-Subtyp dagegen mit $p=0,637$ nicht. Der durchschnittliche Basisvisus des FLA-Subtyps überwiegend hämorrhagisch war $0,95$ logMAR und im Vergleich zu den 3 Subtypen der Populationen 4-6 relativ schlecht. Am stärksten fiel der Visus durchschnittlich mit $-0,239$ logMAR beim FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile ab, gefolgt vom FLA-Subtyp RPE-Einriss mit $-0,17$ logMAR. Von den in Population 4, 5 und 6 verbliebenen Subtypen schnitt der überwiegend klassische mit einem durchschnittlichen Visusverlust von $-0,08$ logMAR am besten ab. Die Populationen 4-6 schnitten vom Visusverlust insgesamt schlechter ($-0,18$, $-0,21$ und $-0,20$ logMAR) ab als die Population 1 ($-0,13$ logMAR). Der Grund hierfür ist das gute Abschneiden der AMD-Untergruppen RAP und PCV. Zu beachten ist außerdem der schlechtere Basisvisus der Population 1, was möglicherweise ein potentiell besseres Abschneiden ermöglichen konnte. Im Vergleich zu Population 4 schnitten demnach die Populationen 5 und 6 schlechter ab, Population 5 schlechter als 6.

IV.1.1.3. Kurze Nachbeobachtung

Die Gruppen, die insgesamt nur unter 10 Monate nachbeobachtet wurden, fielen bis auf RAP, PCV und die FLA-Subtypen minimal klassisch und überwiegend hämorrhagisch insgesamt besser aus als die letzten Nachbeobachtungen der gesamten Populationen. So war für die in Population 4, 5 und 6 beobachteten FLA-Subtypen für den okkulten ohne klassische Anteile ein besseres Ergebnis zu beobachten als bei der Beobachtung am Ende der gesamten Population und für den überwiegend klassischen sogar ein Visusgewinn von $0,04$ logMAR. Im Verlauf von Population 4-6 konnte das gleiche wie in der Beobachtung am Ende der gesamten Population beobachtet

werden: Beim Ausschluss der Augen anderer Lokalisationen als subfoveal von Population 4 zu 5 nahm der durchschnittliche Visusverlust von -0,08 auf -0,15 logMAR zu, dagegen von Population 5 zu Population 6 mit -0,13 logMAR ab. Von den FLA-Subtypen fiel besonders der fibrotische auf, der einen durchschnittlichen Visusgewinn von 0,02 logMAR aufwies, was in keiner anderen Nachbeobachtung der Fall war.

Interessant war der FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch, bei dem zu keinem weiteren nachbeobachteten Zeitpunkt ein größerer Visusverlust (-0,15 logMAR) auftrat. Es liegt zumindest für diesen Subtyp der Verdacht nahe, dass die Therapie mit Bevacizumab für die Augen mit dieser Nachbeobachtungszeit nicht so erfolgreich wie zu anderen Zeitpunkten war. Es ließ sich jedoch für den FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch im Vergleich zu den anderen FLA-Subtypen und anderen Nachbeobachtungszeitpunkten sowie zur Population 1 kein erhöhter Anteil an Augen mit Umstiegstherapie beobachten.

IV.1.1.4. Mittlere Nachbeobachtung

Für die letzte Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten fielen die Ergebnisse im Vergleich zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten der gesamten Population bei den FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile, überwiegend klassisch und hämorrhagisch schlechter aus, bei den FLA-Subtypen minimal klassisch und überwiegend fibrotisch, sowie RPE-Einriss dagegen besser. Die Populationen 1 und 2 sowie die Populationen 4-6 schnitten bei der mittleren Nachbeobachtung schlechter ab als nach 12 Monaten. Dies deutet darauf hin, auch im Vergleich zu den Ergebnissen der Langzeit-Nachbeobachtung, dass die Augen, die länger als 14 Monate beobachtet wurden, den größten Anteil des Visusverlustes erst nach 14 Monaten erlitten. Auch bei dieser Nachbeobachtung konnte kein Vorteil für das schrittweise Ausschließen von den Populationen 4, 5 und 6 beobachtet werden. Im Vergleich zu der Kurzzeitbeobachtung fielen die Ergebnisse der FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile, minimal klassisch, überwiegend hämorrhagisch sowie der Populationen 4, 5 und 6 deutlich besser bei der letzten Beobachtung zwischen 10 und 14 Monaten aus. Die Population 1 sowie die AMD-Untergruppen CNV

und RAP zeigten stabile Ergebnisse. Schlechter fielen die FLA-Subtypen überwiegend klassisch sowie überwiegend fibrotisch und RPE-Einriss aus.

IV.1.1.5. Langzeit-Nachbeobachtung

Besonders die AMD-Untergruppe RAP sowie der FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch fielen hier auf. Im Gegensatz zu den anderen letzten Nachbeobachtungen war das Ergebnis der Langzeit-Nachbeobachtung bei RAP mit einer durchschnittlichen Abnahme von 0,05 logMAR am besten und kein signifikanter Visusverlust zu verzeichnen. Die AMD-Untergruppe PCV war mit nur 5 Stichproben nicht aussagekräftig genug. Der FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch zeigte im Vergleich zu der kurzen und mittleren Nachbeobachtung das beste Ergebnis und sogar einen durchschnittlichen Visusgewinn. Durch dieses Ergebnis kann der schlechtere Visus nach 12 Monaten im Vergleich zu der Beobachtung am Ende des gesamten FLA-Subtyps überwiegend hämorrhagisch erklärt werden. Von den FLA-Subtypen wiesen der überwiegend hämorrhagische und fibrotische Subtyp das beste Ergebnis auf. Bei den Populationen 4-6 war von Population 4 zu Population 5 kein Vorteil zu erkennen, mit einem größeren Visusverlust von -0,03 logMAR bei der Population 5 war das Ergebnis stabil. Im Vergleich zu Population 4 und 5 schnitt die Population 6 um 0,01 logMAR schlechter bzw. 0,02 logMAR besser ab. Auch dieser Unterschied hat keine klinische Signifikanz.

IV.1.1.4. Schlussfolgerung:

Durch die Therapie mit Bevacizumab wurde durchschnittlich nach 12 Monaten eine Stabilisierung des Basisvisus erreicht. Die Ergebnisse variierten abhängig vom FLA-Subtyp. Ein Vorteil durch die schrittweise Selektion von Population 1 über Population 4-6 konnte nicht bewiesen werden. Wahrscheinlich waren die Unterschiede in den Fallzahlen zu gering um einen Effekt zu beweisen. Andererseits wäre auch dann möglicherweise ein Unterschied klinisch im Durchschnitt nicht relevant. Die Ergebnisse der Populationen 4, 5 und 6 fielen bis auf die mittlere Nachbeobachtung bei den Populationen 4 und 5 schlechter aus als in Population 1. Es zeigte sich vielmehr, dass FLA-Subtypen, die normalerweise nicht in Zulassungsstudien aufgenommen werden, von der

Bevacizumab-Therapie am meisten profitieren könnten. Vor allem der fibrotische FLA-Subtyp profitierte in den ersten Monaten nach Anwendung von Bevacizumab von der Therapie. Danach nahm der Visus dramatisch ab. Im chronischen Verlauf könnte der Grund hierfür liegen. Bei einer Fibrose ist eine langsame Verschlechterung zu erwarten. Die Fibrose wird nicht weniger, aber langsam dichter. Dadurch ist keine akute Sehminderung zu erwarten, aber auch keine wesentliche Besserung. Der überwiegend hämorrhagische FLA-Subtyp profitierte von einer Langzeit-Beobachtung und damit möglicherweise auch von den damit einhergehenden häufigeren Bevacizumab-Therapien.

Das deutlich bessere Abschneiden des FLA-Subtyps RPE-Einriss im Vergleich zum FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile am Ende der Beobachtung und das genau gegenteilige Abschneiden nach 12 Monaten muss wohl in der geringen Fallzahl von Augen mit RPE-Einriss begründet sein.

Das schlechtere Ergebnis für den minimal klassischen und fibrotischen FLA-Subtyp mit einer Nachbeobachtung nach 12 Monaten im Gegensatz zu der letzten Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass Patienten, die länger als 12 Monate beobachtet wurden, weiter behandelt wurden mussten und möglicherweise generell weniger von der Bevacizumab-Therapie profitierten. Andererseits könnte ein besseres Abschneiden der Nachbeobachtung nach 12 Monaten im Gegensatz zu der letzten Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten bei den übrigen Gruppen dadurch erklärt werden, dass für Patienten, die von der Therapie nicht profitierten, die Therapie nach 10-14 Monaten beendet wurde.

Die Ergebnisse der letzten Nachbeobachtung nach über 14 Monaten sprechen dafür, dass die Bevacizumab-Therapie in der Anwendung im klinischen Alltag den chronischen Prozess der AMD durchschnittlich nicht aufhalten kann. Wie aber im Ergebnisteil gezeigt wurde und im Vergleich zu den Zulassungsstudien folgen wird, hielt für manche Augen die Visusverbesserung bis zum Schluss an.

IV.1.2. Vortherapie

Die Vortherapien waren sehr heterogen in der Art und Quantität sowie Frequenz und Abstand zur ersten Bevacizumab-Therapie, auch innerhalb der Populationen. Dementsprechend heterogen war auch das Ergebnis. In keiner

Population wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Visusdifferenzen bei Vortherapie und keiner festgestellt. Das einzige Ergebnis mit einer Tendenz ($p=0,066$), war das für RPE-Einriss nach 12 Monaten. Hier nahm der Visus mit Vortherapie mit 0,60 logMAR deutlich mehr ab als ohne mit 0,08 logMAR, wobei hier die geringe Fallzahl zu beachten ist. Am Ende der Nachbeobachtung blieb der durchschnittliche Visusverlust für die Augen mit Vortherapie zwar schlechter, aber der Unterschied zwischen einer Vortherapie und keiner nahm auf 0,01 logMAR ab. Aus diesem Grund muss bei dem p-Wert von 12 Monaten entweder von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen werden oder die Nachwirkung der Vortherapie zeigte in erster Linie zu dem Zeitpunkt nach 12 Monaten einen Einfluss. Ob es an den eingeschlossenen Augen liegt oder an den Vortherapien selbst lässt sich nicht beantworten. Interessant war auch, dass bei alleinigem Einbezug der 3 FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile, überwiegend klassisch und minimal klassisch der Population 4 und 5 die Unterschiede zwischen den Merkmalsausprägungen ja und nein sowohl nach 12 Monaten als auch am Ende im Vergleich zu den anderen Populationen abnahmen. Auch im Vergleich zu Population 1 fiel auf, dass im Gegensatz zur Aufteilung in die AMD-Untergruppen und FLA-Subtypen ein besseres Gleichgewicht zwischen den beiden Merkmalsausprägungen bestand und somit der Unterschied kleiner wurde. Der Vergleich zwischen den Ergebnissen nach 12 Monaten und am Ende der Beobachtung ergab ebenfalls ein heterogenes Bild. Etwa zur Hälfte waren die Unterschiede in den untersuchten Gruppen nach 12 Monaten geringer, zur anderen Hälfte am Ende der Beobachtung. Auch blieb in der Hälfte der Fälle die erfolgreichere Merkmalsausprägung zwischen 12 Monaten und am Ende der Nachbeobachtung konstant, in der anderen dagegen waren bis auf den FLA-Subtyp überwiegend fibrotisch die Augen mit Vortherapie nach 12 Monaten schlechter, dagegen am Ende erfolgreicher.

IV.1.2.1 Schlussfolgerung

Bei den heterogenen Vortherapien konnte kein eindeutiger Einfluss auf das Ergebnis der Bevacizumab-Therapie festgestellt werden. Bei der Untersuchung einer großen Gruppe schienen sich die Effekte, die möglicherweise bestehen

können, durch die Vielzahl der Beobachtungen und unterschiedlichen Visusveränderungen auszugleichen.

IV.1.3. Umstiegstherapie

Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den Visusdifferenzen der Merkmalsausprägungen mit Umstiegstherapie oder ohne nach 12 Monaten in den Populationen 1 und 4-6 gering. Die FLA-Subtypen fielen dagegen sehr heterogen aus. Besonders der FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile fiel durch seine relativ geringen p-Werte auf: Nach 12 Monaten wurde ein um 0,064 logMAR größerer Visusverlust mit Umstiegstherapie beobachtet ($p=0,163$), am Ende der Therapie wurde der Unterschied des Visusverlustes mit 0,107 logMAR noch größer. Beim FLA-Subtyp überwiegend fibrotisch konnte ein Wechsel von einem besseren Ergebnis mit Umstiegstherapie als ohne nach 12 Monaten auf ein schlechteres Ergebnis am Beobachtungsende beobachtet werden. Der überwiegend hämorrhagische Subtyp fiel durch den großen Visusverlust der Augen mit Umstiegstherapie auf. Der p-Wert des Unterschieds zwischen den mittleren Visusdifferenzen zeigte mit 0,093 auch eine Tendenz. Bis auf die FLA-Subtypen minimal klassisch, überwiegend fibrotisch sowie RPE-Einriss und RAP waren die durchschnittlichen Visusdifferenzen am Ende der Nachbeobachtung für die Augen mit Umstiegstherapie schlechter als ohne. Ein signifikanter Unterschied auf dem 5%-Fehlerniveau konnte für keinen Nachbeobachtungszeitpunkt berechnet werden.

IV.1.3.1 Schlussfolgerung

Wie bei der Vortherapie schienen sich die Effekte, die bestehen könnten, durch die Vielzahl der Beobachtungen auszugleichen. Das eher schlechtere Ergebnis für die Augen mit Umstiegstherapie kann dadurch erklärt werden, dass die Augen, die keine Visusverbesserung unter der Bevacizumab-Therapie aufwiesen, eine Therapieänderung erfuhren. Dass das Ergebnis für manche Gruppen nach 12 Monaten besser ausfiel als am Ende der Beobachtung könnte wie es bei dem FLA-Subtyp überwiegend fibrotisch der Fall ist, an der deutlich unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeit liegen, die im Falle vom überwiegend fibrotischen FLA-Subtyp ohne Umstiegstherapie doppelt so lang

war. Hier könnte somit der chronische Verlauf verantwortlich gemacht werden. Dagegen war die Nachbeobachtungszeit in den Populationen mit gleichgerichteten Ergebnissen nach 12 Monaten und am Ende homogener. Da keine signifikanten Ergebnisse gefunden wurden, kann keine klare Indikationsstellung mittels Visus für eine Umstiegstherapie abgeleitet werden.

