



Hochschule Neubrandenburg
Fachbereich Gesundheit, Pflege, Management
Studiengang Gesundheitswissenschaften

INTRAVITREALE INJEKTION – CHANCEN UND RISIKEN DER UNTERSCHIEDLICHEN WIRKSTOFFE

B a c h e l o r a r b e i t
zur
Erlangung des akademischen Grades
Bachelor of Science (B.Sc.)

Vorgelegt von: Anne-Katrin Regler

URN: urn:nbn:de:gbv:519-thesis2022-0184-1

Betreuer: Prof. Dr. rer. pol. Bernhard Langer

Zweitbetreuer: Prof. Dr. Roman Oppermann

Tag der Einreichung: 29.04.2022

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Bachelorarbeit darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. An dieser Stelle wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass alle personenbezogenen Formulierungen geschlechtsunabhängig zu verstehen sind.

Inhalt

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	7
1.1 THEMENAUSWAHL.....	7
1.2 AUFBAU DER ARBEIT	7
2. ANATOMIE DES AUGES	8
3. KRANKHEITSBILDER	11
3.1 ALTERSBEDINGTE MAKULADEGENERATION.....	11
3.1.1 Definition	11
3.1.2 Symptome	13
3.1.3 Trockene Form der Altersbedingten Makuladegeneration.....	13
3.1.4 Feuchte Form der Altersbedingten Makuladegeneration	14
3.1.5 Epidemiologie, Prävalenz, Inzidenz.....	15
3.2 DIABETISCHES MAKULAÖDEM	16
3.2.1 Definition	16
3.2.2 Symptome	16
3.2.3 Epidemiologie, Prävalenz, Inzidenz.....	17
3.3 RETINALER VENENVERSCHLUSS	17
3.3.1 Definition	17
3.3.2 Symptome	18
3.3.3 Epidemiologie, Prävalenz, Inzidenz.....	18
4. INTRAVITREALE INJEKTION	19
4.1 THERAPIEVERFAHREN	19
4.2 WIRKSTOFFE.....	21
4.2.1 Ranibizumab (Lucentis).....	22
4.2.1.1 Wirkung und klinische Daten	22
4.2.1.2 Therapeutische Wirksamkeit – MARINA-Studie.....	22
4.2.1.3 Nebenwirkungen und Komplikationen	23
4.2.1.4 Dosierung und Verabreichung	24
4.2.1.5 Marktanteile, Kosten und Verordnungszahlen.....	24
4.2.2 Aflibercept (Eylea).....	25
4.2.2.1 Wirkung	25
4.2.2.2 Therapeutische Wirksamkeit – GALILEO und COPERNICUS Studien	25
4.2.2.3 Nebenwirkungen und Komplikationen	26

4.2.2.4 Dosierung und Verabreichung	27
4.2.2.5 Marktanteile, Kosten und Verordnungszahlen.....	27
4.3 ERGEBNISSE EINER VERGLEICHENDE STUDIE MIT RANIBIZUMAB UND AFLIBERECEPT.	28
4.4 THERAPIEALTERNATIVE ZUR INTRAVITREALEN INJEKTION	32
4.4.1 Laserphotokoagulation.....	32
5. FAZIT	35
LITERATURVERZEICHNIS.....	37
EIDDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Auges

Abbildung 2: Zentralskotom des Gesichtsfeldes

Abbildung 3: verzerrtes Sehen beim Amsler-Test

Abbildung 4: zum Vergleich im Fundusfoto; rechts die trockene AMD und links die feuchte AMD

Abbildung 5: Darstellung des diabetischen Makulaödems

Abbildung 6: Lokalisation der beiden Venenverschlüsse

Abbildung 7: Injektionsstelle der Intravitrealen Injektion circa 3,5mm entfernt von der Hornhaut

Abbildung 8: Ablauf einer thermischen Laserphotokoagulationsbehandlung mittels Argon Laser

Abkürzungsverzeichnis

AMD Altersbedingte Makuladegeneration

DMÖ Diabetisches Makulaödem

IVI Intravitreale Injektion

GKV Gesetzliche Krankenversicherung

MARINA-Studie Minimally classic/ocult trial of the Anti-VEGF antibody
Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD

mg Milligramm

mW Megawatt

OCT Optische Kohärenztomographie

s Sekunden

µl Mikroliter

µm Mikrometer

VEGF Vascular-endothelial-Growth-Factor

1. Einleitung

1.1 Themenauswahl

In Deutschland leiden circa 7.418.000 Menschen an einer Altersbedingten Makuladegeneration und circa 1.267.00 an einer Diabetischen Makulaödem. Damit zählen diese Erkrankungen zu den häufigsten Erblindungsursachen in Deutschland. (vgl. DBSV 2022) Mithilfe der unterschiedlichen Wirkstoffe, die mit einer intravitrealen Injektion injiziert werden, können die Erkrankungen verbessert oder der Befund des Patienten stabil gehalten werden.

„Ich merke, ich kann schlechter sehen.“ Mit dieser Aussage kommen oft Patienten in eine ophthalmologische Praxis. Oft wissen Sie nicht, dass es schon fast zu spät ist, um ihr Sehvermögen so zu erhalten, wie es war.

Ich habe mir das Thema „Intravitreale Injektion – Chancen und Risiken der unterschiedlichen Wirkstoffe“ ausgesucht, da ich in diesem Themenbereich, berufliche Erfahrungen in einer Augenarztpraxis sammeln konnte. Ich durfte viele Menschen kennenlernen, die eine Behandlung mit den verschiedenen Wirkstoffen bekamen und ihre Höhen und Tiefen durchgemacht haben.

Aus meinen Recherchen, bildete sich dann die Forschungsfrage: „Gibt es Unterschiede im Behandlungsergebnis zwischen Ranibizumab und Aflibercept?“ Mit dieser Forschung möchte ich herausfinden, ob und welche Unterschiede es zwischen diesen beiden Wirkstoffen gibt.

1.2 Aufbau der Arbeit

Die vorliegende Bachelorarbeit wird neben der Einleitung in fünf weitere Kapitel gegliedert.

Zunächst beschreibe ich den anatomischen Aufbau des Auges, sodass der Leser im Laufe der Arbeit sich ein Bild verschaffen kann, von welchen Teilen des Auges in der Arbeit geschrieben wird.

Danach erläutere ich die drei am häufigsten vorkommenden Erkrankungen, Altersbedingte Makuladegeneration, Diabetisches Makulaödem sowie den

retinalen Venenverschluss, bei denen eine Behandlung mit einer intravitrealen Injektion durchgeführt wird.

Nun folgt der eigentliche Hauptteil dieser Arbeit, die intravitreale Injektion. In diesem Kapitel beschreibe ich das Therapieverfahren und stelle die zwei am meisten injizierten Wirkstoffe, mittels einer intravitrealen Injektion vor. Im Anschluss vergleiche ich die beiden Wirkstoffe, Ranibizumab und Aflibercept, mithilfe einer einjährigen durchgeführten Studie.

Um aufzuzeigen, dass es auch andere Therapieverfahren als die intravitreale Injektion gibt, erläutere ich eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Netzhauterkrankungen.

Im letzten Kapitel ziehe ich ein Fazit aus den gewonnenen Erkenntnissen aus dieser Forschung.

2. Anatomie des Auges

In diesem Kapitel möchte ich die Anatomie des Auges erläutern, um ein besseres Verständnis für die nachfolgenden Kapitel bieten zu können.

Das Auge ist eines der wichtigsten Sinnesorgane des Menschen, denn es vermittelt die meisten Eindrücke und hat den größten Anteil an den Empfindungen, die die Sinne vermitteln können. Oft wird das Auge mit einer Kamera verglichen, da die Bestandteile des Auges dieselbe Arbeit leisten wie eine Kamera, aber dazu später mehr.

Der Augapfel besteht aus einer mehrschichtigen Wand, diese Wand bilden die Lederhaut, die Hornhaut, die Netzhaut und die Aderhaut, die zusammen mit der Regenbogenhaut und dem Ziliarkörper die Gefäßhaut des Augapfels darstellen. Zum Inhalt des Augapfels gehören die Regenbogenhaut, der Ziliarkörper, die Linse und der Glaskörper. Zum Vergleich mit der Kamera, die Funktion der Hornhaut und der Linse kann man mit der Linse einer Kamera vergleichen.

Die Anhangs Gebilde des Augapfels sind die Bindehaut, die Lider und die Tränenorgane. Sie haben eine schützende Funktion und benetzen die Oberfläche des Augapfels. Der Augapfel wird nach hinten durch den

Schädelknochen begrenzt, nach vorne raus liegt die Begrenzung bei den Augenlidern. Er ist beweglich, durch die Augenmuskulatur.

Der Sehnerv des Auges hat die Funktion der Weiterleitung, durch die Nervenfasern, der aufgenommenen Informationen von der Netzhaut an das Gehirn. Er besteht aus einer Vielzahl von Nervenfasern. Wie der Sehnerv ist auch die Netzhaut Teil des Gehirns. Der Sehnerv tritt aus der Netzhaut aus, dieser bestimmte Austrittspunkt wird Papille oder auch blinder Fleck genannt. Die Bezeichnung blinder Fleck kommt daher, da an dieser Stelle keine Fotorezeptoren sind, welche das Licht in Nervenimpulse umwandeln und an das Gehirn weitergeben.

In der Augenheilkunde wird das Auge in zwei Bereiche gegliedert, der vordere und der hintere Augenabschnitt. Den vorderen Augenabschnitt bilden die Lederhaut, die Bindehaut, die Hornhaut, die Iris, der Ziliarkörper, die Linse, die Vorder- und Hinterkammer, ebenso das Kammerwasser. Der hintere Augenabschnitt besteht aus Glaskörper, Aderhaut, Netzhaut, gelber Fleck und Papille.

Die Lederhaut ist der schützende Teil des vorderen Augenabschnittes. Sie ist sehr dickwandig und kann somit das Auge vor möglichen Verletzungen schützen. Die Lederhaut umfasst fast das gesamte Auge. Am hinteren Teil der Lederhaut treten die Fasern des Sehnervs heraus. Am vorderen Teil tritt die Hornhaut heraus, zusammen mit dieser wird die äußere Hülle des Auges gebildet.

Die Bindehaut umgibt den Augapfel und bildet mit ihren Drüsen ein Sekret, welches die reibungslose Bewegung des Augapfels in der Augenhöhle des Schädelknochens ermöglicht.

Die Hornhaut des Auges ist durchsichtig und besteht aus mehreren Schichten. Die erste Schicht ist das mehrschichtige Hornhautepithel, die Aufgabe dieses Epithels ist der Schutz der Hornhautoberfläche und das Abwehren von Keimen, zudem hat die Hornhaut eine Membran, welche der Hornhaut Festigkeit gibt, durch ihre Kollagenfasern. Die nächste Schicht ist das Hornhautstroma. Die letzte Schicht befindet sich auf der Innenseite der Hornhaut, das einschichtige Hornhautendothel. Das hat die Aufgabe nicht zur Hornhaut gehörige Flüssigkeiten wieder zurück in die Vorderkammer zu befördern. (vgl. Grehn 2012,

S.4 f.) Die wichtigste Aufgabe der Hornhaut ist die Bündelungen von Lichtstrahlen mit der Brechkraft, durch diese Funktion wird auf der Netzhaut ein Bild projiziert. Durch diese Fähigkeit der Hornhaut ist es uns möglich zu sehen.

