

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

**MACUSTAR: Entwicklung und klinische Validierung von funktionellen, strukturellen
und Patienten-berichteten Endpunkten bei intermediärer altersabhängiger
Makuladegeneration**

**Jan H. Terheyden¹, Robert P. Finger¹, Steffen Schmitz-Valckenberg¹, Hansjürgen
Agostini², Claudia Dahlke³, Laura Kuehlewein⁴, Gabriele E. Lang⁵, Daniel Pauleikhoff⁶,
Armin Wolf⁷, Michael K. Boettger⁸, Ulrich F. O. Luhmann⁹, Friedrich Asmus¹⁰, Frank G.
Holz¹ für das MACUSTAR-Konsortium**

¹ Universitäts-Augenklinik Bonn, Deutschland

² Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

³ Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Deutschland

⁴ Universitäts-Augenklinik und Forschungsinstitut für Augenheilkunde, Tübingen,
Deutschland

⁵ Universitäts-Augenklinik Ulm, Deutschland

⁶ Augenzentrum am St. Franziskus-Hospital, Münster, Deutschland

⁷ Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

⁸ Bayer AG, Pharmaceuticals, Clinical Sciences Experimental Medicine, Wuppertal,
Deutschland

⁹ Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Translational Medicine
Ophthalmology, Roche Innovation Center Basel, Basel, Schweiz

¹⁰ Bayer AG, Pharmaceuticals, Clinical Development Ophthalmology, Berlin, Deutschland

MACUSTAR-Konsortium Mitglieder: F. Asmus, M. Berger, A. Binns, M. Böttger, C. Bouchet,
J. E. Brazier, T. Butt, C. Carapezzi, J. Carlton, M. Costa, D. P. Crabb, J. Cunha-Vaz, H.
Dunbar, M. Durbin, R. Finger, F. Holz, C. Hoyng, J. Krätzschar, U. Luhmann, A. Lüning,
Ph. Margaron, C. Martinho, B. Melício, G. Normand, D. Rowen, G. S. Rubin, J. Sahel, C. I.
Sánchez, D. Sanches Fernandes, M. Schmid, S. Schmitz-Valckenberg, A. Skelly, J.
Terheyden, A. Tufail, C. Wojek, P. Zamiri

Arbeitstitel: MACUSTAR – Neue klinische Endpunkte bei intermediärer altersabhängiger
Makuladegeneration

Korrespondierende Autoren:

Robert P. Finger

Frank G. Holz

Universitäts-Augenklinik Bonn, Ernst-Abbe-Str. 2, 53127 Bonn, Deutschland

38 Email: robert.finger@ukbonn.de; frank.holz@ukbonn.de

39 Tel. +49 228 28711764; Fax +49 228 28719839

40

41

42

43 **Schlüsselworte:** Intermediäre altersabhängige Makuladegeneration,

44 Erkrankungsprogression, klinische Endpunkte, Patienten-berichtete Endpunkte, Struktur-

45 Funktions-Korrelation

46 **Key Words:** Intermediate age-related macular degeneration, disease progression, clinical

47 endpoint, Patient-reported outcome, structure-function correlation

48

49 **Zusammenfassung**

50 **Hintergrund:** Für Therapiestudien bei intermediärer altersabhängiger Makuladegeneration

51 (iAMD) gibt es bislang keine validierten klinischen Endpunkte.

52 **Ziel der Arbeit:** Die europäische MACUSTAR Studie hat zum Ziel, adäquate klinische

53 Endpunkte für Therapiestudien bei iAMD zu entwickeln und klinisch zu validieren. Von

54 besonderem Interesse ist es, Faktoren zu identifizieren, welche eine Progression der

55 intermediären zur späten AMD frühzeitig anzeigen.

56 **Material und Methoden:** Das MACUSTAR Studienprotokoll wurde von einem

57 internationalen Konsortium von Forschern aus Wissenschaft und

58 Pharmaindustrie/Medizingeräteherstellern entwickelt. Das MACUSTAR Projekt wird von der

59 Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2) der Europäischen Union gefördert.