IV.1.4. Kombinationstherapie

Die Kombinationstherapien waren von Auge zu Auge in der Frequenz und Art der Kombinationen sehr unterschiedlich. In der PCV-Gruppe waren keine Augen vorhanden, die nach 12 Monaten und am Ende beobachtet wurden und eine Kombinationstherapie erhalten hatten, bei dem FLA-Subtyp RPE-Einriss nach 12 Monaten nicht, so dass zu diesen Zeitpunkten keine Aussage gemacht werden konnte. Bis auf die FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile und RPE-Einriss am Ende der Beobachtung sowie überwiegend hämorrhagisch nach 12 Monaten wiesen alle Gruppen ein besseres Ergebnis der Augen mit Kombinationstherapie als ohne auf. Die Population 1 sowie RAP wiesen am Ende der Beobachtung einen fast signifikanten besseren durchschnittlichen Visus mit Kombinationstherapie als ohne auf ($p=0,057$ bzw. $0,051$). Alle anderen Ergebnisse wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

Bei der Aufteilung der letzten Nachbeobachtung in unter 10 Monate, 10-14 Monate sowie über 14 Monate der FLA-Subtypen konnte nur für den FLA-Subtyp überwiegend klassisch ein signifikant schlechterer durchschnittlicher Visus bei der letzten Nachbeobachtung unter 10 Monate beobachtet werden. Bei der Kombinationstherapie handelte es sich in erster Linie um eine PDT (6 von 8 Fällen). Da bei der TAP-Studie nur eine PDT ohne Bevacizumab oder Ranibizumab durchgeführt wurde, ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Andererseits implizieren Studien die Synergie und Potenzierung von einer Kombination aus Verteporfin und Ranibizumab bzw. Bevacizumab.⁵¹⁻⁵³ Hier ist die letzte Nachbeobachtung nach über 14 Monaten interessant: Bei einer höheren Fallzahl verschob sich das Ergebnis zugunsten der Augen mit Kombinationstherapie ($p=0,365$). Damit relativiert sich der signifikante Visusverlust nach 10 Monaten, offen bleibt jedoch der Grund für das deutlich

schlechtere Abschneiden der Augen mit Kombinationstherapie und mit Nachbeobachtung unter 10 Monaten.

Beim überwiegend hämorrhagischen FLA-Subtyp war ein signifikant besseres Ergebnis der Augen mit Kombinationstherapie mit letzter Nachbeobachtung über 14 Monaten zu beobachten gewesen ($p=0,011$). Hier handelte es sich in erster Linie um eine Kombination mit ppV oder rTPA. Der große Unterschied von 0,346 logMAR mit einem deutlich schlechteren Abschneiden der Augen mit Kombinationstherapie bei der letzten Nachbeobachtung unter 10 Monaten war dagegen nicht signifikant. Hier könnte man davon ausgehen, dass die nur 4 vorhandenen Augen besonders schwer von der AMD betroffen waren, ein Querschnitt einer Population jedoch nicht gewährleistet war.

IV.1.4.1 Schlussfolgerung

Die PDT wurde fast ausschließlich als Kombinationstherapie bei der AMD-Untergruppe RAP angewandt und sollte als Kombinationstherapie bei der Behandlung dieses Typs in Betracht gezogen werden, wie es andere Studien bereits zeigen.^{54,55} Das signifikant schlechtere Abschneiden der Augen mit Kombinationstherapie beim FLA-Subtyp überwiegend klassisch bei der letzten Nachbeobachtung unter 10 Monate ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht eindeutig zu bewerten. Auch die aktuelle Studienlage zeigt, dass eine Kombinationstherapie nicht eindeutig besser bzw. gleichwertig wie eine Anti-VEGF Monotherapie ist.⁵⁶

Für den FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch konnte die Therapie mit ppV und rTPA für die Augen mit einem Beobachtungszeitraum nach über 14 Monaten bestätigt werden. Für weitere Aussagen waren die Kombinationstherapien zu heterogen in der Qualität, der Quantität und den Applikationszeitpunkten.

IV.1.5. Anzahl der Bevacizumab-Injektionen

Teilweise zeigte sich ein Vorteil bei weniger als 3 Therapien von bis zu 1 ½ ETDRS-Zeilen. Bei den FLA-Subtypen waren jedoch die vorhandenen Augen mit weniger als 3 Therapien in zu geringer Zahl vertreten um einen signifikanten Unterschied zu berechnen.

Signifikante Ergebnisse wurden für die Anzahl mit unter 3 Bevacizumab-Therapien bei der Beobachtung am Ende der Population 1 ($p=0,044$) und der AMD-Untergruppe CNV in Population 2 ($p=0,049$) berechnet.

Die Unterschiede in den Populationen 4-6 waren nach 12 Monaten sehr gering. Aufgrund des hohen Anteils an den Populationen 4-6 war dementsprechend auch der Unterschied bei den FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile und überwiegend klassisch gering. Ähnliches konnte für die Nachbeobachtung nach 12 Monaten bei der Population 1 und der AMD-Untergruppe CNV beobachtet werden. Wie auch in diesen Populationen nahm in den Populationen 4-6 sowie bei den FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile und überwiegend klassisch der p-Wert im Vergleich zum Wert von 12 Monaten zum Ende der Beobachtung ab. Hinsichtlich der Visuentwicklung der Augen mit mehr oder weniger als 3 Bevacizumab-Therapien lag der Vorteil geringfügig bei den Therapien unter 3. Hierfür könnten das bessere Ansprechen bei schon geringen Applikationsfrequenzen oder die Intervalle der Applikationen verantwortlich gemacht werden. Andererseits zeigten bekannte Studien gerade, dass eine regelmäßige Applikation von Bevacizumab einen Vorteil für das Visusergebnis hat. Möglicherweise war die Studienpopulation, v.a. der Augen mit weniger als 3 Therapien, nicht groß genug oder es lag am Nachbeobachtungszeitpunkt. In diesem Zusammenhang war auffällig, dass nur bei der AMD-Untergruppe PCV und dem FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch das Ergebnis am Ende für die Anzahl unter 3 Therapien schlechter war.

IV.1.5.1. Schlussfolgerung

Eine geringe Anzahl von Bevacizumab-Therapien konnte nicht eindeutig mit einem besseren Ansprechen auf die Therapie assoziiert werden. Bei den überwiegend hämorrhagischen Fällen und Augen mit PCV könnte eine mehrmalige Therapie von Erfolg sein. Eine generelle Empfehlung kann nicht abgegeben werden. Wichtig ist jedoch zu erkennen, dass die signifikanten Ergebnisse am Ende der Beobachtung berechnet wurden. Wie in Tabelle 21 zu erkennen hängt dieses Ergebnis auch mit dem guten Abschneiden der Augen mit der letzten Nachbeobachtung unter 10 Monaten mit weniger als 3 Bevacizumab-Therapien zusammen. Andererseits schnitten die Augen, die die

letzte Nachbeobachtung nach über 14 Monaten hatten und 3 oder mehr Bevacizumab-Therapien hatten, nach 12 Monaten (-0,01 logMAR) besser ab als die Augen mit weniger als 3 Bevacizumab-Therapien (-0,05 logMAR) ($p=0,558$), am Ende der Therapie dagegen nicht. Somit relativiert sich die vorherige Beobachtung. Möglicherweise war es auch so, dass die Augen, die unter 3 Therapien erhielten zu einem günstigen Zeitpunkt nachbeobachtet wurden: Zum Beispiel also der Effekt nach Therapie zu diesem Zeitpunkt am größten war und die letzte Bevacizumab-Therapie noch nachwirkte und keine neue Krankheitsaktivität entstand.

Bevacizumab	Visusunterschied zwischen Basis und				
	Visus zur letzten Nachbeobachtung nach < 10 Monate	10-14 Monate	>14 Monate	12 Monate- Visus	Endvisus
< 3 Therapien	-0,06 logMAR	-0,10 logMAR	-0,12 logMAR	-0,05 logMAR	-0,09 logMAR
> 3 Therapien	-0,14 logMAR	-0,08 logMAR	-0,18 logMAR	-0,03 logMAR	-0,16 logMAR
p-Wert	0,349	0,778	0,286	0,657	0,044

Tabelle 21: Visusdifferenzen in Abhängigkeit von der Therapieanzahl und der Nachbeobachtung der Population 1.

IV.1.6. Alter

Bis auf die AMD-Untergruppe PCV und den FLA-Subtyp minimal klassisch nach 12 Monaten und den FLA-Subtyp überwiegend klassisch fielen alle Visusdifferenzen zugunsten der unter 70-jährigen aus, jedoch wurden keine signifikanten Ergebnisse berechnet. Außerdem nahmen die Unterschiede zwischen den Altersgruppen bis auf die eben genannten Studienpopulationen und den Subtyp überwiegend hämorrhagisch im Vergleich zwischen der Beobachtung nach 12 Monaten und dem Ende der Beobachtung zu.

Während bei der Population 1 bei den über 70-jährigen der Visus um ca. 0,07 logMAR mehr abfiel als bei den Jüngeren, war in der AMD-Untergruppe RAP ein Visusgewinn von 0,08 logMAR bei den unter 70-jährigen und ein Visusverlust von 0,11 logMAR bei den über 70-jährigen zu verzeichnen. Bei der weiteren Unterteilung in die verschiedenen Nachbeobachtungszeitspannen zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den über 70-jährigen

und den 70 Jährigen und Jüngeren bestand, falls die Augen über 14 Monate nachbeobachtet wurden, alle anderen Nachbeobachtung waren nicht signifikant (siehe Tabelle 22).

Altersspannen	Differenz zwischen dem Basisvisus und dem				
	Visus der letzten Nachbeobachtung nach			12 Monate- Visus	Endvisus
	< 10 Monate	10-14 Monate	> 14 Monate		
≥ 71 Jahre	-0,08 logMAR	-0,08 logMAR	-0,20 logMAR	-0,04 logMAR	-0,15 logMAR
< 71 Jahre	-0,02 logMAR	-0,13 logMAR	-0,07 logMAR	-0,00 logMAR	-0,07 logMAR
p-Wert	0,433	0,578	0,015	0,410	0,084

Tabelle 22: Visusdifferenzen in Abhängigkeit vom Alter und der Nachbeobachtung der Population 1.

IV.1.6.1. Schlussfolgerung

In den wenigen Fällen, in denen die über 70-jährigen besser abschnitten, wurden keine signifikanten Unterschiede berechnet. Dagegen bestand bei allen übrigen Fällen ein Vorteil für die unter 70-jährigen, der sich im Vergleich zu den Werten nach 12 Monaten zum Ende vergrößerte. Ein signifikanter Unterschied bestand bei der letzten Nachbeobachtung nach über 14 Monaten. Möglicherweise spielen hier weitere Faktoren bzw. eine Drittvariable eine Rolle.

IV.1.7. Lokalisationen

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit des Visus von der Lokalisation der CNV muss beachtet werden, dass nur 5 Augen mit juxtapapillärer Lokalisation vorhanden waren, sodass hier keine valide Aussage gemacht werden konnte. Jedoch war der Visusgewinn von 0,14 logMAR am Ende der Beobachtung zu beachten. Auffällig war in den Populationen 1- 4 das gute Ergebnis der Augen mit juxtafovealer CNV-Lokalisation. Dabei schnitt in Population 1 unter Berücksichtigung der nicht repräsentativen Stichprobe von juxtapapillär die Lokalisation subfoveal nach 12 Monaten und am Ende der Beobachtung am schlechtesten ab. Auch bei dem FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile, sowie in der Population 4 war dies mit den besten Ergebnissen bei juxtafovealer Lokalisation zu beobachten. Bei dem FLA-Subtyp minimal

klassisch schnitten dagegen die Augen mit extrafovealer CNV-Lokalisation am schlechtesten ab. Einzig bei dem FLA-Subtyp überwiegend klassisch war das beste Ergebnis nach 12 Monaten bei extrafovealer Lokalisation bzw. am Ende der Beobachtung bei subfovealer Lokalisation zu beobachten, das schlechteste hingegen bei juxtafovealer Lokalisation. In der Untersuchung auf eine Signifikanz auf dem 5%-Fehlerniveau mittels Mann-Whitney-U-Test berechneten sich keine signifikanten Werte. Der kleinste p-Wert wurde für die Unterschiedsberechnung zwischen den Lokalisationen sub- und juxtafoveal am Ende der Beobachtung bei dem FLA-Subtyp okkult ohne klassische Anteile mit 0,074 berechnet. Auch der p-Wert der Population 4 zwischen sub- und juxtafovealer Lokalisation von 0,129 am Ende der Beobachtung ist mit einem um 1 ½ ETDRS-Zeilen schlechteren Abschneiden der subfovealen CNV-Lokalisation erwähnenswert. Damit könnten auch die schlechteren Visusergebnisse von Population 4 zur Population 5 erklärt werden.

IV.1.7.1. Schlussfolgerung

Es konnte kein signifikant besseres Abschneiden der CNV bei juxtafovealer Lokalisation gezeigt werden. Jedoch scheint ein Vorteil gegenüber subfovealer Lokalisation hinsichtlich des Visus vorhanden zu sein, auch in der Langzeitbeobachtung. Ein Vergleich zu den anderen Lokalisationen erfordert eine größere Fallzahl in den einzelnen Kategorien. Aus der Entfernung der CNV bei juxtapapillärer Lokation zur Fovea ließ sich mit nur wenigen Fällen auch in dieser Studie einen besseren Visuserhalt zeigen.