Die Iris, auch Regenbogenhaut genannt, regelt das Blendverhältnis des Auges. Sie verfügt über zwei Muskeln, die verursachen, dass die Pupille je nachdem welche Lichtverhältnisse herrschen, enger oder weiter wird. Ist es hell wird die Pupille weiter, ist es dunkel verengt sich die Pupille.

Der Ziliarkörper ist rund um die Linse herum und ist mit ihr über Zonulafasern verbunden. Der Ziliarkörper verfügt ebenso über einen Muskel, der dafür da ist, im Nahen und Fernen zu fokussieren. Eine weitere Aufgabe ist die Produktion des Kammerwassers, welches sich zwischen der Linse und der Hornhaut befindet.

Die Pupille ist der Spalt in der Mitte der Regenbogenhaut, welche sich ebenfalls an die Lichtverhältnisse anpasst. Ist es hell ist der Spalt sehr klein, jedoch im dunklen wird der Spalt sehr groß, um sehr viel Licht in das Auge gelangen zu lassen.

Die Linse liegt direkt hinter der Pupille. Sie sammelt das aufgefangene Licht, um auf der Netzhaut ein deutliches Bild zu projizieren. Durch ihre Elastizität kann die Linse in der Nähe und Ferne fokussieren. Sie verfügt über keine Blutgefäße, sie wird mit Nährstoffe über das Kammerwasser versorgt.

In der hinteren und vorderen Augenkammer lagert sich das Kammerwasser, welches alle Nährstoffe und vor allem Sauerstoff beinhaltet. Diesen Sauerstoff benötigen die Linse und auch die Hornhaut. Weiterhin dient das Kammerwasser dazu, das Auge zu stabilisieren. (vgl. Wesemann)

Der größten Bestandteile im hinteren Augenabschnitt ist der Glaskörper. Er füllt den Raum zwischen Linse und Netzhaut aus. Der Glaskörper besteht fast nur aus Wasser. (vgl. Grehn 2012, S. 274)

Die Aderhaut befindet sich zwischen der Lederhaut und der Netzhaut. Sie besteht aus vielen Blutgefäßen. Ihre Aufgabe ist es die letzten Schichten der Netzhaut mit Sauerstoff zu versorgen. (vgl. Wesemann)

Die Netzhaut hat mit die wichtigsten Funktionen und Aufgaben. Die Netzhaut verfügt über 127 Millionen Lichtrezeptoren, welche das Licht in Impulse für die

Nerven umwandelt und an das Gehirn weiterleitet. Die Aufgaben umfassen das Farbsehen, sowie das Sehen im Hellen und Dunkeln. Die Papille ist ein Teil der Netzhaut, welcher keine Lichtrezeptoren enthalten, dies ist der tote Punkt der Netzhaut, bei dem keine Nervenimpulse weitergeleitet werden. Deshalb wird die Papille auch blinder Fleck genannt. (vgl. Grehn 2012, S. 8)

Im Zentrum der Netzhaut befindet sich die Makula, sie wird auch gelber Fleck genannt. Der Name kommt daher, dass an dieser Stelle der gelbe Farbstoff Lutein besonders massiv gespeichert wird. Die Makula verfügt über eine Einkerbung, dort sind die Lichtrezeptoren besonders dicht aneinander und können besonders scharfe Bilder weiterleiten. (vgl. Wesemann)

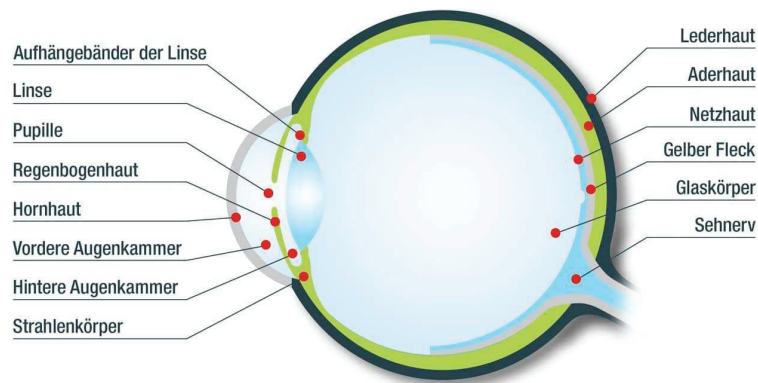


Abbildung 1: Anatomie des Auges (vgl. Wesemann)

3. Krankheitsbilder

In diesem Kapitel beschreibe und erläutere ich die drei am häufigsten auftretenden Krankheitsbilder, bei denen eine Behandlung mit einer intravitrealen Injektion durchgeführt wird.

3.1 Altersbedingte Makuladegeneration

3.1.1 Definition

Die Altersbedingte Makuladegeneration, kurz gesagt AMD, ist die häufigste Erblindungsursache in Deutschland, bei den Personen über 50 Jahren. (vgl. von Strachwitz 2013) Die Altersbedingte Makuladegeneration ist eine Erkrankung der Makula, der Netzhautmitte. Dies betrifft auch die äußeren Schichten der

Netzhaut, das retinale Pigmentepithel, die Bruch'schen Membran, dies ist die Grenzmembran zwischen Aderhaut und Pigmentepithel, sowie die Aderhaut.

Die Makula hat die Aufgabe des schärfsten Sehens im Auge und ist für die Detailerkennung zuständig. In der Mitte der Makula ist das Netzhautgebiet, welches das größte und genaueste Bildauflösungsvermögen besitzt. Dieses Gebiet wird mit Blut durch die Aderhaut versorgt.

Die Makula besitzt Fotorezeptoren, Zellen die Lichtreize aufnehmen, in denen ein Stoffwechsel stattfindet. Mit Zunahme des Alters wird die Abbaufunktion von Abbaustoffen in den Pigmentepithelen immer geringer, was zur Folge hat, dass sie formlose Ablagerungen, wie etwa Drusen, zwischen der Bruch'schen Membran und der Basalmembran, welche eine dünne Proteinschicht aus Epithelzellen ist, entstehen. Diese Drusen können die Makula schädigen und somit das Sehen erheblich einschränken. (vgl. Masche 2006, S. 69 ff.) Durch die Drusen wird die Bruch'sche Membran dicker woraus folgt, dass der Sauerstofftransport zur Netzhaut gestört ist. Durch diese Störung kleben die Pigmentepithelien, die für die Aufrechterhaltung des Sehens sehr wichtig sind, aneinander. Diese Verklumpung kann zu Gewebeschwund führen. (vgl. Plange, Walter 2017, S. 265 f.)

Bei Personen über 50 Jahren, bilden sich kleine Drusen, sollten diese aber stetig wachsen, kann man diesen Wachstum bereits als Beginn der altersbedingten Makuladegeneration ansehen.

Leider sind die genauen Ursachen und Mechanismen der Erkrankung noch nicht vollständig bekannt. Ein Risikofaktor ist eine ausgeprägte Anfälligkeit für die Erkrankung, welche durch eine genetische Veranlagung unterstützt wird, sowie das Rauchen. In vielen Studien wird diskutiert, ob das Geschlecht ebenfalls eine Disposition für die altersbedingte Makuladegeneration sein könnte. Weitere Risikofaktoren können Vorerkrankungen sein, wie zum Beispiel eine Störung des Fettstoffwechsels oder eine Erkrankung des Herzens. (vgl. Masche 2006, S. 69 ff.)

3.1.2 Symptome

Das Hauptsymptom der Altersbedingten Makuladegeneration ist die Sehstörung. Im Frühstadium der Erkrankung bemerkt man die Verminderung der Sehleistung noch nicht sehr stark. Die Patienten benötigen anfangs stärkere Brillen oder Lupen und mehr Licht zum Lesen, da meist die Sehstörung in der Nähe auftritt. Im fortgeschrittenen Stadium der AMD bemerken die Patienten verzehrtes Sehen was bedeutet, dass die Patienten gerade Linien krumm oder gebogen sehen. Sie merken ebenfalls, dass immer mehr ihre Sehleistung abnimmt. Ein weiteres Symptom ist das Zentralskotom, ein Gesichtsfeldausfall in der Mitte des Gesichtsfeldes, das das komplette Sehen erschwert. (vgl. Masche 2006, S. 69 ff.)

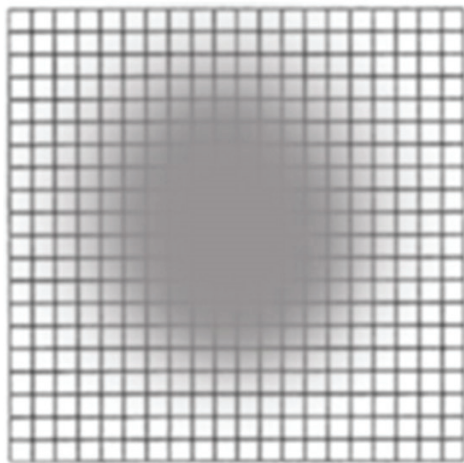


Abbildung 2: Zentralskotom des Gesichtsfeldes
Amsler-Test (vgl. Augenklinik Sulzbach)

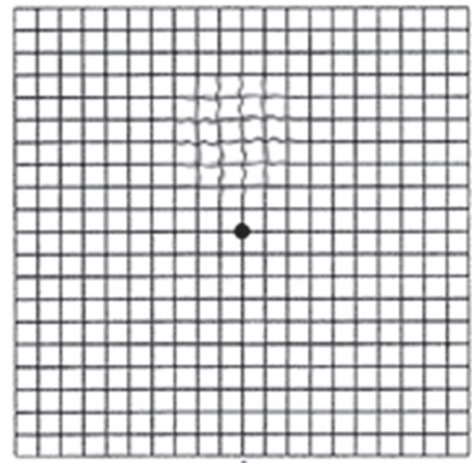


Abbildung 3: verzehrtes Sehen beim Amsler-Test

3.1.3 Trockene Form der Altersbedingten Makuladegeneration

Die trockene Form der Altersbedingten Makuladegeneration ist die fortgeschrittene Form der Erkrankung. Die Erkrankung baut auf den Vorgängen im vorhergehenden Kapitel auf.

Die AMD kann aus der frühen Verklebung und Atrophie der Pigmentepithelen entstehen. Diese Form der AMD geht in den meisten Fällen langsam voran. (vgl. Plange, Walter 2017, S. 265 f.) Die trockene Form der Altersbedingten Makuladegeneration ist eine vielfältige Erkrankung des Auges, sie hat von vielen Faktoren abhängige Ursachen. Von der Ursache her führen bisher noch nicht

erforschte beziehungsweise bestätigte Mechanismen zu gleichen oder ähnlichen Erscheinungsbildern des Organismus. Der klassische AMD-Phänotyp ist durch eine Rückbildung von Netzhaut- und Aderhautzellen mit Ablagerung von Stoffwechselprodukten innerhalb oder außerhalb der Zellen gekennzeichnet. Die aktuellen Befunde geben die Auffassung, dass diese klinischen und histologischen Veränderungen als Folge chronischer Entzündungsreaktionen, als Zeichen einer Neurodegeneration oder einer Dysfunktion bestimmter Enzyme und Proteine in zentralen Netzhautregionen stammen. Da die Erkrankung der Altersbedingten Makuladegeneration in Zukunft immer häufiger vorkommen wird, durch den demografischen Wandel, ist es wichtig die Erkrankung weiter zu erforschen, um den Patienten gezielter helfen und die Erblindung weiter hinauszögern zu können.