60 **Ergebnisse:** Die MACUSTAR Studie besteht aus einer Querschnitts- und einer

61 Längsschnittuntersuchung. Insgesamt werden 750 Probanden mit früher, intermediärer und

62 später AMD sowie Probanden ohne AMD in 20 europäischen Studienzentren rekrutiert und

63 der AMD-Verlauf über einen Zeitraum von 3 Jahren verfolgt.

64 **Diskussion:** Mit dem MACUSTAR Projekt besteht die Möglichkeit, neue Endpunkte für

65 Interventionsstudien bei intermediärer AMD mit großen Datensätzen in hoher Qualität

66 klinisch zu validieren. Dies geschieht mit dem Ziel, dass diese Endpunkte von den

67 zuständigen Behörden als für Arzneimittelzulassungsstudien geeignet akzeptiert werden und

68 der Verlauf der Erkrankung besser charakterisiert wird.

69

70 **Abstract**

71 **Background:** Currently, in intermediate age-related macular degeneration (iAMD), no

72 validated clinical endpoints for therapeutic studies exist.

73 **Objectives:** The European MACUSTAR study aims to develop adequate clinical endpoints

74 for future therapeutic studies in iAMD and to find early determinants of disease progression

75 to late stage AMD.

76 **Materials and methods:** The MACUSTAR study protocol was developed by international
77 researchers from academia and pharma/medical device companies. The consortium is
78 funded by the Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2) of the European Union.

79 **Results:** The MACUSTAR study consists of a cross-sectional and a longitudinal part. A total
80 of 750 subjects with early, intermediate and late AMD as well as control subjects with no
81 signs of AMD will be included with a follow-up period of 3 years. Overall, 20 European study
82 centers are involved.

83 **Conclusions:** The MACUSTAR project will generate large high-quality datasets, which will
84 allow clinical validation of novel endpoints for future interventional trials in iAMD acceptable
85 for regulatory authorities and it will improve our understanding of the disease process.

86

87 Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) betrifft ca. 30% der älteren Bevölkerung und
88 schreitet von der frühen über die intermediäre AMD (iAMD) bis zur späten AMD mit
89 schwerwiegendem und häufig irreversiblen zentralen Sehverlust fort [1]. Diese AMD-Stadien
90 sind aktuell vorwiegend durch das Fortschreiten pathologischer, struktureller Veränderungen
91 der Retina definiert. Der demographische Wandel wird einen deutlichen Anstieg der
92 Prävalenz der AMD mit sich bringen und somit auch sozioökonomische Konsequenzen
93 haben. Derzeit ist die späte AMD trotz Verfügbarkeit der anti-VEGF Therapien für die
94 neovaskuläre AMD die häufigste Ursache für eine hochgradige Sehbehinderung bei älteren
95 Menschen in den Industrieländern mit mehr als 2,5 Millionen Betroffenen allein in der EU [2-
96 4].