IV.1.8. Zusatzerkrankungen

Bei der Analyse der Zusatzerkrankung wurde festgestellt, dass bis auf die Beobachtung am Ende bei den FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile, minimal klassisch und den Populationen 4 und 5 sowie bei dem FLA-Subtyp minimal klassisch nach 12 Monaten alle Ergebnisse einen geringen Visusverlust für die Augen mit Zusatzerkrankung zeigten. Nach 12 Monaten traten für die Population 1 sowie beim FLA-Subtyp überwiegend klassisch auf dem 5%-Fehlerniveau signifikant bessere Visusdifferenzen mit Zusatzerkrankung auf als ohne. Bei dem FLA-Subtyp überwiegend

hämorrhagisch war dies am Ende der Fall. Bis auf den FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch waren bei allen Populationen der Nachbeobachtung nach 12 Monaten kleiner als zum Ende der Beobachtung. Eine Ausnahme bildete der FLA-Subtyp minimal klassisch. Jedoch war hier der Unterschied der Visusdifferenzen zuungunsten der Augen mit Zusatzerkrankung höher und bei steigenden Fallzahlen der p-Wert dementsprechend kleiner. Auch beim FLA-Subtyp RPE-Einriss war der p-Wert am Ende der Nachbeobachtung geringer als nach 12 Monaten. Hier muss die geringe Fallzahl von 2 mit Zusatzerkrankungen nach 12 Monaten beachtet werden.

IV.1.8.1. Schlussfolgerung

Für die signifikant besseren Werte dürfte nicht die zusätzliche Erkrankung verantwortlich sein, sondern es müssen eine Drittvariable oder andere Faktoren eine Rolle spielen, wie z.B. eine zusätzliche Nachsorge bzw. eine regelmäßige Kontrolle und damit möglicherweise ein höherer Anzahl an Zusatztherapien und Bevacizumab-Therapien. Bis auf wenige Ausnahmen waren alle Augen mit Zusatzerkrankung an einem Glaukom erkrankt. Patienten mit dieser Erkrankung werden regelmäßig zur Druckkontrolle einbestellt. Daher könnte die AMD in einer frühen Phase erkannt worden sein und möglicherweise war das Glaukom zum Nachbeobachtungzeitpunkt nach 12 Monaten nicht fortgeschritten, so dass hier keine zusätzliche Beeinträchtigung des Visus vorhanden war. Gestützt wird diese Vermutung durch den deutlich besseren Basisvisus der Augen des FLA-Subtyps überwiegend klassisch mit Zusatzerkrankung (0,47 logMAR) im Gegensatz zu denen ohne Zusatzerkrankung (0,75 logMAR). Dies war bei der Population 1 jedoch nicht der Fall und andere Populationen, bei denen der Basisvisus der Augen mit Zusatztherapien noch besser war (siehe Tabelle 23), zeigten im Vergleich zu den Augen ohne Zusatztherapie einen größeren Visusverlust. Andererseits zeigen auch die höheren und nicht signifikanten p-Werte am Ende der Beobachtung, dass keine Korrelation zwischen einer Zusatzerkrankung und einem besseren Therapieergebnis mit Bevacizumab bestand. Damit könnte der Vorteil, der durch das frühe Erkennen der AMD aufgetreten war, bei einem

chronischen Verlauf dieser Erkrankung in den Hintergrund getreten sein. Auch eine Analyse der Augen, die über 14 Monate beobachtet wurden, zeigte, dass der signifikante Unterschied zugunsten der Augen mit Zusatzerkrankungen nach 12 Monaten ($p=0,009$) bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung nicht mehr vorhanden war bzw. die Visusdifferenzen zwischen den Merkmalsausprägungen annähernd gleich waren ($p=0,993$). Der signifikante Vorteil der Augen mit Zusatzerkrankung des FLA-Subtyps überwiegend hämorrhagisch kann nicht geklärt werden. Der Anteil von 6 Glaukomaugen an 8 Augen mit Zusatzerkrankungen entsprach der Verteilung in den anderen Populationen. Jedoch lohnt sich hier ein Blick auf die Basisvisus der zwei Merkmalsausprägungen. Mit durchschnittlich 1,21 logMAR war der Basisvisus der Augen mit Zusatztherapie deutlich schlechter als der der Augen ohne Zusatztherapie von 0,91 logMAR. Mit nur 8 Augen, die in dieser Population eine Zusatztherapie erhielten, war die Zahl außerdem begrenzt.

Population	Basisvisus (in logMAR)			
	12 Monate		Ende	
	Zusatzerkrankung			
	ja	nein	ja	nein
Population 1	0,70	0,71	0,75	0,78
CNV	0,71	0,72	0,76	0,80
RAP	0,66	0,63	0,67	0,68
okkult ohne klassische Anteile	0,65	0,67	0,70	0,70
überwiegend klassisch	0,47	0,75	0,57	0,76
minimal klassisch	0,38	0,69	0,51	0,69
überwiegend hämorrhagisch	1,33	0,71	1,21	0,91
überwiegend fibrotisch	0,88	0,88	0,89	0,96
RPE-Einriss	1,00	0,54	1,01	0,77
Population4	0,55	0,69	0,60	0,71
Population 5	0,63	0,71	0,70	0,73

Tabelle 23: Durchschnittlicher Basisvisus der Augen mit und ohne Zusatzerkrankung. CNV: Choroidale Neovaskularisation; RAP: Retinale angiomatöse Retinopathie; RPE: Retinales Pigmentepithel.

IV.1.9. Zusatztherapie

Bis auf die FLA-Subtypen okkult ohne klassische Anteile zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten und minimal klassisch nach 12 Monaten sowie RPE-Einriss und die Populationen 5 und 6 am Ende der Beobachtung schnitten alle Augen mit Zusatztherapie durchschnittlich besser ab. In den Gruppen, in denen die Augen ohne Zusatztherapie besser abschnitten, war der Unterschied bis auf den FLA-Subtyp RPE-Einriss zwischen den Merkmalsausprägungen jedoch gering. Die p-Werte waren außer beim FLA-Subtyp minimal klassisch, okkult ohne klassische Anteile und RPE-Einriss am Ende der Beobachtung kleiner als nach 12 Monaten. Dies könnte an den größeren Fallzahlen liegen und zeigte, dass möglicherweise ein Zusammenhang besteht.

Signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Merkmalsausprägungen bestanden nach 12 Monaten bei dem FLA-Subtyp minimal klassisch ($p=0,020$) und am Ende der Beobachtung beim FLA-Subtyp überwiegend fibrotisch ($p=0,045$) und hämorrhagisch ($p=0,034$) mit einem signifikant besseren Abschneiden der Augen mit Zusatztherapie. Auch das Ergebnis der Population 1 war mit $0,097$ nahe an einem signifikanten Ergebnis. Darum wurde eine genauere Untersuchung mit Aufteilung der Nachbeobachtungszeiträume vorgenommen. Diese zeigte einen signifikanten Wert für die Augen mit einer letzten Nachbeobachtung nach über 14 Monaten von $0,031$. Dabei handelte es sich um ein besseres Abschneiden der Augen mit Zusatztherapie von durchschnittlich ca. $1 \frac{1}{2}$ ETDRS-Zeilen. In Population 4 und 5 bestanden nur geringe Unterschiede zwischen den Merkmalsausprägungen und die p-Werte waren dementsprechend groß. Im Vergleich mit den in Population 4 und 5 erhaltenen FLA-Subtypen ist dieses Ergebnis dadurch erklärt, dass auch die Unterschiede der größten Gruppe okkult ohne klassische Anteile sowie der zweitgrößten Gruppe überwiegend klassisch wenig Differenzen aufwiesen. Das signifikante Ergebnis des FLA-Subtyps minimal klassisch nach 12 Monaten spielte somit für die Populationen 4 und 5 keine Rolle. Die Untersuchung des Visus zeigte vor und nach der durchgeführten Zusatztherapie keine signifikanten Veränderungen. Wie in Tabelle 24 zu sehen war der Visus direkt nach der Therapie durchschnittlich nur gering beeinflusst.

Population	N	Durchschnittlicher Visus <i>VOR</i> der Zusatztherapie in logMAR	Durchschnittlicher Visus <i>NACH</i> der Zusatztherapie in logMAR
Population 1	63	1,019	0,957
Population 2	CNV	52	1,056
	RAP	11	0,846
	PCV	-	-
Population 3	okkult	20	1,035
	klassisch	4	1,175
	minimal klassisch	5	1,080
	hämorrhagisch	11	1,018
	fibrotisch	9	1,078
	RPE-Einriss	3	1,067
Population 4		29	1,062
Population 5		26	1,096

Tabelle 24: Durchschnittlicher Visus der Augen mit Zusatztherapie vor und nach der Behandlung mit der Zusatztherapie.

IV.1.9.1. Schlussfolgerung

Bis auf 6 Augen (hier Netzhaut-Ablationes) mit Zusatztherapie erhielten alle anderen Augen mit Zusatztherapie eine Operation an der Katarakt. Damit war im Vergleich zu den anderen sekundären Zielkriterien eine bessere Homogenität gegeben. Der Vorteil einer Katarakt-OP für den Visus ist offensichtlich. Das signifikante Abschneiden zu unterschiedlichen Zeitpunkten ließe sich durch den zeitlichen Zusammenhang mit der Katarakt-OP erklären. Beim minimal klassischen FLA-Subtyp wurden 4 der 5 Augen mit Zusatztherapie über 14 Monate beobachtet. Die Zusatztherapien fanden alle innerhalb des ersten Jahres statt. Beim überwiegend fibrotischen Subtyp fand bei 3 der 8 Augen mit Zusatztherapie die Zusatztherapie nach dem ersten Jahr statt, der Nachbeobachtungszeitraum betrug über 14 Monate. Insofern ist auch hier das signifikante Ergebnis zum Ende der Nachbeobachtung erklärlich. Andererseits waren in den FLA-Subtypen minimal klassisch und überwiegend fibrotisch die p-Werte zu den anderen Zeitpunkten auch gering, wenn auch nicht auf dem 5%-Fehlerniveau. Beim FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch war dies nicht der Fall. Hier lässt sich aber das schlechte Abschneiden durch die fehlende Nachbeobachtung erklären: Nur 2 der insgesamt 7 Augen mit Zusatztherapie, die über 14 Monate beobachtet wurden gingen in die

Berechnung mit ein. Daher ist dieses Ergebnis nicht repräsentativ. Eine klinische Signifikanz eines durchschnittlichen signifikant besseren Abscheidens von unter 3 Zeilen ist fraglich, jedoch könnte der einzelne Patient stark von einer zusätzlichen Therapie profitieren.

IV.2. Interpretation der Ergebnisse im Vergleich zu vorherigen Ergebnissen und aktuellem Wissen

Die gewonnenen Ergebnisse lassen sich nun mit bereits vorhandenen Studienergebnissen vergleichen und es lassen sich daraus Rückschlüsse ziehen.

IV.2.1. Vergleich zur „Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials“ (CATT)-Studie^{31,57}

Nach der Vorstellung der 1-Jahres-Ergebnisse wurden im Mai 2012 die 2 Jahres-Ergebnisse vorgestellt. Da die Bedingungen der durchgeführten retrospektiven Studie, insbesondere der Population 6, am ehesten der Gruppe „Bevacizumab as needed“ in der CATT-Studie entsprachen, wurde diese zum Vergleich herangezogen. Die CATT-Studie schloss alle CNVs, die das Zentrum der Fovea betrafen außer einer Fibrose oder geographischen Atrophie im Zentrum der Fovea oder einem RPE-Einriss in der Makula ein. Das Durchschnittsalter war mit 78,9 ($\pm 7,4$) Jahren etwas höher (Einschlussalter war ≥ 50 Jahre) als in Population 6, die Spannweite des Basisvisus mit 0,1-1,2 logMAR etwas geringer. Der Basisvisus war mit 60,4 ($\pm 12,4$) Buchstaben, was circa 0,5 logMAR entspricht, deutlich besser als der der Population 6 mit 0,68 logMAR.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie nahm der Visus in allen 4 Untergruppen der CATT-Studie im Laufe des ersten Jahres zu, in der „Bevacizumab as needed“-Gruppe um 6,1 ($\pm 0,7$) ETDRS-Buchstaben. In der Population 6 nahm er dagegen um ca. $\frac{1}{2}$ ETDRS-Zeile ab. Eine Abnahme von mindestens 5 Buchstaben wurde bei 17,0% der Augen der CATT-Studie festgestellt, bei Population 6 wurde dagegen ein prozentualer Anteil von 45,3 % erreicht.

Nach 2 Jahren nahm der Visus durchschnittlich bei einem Regime von monatlichem Bevacizumab um 7,8 ETDRS-Buchstaben, bei einem Regime nach Bedarf um 5,0 ETDRS-Buchstaben zu, am Ende der Nachbeobachtung bei Population 6 dagegen um ca. 2 ETDRS-Zeilen ab. Der proportionale Anteil der Patienten ohne einen Visusverlust von 15 Buchstaben oder mehr betrug bei

der „Bevacizumab-as-needed“-Gruppe 88,4%, am Ende der Beobachtung der Population 6 dagegen 66,8% (siehe Abbildung 33).