Eine überaus gute Hilfe für betroffene Patienten sind die vergrößernden Sehhilfen. Für die meisten Patienten ist die Lesebeeinträchtigung der größte Nachteil im Alltag. Die vergrößernden Sehhilfen sollten individuelle an die Bedürfnisse der Patienten angepasst werden. (vgl. von Strachwitz 2013)

3.1.4 Feuchte Form der Altersbedingten Makuladegeneration

Die feuchte Form der Altersbedingten Makuladegeneration ist die eher seltene Form. Bei dieser Form ist das Hauptmerkmal, dass neue Blutgefäße von der Aderhaut in den hinteren Raum der Netzhaut wachsen (vgl. Plange, Walter 2017, S. 265 f.) Die neugebildeten Gefäße sind porös und neigen dazu einzureißen, wodurch Flüssigkeiten austreten können, somit entstehen Ödeme und Blutungen. Diese neu gebildeten Gefäße entstehen, da die Netzhaut mit zu wenig Sauerstoff versorgt wird. Durch diesen Sauerstoffmangel werden Botenstoffe gebildet, welche die Bildung von neuen Blutgefäßen animieren.

Mit der Therapie der Intravitrealen Injektionen werden die Gefäße fester und stärker. Durch die Behandlung besteht auch die Möglichkeit, dass sich die Blutgefäße zurückbilden. (vgl. AMD-Netz a) Im Vergleich zur trockenen Form, hat die feuchte Form einen schnelleren Verlauf. (vgl. Plange, Walter 2017, S. 265 f.)

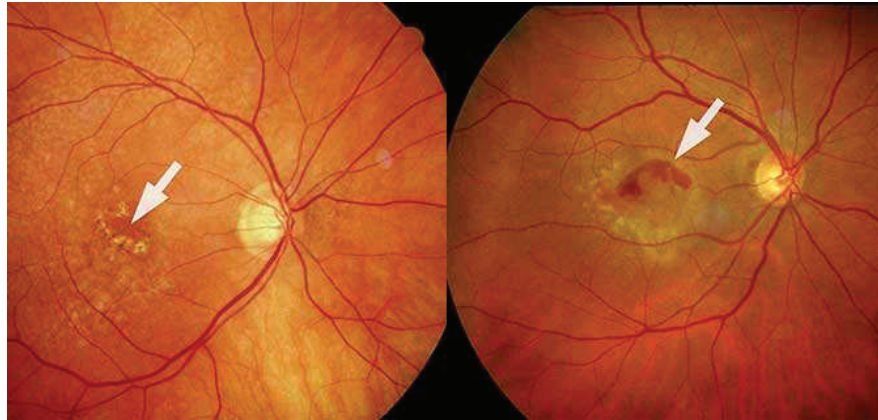


Abbildung 4: zum Vergleich im Fundusfoto; rechts die trockene AMD und links die feuchte AMD (vgl. SOS Augenlicht e.V.)

3.1.5 Epidemiologie, Prävalenz, Inzidenz

Wie schon in Kapitel 3.1.1 ist die Altersbedingte Makuladegeneration in Deutschland die häufigste Erblindungsursache in Deutschland mit 50%. Die Standarduntersuchung mit ihren Befunden der Farbfundusfotografie macht den wesentlichen Anteil der Prävalenzdaten aus. In Deutschland gibt es wenig verfügbare Daten zur Prävalenz. Eine Studie gibt es, die Gutenberg-Gesundheitsstudie von 2014. Dort wird eine Prävalenz von 11,9% für eine frühe AMD und 0,2% für eine feuchte AMD beschrieben. Es war eine Kohortenstudie mit Personen im Alter zwischen 35 und 74 Jahren, für eine altersbedingte Erkrankung scheint die Auswahl des Alters jedoch sehr jung. (vgl. Brandl et. Al. 2016) Im Raum von Europa gibt es die European Eye Studie von 2006. Dort wurden 5000 Personen über 65 Jahre untersucht, bei 52,4% konnte man einen auffälligen Befund feststellen. Aus diesen Ergebnissen konnte man feststellen, dass 1,2% von einer trockenen und 2,3% von einer feuchten Altersbedingten Makuladegeneration betroffen waren. Bei den Personen über 80 Jahre litten 16% an einer feuchten AMD. Die Verfasser dieser Studie gehen davon aus, dass die Prävalenz noch höher sein kann, da nicht mal die Hälfte der geladenen Personen an der Studie teilnahmen. Man kann erkennen, dass die Prävalenz im höheren Alter signifikant ansteigt. In Deutschland, wie schon vorher erwähnt, gibt es nur eine wenige Anzahl zu Studien, im Vergleich zu anderen Ländern, wie zum Beispiel in den kaukasischen Ländern, dort gibt es eine Vielzahl an Daten.

Zusammenfassend über die Studien kann man sagen, dass die Prävalenz einer frühen AMD bei 60-jährigen bei 1-3% liegt, bei 70-jährigen 20% und bei den 80-jährigen 30-40% unabhängig vom Geschlecht. Die Prävalenz der feuchten AMD liegt bei den 60-jährigen bei 0,5-1%, bei den 70-jährigen bei 2%, bei den 80-jährigen 5% und bei den 85 – 90-jährigen bei 10-15%, unabhängig vom Geschlecht. (vgl. Schrader 2006)

3.2 Diabetisches Makulaödem

3.2.1 Definition

Das diabetische Makulaödem, kurz DMÖ, ist die häufigste Ursache für die Verminderung und den Verlust der Sehstärke, aufgrund von Diabetes mellitus. Durch den chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel verursacht durch den Diabetes mellitus, führt es dazu, dass Blutgefäße der Netzhaut geschädigt und dünner werden. Die VEGF-Botenstoffe fördern ebenso die Schädigung der Netzhaut. Somit können Flüssigkeiten durch die geschädigten Netzhautgefäße durchdringen, woraufhin es zu einer Schwellung beziehungsweise Verdickung der Makula kommt und somit die Sehstärke eingeschränkt wird. (vgl. info MEDIZIN)

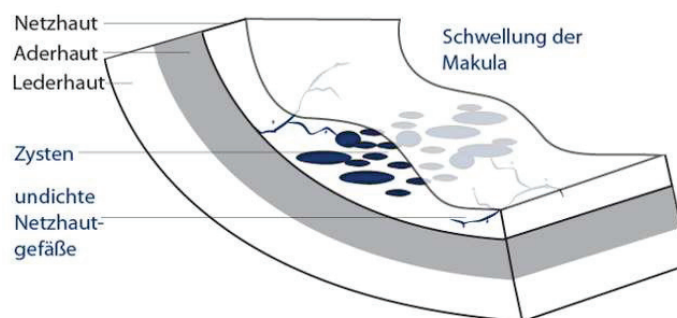


Abbildung 5: Darstellung des diabetischen Makulaödems (vgl. info MEDIZIN)

3.2.2 Symptome

Die Symptome sind vergleichbar mit der Altersbedingten Makuladegeneration. Es sind unspezifische Symptome, wie die Verminderung der Sehfähigkeit, immer größere Schwierigkeiten beim Lesen, verzerrtes und verschwommenes Sehen, man sieht gehäuft Flecken, sowie eine

Farbsehstörung. Durch den veränderten Blutzuckerspiegel kommen auch noch andere Erkrankungen des Auges hinzu, wie zu Beispiel ein Grauer Star oder ein trockenes Auge. Aufgrund dieser Begleiterkrankungen bemerkt man erst spät das diabetische Makulaödem, was zur Folge hat, dass es zu schwerwiegenden Schäden führen kann. (vgl. Spital 2018, S. 578)

3.2.3 Epidemiologie, Prävalenz, Inzidenz

Anders als bei der Altersbedingten Makuladegeneration, sind die meisten Menschen mit einem diabetischen Makulaödem noch berufstätig. Die Prävalenz liegt in Deutschland bei 2,3% bei den 35 bis 74-jährigen, laut einer Mainzer Querschnittsstudie. (vgl. Bauer-Steinhusen et. Al. 2018, S. 631) Dadurch, dass die meisten Diabetes Patienten sehr gut mit ihrer Medikation und Ernährung eingestellt sind,

ist die Prävalenz gegenüber der AMD niedrig. Die weltweite Prävalenz liegt bei 7% bei Diabetespatienten. Dabei wird noch in Typ 1 und Typ 2 Diabetes unterschieden, wobei die Patienten mit Typ 1 Diabetes häufiger betroffen sind. Trotz der niedrigen Prävalenz ist das Diabetische Makulaödem neben der Altersbedingten Makuladegeneration mit einer der häufigsten Ursachen, in Deutschland, für den Verlust der Sehkraft und Erblindungen. Bei über der Hälfte der Erkrankten sind beide Augen betroffen. Risikofaktoren sind neben dem erhöhten Blutzuckerspiegel und dem Blutdruck, das Rauchen und erhöhte Blutfettwerte. (vgl. Spital 2018, S. 577)

3.3 Retinaler Venenverschluss

3.3.1 Definition

Bei einem retinalen Venenverschluss ist häufig der venöse Abfluss in Form eines Blutgerinnsels blockiert. Er befindet sich normalerweise an der engsten Stelle der Vene und verhindert, dass das Blut ungehindert durch die Vene durchfließen kann. Eine gestörte Blutversorgung kann zu Netzhautblutungen, Ödemen, Gefäßwucherungen und im schwerwiegendsten Fall zu einer Netzhautablösung führen.

Im Schlaf und im Liegen sinkt der arterielle Blutdruck und der Druck auf die Venen im Auge steigt. Betroffene Menschen bemerken morgens eine eingeschränkte Sehkraft. Die Folgen einer späteren Sehbehinderung hängen von der Lokalisation des Verschlusses und der Größe des betroffenen Areals ab. Es wird nach zwei Arten von retinalen Venenverschlüssen unterschieden, je nachdem in welchem Bereich sich der Verschluss befindet. Es gibt den Zentralvenenverschluss, welcher sich im Bereich des blinden Flecks befindet und den Venenastverschluss, die ist der Bereich, in dem sich Venen und Arterien kreuzen. (vgl. Lemmen, Vahdat 2022) In der Abbildung kann man die unterschiedlichen Lokalisationen entnehmen.