97

98 Um die Beeinträchtigung der Patienten durch die Spätformen der AMD zu reduzieren, sind
99 neue Interventionen nötig, welche die Progression von iAMD zu später AMD aufhalten oder
100 verzögern [5]. Um überhaupt neue Therapien für iAMD klinisch prüfen zu können, sind
101 klinisch ausreichend validierte und von den Arzneimittelzulassungsbehörden akzeptierte
102 klinische Endpunkte erforderlich. Diese existieren für die iAMD bislang nicht. Der
103 bestkorrigierte Fernvisus bei hohem Kontrast und hoher Ausleuchtung ist der aktuell einzige
104 primäre Studienendpunkt, der von den Arzneimittelzulassungsbehörden für die Indikation
105 neovaskuläre AMD akzeptiert wird. Bei iAMD allerdings ist das zentrale Sehen und damit der
106 bestkorrigierte Fernvisus allenfalls gering verändert und damit ist der Fernvisus nicht
107 ausreichend sensitiv, um ein mögliches funktionelles Defizit in iAMD zuverlässig zu
108 detektieren und korreliert nicht ausreichend mit dem fortschreitenden, krankheitsbedingten
109 Funktionsverlust von iAMD Patienten. In bisherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass
110 Patienten mit iAMD an visuellen Beeinträchtigungen leiden, beispielsweise Sehdefiziten bei
111 Dämmerung oder Einschränkungen in der Dunkeladaptation. Jedoch blieb bislang unklar,
112 inwiefern dieses Funktionsdefizit zuverlässig quantifizierbar ist [6-9]. Ebenso ist bislang nur
113 wenig über Risikophänotypen und prognostische Biomarker bei iAMD bekannt.

114

115 Aus diesen Gründen sind zur Entwicklung von Therapieoptionen bei iAMD validierte
116 funktionelle und morphologische Studienendpunkte sowie Patient-Reported Outcomes
117 (PROs) vonnöten. Zudem müssen die Veränderungen der Sehfunktion bei iAMD und
118 spezifische Risikofaktoren für die Progression der iAMD zur späten AMD präzise bestimmt
119 werden. Vor diesem Hintergrund hat sich das MACUSTAR-Konsortium zum Ziel gesetzt,
120 neue Endpunkte für klinische Studien bei iAMD zu entwickeln und klinisch zu validieren. Ziel
121 ist, dass diese neuen Endpunkte von den zuständigen Behörden für die Verwendung bei
122 Zulassungsstudien anerkannt werden. Prinzipiell wäre es möglich, alleine die Progression
123 von iAMD zu später AMD als primären Studienendpunkt zu verwenden. Dieser Ansatz wäre
124 jedoch generell wenig praktikabel, da er sehr große Patientenzahlen und eine jahrelange
125 Studiendauer voraussetzen würde. Zu diesem Zweck ist eine isolierte Testung einzelner
126 Endpunktkategorien nicht ausreichend, z.B. nur der morphologischen Veränderungen im
127 Verlauf. Für eine Arzneimittelzulassung ist nämlich der Nachweis eines funktionellen
128 Nutzens einer Therapie für den Patienten wesentlich, also z.B. das Erhalten bestimmter
129 Sehfunktionen. In der MACUSTAR Studie werden umfänglich funktionelle, strukturelle und
130 PRO Daten erhoben, was eine holistische Analyse der Kandidatenendpunkte, Korrelation
131 und ihre Vorhersagekraft für den fortschreitenden Krankheitsverlauf ermöglicht. Dies wird in
132 der MACUSTAR Studie sowohl für die Beeinträchtigung der Sehfunktion bei iAMD aber auch
133 für die Progression der iAMD zu AMD-Spätformen und korrelierte Risikofaktoren analysiert.
134 Dieser Artikel umreißt die Hintergründe der Planung und Durchführung des MACUSTAR
135 Projekts.

136

137 **Projektfinanzierung und -organisation**

138 Das MACUSTAR-Konsortium wird von der European Union Innovative Medicines Initiative 2
139 (IMI2) basierend auf Aufruf 7, Thema 4 (No. IMI2-2015-07-04, „Dry Age-Related Macular
140 Degeneration: Development of Novel Clinical Endpoints for Clinical Trials with a Regulatory
141 and Patient Access Intention“) finanziert. Die IMI ist die weltweit größte Kooperation

142 öffentlicher und privater Partner in den Lebenswissenschaften. Die Finanzierung erfolgt
143 dabei zu gleichen Teilen durch die Europäische Kommission und die European Federation of
144 Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Am MACUSTAR-Konsortium sind 13
145 akademische Partner und Partner aus der Pharma-/Medizingeräteindustrie aus 6
146 verschiedenen EU-Ländern beteiligt (Tab. 1).