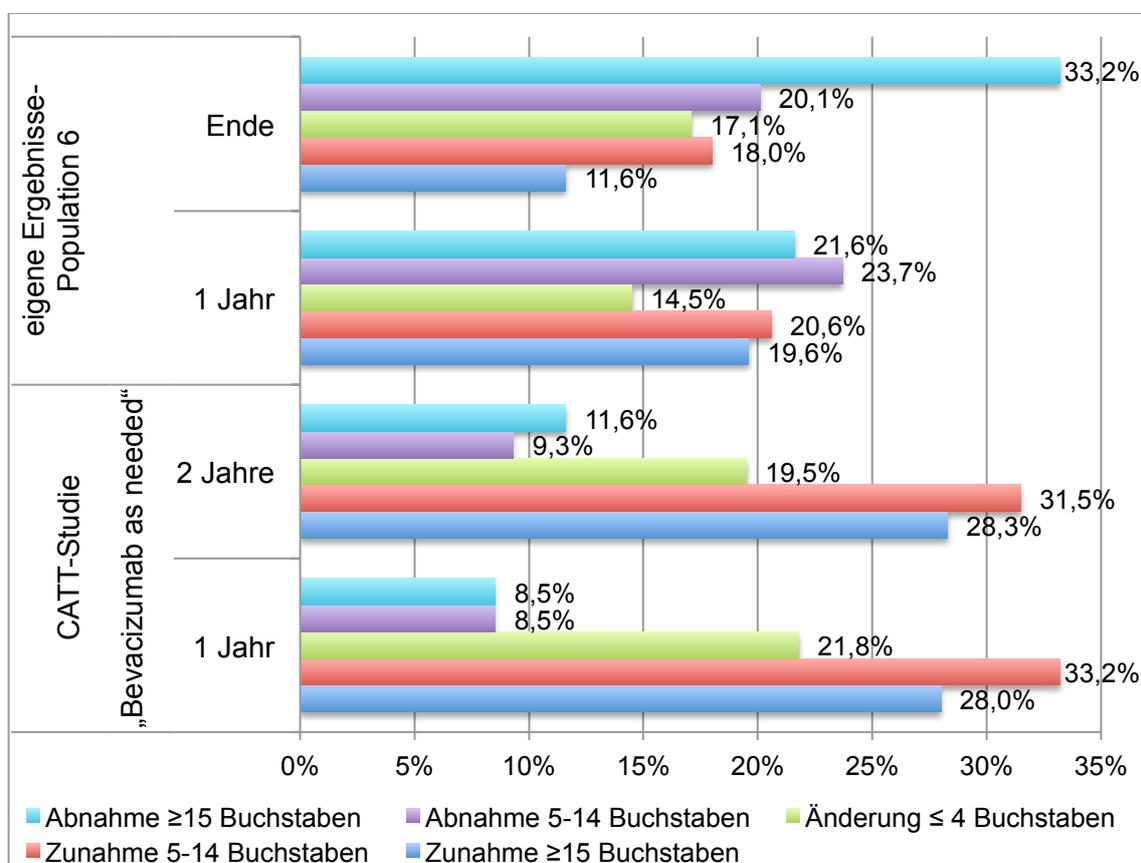


Abbildung 33: Vergleich zwischen den eigenen Ergebnissen und der CATT-Studie hinsichtlich der Visusentwicklung.

Visusintervalle	CATT-Studie „Bevacizumab as needed“			eigene Ergebnisse		
	Basis	1 Jahr	2 Jahre	Basis	1 Jahr	Ende
-0,1- 0,0 logMAR	-	14,8 %	13,9%	-	1,0 %	0,8 %
0,1-0,3 logMAR	33,6%	46,9 %	48,3 %	16,3%	24,8 %	13,9 %
0,4-0,6 logMAR	38,9%	21,0 %	18,3 %	37,2%	26,8 %	22,5 %
0,7-0,9 logMAR	22,1%	8,9 %	11,2 %	24,8%	21,6 %	27,2 %
≤1,0 logMAR	5,3%	8,5 %	8,4 %	21,7%	25,8 %	35,6 %

Tabelle 25: Ergebnis des Visus zu verschiedenen Nachbeobachtungszeitpunkten.

Wie in Tabelle 25 und in Abbildung 34 zu sehen wiesen ca. 60% der Augen in der CATT –Studie nach 2 Jahren einen Visus von 0,3 logMAR oder besser auf. Bei der Population 6 hatten 16,3% einen Visus von 0,3 logMAR oder besser am

Anfang, am Ende 13,9 % und nach 12 Monaten sogar 24,8 %. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der am Ende beobachteten Augen waren hier 19,4 Monate. In der „Bevacizumab as needed“-Gruppe blieb der Erfolg vom ersten Jahr dagegen weitestgehend erhalten. Bei Ausschluss der Daten mit einem Basisvisus von $>1,2$ logMAR, wie er in der CATT-Studie vorgenommen wurde, (117 verbliebene Augen in der Gruppe „corrected“) ergab sich am Ende ein Anteil von 16,2%, der einen Visus von 0,3 logMAR oder besser aufwies, nach 12 Monaten waren es 28,1% und am Anfang hingegen 17,9%. Auch nach der Korrektur der Population war der Basisvisus der Population 6 schlechter als der der „Bevacizumab as needed“-Gruppe und die Abnahme des Visus durchschnittlich größer. Wie bei der CATT-Studie zeigten sowohl die korrigierten Daten als auch die nicht-korrigierten der Population 6 nach 1 Jahr eine Abnahme des Anteils der Augen mit einem Visus von 0,6-0,9 logMAR.

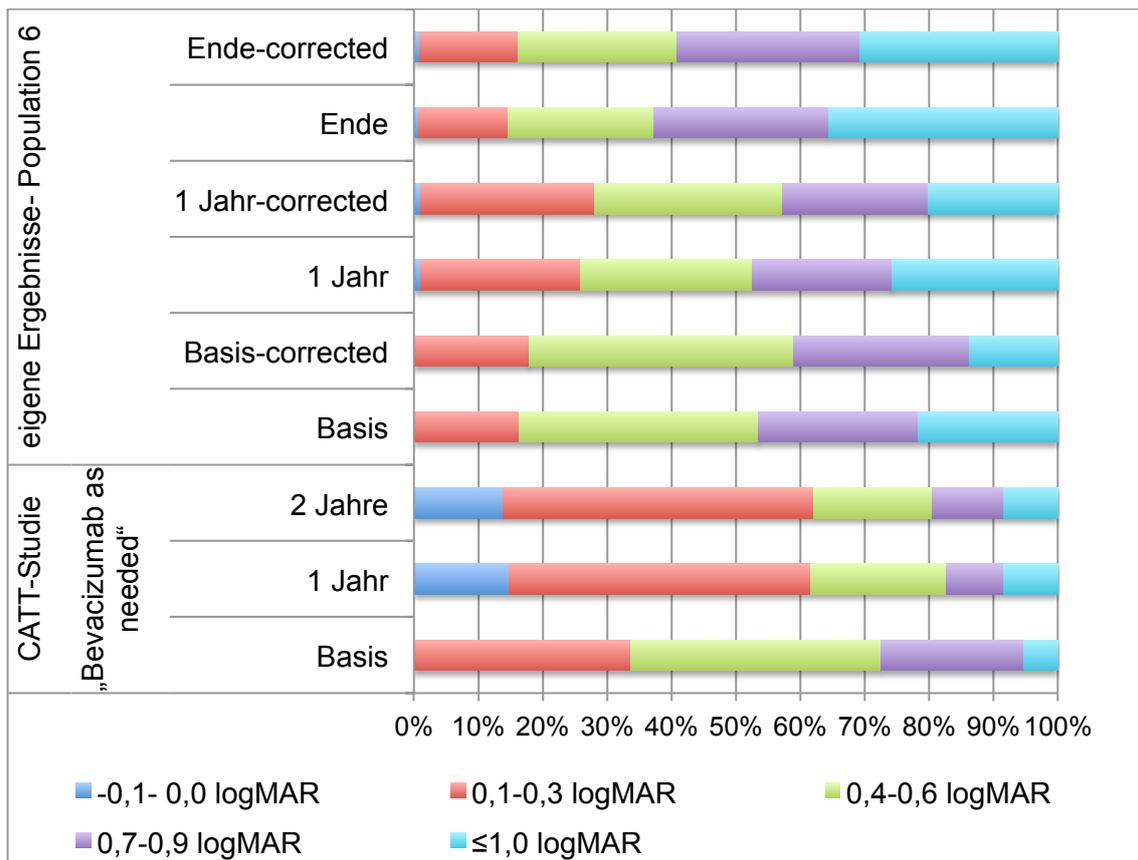


Abbildung 34: Visusentwicklung in der CATT-Studie und in der Population 6, sowie nach Ausschluss der Augen mit einem Basisvisus von $>1,2$ logMAR („corrected“).

Ebenso nahmen die Anteile mit einem Visus von 0,1-0,3 logMAR bzw. -0,1-0,0 logMAR zu. Auch nahm wie in der „Bevacizumab as needed“- Gruppe der Anteil mit einem Visus von 1,0 logMAR oder schlechter nach 1 Jahr zu.

Bei Betrachtung der Visuswerte von -0,1-0,0 logMAR bestand eine stabile Zunahme für die „Bevacizumab as needed“-Gruppe über 2 Jahre von ca. 14 %. Diese Zunahme konnte in Population 6 nicht in dem Maße bestätigt werden, jedoch blieb auch der Anteil von ca. 1% nach 12 Monaten bis zum Ende der Nachbeobachtung (0,8%) erhalten. Auffällig war hier auch, dass in der Population 6 die Erfolge, die nach 12 Monaten erreicht wurden, bis auf die eben genannten am Ende der Beobachtung nicht erhalten blieben und insgesamt schlechtere Ergebnisse als bei Beginn der Therapie erreicht wurden.

Im Vergleich zu den Augen mit Photodynamischer Therapie in der Studie „Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report.“¹⁴ schnitten die Augen der eigenen Studie jedoch nach 12 Monaten deutlich besser ab: 61% hatten einen Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben in der TAP (Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy)-Studie, 78,4% in der Population 6. Darüber hinaus war in einem späteren Report der Forschergruppe⁵³ die PDT nur für den überwiegend klassischen Subtyp empfohlen worden, sodass möglicherweise bei der heterogenen Population 6 ein noch größerer Effekt besteht.

IV.2.1.1. Mögliche Gründe für die Ursache der Unterschiede

Obwohl die Population 6 auch eine selektierte Population darstellt, ging die Selektion in der CATT-Studie noch darüber hinaus. Zum Beispiel wurden keine Augen mit einem schlechteren Visus als 1,2 logMAR eingeschlossen und insgesamt waren Augen mit einem Visus von 0,3 logMAR oder besser deutlich häufiger vertreten. Falls 2 Augen betroffen waren, wurde eines herausgesucht. Möglicherweise wurde hier das bessere gewählt. Auch die Selektion an sich war sehr genau und ließ keinen Spielraum für andere Erkrankungen, die in der vorliegenden Studie im Nachhinein nicht mehr sicher auszuschließen waren. Andererseits wurden die Patienten auch einem strikten Protokoll mit Kontrollen

alle 4 Wochen unterzogen und zu diesem Zeitpunkt möglicherweise auch behandelt. Die Termine zur Nachbeobachtung und Kontrolle der eigenen Population fanden größtenteils in unterschiedlichen Abständen statt, das heißt nicht mit einer Regelmäßigkeit, die durch eine prospektive Studie vorgegeben wird.

IV.2.1.2. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der CATT-Studie konnten trotz der möglichst genauen Annäherung an die Ein- und Ausschlusskriterien nicht reproduziert werden. Dies liegt wahrscheinlich einerseits daran, dass auch Patienten mit einem Basisvisus von unter 1,2 logMAR integriert wurden, der durchschnittliche Basisvisus beträchtlich unter dem der „Bevacizumab as needed“-Gruppe lag und die Therapiebedingungen anders waren. Andererseits konnte durch die Betrachtung der korrigierten Population 6 (Basisvisus $\leq 1,2$ logMAR) sowie der Anteile an Visusintervallen gezeigt werden, dass die Betrachtungsweise auch über den Erfolg selbst mitentscheiden kann.

IV.2.2. Vergleich zur Minimal Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration (MARINA)-Studie³⁴

Im Gegensatz zur CATT-Studie und der Population 6 wurden hier nur die FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile zugelassen. Um die Unterschiede zu einem zusätzlichen Einschließen des FLA-Subtyps überwiegend klassisch zu zeigen, wurde primär ein Vergleich zur Population 6 vorgenommen um dann spezifischer nur anhand der Daten der FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile einen Vergleich zu ziehen. Die Augen wurden in der MARINA-Studie in 2 Armen mit 0,3 mg oder 0,5 mg Ranibizumab monatlich für 24 Monate behandelt und nach 12 Monaten sowie 24 Monaten evaluiert. Wie in der CATT-Studie wurden nur Augen inkludiert, die einen besseren Visus als 1,2 logMAR aufwiesen und als besten Visus höchstens 0,1 logMAR erreichten. Das mittlere Alter von 77 Jahren war ähnlich wie das von Population 6. Um eine größere Vergleichbarkeit der eigenen Daten

mit der MARINA-Studie durch eine höhere Fallzahl zu erreichen wurden alle Daten der FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile auf die Visusentwicklung untersucht. Nur die Augen mit Zusatztherapie wurden ausgeschlossen, alle anderen sekundären Zielvariablen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Merkmalsausprägungen (siehe Abbildung 35).

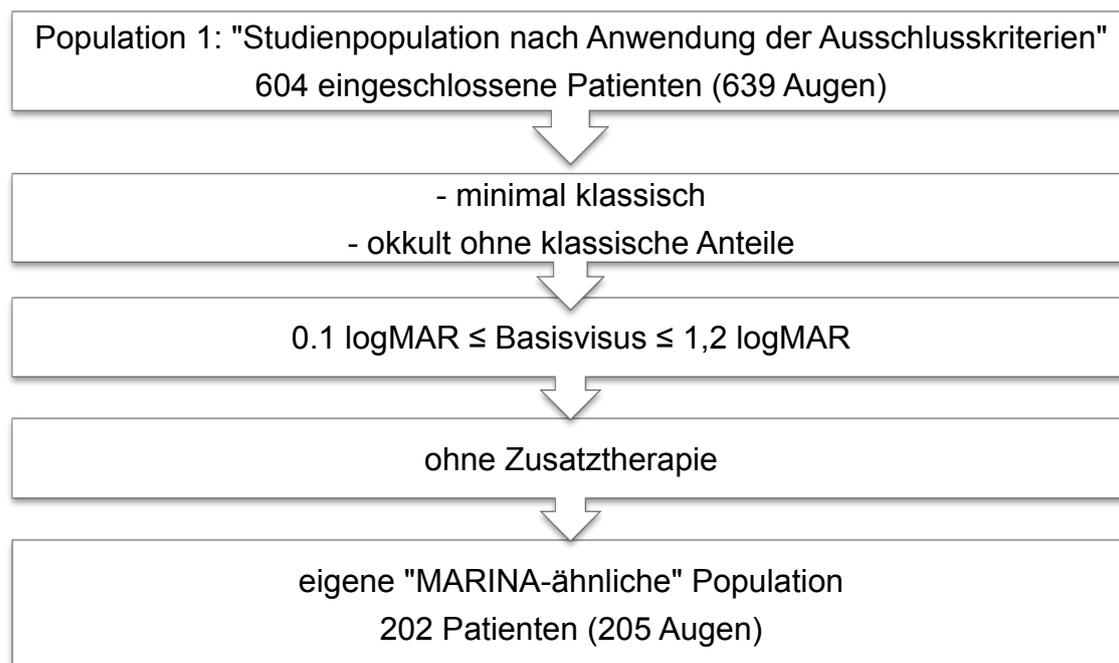


Abbildung 35: Flussdiagramm der Entstehung von der eigenen „MARINA-ähnlichen“ Population.

Hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung, Gesamtanzahl der Bevacizumab-Therapien und der durchschnittlichen Nachbeobachtung zeigten sich bei den verbliebenen 205 Augen große Ähnlichkeiten zur Population 6. Wie in Abbildung 36 zu sehen wurden in der MARINA-Studie in erster Linie Augen einbezogen, die einen Visus von 0,4-0,9 logMAR als Basisvisus aufwiesen. Im Vergleich dazu war in der korrigierten Population 6 (Basisvisus $\leq 1,2$ logMAR) und der Population aus den FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile der Anteil mit Visuswerten schlechter als 0,9 logMAR bereits ausgeprägter.

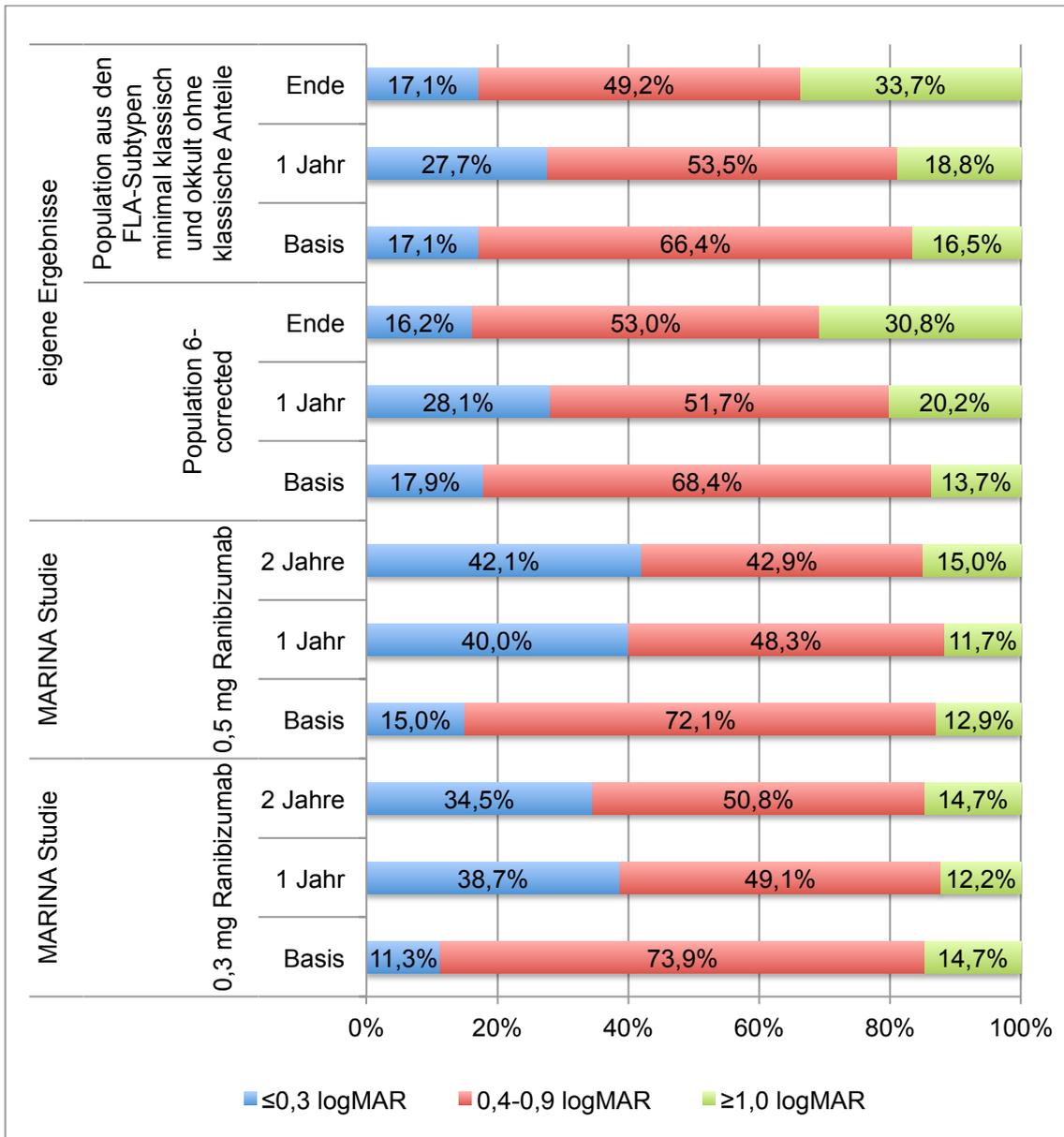


Abbildung 36: Visusentwicklung in der MARINA-Studie und in der korrigierten Population 6 („corrected“; Basisvisus von $\leq 1,2$ logMAR), sowie die Population aus den FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile.

Nach 12 Monaten nahm der Anteil der Augen mit einem Visus von 0,3 logMAR oder besser sowohl in der korrigierten Population 6 als auch in der Population aus den FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile, aber nicht im gleichen Maße wie bei beiden Ranibizumab-Gruppen zu. Im Gegensatz zu den MARINA-Gruppen nahm für die eigenen Populationen aber auch der Anteil der Augen mit einem Visus von $\geq 1,0$ logMAR zu. Zum Ende der Nachbeobachtung mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 19,3

(Population 6) bzw. 21,1 Monaten nahm der Anteil der Augen mit einem Visus von $\geq 1,0$ logMAR deutlich zu. Hier nahm die Population aus den FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile mehr zu als Population 6, auch im Vergleich zu den Ergebnissen nach 12 Monaten. Bei der Betrachtung des Anteils mit einem Visus ≤ 3 ETDRS-Zeilen verlor sich der Erfolg von der Nachbeobachtung nach 12 Monaten bis zum Ende im gleichen Maße. Im Vergleich dazu verringerten sich die Erfolge der 1 Jahres-Beobachtung der MARINA-Studie im zweiten Jahr nur wenig bei der 0,3 mg Ranibizumab-Therapie bzw. konnten bei der 0,5 mg Ranibizumab-Therapie sogar noch gesteigert werden.

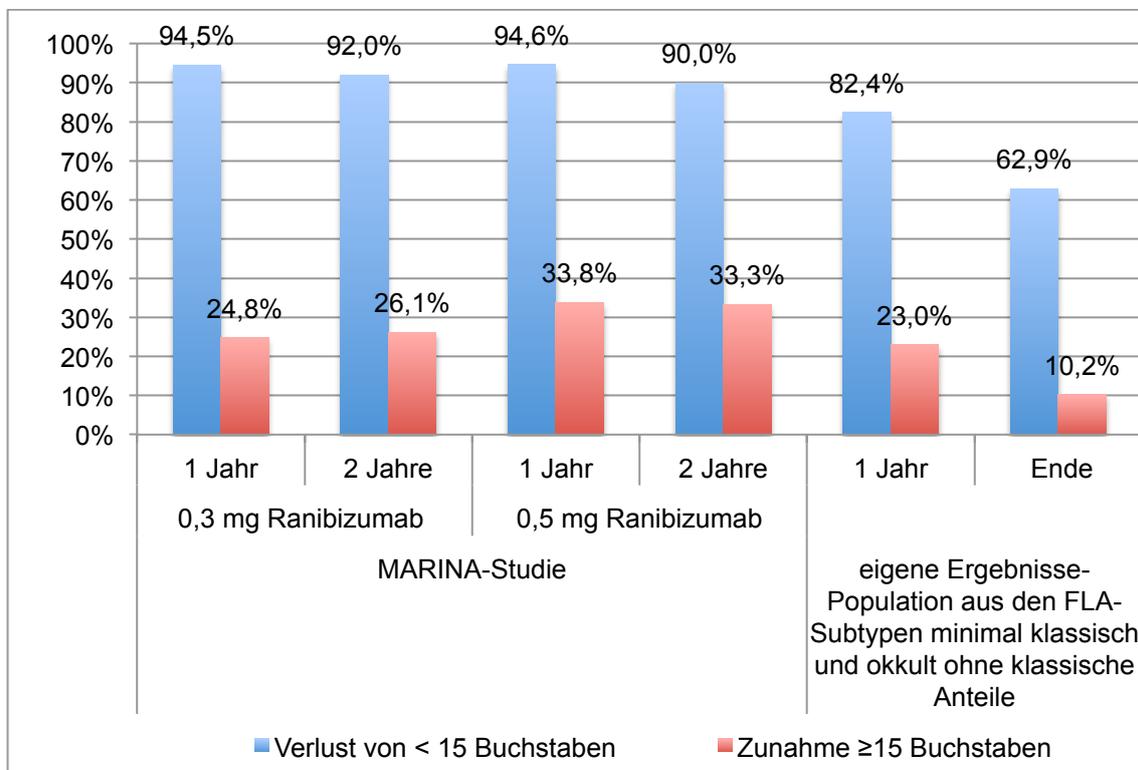


Abbildung 37: MARINA-Studie im Vergleich zur Population aus den FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile.

Abbildung 37 zeigt die Gegenüberstellung der Zunahme bzw. des Verlusts von weniger als 15 Buchstaben im Verlauf der Therapie in den Studien. Man kann die schlechteren Ergebnisse der eigenen Auswertung visuell erkennen. Im Gegensatz zu der aber in der MARINA-Studie ebenfalls durchgeführten Placebo-Gruppe, die nach 12 Monaten zu 62,2% weniger als 15 Buchstaben verlor, waren die eigenen Ergebnisse mit 82,4% deutlich besser. Nach 24

Monaten blieb ein Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe mit 52,9% erhalten. Dies konnte auch für den Visusgewinn von 15 oder mehr Buchstaben bestätigt werden: Die eigenen Werte liegen deutlich unter denen der Ranibizumab-Gruppen, aber auch deutlich über der Placebo-Gruppe (5,0%) nach 12 Monaten. Es ist zu beachten, dass während der 2 Jahre 16% der Placebo-Gruppe, 0,8% der Gruppe mit 0,3mg Ranibizumab und 0% der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab mit einer PDT und Verteporfin behandelt wurden.

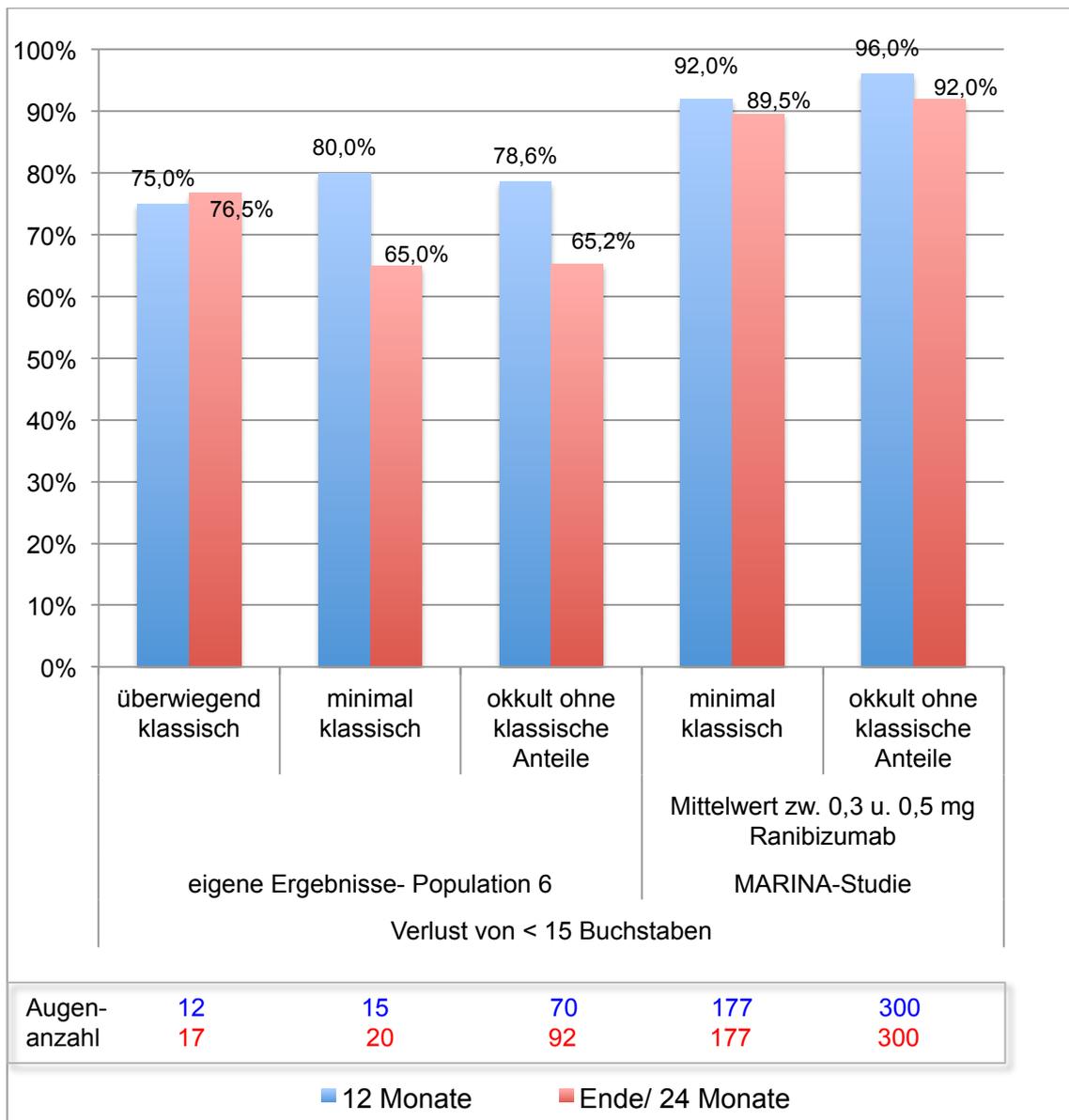


Abbildung 38: Zusammenhang zwischen Fluoreszeinangiographie(FLA)-Subtyp und Visusverlust.