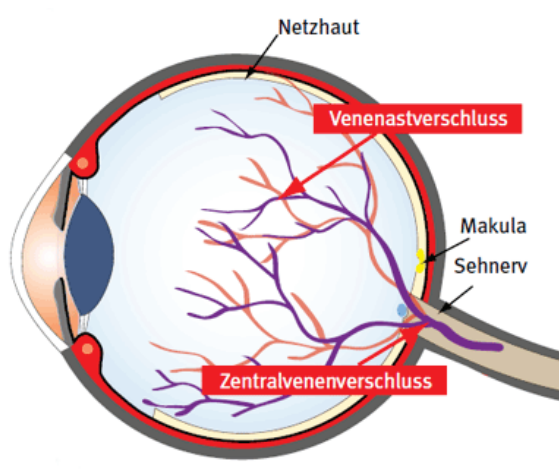


Abbildung 6: Lokalisation der beiden Venenverschlüsse (vgl. Deutsche Seniorenliga e.V.)

3.3.2 Symptome

Hauptsymptom für einen Venenverschluss ist der plötzlich auftretende Sehverlust, Schmerzen spürt der Betroffene dabei nicht. Es kann aber auch zu einem schleichenden Prozess kommen. In diesem Fall merkt der Betroffene erst nach und nach, dass er seine Sehkraft verliert. Ist der Venenverschluss nicht komplett ausgeprägt, kann der Patient auch keine Symptome wahrnehmen und wird erst durch Zufall entdeckt oder wenn ein Glaukom als Komplikation aufgetreten ist und Schmerzen verursacht. (vgl. Lang 2007, S. 96 f.)

3.3.3 Epidemiologie, Prävalenz, Inzidenz

Neben der diabetischen Retinopathie sind die retinalen Venenverschlüsse die zweithäufigsten Gefäßerkrankung der Netzhaut.

Der Venenastverschluss hat eine Prävalenz in der kaukasischen Bevölkerung von 2,82 auf 1000 Bewohner und der Zentralvenenverschluss. Die Mehrzahl der Betroffenen ist in einem Alter über 45 Jahre. Jüngere Personen sind nur mit 11,8% betroffen. Einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt es nicht.

Die Prävalenz, dass das zweite bisher gesunde Auge nach circa vier Jahren ebenfalls einen Venenverschluss erleidet, liegt bei 11,7%.

Studien, die die Beurteilung der sehbezogenen Lebensqualität von Patienten miteinbegreifen, bei Verschluss der zentralen oder verzweigten Venen, konnten feststellen, dass bereits ein einseitiger Befall und eine gute Sehleistung des nicht betroffenen Auges eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität aufweist.

Risikofaktoren für retinale Venenverschlüsse sind Hypertonie, Rauchen, eine Störung des Fettstoffwechsels, hohe Cholesterinwerte sowie Diabetes mellitus. Hat ein Betroffener im Vorhinein schon ein Glaukom oder eine okuläre Hypertension, ist dies ebenfalls ein Risikofaktor für einen Zentralvenenverschluss. (vgl. Egger, Weger 2017, S. 194)

4. Intravitreale Injektion

Die Intravitreale Injektion, kurz IVI, hat sich als minimalinvasiver Eingriff etabliert und wird als sicher eingestuft, da man auf Erfahrungen mit vielen Patienten in den letzten Jahren zurückblicken kann. Komplikationen sind jedoch wie bei jedem Eingriff möglich. Durch die Intravitreale Injektion gelangen die Wirkstoffe gezielt in das Auge, in den Glaskörperraum, direkt an den Ort wo das Medikament wirken soll. Mit Hilfe von diesem Verfahren kann man feststellen, dass Komplikationen und Nebenwirkungen weniger auftreten. (vgl. Eter et. Al., 2008, S. 143) Es gibt verschiedene Wirkstoffe. Zwei verschiedene Wirkstoffe stelle ich im Laufe meiner Arbeit weiter vor und vergleiche diese miteinander.

4.1 Therapieverfahren

Beim gesamten Therapieverfahren ist zunächst die Anforderungen des eingreifenden Arztes wichtig. Er sollte Grundkenntnisse in praktischer und

theoretischer Weise, in Bezug auf Augenheilkunde und Optometrie, sowie über Kenntnisse und Technik der Intravitrealen Injektion besitzen. Vor dem Eingriff muss der Patient eine Operationsaufklärung bekommen, indem der Arzt ihn über mögliche Risiken und Komplikationen während der Injektion und danach informiert. (vgl. Kieselbach 2018, S. 242)

Der Eingriff findet ambulant unter sterilen Bedingungen in einem Operationssaal statt. (vgl. Spital 2018, S. 583) Der Patient bekommt eine Tropfanästhesie und eine Desinfektion des Auges und der Haut am Auge herum. Das Auge wird mit Hilfe eines Lidsperrers offen gehalten. Der vorher passende bestimmte Wirkstoff wird durch eine Kanüle etwa 3,5 mm abseits der Hornhaut in das Auge injiziert. (vgl. Institut für Augenheilkunde Halle) Der Einstich erfolgt von der Hornhaut weg, um die Linse und die Netzhaut nicht zu verletzen. Wie man auf der Abbildung unter diesem Kapitel entnehmen kann. Durch einen Tupfer wird die Bindehaut vorsichtig zu Seite geschoben, um an der vorhergesehenen Injektionsstelle eine schrittweise Injektion durch Bindehaut und Lederhaut zu ermöglichen. Bei mehrfacher Injektion in gewissen Abständen, sollten die Injektionsstellen gewechselt werden. Die Kanüle wird circa 6-7 mm zum Sehnervenkopf zu hineingeschoben bis zur Glaskörpermitte, wo die Injektion erfolgt. (vgl. Kieselbach 2018, S. 243) Durch die Tropfanästhesie merkt der Patient die Injektion nicht. (vgl. Institut für Augenheilkunde Halle)

Anschließend an der Injektion wird mit dem Patienten eine Prüfung der Lichtempfindung durchgeführt, indem der Arzt mit Licht in das betroffene Auge leuchtet. Nachdem der Patient sich einige Minuten erholt hat, wird eine Augeninnendruckmessung getätigt. Ist der Augeninnendruck in Ordnung, bekommt der Patient einen sterilen Verband auf das Auge. Der Verband bleibt einige Stunden nach der Injektion auf dem Auge. Es gibt keine Studien, die belegen das dies einen positiven Effekt aufzeigt. (vgl. Kieselbach 2018, S. 243) Über die Intravitreale Injektion gelangen die Wirkstoffe gezielt in das Auge, in den Glaskörperraum, direkt an den Wirkort. (vgl. Eter et. Al. 2008, S. 143) Somit ist die Wirkung gegen eine Ödem Bildung schneller im Vergleich zu anderen Therapieverfahren.

Am zweiten postoperativen Tag wird eine Untersuchung, durch den Augenarzt, auf Komplikationen durchgeführt. Regelmäßige augenärztliche Kontrollen zur Überprüfung der Sehkraft und dem Augenhintergrund sind notwendig für eventuelle Therapieanpassungen. Darüber hinaus werden regelmäßige Optische Kohärenztomographie (OCT) Aufnahmen gemacht. (vgl. Spital 2018 S. 583) Bei den OCT Aufnahmen werden Bilder vom Augenhintergrund und dem vorderen Augenabschnitt getätigt, um zu sehen, wie groß die Schwellung ist oder ob überhaupt noch eine Schwellung vorhanden ist. (vgl. Plange, Walter 2017, S. 262) Je nach dem, wie der Befund nach den OCT-Aufnahmen ausfällt, wird entschieden, wie oft die Injektion wiederholt werden muss. (vgl. Spital 2018, S. 583) Das OCT ist vergleichbar mit Ultraschallaufnahmen an andere Gewebestellen. (vgl. Plange, Walter 2017, S. 262)

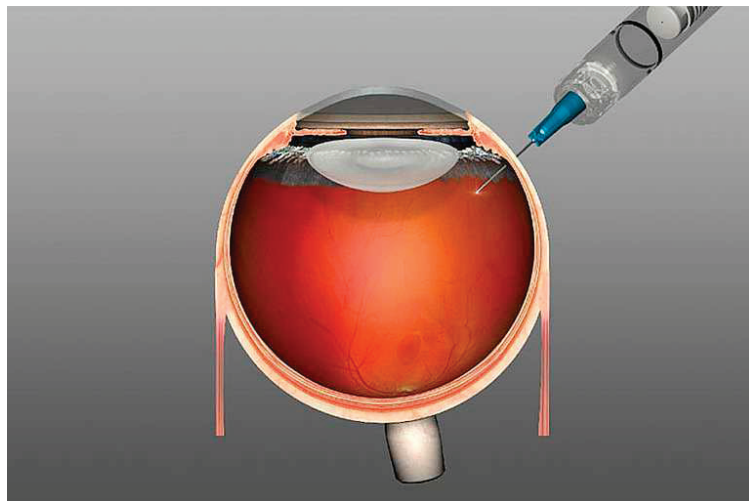


Abbildung 7: Injektionsstelle der Intravitrealen Injektion circa 3,5mm entfernt von der Hornhaut (vgl. Institut für Augenheilkunde Halle)

4.2 Wirkstoffe

Die Wirkstoffe die bei der intravitrealen Injektion injiziert werden, heißen Anti-VEGF-Hemmer. VEGF ist ein Stoff im Auge der die Bildung von neuen Blutgefäßen anregt, die die Sehleistung beeinflussen. Dies ist ein Stoff, der sich in vielen Körperteilen wiederfindet und zur Gefäßneubildung anregt, wie zum Beispiel bei Tumoren. (vgl. AMD-Netz (b)) Um die Bildung neuer Gefäße im Auge zu verhindern, wurden durch Judah Folkman die Therapie mit VEGF-Hemmern

entwickelt. Die Behandlung mit den Anti-VEGF-Wirkstoffen ist bis heute eine der meist durchgeführten bei Netzhauterkrankungen in der Augenheilkunde. (vgl. Eter et. Al. 2008, S.125 f.)

4.2.1 Ranibizumab (Lucentis)

4.2.1.1 Wirkung und klinische Daten

Der Wirkstoff Lucentis ist ein Molekülteil eines Antikörpers, dass das Wachstum des Botenstoffes VEGF-A unterbindet. Lucentis wurde aus dem Wirkstoff Avastin entwickelt, welches häufig in der Krebstherapie zum Einsatz kommt. Ranibizumab wurde als Molekülteil eines Antikörpers entwickelt, um die Molekülmasse zu reduzieren, dass man einfacher durch die verschiedenen Schichten der Netzhaut gelangt. Lucentis wird sehr schnell vom Körper ausgeschieden.

In der frühen Kurzzeitstudie, der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, zeigte sich, dass bei 44% der Patienten mit AMD, die Lucentis injiziert bekamen, die Sehleistung besserte. Bei weiter Behandlung mit Lucentis blieb die Sehleistung der Patienten erhalten. Beim OCT konnte festgestellt werden, dass sich die Drusen verkleinerten, nach drei monatlichen Dosen Lucentis. Bei fast allen Patienten, lösten sich die Drusen und die subretinale Flüssigkeit auf. (vgl. Blick et. Al. 2007, S. 1200 ff.)

4.2.1.2 Therapeutische Wirksamkeit – MARINA-Studie

Die MARINA-Studie (Minimally classic/ocult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD) verglich verschiedenen Dosen von Lucentis und von Scheininjektionen über zwei Jahre bei Patienten mit Altersbedingter Makuladegeneration. Bei der Dosis von 0,3 mg pro Monat erhielten es 238 Patienten, bei der Dosis von 0,5 mg pro Monat erhielten es 240 Patienten und 238 Patienten erhielten eine Scheininjektion.