147

148 Das Studienprotokoll wurde vom gesamten MACUSTAR-Konsortium unter Einbindung von
149 Patientenorganisationen wie Retina International erarbeitet, um früh im Projektverlauf
150 Rückmeldungen zur Patientenrelevanz der Kandidatenendpunkte und zur
151 Studienmachbarkeit zu erhalten, d.h. zu Dauer und Patientenbelastung bei
152 Einzeluntersuchungen als auch zur Belastung durch die etwa 2-4 Stunden dauernden
153 Studienvisiten. Ferner hat das Konsortium bereits früh ein erstes offizielles
154 wissenschaftliches Beratungsverfahren durchgeführt, an dem die European Medicines
155 Agency (EMA), die US Food and Drug Administration (FDA) und das National Institute for
156 Health and Care Excellence (NICE) teilnahmen. Alle erhaltenen Anmerkungen konnten im
157 MACUSTAR Projektplan und insbesondere im Design der MACUSTAR Studie implementiert
158 werden. Die europäische Arzneimittel-Agentur EMA hat das MACUSTAR Projekt als erste
159 Stufe des europäischen Verfahrens zur Biomarker Qualifizierung im Februar 2018 schriftlich
160 unterstützt (siehe
161 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2018/02/WC500244133.pdf). Das
162 MACUSTAR-Konsortium plant, die Interaktionen mit EMA, FDA und NICE im Verfahren zur
163 Biomarker-Qualifizierung fortzusetzen und erste Studiendaten nach Abschluss der
164 Querschnittsuntersuchung und dann nochmals die vollständigen Validierungsdaten am Ende
165 der klinischen Studien vorzustellen.

166 Nähere Details zum MACUSTAR Studienprotokoll wurden kürzlich publiziert [10].

167

168 **Studiendesign**

169 Die MACUSTAR Studie besteht aus 2 Teilen, einer Querschnittsuntersuchung sowie einer
170 Längsschnittuntersuchung (Abb. 1). Der **Querschnittspart** beinhaltet eine
171 Vergleichsuntersuchung funktioneller, struktureller und PRO Endpunkte von altersgleichen
172 Kontrollteilnehmern ohne AMD (n = 50) sowie von Probanden mit unterschiedlichen AMD-
173 Stadien (früher AMD, n = 50; iAMD, n = 150 und später AMD, n = 50). Hierzu werden die
174 Ergebnisse der Untersuchungen von zwei aufeinanderfolgenden Studienvisiten als Test und
175 Retest mit einem Abstand von 21 ± 7 Tagen miteinander verglichen. Insgesamt werden für
176 die Querschnittsstudie 300 Teilnehmer rekrutiert. Die Daten dienen der technischen
177 Evaluation der Endpunkte einschließlich Untersuchung der Reliabilität und der Fähigkeit,
178 zwischen verschiedenen AMD Stadien und Kontrollen zu diskriminieren. Die über 3 Jahre
179 angelegte **Längsschnittstudie** dient zur Identifizierung von Kandidatenendpunkten, welche
180 mit der Progression der Erkrankung bei Teilnehmern mit iAMD korrelieren bzw. diese bei
181 Teilnehmern mit iAMD oder früher AMD vorhersagen können. Zusätzlich zu 50 Probanden
182 mit früher AMD und 150 Probanden mit iAMD aus der Querschnittsstudie werden hierfür
183 weitere 450 Probanden mit iAMD (Abb. 2) eingeschlossen. Die Gesamtzahl der jeweils 3
184 Jahre im Abstand von 6 Monaten untersuchten iAMD Patienten ist somit 600.
185 Im MACUSTAR Projekt wird die AMD morphologisch klassifiziert. Die Kriterien basieren auf
186 der Beckmann-Klassifikation [11]. Bei Studieneinschluss wird dasselbe Erkrankungsstadium
187 in beiden Augen gefordert (Tab. 2).