Auffällig war auch, dass die in der MARINA-Studie beschriebene Erhaltung des Visusgewinnes vom ersten Jahr bis zum zweiten Jahr mit den eigenen Ergebnissen nicht reproduziert werden konnten, sondern hier ein deutlicher Rückgang von 23,0% auf 10,2% zu beobachten war. Der mittlere Visusgewinn nach 1 Jahr lag bei den Augen mit 0,3 mg Ranibizumab bei 6,5 Buchstaben, mit 0,5 mg bei 7,2 Buchstaben. Die Augen mit Placebo-Injektionen wiesen dagegen einen Verlust von 10,4 Buchstaben auf. Mit einem Verlust von ca. 1 ETDRS-Buchstaben lag die Population aus den FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile dazwischen.

In Abbildung 38 wurde wie in der MARINA-Studie untersucht wie sich die einzelnen FLA-Subtypen entsprechend dem zusätzlichen Einschließen vom FLA-Subtyp überwiegend klassisch bei Population 6 im Gegensatz zur MARINA-Studie im Verlauf verhielten. In der MARINA-Studie wurde festgestellt, dass der Erfolg unabhängig von der Läsionsgröße und vom Läsionstyp war. Die Läsionsgröße wurde in der eigenen Studie nicht erfasst. Die Ergebnisse der Population 6 zeigten jedoch hinsichtlich des Läsionstyps andere Ergebnisse, die aber nur mit Vorbehalt gelten können, weil die Fallzahlen deutlich geringer als die der MARINA-Studie waren.

IV.2.2.1. Mögliche Gründe für die Ursache der Unterschiede

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien unterschieden sich wie bei der CATT-Studie noch über die selbst vorgenommenen Kriterien hinaus. Z.B. wurde in der MARINA-Studie die Läsionsgröße eingeschränkt: 12 oder weniger Papillenflächen durfte die CNV des FLA-Subtyps okkult ohne klassische Anteile oder minimal klassische Anteile umfassen. Das Therapieschema war bei der MARINA-Studie mit monatlichen Kontrollen und Therapie deutlich strenger. Die Therapie durfte durch PDT ergänzt werden, falls okkulte Läsionen ohne klassische Anteile oder minimal klassische Läsionen unter 4 Papillenflächen eine Visusreduktion innerhalb von 1 Monat von 20 oder mehr Buchstaben aufwiesen oder ein überwiegend klassischer FLA-Subtyp auftrat. Das war aber nur bei 0,8% der Augen mit 0,3 mg Ranibizumab der Fall, bei 0,5mg bei keinem Auge. Insofern dürfte der Einfluss der PDT auf das Ergebnis gering sein.

Als Hauptgrund für die geringe Visusabhängigkeit vom Läsionstyp bei den eigenen Ergebnissen muss wohl die geringe Fallzahl gesehen werden. Wie in Abbildung 31 und 32 zu sehen und in Kapitel III.6.2. beschrieben, bestand auch bei der Population 6 eine Abhängigkeit vom Basisvisus. Die Fallzahlen der Population, auch der Population der FLA-Subtypen minimal klassisch und okkult ohne klassische Anteile waren aber deutlich geringer und sind daher weniger repräsentativ als in der MARINA-Studie. Hinsichtlich der Nachbeobachtung im 2. Jahr konnte nur über die Langzeitnachbeobachtung evaluiert werden. Hier lag also keine eindeutige Vergleichbarkeit vor.

IV.2.2.2. Schlussfolgerung

Im Gegensatz zur MARINA-Studie konnte in den eigenen Populationen keine Verbesserung des Visus nach 1 Jahr gezeigt werden. Vielmehr war der Visus stabil oder nahm ab. Der chronische Verlauf der AMD konnte nicht aufgehalten werden. Die eigenen Daten enthielten nicht annähernd so viele Fallzahlen wie die MARINA-Studie, dennoch scheint im klinischen Alltag die Bevacizumab-Therapie häufiger bei Patienten mit schlechterem Basisvisus Anwendung zu finden. Hier stellt sich die Frage, ob der Basisvisus möglicherweise doch zum Gesamtergebnis beitragen könnte.

Im Vergleich zur CATT-Studie wurde darüber hinaus auch der Visusverlust von 15 Buchstaben oder mehr evaluiert. Die Augen der MARINA-Studie schnitten hier besser als die der CATT-Studie ab, denn in dieser nahm der Anteil nach 12 Monaten nicht zu sondern ab und nach 2 Jahren wurde der Anteil vom Beginn der Studie wieder erreicht. Durch diese Unterschiede wird deutlich, dass beide Studien unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt wurden und möglicherweise die Ergebnisse der eigenen Daten aus dem klinisch Alltag, mit realistischen Nachbeobachtungsintervallen ohne Effekte, die durch die Teilnahme an einer Studie entstehen können (wie z.B. der Hawthorne-Effekt), durchaus einen Wert haben auch wenn die Fallzahlen geringer sind. Ein klarer Unterschied zwischen den oben genannten Studien und der Population 6 konnte durch das Exkludieren des FLA-Subtyps überwiegend klassisch nicht beobachtet werden.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei der Betrachtung des Ergebnisses in Abhängigkeit von der Einteilung unterschiedliche Erfolge betont werden können.

IV.2.3. Vergleich zur Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) Studie^{58,59}

In der ANCHOR-Studie wurde die Ranibizumab-Therapie der überwiegend klassischen CNV mit der PDT verglichen. In den 3 Studienarmen befanden sich ca. je 140 Augen, die monatlich für 12 Monate mit 0,3 mg Ranibizumab, mit 0,5 mg Ranibizumab oder mit Verteporfin PDT behandelt wurden.

Hinsichtlich des Visus und des Alters galten die gleichen Einschlusskriterien wie bei der MARINA- und CATT-Studie. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde hier der FLA-Subtyp überwiegend klassisch aller Lokalisationen unter Ausschluss der Augen mit Zusatzerkrankung (signifikanter Unterschied zwischen den Merkmalsausprägungen) und der Augen mit einem Basisvisus $> 1,2$ logMAR herangezogen. Es verblieben 64 Augen mit einer mittleren Nachbeobachtung von 17,8 Monaten (siehe Abbildung 39). Die Population wurde als eigene „ANCHOR-ähnliche“ Population betitelt.

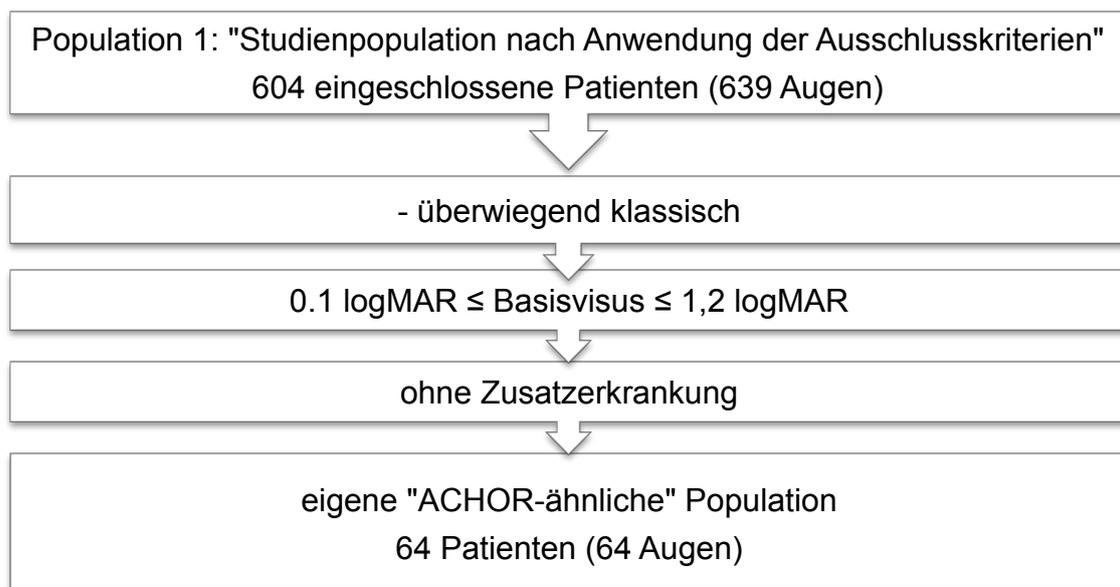


Abbildung 39: Flussdiagramm der eigenen „ANCHOR-ähnlichen“ Population.

Der mittlere Visusgewinn nach 12 Monaten von 8,5 Buchstaben bei 0,3mg Ranibizumab, 11,3 Buchstaben bei 0,5mg konnte sowohl im Verteporfin PDT Arm als auch bei den eigenen Ergebnissen nicht erreicht werden. Hier betrug der mittlere Visusverlust bei Verteporfin 9,5 Buchstaben und bei den eigenen Ergebnissen ca. 5 ETDRS-Buchstaben.

Nach 24 Monaten nahm der mittlere Visusgewinn für die Ranibizumab-Therapie mit 8,1 Buchstaben bei 0,3mg und 10,7 Buchstaben bei 0,5mg nur sehr gering ab. Im Gegensatz dazu näherten sich die eigenen Ergebnisse am Ende der Beobachtung mit einem Visusverlust von ca. 7 ETDRS-Buchstaben dem der Verteporfin PDT nach 24 Monate mit 9,8 Buchstaben an.

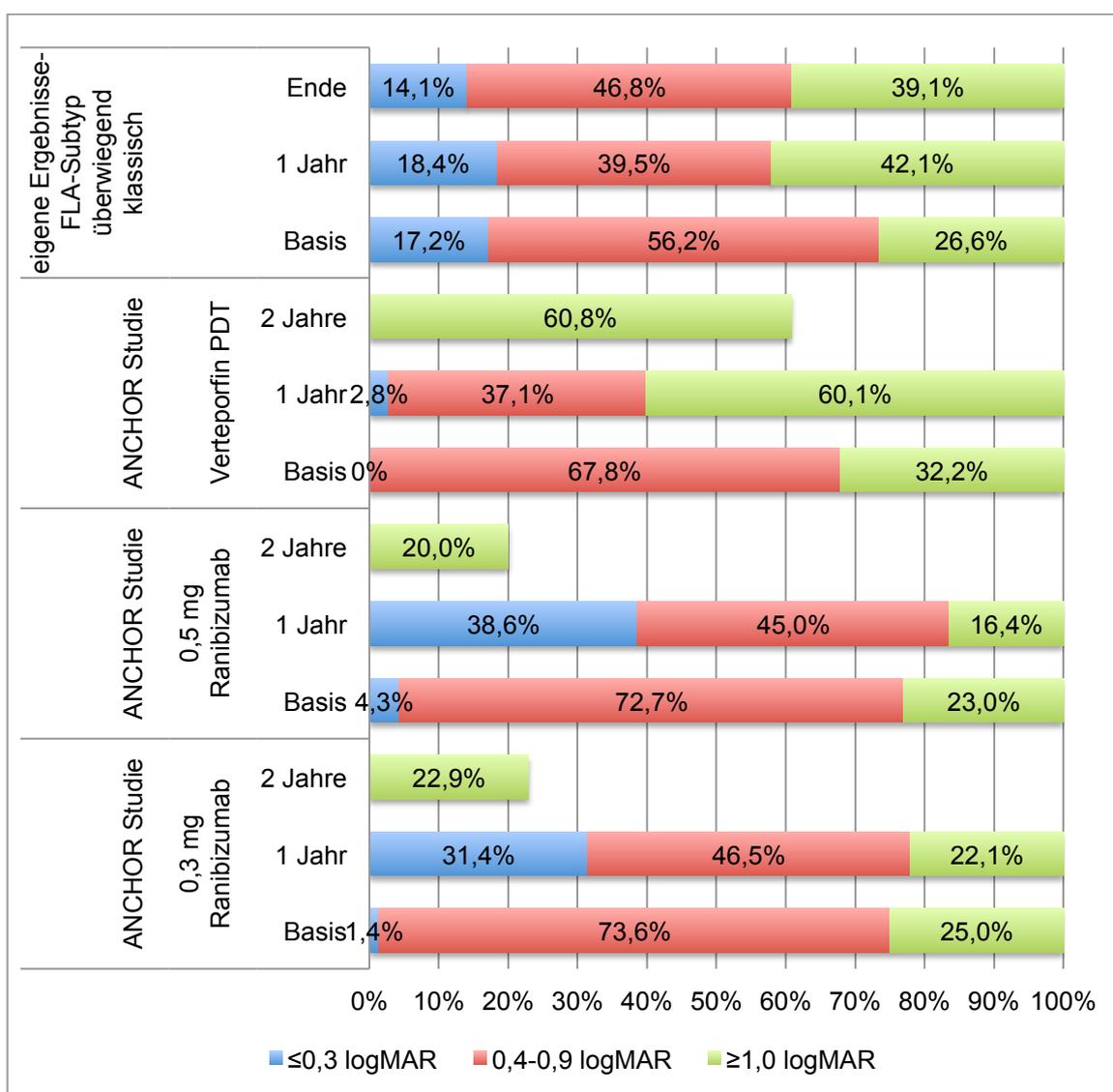


Abbildung 40: Visusentwicklung in der ANCHOR-Studie und dem FLA-Subtyp überwiegend klassisch.

In Abbildung 40 ist der Anteil der Augen mit einem Visus von $\geq 1,0$ logMAR, 0,4-0,9 logMAR und $\leq 0,3$ logMAR zu den Nachbeobachtungszeitpunkten Basis, 1 Jahr und Ende bzw. 2 Jahre dargestellt. Zu den Anteilen von 0,4-0,9 logMAR und $\leq 0,3$ logMAR wurden nach 2 Jahren in der ANCHOR-Studie keine Angaben gemacht. Wie bei der Verteporfin PDT nahm der Anteil der Augen mit einem Visus von 1,0 logMAR und schlechter im FLA-Subtyp überwiegend klassisch nach 1 Jahr zu, jedoch in geringem Maße. Am Ende der Nachbeobachtung nahm er im Gegensatz zur Verteporfin PDT-Gruppe jedoch ab. Bei den Ranibizumab-Therapien nahm dagegen wie in der MARINA-Studie der Anteil der Augen nach einem Jahr ab um nach 2 Jahren wieder einen leicht größeren Anteil zu erreichen, aber nicht den des Ausgangswertes bzw. eines darüber liegenden wie bei der MARINA-Studie. Die Zunahme des Visusintervalls von $\leq 0,3$ logMAR von den Ranibizumab-Therapien nach 1 Jahr konnte in der eigenen Population bestätigt werden. Jedoch war die Zunahme des FLA-Subtyps nicht annähernd so ausgeprägt und ähnlich wie in der PDT-Gruppe.