Nach einem Jahr konnten 94-96% der Patienten die Lucentis bekamen, unabhängig von der Dosis, ihre Sehkraft beibehalten. Nach zwei Jahren waren es 90-92%. Die Patienten, die die Scheininjektion erhielten, konnten im ersten Jahr 62% und im zweiten Jahr 53% ihre Sehleistung beibehalten.

Bei 25-40% der Patienten verbesserte sich die Sehschärfe im ersten Jahr, unabhängig von der Dosis. Nach dem zweiten Jahr lag diese Rate bei 26-33%. Einen schweren Sehverlust traten bei weniger Patienten auf, die Lucentis injiziert bekamen, als bei Patienten, die das Scheinpräparat bekamen. In der Studie gaben die Patienten an, die Ranibizumab bekamen, dass sie eine positive Veränderung im Nah sehen und Fern sehen, feststellen konnten. (vgl. Blick et. Al. 2007, S. 1202 ff.)

4.2.1.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Laut Studien liegt die Rate für Nebenwirkungen bei mehr als 20%. Zu einem hatten die Patienten Bindehautblutungen, Augenschmerzen, Glaskörperflocken, die eine Verdickung des Kollagen aus dem Glaskörper sind, welche vor dem Auge als kleine Fliegen wahrgenommen werden. Weitere Komplikationen sind Netzhautblutungen, Glaskörperablösung, die zu Löchern und Rissen in der Netzhaut führen können und zu einen erhöhten Augeninnendruck. Bei etwa 10% der Behandelten mit Lucentis kam es zu Entzündungen im Auge, zu gereizten und trockenen Augen mit Fremdkörpergefühl, Augenlidentzündung und zum vermehrten Fremdkörpergefühl. Des Weiteren beklagten die Patienten Juckreiz am Auge, verschwommenes Sehen, Katarakt (grauer Star), Makulanarben und eine Ablösung des retinalen Pigmentepithels. Erhebliche Komplikationen traten laut ANCHOR-Studie bei 1,8% der Patienten auf. Dazu zählen eine Infektion aufgrund einer bakteriellen Infektion (Endophthalmitis), Uveitis, Netzhautablösungen und Glaskörperblutungen.

Es gibt auch Nebenwirkungen, die nicht im Auge stattfinden, wie Bluthochdruck, eine Virusinfektion der Nasen- und Rachenschleimhaut, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Bronchitis und Husten. (vgl. Blick et. Al. 2007, S. 1204 f.)

Ein Problem, das der erfolgreichen Therapie im Weg stehen ist unteranderen, dass Lucentis nur eine kurze Dauer intravitreal verweilt, deshalb sind wiederholte Injektionen, in den meisten Fällen, über einen längeren Zeitraum notwendig. (vgl. Matthé, Sander 2010, S. 238)

4.2.1.4 Dosierung und Verabreichung

Die empfohlene Dosis in der Europäischen Union liegt bei 0,5 mg Lucentis einmal im Monat, drei Monate lang zu injizieren. Danach kann die Behandlung individuell erfolgen, je nachdem wie die Befunde nach den ersten drei Injektionen aussehen, dann wird entschieden wie viele Injektionen noch verabreicht werden sollten. (vgl. Blick et. Al. 2007, S. 1205)

4.2.1.5 Marktanteile, Kosten und Verordnungszahlen

Laut dem GKV-Arzneimittelindex von 2019 nahm Lucentis den neunten Platz in der Tabelle der Nettokosten für verabreichte Tagesdosen ein. Die Nettokosten betrugen, im Jahr 2019, 383,7 Millionen Euro. Tabellenführer in diesem Jahr war Eliquis, ein Arzneimittel für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, mit 839,7 Millionen Euro. Lucentis war das einzige Medikament in der Tabelle, insgesamt sind zehn Arzneimittel aufgeführt, für Augenerkrankungen. Die anderen Arzneimittel sind gegen Krebserkrankungen, Immuntherapeutika und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zusammen machen diese zehn Wirkstoffe 12% der gesamten Nettokosten am Arzneimittelmarkt aus. Bei Lucentis wird vorhergesagt, dass der Trend jedoch nach unten gehen wird. 9 Millionen Dosen wurden verabreicht, wobei eine Dosis 42,64 Euro netto kostet. (vgl. Bauckmann et. Al 2020, S.16 ff.) Im Jahr 2020 sind die Verordnungszahlen von 9,1% gestiegen. Somit konnte der vorhergesagte Trend von 2019 nicht bestätigt werden. In diesem Jahr betrugen die Nettokosten für eine Injektion 42,15 Euro. (vgl. Ludwig et.al. 2021, S.14, 659) Rechnet man nun die Kosten zusammen, kommt man für einen Behandlungszyklus auf 126,45 Euro, nur für den Wirkstoff, für einen Patienten. Lucentis wird vom Konzern Novartis vermarktet. Novartis hatte im Jahr 2021, laut Statista, mit dem Medikament einen Umsatz von 2,160 Millionen US-Dollar weltweit. Im Vergleich zum Jahr 2019 ist dies eine Steigerung, in diesem Jahr betrug der Umsatz 2,086 Millionen US-Dollar. Im Jahr 2020 ist der Umsatz gesunken auf 1,933 Millionen US-Dollar. (vgl. Statista 2022a)

4.2.2 Aflibercept (Eylea)

4.2.2.1 Wirkung

Der Wirkstoff Aflibercept ist ein komplettes humanes, künstliches mit Hilfe von gentechnischen veränderten Mikroorganismen hergestelltes Fusionsprotein. Das Arzneimittel wurde gezielt für die intravitreale Injektion entwickelt. Es unterbindet mehrere verschiedene Formen des VEGF-Botenstoffes und den Plazenta-Wachstumsfaktor. Durch diese Eigenschaften ist es möglich die Signalübertragung der neu entwickelten Gefäße zu hemmen. Laut klinischen Studien verbesserte sich die Sehleistung von behandelten Patienten nach 6 Monaten, nach monatlicher Injektion mit 2mg Aflibercept signifikant. Laut einem mathematisches Modell, welches die intravitreale Halbwertszeiten, die Zeitspanne, indem die Substanz wieder auf die Hälfte des Ausgangswertes abgesunken ist und VEGF-Bindungsmerkmale verwendet, sagt aus das Eylea eine längere Wirkung im Auge erzielt als Ranibizumab. (vgl. McKeage und Yang 2014, S. 396 f.)

4.2.2.2 Therapeutische Wirksamkeit – GALILEO und COPERNICUS Studien

Anhand eines Makulaödems nach zentralem Venenverschluss wurden die GALILEO und die COPERNICUS Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit von Eylea zu bestimmen. Die GALILEO Studie hatte eine Gesamtzeit von 18 Monaten und die COPERNICUS Studie von zwei Jahren.

Die beteiligten Patienten waren zwischen 62 und 66 Jahre alt und hatten ein Makulaödem aufgrund eines Zentralvenenverschlusses, mit leichter bis schwerer Sehbeeinträchtigung.

Es wurden 50 µl Eylea und Scheininjektionen verabreicht. Nur in der GALILEO-Studie gab es diese zwei Gruppen. In COPERNICUS-Studie bekamen alle Patienten Aflibercept injiziert. 24 Wochen lang wurde den Patienten alle vier Wochen eine Injektion verabreicht. Nach den ersten sechs Injektionen verbesserte sich die Sehschärfe in beiden Studien, bei den Patientengruppen,

die den Wirkstoff injiziert bekamen. Bei den Patienten, die die Scheininjektion erhielten, brachen im Durchschnitt von beiden Studien 5,5% der Teilnehmer ab, da sie keine Besserung der Sehleistung bemerkten. In den Wochen 24-52 wurden regelmäßige Untersuchungen durchgeführt, wonach entschieden wurde was die Patienten bekommen, Eylea oder die Scheininjektion. Ausgesucht wurde nach vorher festgelegten Kriterien, wie Netzhautveränderung, nicht scharf begrenzte Ödeme die größer als 250 µm sind, eine Verschlechterung der Sehleistung oder eine Anhäufung von subretinaler Flüssigkeit. Bis Woche 52 blieben die Sehverbesserungen bestehen.

Nach der 52. Woche bekamen die Patienten in der GALILEO-Studie alle acht Wochen und in der COPERNICUS-Studie alle drei Monate eine Injektion mit Afliberecept. Auch nach der 52. Woche stieg die Sehkraft signifikant an. (vgl. McKeage und Yang 2014, S. 397 ff.)

4.2.2.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Die meisten vorkommenden Nebenwirkung der intravitrealen Injektion mit Afliberecept sind Augenschmerzen und Bindehautblutungen. Ebenso ein Anstieg des Augeninnendrucks wurden festgestellt, welcher aber als verfahrensbedingt und arzneimittelbedingt angesehen wird.

Nach längerer Behandlung mit Afliberecept kann keine Verbesserung des Makulödems eintreten sowie, damit eine im Zusammenhang verbundene verringerte Sehleistung. Es kann ebenso zu einem Netzhautriss und einer Glaskörperablösung kommen. Aufgrund der Therapie kann der Patient an ein Glaukom erkranken, dies ist eine Schädigung des Sehnervs im Zusammenhang mit einem chronisch erhöhten Augeninnendruck. Uveitis und Bindehautblutungen können ebenfalls Nebenwirkungen sein. Schwerwiegende Komplikationen sind Endophthalmitis, der Verschluss der Netzhautarterie. Durch diese Komplikation wird die Netzhaut nicht mehr mit genügend Sauerstoff versorgt, auch ein Katarakt kann entstehen.

Bei den nicht okulären Nebenwirkungen, kommt es gehäuft zu Nasopharyngitis, Hypertonie und einer Infektion der oberen Atemwege. Schwerwiegende

Komplikationen können dabei auch Pneumonie, Neoplasien und Synkopen sein. (vgl. McKeage und Yang 2014, S. 401 f.)

4.2.2.4 Dosierung und Verabreichung

Die empfohlene Verabreichung von Aflibercept liegt bei 2 mg. Die Patienten sollten die Injektion im Zyklus von einer Spritze, drei Monate lang und danach alle zwei Monate injiziert bekommen. Auch bei diesem Wirkstoff sind die regelmäßigen Kontrollen wichtig, um die Verbesserung oder Verschlechterung feststellen zu können. Nach einem Jahr Behandlung mit Eylea, kann die Behandlung je nach Zustand des Ödems fortgesetzt werden. (vgl. Bayer Pharma AG)

4.2.2.5 Marktanteile, Kosten und Verordnungszahlen

Nach der GKV nahm Eylea 2019 Rang 11 in der Tabelle der nettokostenstärksten Arzneimittel ein, mit über 345 Millionen Euro. In einer Abbildung des Gemeinsamen Bundesausschusses von 2020, kann man entnehmen das die Kosten für Eylea jährlich steigen. Seit 2012 ist das Medikament auf dem Markt. Seit 2013 sind die Kosten von 26 Millionen Euro bis auf 346 Millionen Euro im Jahr 2019 gestiegen. (vgl. Bauckmann et. Al 2020, S. 36 f.)