Der Abbildung 41 kann der Vergleich des Visusverlusts und –gewinns zwischen den eigenen Daten und den Ergebnissen der ANCHOR-Studie entnommen werden, zusätzlich wurde hier die Population 6 eingefügt um einen Vergleich zu dem FLA-Subtyp überwiegend klassisch ziehen zu können. Bei der Population 6 lag der Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben nach 12 Monaten in der Mitte zwischen den Ranibizumab-Therapien und der Verteporfin PDT. Am Ende der Beobachtung näherte sich der Anteil jedoch stark dem 2-Jahresergebnis von der Verteporfin PDT an. Die fast stabilen Ergebnisse nach 2 Jahren von den Ranibizumab-Therapien konnten mit der Population 6 nicht reproduziert werden. Jedoch sollte hier an die Ergebnisse des Vergleichs zwischen den FLA-Subtypen in der MARINA-Gruppe und den eigenen Daten der Population aus Kapitel IV.2.2. (S.113) erinnert werden: Hier schnitt nach Aufteilung der Population 6 in die 3 Subtypen der minimal klassische FLA-Subtyp nach 12 Monaten besser ab als die Subtypen okkult ohne klassische Anteile und überwiegend klassisch, am Ende der Beobachtung dagegen der überwiegend klassische.

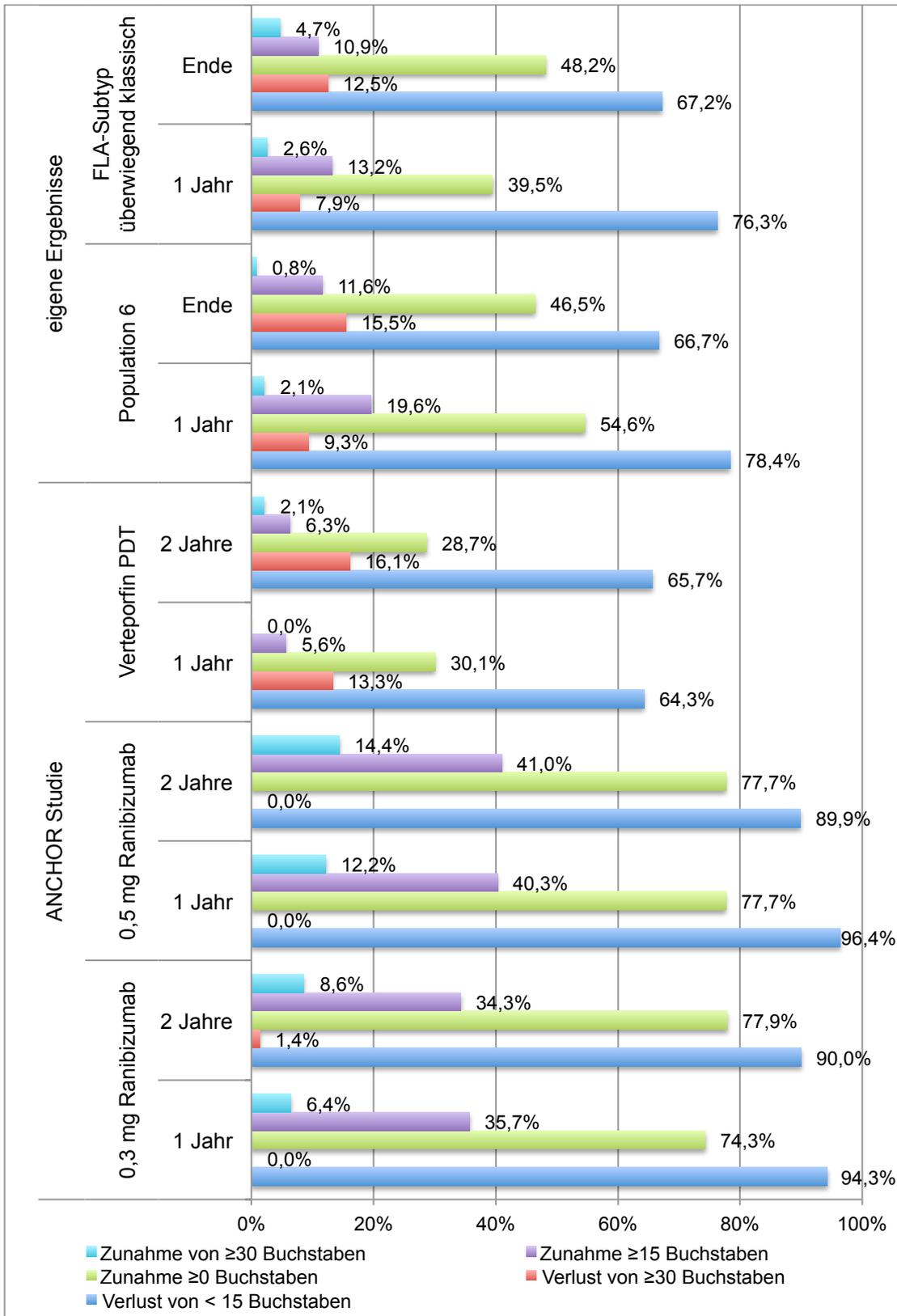


Abbildung 41: Visusentwicklung der ANCHOR-Studie im Vergleich zur Population 6 und dem FLA-Subtyp überwiegend klassisch der eigenen Studie.

Die Augen des FLA-Subtyps überwiegend klassisch verloren nach 12 Monaten etwa genauso viel Visus wie die der Population 6. Der Anteil mit circa 7 ETDRS-Buchstaben Visusverlust am Ende war etwas besser als der der Population 6 mit circa 10 ETDRS-Buchstaben. Somit war in der Population 6 im Vergleich zum 12 Monate-Ergebnis ein etwas größerer Visusverlust zu verbuchen. Das Ergebnis des FLA-Subtyps überwiegend klassisch lag also näher an dem der Ranibizumab-Therapien und die Ähnlichkeit zum Verteporfin PDT-Ergebnis nahm ab. Die Anteile der anderen Visuentwicklungen ähnelten dagegen denen der Population 6: Im Gegensatz zu den Ranibizumab-Gruppen nahm der Visus fast gar nicht um 30 oder mehr Buchstaben zu und die Zunahme um 15 oder mehr Buchstaben fiel prozentual nicht so groß aus. Im Vergleich zur Verteporfin-PDT-Gruppe nahm aber ein größerer Anteil um 15 oder mehr Buchstaben zu. Im Vergleich zur Population 6 waren die Ergebnis des FLA-Subtyps überwiegend klassisch sehr ähnlich. In den Kategorien Visusgewinn > 30 ETDRS-Buchstaben und Visusverlust von > 30 ETDRS-Buchstaben schnitt der FLA-Subtyp besser ab, Population 6 dagegen in allen anderen Kategorien nach 1 Jahr.

Die Ergebnisse des Visusverlusts von weniger als 15 Buchstaben in den Ranibizumab-Gruppen fielen ähnlich wie in der MARINA-Studie aus. Bei der Zunahme von 15 oder mehr Buchstaben gewannen die Augen der ANCHOR-Studie in beiden Dosierungen von Ranibizumab jedoch zu einem deutlich größeren Anteil.

IV.2.3.1. Mögliche Gründe für die Ursache der Unterschiede

Nur bestimmte Augen wurden in der ANCHOR-Studie zugelassen. Der Durchmesser der Läsion durfte nicht mehr als 5400 µm betragen und das Zentrum der Fovea musste frei von strukturellem Schaden sein. Zum Vergleichen der Therapien wurden die 3 Gruppen in ihrer Verteilung des Basisvisus ausgeglichen. All dies geschah beim FLA-Subtyp überwiegend klassisch der eigenen Population nicht. Vielmehr war die Population der bis zum Ende betrachteten Augen sehr inhomogen. Viele Patienten kamen über Jahre, erhielten eine Therapie bei Bedarf und nicht monatlich. Oftmals musste

die Krankenkasse auch erst der Behandlung zustimmen, sodass die Therapie verzögert wurde. Die Bedingungen waren also nicht die einer kontrollierten Studie.

IV.2.3.2. Schlussfolgerung

Insgesamt waren die Ergebnisse der eigenen Studie schlechter als die Ranibizumab-Gruppen in der ANCHOR-Studie, aber besser als die Verteporfin-PDT-Gruppe. Es konnte gezeigt werden, dass eine andere Auswahl der Daten eine Verbesserung eines Teilergebnisses bewirken kann. Andererseits könnten die schlechteren Studienergebnisse auf die Bedingungen der Auswahl und der Therapie zurückzuführen zu sein. Dies könnte unter ökonomischen und organisatorischen Gesichtspunkten ein anderes Bild der Erfolgsaussichten der Bevacizumab-Therapie im klinischen Alltag ergeben.

V. Zusammenfassung

Fragestellung: Diese retrospektive Studie widmete sich der Frage, wie der durchschnittliche Patient mit feuchter AMD im klinischen Alltag von der anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab profitiert, inwiefern Auswahlstrategien einer Studienpopulation von Vorteil sein können und setzte sie in Vergleich zu Zulassungsstudien.

Methodik: Feuchte AMD-Patienten aller CNV-Untergruppen und aller FLA-Subtypen der Universitätsaugenklinik Tübingen, bei denen zwischen September 2005 und Mai 2007 mit einer intravitrealen Bevacizumab-Therapie begonnen wurde, wurden ausgewählt und stufenweise in Populationen gruppiert. Das primäre Zielkriterium war die durchschnittliche Visusdifferenz bei den Nachbeobachtungen im Vergleich zum Basisvisus. Die sekundären Zielkriterien betrafen das Alter, die Anzahl der Bevacizumab-Therapien, eine vorherige Therapie, Umstiegstherapie, Kombinationstherapie, Zusatztherapien und –erkrankungen sowie die Lokalisation der CNV.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

1. Die Ergebnisse des primären Zielkriteriums variierten abhängig vom Nachbeobachtungszeitpunkt und von der Population. Durch die Therapie mit Bevacizumab wurde durchschnittlich nach 12 Monaten eine Stabilisierung des Basisvisus erreicht, zum Ende der Beobachtung verloren alle Beobachtungsgruppen mit Ausnahme des FLA-Subtyps überwiegend hämorrhagisch mindestens ca. 1 ETDRS-Zeile. Die Gruppen, die insgesamt nur unter 10 Monaten nachbeobachtet wurden, fielen durchschnittlich eher besser aus als diejenigen, die länger beobachtet wurden. Dies zeigte sich besonders am FLA-Subtyp überwiegend fibrotisch. Für die Augen, die eine letzte Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten hatten, fielen die Ergebnisse in den meisten Populationen schlechter aus als für die Augen in der Nachbeobachtung der gesamten Population nach 12 Monaten. Bei den Augen, die die letzte Nachbeobachtung nach über 14 Monaten hatten, zeigten RAP und überwiegend hämorrhagisch im Vergleich zu den anderen Populationen die besten Ergebnisse. Durchschnittlich nahmen aber die Visuswerte nach 14 Monaten deutlich mehr ab als bei den früheren Nachbeobachtungen. Bezüglich

der schrittweisen Selektion konnte zu keinem Nachbeobachtungszeitpunkt ein Visusunterschied festgestellt werden.

2. Hinsichtlich der sekundären Zielkriterien wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Merkmalsausprägungen bei vorheriger Therapie oder Umstiegstherapie berechnet. Eine Kombinationstherapie (z.B. mit ppV) war bis auf wenige Ausnahmen durchschnittlich erfolgreicher, bei der letzten Nachbeobachtung über 14 Monate auf dem 5%-Niveau signifikant besser allerdings nur bei dem FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch. In der AMD-Untergruppe CNV schnitten die Augen mit weniger als 3 Bevacizumab-Therapien am Ende der Beobachtung im Vergleich zu denen mit 3 oder mehr Therapien signifikant besser ab. Ebenfalls wurde ein signifikant besseres Ergebnis bei den unter 70-jährigen als bei den über 70-jährigen berechnet, die in der gesamten Studienpopulation eine Nachbeobachtung über 14 Monate hatten.

Nach 12 Monaten traten für die Gesamtpopulation sowie beim FLA-Subtyp überwiegend klassisch auf dem 5%-Fehlerniveau signifikant bessere Visusdifferenzen mit Zusatzerkrankung als ohne auf. Bei dem FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch war dies am Ende der Fall.

Signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Merkmalsausprägungen Zusatztherapie ja/nein bestanden nach 12 Monaten bei dem FLA-Subtyp minimal klassisch und am Ende der Beobachtung beim FLA-Subtyp überwiegend fibrotisch und überwiegend hämorrhagisch mit einem signifikant besseren Abschneiden der Augen mit Zusatztherapie.

Zusammenfassung der Diskussionsergebnisse:

1. In der hier vorliegenden Studie profitieren FLA-Subtypen zu unterschiedlichen Zeitpunkten am meisten von der Therapie. Die letzte Nachbeobachtung nach 10-14 Monaten zeigte, dass Augen, die länger als 14 Monate beobachtet wurden, den größten Anteil des Visusverlust erst nach 14 Monaten erlitten, weil die Nachbeobachtung nach 12 Monaten deutlich besser ausfiel als die mittlere Nachbeobachtung. Damit spielten der Zeitpunkt der Nachbeobachtung sowie die Auswahl des Kollektivs eine entscheidende Rolle.

Andererseits wurden durchschnittliche Ergebnisse wiedergegeben. Das heißt-der einzelne kann über den Durchschnitt hinaus deutlich stärker von der Therapie profitieren.

Bei der schrittweise durchgeführten Selektion zeigte sich, dass die ausgeschlossenen FLA-Subtypen von der Bevacizumab-Therapie am meisten profitierten. So wiesen der überwiegend hämorrhagische und fibrotische Subtyp bei einer Nachbeobachtung über 14 Monate das beste Ergebnis auf. Beim hämorrhagischen Subtyp war dabei der durchschnittliche Basisvisus schlecht und es wurde häufig eine Kombinationstherapie mit ppV und rTPA durchgeführt.