Im Jahr 2020 nimmt Eylea bei den führenden 30 Arzneimittel nach Nettokosten wieder den 11. Platz ein. Im Jahr 2020 betrugen die Nettokosten 393,3 Millionen Euro, im Vergleich zu 2019 sind die Kosten um 13,1% gestiegen. 2020 wurden 21,6 Millionen Dosen von Eylea verabreicht, 11,7 Millionen mehr als Lucentis. Gegenüber 2019 sind es 14,9% mehr Injektionen, die injiziert wurden. Eine Spritze von Eylea kostet 18,18 Euro. (vgl. Ludwig et.al. 2021, S.14, 659) Rechnet man nun die Kosten zusammen, kommt man für einen Behandlungszyklus, von drei Monaten, auf 54,54 Euro, nur für den Wirkstoff, für einen Patienten.

Weltweit nimmt Aflibercept den fünften Platz der Top 50 Arzneimittel nach Umsatz im Jahr 2020 ein, mit 10.722,2 Millionen US-Dollar. (vgl. Statista 2022b)

4.3 Ergebnisse einer vergleichende Studie mit Ranibizumab und Afliberecept

Zweck dieser Studie war der Vergleich der Ergebnisse der Behandlung zwischen Lucentis und Eylea bei Patienten mit einer feuchten Altersbedingten Makuladegeneration, über einen Zeitraum von einem Jahr.

Diese Studie ist eine Einzelinstitutsstudie, in der Patienten teilnahmen, die an einer feuchten AMD erkrankt waren, die medikamentös noch nicht behandelt wurde. In der Lucentis-Gruppe waren 30 Patienten und in der Eylea-Gruppe 21 Patienten. Alle Patienten erhielten nur ihren bestimmten Wirkstoff, über ein Jahr lang. Anfangs bekamen die Studienteilnehmer jeden Monat eine Injektion, drei Monate lang. Sie bekamen erneute Injektionen, als sich wieder neue Gefäße bildeten.

In der Studie wird die bestkorrigierte Sehschärfe bei Diagnosestellung und nach einem Jahr, sowie die Anzahl der Injektionen zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Anfangs wurden alle Patienten ausführlich untersucht, die bestkorrigierte Sehschärfe wurde erfasst, eine Spaltlampenuntersuchung, Fundus Fotografien und OCT-Aufnahmen wurden durchgeführt. Die OCT-Aufnahmen wurden mit einem horizontalen und vertikalen Fadenkreuzscan mit einer verbesserten Tiefenschärfe gemacht. Dort wurde auch die Dicke der zentralen Fovea gemessen. Es wurden 70-100 Scans gemacht, um die Visualisierung deutlicher zu machen, um jeden OCT-Schnitt mit verbessertet Tiefenbildgebung zu erstellen. Um die Größe der neu gebildeten Gefäße und die Dicke der Aderhaut zu ermitteln, wurden diese mit einer speziellen Software ermittelt. Die Größe der Neubildungen, die Öffnungen durch die Neovaskularisation und das retinale Pigmentepithel wurden auf Angiographie Bildern gemessen, nachdem die Patienten Fluorescein intravenös bekamen.

Wie anfangs erwähnt, bekamen alle Studienteilnehmer eine Injektion drei Monate lang. Eine Gruppe bekam 0,5 mg Ranibizumab und die andere Gruppe 2,0 mg Afliberecept. Nach den ersten Injektionen kamen die Patienten alle ein bis zwei Monate zur Kontrolle. Es wurden OCT-Aufnahmen getätigt und die

bestkorrigierte Sehschärfe ermittelt. Die Patienten bekamen eine zusätzliche Injektion, wenn in den OCT-Bildern wieder Flüssigkeit zu sehen war, es zu einer erneuten Häufung von subretinaler Flüssigkeit im Bereich der Fovea kam oder neue Blutungen im Bereich der Fovea zu erkennen waren. Patienten, die eine zusätzliche Injektion benötigten, bekamen den gleichen Wirkstoff wie bei den Behandlungen zuvor. Die Studienteilnehmer wurden beauftragt, dass wenn sie eine Minderung der Sehkraft oder ein verzerrtes Sehen wahrnahmen, umgehend einen Arzt aufsuchen sollten.

Insgesamt wurden in dieser Studie drei Vergleiche getätigt. Der erste Vergleich war der zwischen den Wirkstoffen. In diesem Vergleich wurde die Gruppe in Bezug auf Alter, Geschlecht, Art der Neovaskularisation, Lokalisation und Größe der Läsion, Aderhautdicke und bestkorrigierte Sehschärfe verglichen.

Der zweite Vergleich ist, dass die Patienten innerhalb der Wirkstoffgruppe in zwei Gruppen aufgeteilt wurden, eine Gruppe waren die Teilnehmer mit gutem Sehergebnis und in der zweiten Gruppe waren diejenigen mit schlechtem Sehergebnis.

Der dritte Vergleich ist, basierend auf den zusätzlichen Injektionen, nach den drei standardisierten Behandlungen. In diesem Vergleich wurden die Teilnehmer ebenfalls in zwei Gruppen eingeteilt, Betroffene die weniger als zwei extra Behandlungen erhielten und Betroffene die zwei oder mehrere zusätzliche Behandlungen erhielten. Dabei wurde die bestkorrigierte Sehschärfe ab Diagnose und 12 Monate später verglichen.

In der Lucentis Gruppe lagen die Ausgangssehleistung bei circa 16%, nach drei Monaten bei circa bei 25% und nach einem Jahr bei 20%. Die Sehleistung hat sich als nach drei Monaten und 12 Monaten im Vergleich zum Anfangswert verbessert. Eine Verschlechterung konnte man jedoch zwischen dem dritten und 12. Monat verzeichnen. Nach den Injektionen gab es eine einjährige Nachbeobachtungszeit. In dieser Zeit verbesserte sich die Sehleistung, bei 26 Patienten oder blieb gleich. Bei 26,7% der Teilnehmer wurde eine Verbesserung festgestellt. Bei vier Teilnehmern verschlechterte sich die Leistung.

Die Dicke der zentralen Fovea war nach drei und 12 Monaten niedriger als zum Anfang der Studie, es konnte kein Anstieg beobachtet werden.

14 Patienten erhielten weniger als zwei zusätzliche Behandlungen, wiederum 16 Teilnehmer erhielten zwei oder mehrere zusätzliche Behandlungen. Es gab keinen auffallenden Unterschied in der bestkorrigierten Sehschärfe in beiden Gruppen über den gesamten Zeitraum.

In der Eylea Gruppe lagen die Ausgangssehleistung bei circa 20%, nach drei Monaten bei circa bei 40% und nach einem Jahr bei etwa 32%. Wie auch in der Lucentis-Gruppe waren die Werte nach drei und 12 Monaten gestiegen, wobei man zwischen dem dritten und 12. Monat wieder eine Verschlechterung verzeichnen musste. In der Nachkontrollzeit, nach den Injektionen, konnten 85,7% ihre Sehleistung verbessern oder der Wert ist stabil geblieben. Bei drei Teilnehmern stellte man eine Verschlechterung fest und bei sieben Teilnehmern eine Verbesserung der Sehleistung um circa 50%.

Bei der Dicke der zentralen Fovea wurde eine Minderung nach drei und 12 Monaten, im Gegensatz zum Ausgangswert ermitteln. Ein Anstieg der Dicke wurde nicht diagnostiziert.

In der Eylea-Gruppe erhielten neun Teilnehmer weniger als zwei ergänzende Injektionen. Der Rest der Gruppe erhielten zwei oder mehr Injektionen. Zwischen diesen beiden Gruppen gab es ebenfalls, wie in der Lucentis-Gruppe, keinen auffallenden Unterschied der Sehleistung zwischen den Anfangswerten und den 12 Monaten.

Im Vergleich zwischen Ranibizumab und Aflibercept, konnten in den beiden Gruppen keine großen Unterschiede entdeckt werden. Die durchschnittliche Injektionsanzahl in der Lucentis-Gruppe lag bei 4,5 Injektionen und in der Eylea-Gruppe 4,3 Injektionen. Das Ergebnis einer trockenen Makula wurden bei 73,3% der Teilnehmer in der Lucentis-Gruppe erreicht und bei 71,4% in der Eylea-Gruppe. Die vergleichende Werte, der bestkorrigierten Sehleistung und der Dicke der zentralen Fovea, haben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied aufgewiesen.

Bei den Ergebnissen des Vergleichs zwischen der Gruppe mit der guten Sehleistung und der schlechten Sehleistung, in der Lucentis-Gruppe, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Sehleistung und der Dicke der zentralen Fovea festgestellt werden. In der Gruppe der guten Sehkraft, waren 13 Teilnehmer, dort war die Sehstärke auffallend besser mit durchschnittlich circa 40% Sehleistung und die Dicke der Fovea lag bei circa 344,5 µm. In der Gruppe der 17 Teilnehmer mit der schlechteren Sehleistung, lag der durchschnittlich beste Wert bei unter 5% und die Dicke der Fovea bei 427,2 µm.

In der Eylea-Gruppe waren 11 Teilnehmer in der Kategorie der guten Sehleistung. In dieser Gruppe lag die durchschnittliche Sehkraft bei circa 30% und die Dicke der zentralen Fovea bei 335,4 µm. In der Kategorie des schlechteren Sehens waren 10 Teilnehmer, dort lag die durchschnittliche Sehstärke bei weitaus weniger als 5% und die Dicke der Fovea lag bei 430,7 µm.

In dieser Studie wurde gezeigt, dass sowohl Ranibizumab als auch Aflibercept bei der Behandlung von neovaskulärer AMD wirksam sind. Beide Wirkstoffe zeigten auch vergleichbare Erfolge bei der Verbesserung des Sehvermögens und der Verringerung der Makuladicke. Die durchschnittliche Anzahl der Injektionen war in der Ranibizumab-Gruppe etwas höher als in der Aflibercept-Gruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. In einer VIEW-Studie, die ebenfalls Lucentis und Eylea verglichen, konnte man feststellen, dass 94,4% der Teilnehmer, die Lucentis injiziert bekamen, eine schlechtere Sehleistung nach einem Jahr hatten und 95,1% waren es bei den Eylea-Teilnehmern. In dieser Studie waren 30,9% die ihre Sehleistung verbessern konnten oder die Leistung gleich geblieben ist, in der Ranibizumab-Gruppe. In der Eylea-Gruppe waren es 30,6%. In der VIEW-Studie waren die Ergebnisse der Sehleistung, in einer festen Dosierung von einer Injektion in zwei Monaten, vergleichbar mit der von Lucentis, welche monatlich verabreicht wurde. Dies ist ein Hinweis dahin, dass die Wirkung von Eylea länger anhält.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass Ranibizumab und Aflibercept bei neovaskulärer AMD nach 12 Monaten vergleichbare Ergebnisse aufweisen. Die Häufigkeit der Injektionen waren für beide Medikamente fast gleich. (vgl. Chang et.al. 2016 S. 2101-2109)

4.4 Therapiealternative zur intravitrealen Injektion

4.4.1 Laserphotokoagulation

Die Laserphotokoagulation war einer der ersten chirurgischen Behandlungen für die feuchte Altersbedingte Makuladegeneration. Ziel dieses Therapieverfahrens, ist der Verschluss der Gefäßneubildungen, um ein Krankheitsfortschreiten zu vermeiden. Bei dieser Behandlung mittels Laser, wird die Lichtenergie in Wärmeenergie umgewandelt, was eine der Wechselwirkungen des Laserstrahls mit dem Zielgewebe ist. Die Laserphotokoagulation soll die Entstehung neuer Gefäße unterhalb des Makulazentrums vermeiden. Durch dieses präzise Verfahren ist eine genaue Photokoagulation möglich. Die Strahlung des Lasers wird räumlich zusammenhängend ausgesandt und kann somit fokussiert werden. Durch die Umwandlung von Lichtenergie in Wärmeenergie, kann die erwünschte Nekrose im Zielgewebe erzielt werden.

Das die Photokoagulation gelingt gilt es als Voraussetzung, dass das Zielgewebe die Laserwellenlängen absorbiert. Das Auge verfügt über eine Vielzahl von Gewebeschichten, welche unterschiedliche Eigenschaften der Absorption aufweisen. Der durchführende Arzt muss daher bei der Wahl der Wellenlänge des Lasers beachten, dass die Länge der Wellen den Wärmeeffekt im Zielgewebe beeinflusst, ebenso die Nebenwirkungen in den anliegenden Geweben. Die Absorption in der Netzhaut erfolgt meistens im Melanin des retinalen Pigmentepithels und in der Aderhaut. Im Bereich der neugebildeten Gefäße erfolgt die Umwandlung und Freisetzung der Lichtenergie. Am häufigsten wird grünes Licht in Verbindung mit dem Argon Laser bei der Laserphotokoagulation verwendet, da dieser am besten die Netzhaut durchdringt und gut vom retinalen Pigmentepithel und der Aderhaut absorbiert wird.

Die Punktgröße des Lasers, die Dauer und die Intensität der Bestrahlung haben einen ausschlaggebenden Einfluss auf die Tiefe und den Durchmesser der thermischen Koagulation. Je größer die Punktgröße ist, desto größer ist die Tiefe und das Ausmaß der Gewebeerstörung. Daher sollte zur Verbesserung der Genauigkeit die Applikationspunktgröße im Makulabereich maximal 200 μm betragen. Die Größe des Brennpunktes nimmt mit Verkürzung der Wellenlänge ab. Eine längere Bestrahlung des Zielgewebes erweitern die Tiefe und das Ausmaß der Koagulation ebenfalls. Beim Lasern ist ein gutes Verständnis der Technik erforderlich. Die Dauer der Laserbelichtung bestimmt teilweise die Gewebereaktion, dies hängt aber auch von den Absorptionseigenschaften des Zielgewebes ab. Bei einigen Wellenlängen kann die Dauer der Anwendung Schmerzen verursachen. Die Verwendung von kurzen Impulslängen, kleinen Punktgrößen und sehr hohen Intensitäten kann zu übermäßigen Temperaturerhöhungen führen, die zu einer Zerstörung und tiefen Blutung des Zielgewebes führen können.

Das Ziel einer Behandlung ist es, die neugebildeten Gefäße mithilfe der Laserverbrennung abzudecken und zu zerstören. Die neuen Gefäße können innerhalb einiger Tage sehr schnell wachsen, aus diesem Grund dürfte die letzte Fluoreszein-Angiographie vor der Behandlung nur vier Tage alt sein.

Nachdem der Patient vor der Behandlung eine Anästhesiemedikament in das betroffene Auge bekommen hat, wird als erstes ein Testpunkt zur Bestimmung der Energie und der Dauer des Lasers gesetzt, wie man in der unteren Abbildung in Bild a erkennen kann. Dann zieht der Arzt mit dem Laser die Grenzen der Neubildung nach, wie in Bild b und c zu sehen ist in der Abbildung. Diese Grenzlinie wird dann wieder mit dem konfluierenden Punkten verfestigt, Bild d in der unteren Abbildung zeigt dies sehr gut. Die Intensität wird durch die Energieeinstellung angepasst, wodurch der Brennpunkt merklich weiß wird. Beim Kryptonlaser beträgt die Punktgröße 200–500 μm , die Dauer 0,2–0,5 s und die Energie zwischen 200 und 500 mW. Bei Bedarf kann die Gerinnungszeit während der Behandlung durch Loslassen des Fußschalters geändert werden. Der verbleibende Bereich innerhalb des Koagulationsrings wird mit 200 μm

koaguliert, um eine konsistente weiße Färbung zu erreichen. Um eine komplette Entfernung der neugebildeten Gefäße zu erreichen, wird auch über die Grenzen hinaus koaguliert. Die Gerinnungsreaktion breitet sich von der äußeren Schicht der Netzhaut über die Gerinnungszone auf benachbarte Gewebe und erstreckt sich tief in die innere Schicht der Netzhaut und der Aderhaut. Wenn sich die Gerinnung ausbreitet, werden die Flecken weiß und die Lichtabsorption der Netzhaut nimmt ab. Durch die Erhöhung der Laserenergie dehnt sich der Koagulationspunkt aus. Nach der Behandlung wird ein Fundusfoto getätigt, um festzustellen, welche Veränderungen eingetreten sind.

Etwa nach einer Woche hat sich das Auge von der Behandlung wieder erholt. Zwei Wochen nach der Behandlung, findet eine Fluoreszein-Angiographie statt, um die Gefäßverödung und die Vernarbung des Gewebes zu kontrollieren. Kann man im OCT oder in der Fluoreszein-Angiographie feststellen, dass die Gefäße bestehen geblieben sind, sollte eine neue Laserkoagulation stattfinden.

Studien konnten belegen, dass Patienten die eine Laserkoagulation bei Altersbedingter Makuladegeneration, mit neugebildeten Gefäßen außerhalb der Fovea bekamen, weniger eine Verringerung der Sehleistung erlitten als Patienten, die ohne Therapie waren. Zum Beispiel in der Moorfield Studie, die in Großbritannien durchgeführt wurde, gab es einen signifikanten Unterschied von den behandelten zu den unbehandelten Patienten. Tatsächlich treten bei 50% der juxtafoveal und extrafoveal behandelten Augen Rückfälle auf. Man konnte feststellen, dass nach einem Jahr weniger Rückfälle auftreten und es zu einem stabilen Befund kommt. Rezidive können in unterschiedlicher Distanz zu dem behandelten Gebiet auftreten, sie bilden sich meistens am Rand der Koagulationsnarbe, besonders an dem der Fovea zugewandten Rand. Die Mehrheit der Rezidive entstehen im ersten Jahr nach der Laserkoagulation auf. Wenige dieser Rückfälle können nicht nochmal mit einer Laserkoagulation behandelt werden, so dass die Patienten oftmals einen schweren Sehverlust zur Konsequenz haben. Wichtig ist es, dass die Patienten regelmäßig kontrolliert werden, um neue Rezidive schnell feststellen und behandeln zu können.

Obwohl für einige Patienten Vorteile der Laser-Photokoagulation erwartet werden, waren die Ergebnisse nicht einheitlich. Eine zufällige Photokoagulation der Fovea ist selten vorgekommen und zerstört keine großen Bereiche der zentralen Netzhaut. Die Intensität der Schmerzen hängt von der Wellenlänge, der Applikationszeit und der abgegebenen Energie ab. Das Auftreten einer tiefen Blutung ist auf eine Perforation der Gefäßwand einer neu gebildeten Kapillare zurückzuführen. Eine sofortige Embolisation kann durch fortgesetzte thermische Laserkoagulation erreicht werden. Thermische Energie verursacht direkte und irreversible Schäden an der Netzhautfunktion mit Skotom an der Stelle der Laserbelichtung. Erhöhtes Risiko, die Fovea zu beeinträchtigen und einen sofortigen Sehverlust zu verursachen besteht immer. (vgl. Bird et.al. 2011, S. 211 ff.)

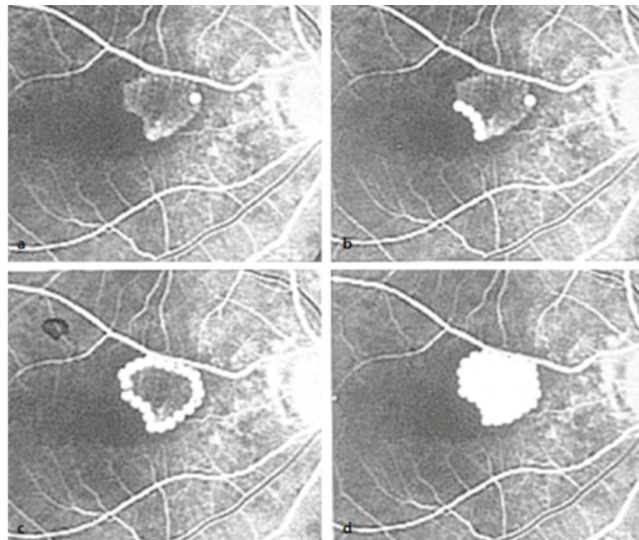


Abbildung 8: Ablauf einer thermischen Laserphotokoagulationsbehandlung mittels Argon Laser.
Bilder a bis d (vgl. Bird et.al. 2011, S. 215)

5. Fazit

Das Ziel dieser Bachelorarbeit war es, einen Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen, Ranibizumab und Aflibercept zu ziehen. Anhand der einjährigen Studie, in der die beiden Wirkstoffe in verschiedenen Punkten verglichen wurde, konnte man feststellen, dass am Ende beide Medikamente eine gleiche Wirkung bei den Studienteilnehmern erzielten. Beide Wirkstoffgruppen konnten eine Verbesserung oder einen stabilen Befund bei den Studientaugen erzielen. Beide

Medikamente konnten nach dem 3. Und 12. Monat eine Verbesserung der Sehleistung verzeichnen, während es zwischen diesen Monaten bei beiden eine Verschlechterung gab. Ranibizumab und Aflibercept wurden während dieser Studie fast gleich oft verabreicht, mit 4,5 und 4,3 Injektionen pro Studienteilnehmer. Beide Wirkstoffgruppen konnten auch mit fast gleichen Anteilen, das Ziel der trockenen Altersbedingten Makuladegeneration erreichen.

In der MARINA-Studie, die über zwei Jahren ging und sich mit Lucentis beschäftigt hat, konnten 94-96% der Teilnehmer ihre Sehkraft beibehalten. In der COPENICUS-Studie, die ebenfalls über zwei Jahren verlief und sich mit Eylea beschäftigte, konnte man auch bei fast allen Patienten einen signifikanten Anstieg der Sehleistung verzeichnen.

Unterschiede dieser beiden Wirkstoffe gab es jedoch in ihrer Beschaffenheit. Lucentis ist ein Molekülteil eines Antikörpers, während Eylea ein humanes künstlich erschaffenes Fusionsprotein ist. Man konnte mithilfe der intravitrealen Halbwertszeit feststellen, dass Eylea eine längere Wirkung erzielt als Lucentis. Denn Lucentis wird sehr schnell vom Körper wieder ausgeschieden. Jedoch sind beide Wirkstoffe VEGF-Hemmer.