2. Die Analyse der Umstiegstherapie, vorherigen Therapie, Kombinationstherapie und Zusatzerkrankung legte die heterogenen Studienpopulationen offen, sodass keine weitreichenden Aussagen gemacht werden konnten. Jedoch wurde bei Analyse der Population, die sich am ehesten den Studienpopulationen näherte, offensichtlich, dass die oben genannten sekundären Zielkriterien nicht unbedingt nachteilig sind. Hinsichtlich einer Kombinationstherapie eignet sich bei RAP durchschnittlich eine PDT, bei überwiegend hämorrhagischen CNVs eine ppV mit rTPA. Das signifikant bessere Abschneiden der Augen mit weniger als 3 Bevacizumab-Therapien könnte mit einer Drittvariablen wie z.B. dem Nachbeobachtungszeitpunkt assoziiert sein. Andererseits scheint z.B. der überwiegend hämorrhagische Subtyp von einer Langzeittherapie mit einer vermehrten Anzahl von Bevacizumab-Therapien zu profitieren. Das Alter könnte negativ mit dem Erfolg der Therapie korrelieren.

Für die signifikant besseren Werte dürfte nicht die zusätzliche Erkrankung verantwortlich sein, sondern es müssen eine Drittvariable oder andere Faktoren eine Rolle spielen, wie z.B. eine zusätzliche Nachsorge bzw. eine regelmäßige Kontrolle und damit möglicherweise ein höherer Load an Zusatztherapien und Bevacizumab-Therapien bzw. ein frühes Erkennen der AMD. Die zu verschiedenen Zeitpunkten signifikanten Unterschiede bei den FLA-Subtypen mit Zusatztherapie könnten durch die zeitlich unterschiedliche Behandlung erklärt sein.

3. Nach einem Jahr waren die Ergebnisse schlechter als die der Ranibizumab- oder Bevacizumab-Therapien in den Vergleichsstudien CATT, MARINA und ANCHOR, aber besser als die der PDT-Therapie der ANCHOR-Studie und die Placebo-Gruppe der MARINA-Studie. Am Ende der Nachbeobachtung konnten die relativ stabilen Werte der Studien nach 2 Jahren bei begrenzter Vergleichbarkeit nicht reproduziert werden und es war eine Annäherung der Ergebnisse an die PDT-Gruppe der ANCHOR-Studie zu beobachten. Die Gründe dafür müssten im Studiendesign mit regelmäßigen Therapien und Kontrollen und strikter Selektion gesucht werden. Im Gegensatz zur MARINA-Studie waren die eigenen Ergebnisse bei deutlich geringeren Fallzahlen deskriptiv abhängig vom FLA-Subtyp und Basisvisus.

Schlussfolgerung:

Im klinischen Alltag kann der chronische Erkrankungsprozess durchschnittlich nicht aufgehalten werden. In der Praxis liegen die Erfolge wahrscheinlich auch aufgrund ökonomischer Aspekte zwischen denen einer Placebo-Therapie bzw. der PDT-Therapie mit Verteporfin und den Ergebnissen der Zulassungsstudien. Bessere Ergebnisse könnten unter Umständen auch durch regelmäßigeren Kontrollen und eine bessere Compliance der Patienten erreicht werden. Andererseits lohnt sich nach wie vor eine Therapie mit Bevacizumab. FLA-Subtypen, die normalerweise nicht in Studien aufgenommen werden, könnten von der Bevacizumab-Therapie am meisten profitieren. Um den Einfluss sekundärer Zielkriterien wie vorherige Therapie, Kombinationstherapie und Umstiegstherapie eindeutiger klären zu können, müssten die Population homogener sein und größere Fallzahlen veranschlagt werden. Kombinationstherapien könnten z.B. bei RAP oder beim FLA-Subtyp überwiegend hämorrhagisch in Betracht gezogen werden. Bei schlechterem Ansprechen auf die Therapie müsste möglicherweise auf die Therapieintervalle strenger geachtet werden. Hier könnte eine Umstiegstherapie auf ein anderes anti-VEGF-Medikament in Frage kommen. Das Ergebnis der Zusatzerkrankung zeigt die Bedeutung anderer Faktoren und dass signifikante Werte keine Garantie für eindeutige Ergebnisse sind. Eine klinische Signifikanz eines durchschnittlichen signifikant besseren Abschneidens von unter 3 Zeilen ist

fraglich, jedoch könnte der einzelne Patient stark von einer zusätzlichen Therapie profitieren. Elementar könnten regelmäßig definierte Kontrollintervalle und das Einhalten strenger Wiederbehandlungskriterien zu besseren Visusergebnissen in der klinischen Routine beitragen.

VI. Literaturverzeichnis

1. Kanski JJ. Klinische Ophthalmologie. Lehrbuch und Atlas. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2007.
2. Heimann H. Atlas des Augenhintergrundes. Angiographie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
3. Heinrich Heimann UK, Michael H. Foerster. Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes. Stuttgart: Thieme Verlag; 2004.
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74.
5. Sallo FB, Peto T, Leung I, et al. The International Classification system and the progression of age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2009;34:238-40.
6. Geirsdottir A, Jonsson O, Thorisdottir S, et al. Population-based incidence of exudative age-related macular degeneration and ranibizumab treatment load. *Br J Ophthalmol* 2011.
7. Bressler SB, Munoz B, Solomon SD, et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol* 2008;126:241-5.
8. Shahid H, Khan JC, Cipriani V, et al. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol* 2011.
9. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 2010;128:750-8.
10. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Alбини TA. Current Clinical Trials in Dry AMD and the Definition of Appropriate Clinical Outcome Measures. *Semin Ophthalmol* 2011;26:167-80.
11. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2006;82:99-110.
12. Chalam KV, Khetpal V, Rusovici R, et al. A review: role of ultraviolet radiation in age-related macular degeneration. *Eye Contact Lens* 2011;37:225-32.
13. Raychaudhuri S, Iartchouk O, Chin K, et al. A rare penetrant mutation in CFH confers high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2011;43:1232-6.
14. Couch SM, Bakri SJ. Review of combination therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:114-20.
15. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
16. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114:400-12.

17. Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB, et al. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. The Macular Photocoagulation Study Group. *Ophthalmology* 1989;96:1526-34.
18. Cho HJ, Kim JW, Lee DW, et al. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond)* 2011.
19. El-Mollayess GM, Mahfoud Z, Schakal AR, et al. Fixed-Interval Versus OCT-Guided Variable Dosing of Intravitreal Bevacizumab in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A 12-Month Randomized Prospective Study. *Am J Ophthalmol* 2011.
20. Desmettre T, Cohen SY, Devoisselle JM, et al. [Current uses and indications for indocyanine green angiography]. *J Fr Ophtalmol* 2011;34:568-82.
21. Malgorzata F, Stankiewicz A. Effectiveness of ranibizumab intravitreal injections for exudative age-related macular degeneration treatment: 12-month outcomes. *Med Sci Monit* 2011;17:CR485-90.
22. Tomi A. [Correlations of fluorescein angiography and optical coherence tomography (OCT) in the diagnosis of age-related macular degeneration]. *Oftalmologia* 2011;55:60-9.
23. Desmettre T, Lecerf JM, Souied EH. [Nutrition and age-related macular degeneration]. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:3S38-56.
24. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
25. Wong IY, Koo SC, Chan CW. Prevention of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 2011;31:73-82.
26. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *Jama* 2005;294:3101-7.
27. Wan MJ, Hooper PL, Sheidow TG. Combination therapy in exudative age-related macular degeneration: visual outcomes following combined treatment with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2010;45:375-80.
28. Lim JY, Lee SY, Kim JG, et al. Intravitreal bevacizumab alone versus in combination with photodynamic therapy for the treatment of neovascular maculopathy in patients aged 50 years or older: 1-year results of a prospective clinical study. *Acta Ophthalmol* 2010.
29. Forte R, Cennamo G, Finelli M, et al. Intravitreal triamcinolone, bevacizumab and pegaptanib for occult choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e305-10.
30. Becerra EM, Morescalchi F, Gandolfo F, et al. Clinical evidence of intravitreal triamcinolone acetonide in the management of age-related macular degeneration. *Curr Drug Targets* 2011;12:149-72.
31. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.

32. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119:1399-411.
33. Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, et al. Sustained Increased Intraocular Pressure Related to Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *J Glaucoma* 2011.
34. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
35. Yeh B, Ferrucci S. Retinal pigment epithelium tears after bevacizumab injection. *Optometry* 2011;82:152-7.
36. Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:5-11.
37. Gelissen F, Voelker M, Schwabe R, et al. Full macular translocation versus photodynamic therapy with verteporfin in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: 1-year results of a prospective, controlled, randomised pilot trial (FMT-PDT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1085-95.
38. Yamada Y, Miyamura N, Suzuma K, et al. Long-term follow-up of full macular translocation for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2010;149:453-7 e1.
39. Skaf AR, Mahmoud T. Surgical treatment of age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:181-91.
40. Heussen FM, Fawzy NF, Joeres S, et al. Autologous translocation of the choroid and RPE in age-related macular degeneration: 1-year follow-up in 30 patients and recommendations for patient selection. *Eye (Lond)* 2008;22:799-807.
41. Maaijwee K, Jousen AM, Kirchhof B, et al. Retinal pigment epithelium (RPE)-choroid graft translocation in the treatment of an RPE tear: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 2008;92:526-9.
42. Maaijwee K, Missotten T, Mulder P, et al. Influence of intraoperative course on visual outcome after an RPE-choroid translocation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:758-61.
43. Treumer F, Klatt C, Roeder J. [Autologous RPE-choroid translocation in exudative AMD. A case series of 10 consecutive patients]. *Ophthalmologe* 2007;104:795-802.
44. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65 e5.
45. Sawilowsky SS, Hillman SB. Power of the independent samples t test under a prevalent psychometric measure distribution. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:240-3.
46. Roller AB, Amaro MH. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of nonsubfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72:677-81.

47. Shrank WH, Patrick AR, Brookhart MA. Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: a primer for physicians. *J Gen Intern Med* 2011;26:546-50.
48. Owsley C, McGwin G. Measuring the personal burden of eye disease and vision impairment. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:188-91.
49. Nachtigall C, Suhl U. Der Regressionseffekt. Mythos und Wirklichkeit. methevalreport erscheint seit 1999 in unregelmäßigen Abständen als "graue" Schriftenreihe des Lehrstuhls für Psychologische Methodenlehre und Evaluationsforschung am Institut für Psychologie der Friedrich-Schiller Universität Jena. Jena: Institut für Psychologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena; 2002.
50. Weihe W. Klinische Studien und Statistik. Von der Wahrscheinlichkeit des Irrtums. Ein "Galileischer Dialog" über ein statistisches Problem. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;Jg. 101. Heft 13.:A834-8.
51. Shah GK, Sang DN, Hughes MS. Verteporfin combination regimens in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:133-48.
52. Kaiser PK, Boyer DS, Garcia R, et al. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:747-55, 55 e1.
53. Agosta E, Lazzeri S, Orlandi P, et al. Pharmacogenetics of antiangiogenic and antineovascular therapies of age-related macular degeneration. *Pharmacogenomics* 2012;13:1037-53.
54. Lee MY, Kim KS, Lee WK. Combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1004-5; author reply 5.
55. Saito M, Iida T, Kano M. Combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2012;153:504-14 e1.
56. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012;119:1001-10.
57. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology* 2012.
58. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
59. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65 e5.

VII. Anhang

VII.1. ETDRS und logMAR Visus

ETDRS-4m	ETDRS-2m	logMAR	Dezimal	
20/16	10/8	-0,1	1,25	
20/20	10/10	0	1	
20/25	10/12,5	0,1	0,8	
20/32	10/16	0,2	0,63	
20/40	10/20	0,3	0,5	
20/50	10/25	0,4	0,4	
20/63	10/32	0,5	0,36	
20/80	10/40	0,6	0,25	
20/100	10/50	0,7	0,2	
20/125	10/63	0,8	0,16	
20/160	10/80	0,9	0,125	
20/200	10/100	1,0	0,1	
20/250	10/125	1,1	0,08	
20/330	10/160	1,2	0,06	
20/400	10/200	1,3	0,05	
20/500	10/250	1,4	0,04	
20/660	10/330	1,5	0,03	
20/800	10/400	1,6	0,025	
20/1000	10/500	1,7	0,002	(1/50MV)
20/2000		2,0		CF
20/4000		2,3		HM
		3,0		LP (Lux)
		4,0		Nulla Lux

VII.2. Kategorisierung der AMD nach dem Leitlinien der „Age-Related Eye Disease Study“ (AREDS)²⁵

Kategorie	Kurze Beschreibung	Klinik	Visus
1	Keine AMD beidseits	< 5 kleine Drusen an einem oder beiden Augen	20/32 oder besser an beiden Augen
2	Milde AMD an einem oder beiden Augen	<ul style="list-style-type: none"> - Multiple kleine oder intermediäre Drusen an einem oder beiden Augen - Pigmentabnormalitäten an einem oder beiden Augen 	20/32 oder besser an beiden Augen
3	Abwesenheit einer fortgeschrittenen AMD an beiden Augen	<ul style="list-style-type: none"> - Intermediäre oder große Drusen - Geographische Atrophie - Kennzeichen, die nicht die zentrale Makula miteinbeziehen 	20/32 oder besser am besseren Auge
4	Fortgeschrittene AMD an einem Auge	<ul style="list-style-type: none"> - Fortgeschrittene AMD oder geographische Atrophie am schlechteren Auge - am besseren Auge keine solche Klinik 	20/32 oder besser am besseren Auge

Legende (Papillendurchmesser ca. 1500 µm):

- Kleine Drusen: < 63 µm im Durchmesser
- intermediäre Drusen: 63-124 µm im Durchmesser
- große Drusen: > 125 µm im Durchmesser

Pigmentabnormalitäten beziehen sich entweder auf Hyper- oder Depigmentationen

VII.4. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Gelisken für seine wertvolle und geduldige Unterstützung.

Meiner Familie und C. Richards für die Unterstützung in allen Lebenslagen.

Dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, insbesondere Herrn Dr. Blumenstock, für die statistische Beratung.