Im Bereich der Marktanteile und Verordnungszahlen unterscheiden sich die beiden Medikamente ebenfalls. Während Lucentis, 2019, den 9. Platz mit 383,7 Millionen Euro auf dem Arzneimittelmarkt einnahm, bekam Eylea den 11. Platz mit 345 Millionen Euro. Lucentis ist im Behandlungszyklus teurer als Eylea. Der Wirkstoff Aflibercept, wurde 2020 mit 11,7 Millionen Dosen, mehr injiziert als Lucentis.

Zusammenfassend kann man anhand der einjährigen Studie feststellen, dass sich die beiden Wirkstoffe im Großen und Ganzen nicht viel unterscheiden, denn beide Wirkstoffgruppen konnten ihre Ziele erreichen.

Literaturverzeichnis

- AMD-Netz (a): Verlauf und Formen der AMD https://www.amd-netz.de/makuladegeneration/formen-und-verlauf?gclid=Cj0KCQjw_4-SBhCgARIsAAlegRV4XLie9dxXPmbl45W8B0jGGMtIhkNunuZQtIJ5JE02SV21slgttCQaAsSdEALw_wcB [abgerufen am 02.04.2022]
- AMD Netz (b): Intravitreale Injektion von VEGF-Hemmern (IVOM-Therapie) <https://www.amd-netz.de/makuladegeneration/behandlung-und-therapie/ivom> [abgerufen am 05.04.2022]
- Augenklinik Sulzbach: Was ist eine Makuladegeneration? <https://www.augenklinik-sulzbach.de/behandlungsspektrum/makuladegeneration-amd/was-ist-eine-makuladegeneration> [abgerufen am 01.04.2022]
- Bauckmann, J.; Lohmüller, J.; Niepraschk-von Dollen, K; Schröder, M.; Telschow, C.; Zawinell, A. (2020): Der GKV-Arzneimittelmarkt. Bericht 2020. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK Bundesverband GbR. Berlin https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Arzneimittel/wido_arz_gkv-arzneimittelmarkt_2020.pdf [abgerufen am 11.04.2022]
- Bauer-Steinhusen, U; Dimopoulos, S; Höh, H; Lorenz, K; POLARIS-Studiengruppe; Schmickler, S; Ulbig, M; Wiedemann, P; Wolf, A (2018): Behandlungsrealität mit Ranibizumab in der klinischen Routineanwendung bei Patienten mit diabetischem Makulaödem. 1-Jahres Ergebnisse der deutschen POLARIS-Kohorte. Ophthalmologie 110, 645–653 (2013) DOI 10.1007/s00347-012-2714-9. Springer Medizin Verlag GmbH <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00347-012-2714-9.pdf> [abgerufen am 03.04.2022]
- Bayer Pharma AG: Anhand 1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121122124535/anx_124535_de.pdf [abgerufen am 11.04.2022]
- Bird, A.; Holz, F.; Pauleikhoff, D.; Spaide, R.; (2011): Altersabhängige Makuladegeneration. 3. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: New York <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-642-20870-6.pdf> [abgerufen am 12.04.2022]

- Blick, S.; Keating, G.; Wagstaff, A. (2007): Ranibizumab. *Drogen* 67, 1199–1206 (2007). <https://link.springer.com/content/pdf/10.2165/00003495-200767080-00007.pdf> [abgerufen am 05.04.2022]
- Brandl, C.; Finger, R.P.; Heid, I.M.; Heinemann, M; Stark, K.J.; Wintergerst, M. (2016): Epidemiologie der altersbedingten Makuladegeneration. *Ophthalmologe* **113**, 735–745 (2016) DOI 10.1007/s00347-016-0341-6. Springer-Verlag Berlin Heidelberg <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00347-016-0341-6.pdf> [abgerufen am 02.04.2022]
- Chang, S.; Lee, D.; Kim, Ch.; Kim Ja.; Kim Jo. (2016): Twelve-month outcomes of treatment using ranibizumab or aalibecerept for neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **254**, 2101–2109 (2016)DOI 10.1007/s00417-016-3353-7. Springer-Verlag Berlin. Heidelberg. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00417-016-3353-7.pdf> [abgerufen am 13.04.2022]
- Deutsche Seniorenliga e.V.: Retinaler Venenverschluss. Was passiert bei einem Venenverschluss im Auge? <https://www.altersblindheit-vermeiden.de/venenverschluss1.php> [abgerufen am 02.04.2022]
- DBSV (2022): Zahlen & Fakten. <https://www.dbsv.org/zahlen-fakten.html#zahlen-augenkrankheiten> [abgerufen am 15.04.2022]
- Egger, St.; Weger, M. (2007): Leitbild Diagnose und Therapie retinaler Venenverschlüsse. *Spektrum Augenheilkd* (2017) 31:194 DOI 10.1007/s00717-017-0349-6. Springer-Verlag GmbH Austria. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00717-017-0349-6.pdf> [abgerufen am 13.04.2022]
- Eter, N; Helb, H.-M.; Meyer, C.H. (2008): Monitoring von AMD-Patienten unter Anti-VEGF-Therapie. Praktische Hinweise zu funktionellen und anatomischen Untersuchungsparametern und Zulassungsstudien, Fachinformationen und Fallserien. *Ophthalmologe* **105**, 125–142 (2008) DOI 10.1007/s00347-008-1702-6. Springer Medizin Verlag <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00347-008-1702-6.pdf> [abgerufen am 04.04.2022]
- Grehn, F. (2012): Augenheilkunde 31. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-11333-8> [abgerufen am 01.04.2022]

infoMEDIZIN: Diabetisches Makulaödem.

<https://www.infomedizin.de/krankheiten/diabetisches-makulaedem/>

[abgerufen am 01.04.2022]

Institut für Augenheilkunde Halle: Intravitreale Injektionen.

<https://www.augenheilkunde.de/intravitreale-injektionen/> [abgerufen am 03.04.2022]

Kieselbach, G (2018): Empfehlungen der Netzhautkommission der ÖOG zur Durchführung einer IVOM (intravitreale operative

Medikamentenapplikation) 2017, Spektrum der Augenheilkunde 32, S.

242 <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00717-018-0415-8.pdf>

[abgerufen am 11.04.2022]

Lang, G.E. (2007): Zentralvenenverschlüsse. Klin Monbl Augenheilkd 2007; 224(9): R96 f.

DOI: 10.1055/s-2007-965673. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2007-965673.pdf> [abgerufen am 13.04.2022]

Lemmen; Vahdat (2022): Retinaler Venenverschluss – erkennen und

behandeln. [https://www.augenaerzte-in-](https://www.augenaerzte-in-duesseldorf.de/leistung/diagnose-und-therapie/retinaler-venenverschluss/#:~:text=Was%20ist%20ein%20retinaler%20Venenverschluss,die%20Vene%20frei%20abflie%C3%9Fen%20kann.)

[duesseldorf.de/leistung/diagnose-und-therapie/retinaler-venenverschluss/#:~:text=Was%20ist%20ein%20retinaler%20Venenverschluss,die%20Vene%20frei%20abflie%C3%9Fen%20kann.](https://www.augenaerzte-in-duesseldorf.de/leistung/diagnose-und-therapie/retinaler-venenverschluss/#:~:text=Was%20ist%20ein%20retinaler%20Venenverschluss,die%20Vene%20frei%20abflie%C3%9Fen%20kann.) [abgerufen am 12.04.2022]

Ludwig, W.; Mühlbauer, B.; Seifert, R. (2021): Arzneiverordnungs-Report 2021. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag

GmbH <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-662-63825-5.pdf> [abgerufen am 11.04.2022]

Masche, UP. (2006): Altersbedingte Makuladegeneration. pharma-kritik-

Jahrgang 27 , Nummer 18, PK142, S. 69 ff. Infomed-Verlags-AG. Wil.

<https://www.infomed.ch/attachments/pk18-05.pdf> [abgerufen am 02.04.2022]

Matthé, E.; Sandner, D. (2010): Frühzeitige Behandlung mit Ranibizumab (Lucentis) bei exsudativer AMD. Voraussetzung für einen Erfolg.

Ophthalmologe 108, 237–243 (2011) DOI 10.1007/s00347-010-2282-9.

Springer-Verlag. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00347-010-2282-9.pdf> [abgerufen am 05.04.2022]

- McKeage, K.; Yang, L. (2014): Intravitreal Aflibercept (Eylea): A Review of Its Use in Patients with Macular Oedema Secondary to Central Retinal Vessel Occlusion. *Drugs Ageing* 31, 395–404 (2014) DOI 10.1007/s40266-014-0176-2. Springer International Publishing. Switzerland
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40266-014-0176-2.pdf>
 [abgerufen am 11.04.2022]
- Plange, N.; Walter, P. (2017): Basiswissen Augenheilkunde. Springer-Verlag Berlin: Heidelberg <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-662-52801-3.pdf> [abgerufen am 03.04.2022]
- Schrader, W.F. (2006): Altersbedingte Makuladegeneration. Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft. *Ophthalmologie* **103**, 742–748 (2006) DOI 10.1007/s00347-006-1418-4. Springer Medizin Verlag.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00347-006-1418-4.pdf>
 [abgerufen am 02.04.2022]
- SOS Augenlicht e.V. (2018): Alterbedingte Makuladegeneration (AMD) – Trocken & Feucht.
<https://www.makuladegeneration.org/makuladegeneration-formen.php>
 [abgerufen am 01.04.2022]
- Spital, G. (2018): Therapie des diabetischen Makulaödems. *Diabetologie* 14, 577–589 (2018). Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11428-018-0404-1.pdf>
 [abgerufen am 03.04.2022]
- Statista (2022a): Umsatz von Novartis mit dem Medikament Lucentis in den Jahren 2009 bis 2021
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/302739/umfrage/umsatz-von-novartis-mit-dem-medikament-lucentis/> zitiert nach, Novartis (2022): Novartis – Annual Report 2021, S.57
https://www.novartis.com/sites/novartis_com/files/novartis-annual-report-2021.pdf [abgerufen am 11.04.2022]
- Statista (2022b): Top 50 Arzneimittel weltweit nach Umsatz im Jahr 2020
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/312865/umfrage/arzneimittel-top-praeperate-weltweit-nach-umsatz/> zitiert nach EvaluatePharma (2021): World Preview 2018, Outlook to 2024, Seite 43 [abgerufen am 12.04.2022]

- von Strachwitz, C. (2013): Trockene altersabhängige Makuladegeneration. Ophthalmologie **110**, 567
f. <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2757-y> [abgerufen am 02.04.2022]
- Wesemann, W.: Kuratorium Gutes Sehen e.V.. Das Auge – Aufbau und Funktionen <https://www.sehen.de/sehen/rund-ums-auge/das-auge-aufbau-und-funktion/> [abgerufen am 01.04.2022]

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken habe ich als solche kenntlich gemacht.

Berkholz, 27.04.2022

Ort, Datum

Unterschrift