188

189 **Endpunkte**

190 Patienten mit iAMD berichten häufig über Sehbeschwerden unter schlechten
191 Lichtbedingungen (z.B. beim Lesen von Speisekarten in Restaurants) oder bei verminderten
192 Kontrasten (z.B. Treppensteigen bei Dämmerung, Autofahrten durch Tunnel) [8,12,13].
193 Daher werden in der MACUSTAR Studie zahlreiche funktionelle Tests evaluiert, die auf
194 diese Funktionsdefizite abzielen. Weiterhin werden morphologische Endpunkte untersucht; in
195 MACUSTAR kommt multimodale Bildgebung inklusive innovativer, multimodaler Bildgebung

196 zum Einsatz. PROs bilden die dritte Säule der in MACUSTAR untersuchten Endpunkte (Tab.
197 3).

198

199 **Teilnehmende Zentren**

200 Insgesamt sind folgende 20 Zentren aus 7 europäischen Ländern (Deutschland, Dänemark,
201 Frankreich, Italien, Niederlande, Portugal, Vereinigtes Königreich) an der MACUSTAR Studie
202 beteiligt:

- 203 • Universitäts-Augenklinik Bonn (Studienleiter Prof. Dr. Frank G. Holz)
- 204 • Universitäts-Augenklinik Freiburg (Studienleiter Prof. Dr. Hansjürgen Agostini)
- 205 • Universitäts-Augenklinik Köln (Studienleiterin Dr. Claudia Dahlke)
- 206 • Universitäts-Augenklinik München (Studienleiter Prof. Dr. Armin Wolf)
- 207 • St. Franziskus-Hospital Münster (Studienleiter Prof. Dr. Daniel Pauleikhoff)
- 208 • Universitäts-Augenklinik Tübingen (Studienleiterin Dr. Laura Kühlewein)
- 209 • Universitäts-Augenklinik Ulm (Studienleiterin Prof. Dr. Gabriele Lang)
- 210 • Rigshospitalet Copenhagen, Department of Ophthalmology, Kopenhagen, Dänemark
211 (Studienleiter Prof. Michael Larsen)
- 212 • Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, University Eye Clinic, Paris, Frankreich
213 (Studienleiter Prof. Eric Souied)
- 214 • Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris, Frankreich (Studienleiter
215 Prof. Saddek Mohand-Saïd)
- 216 • G.B. Bietti Eye Foundation, Rom, Italien (Studienleiterin Dr. Maria Cristina Parravano)
- 217 • Luigi Sacco Hospital, Department of Ophthalmology, Mailand, Italien (Studienleiter
218 Prof. Giovanni Staurenghi)
- 219 • Ospedale San Raffaele, Department of Ophthalmology, Mailand, Italien (Studienleiter
220 Prof. Francesco Bandello)
- 221 • Radboud University Medical Center, Department of Ophthalmology, Nijmegen,
222 Niederlande (Studienleiter Prof. Carel B. Hoyng)

- 223 • Leiden University Medical Center, Department of Ophthalmology, Leiden,
224 Niederlande (Studienleiter Prof. Camiel Boon)
- 225 • Centre for Clinical Trials, AIBILI, Coimbra, Portugal (Studienleiter Prof. Rufino Silva)
- 226 • Centro Hospitalar de São João, Department of Ophthalmology, Porto, Portugal
227 (Studienleiterin Dr. Ângela Carneiro)
- 228 • Moorfields Eye Hospital, London, Vereinigtes Königreich (Studienleiter Prof. Adnan
229 Tufail)
- 230 • Queen’s University of Belfast, Department of Ophthalmology and Vision Sciences,
231 Belfast, Vereinigtes Königreich (Studienleiterin Dr. Ruth Hogg)
- 232 • Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust, Department of Ophthalmology,
233 Gloucester, Vereinigtes Königreich (Studienleiterin Dr. Emily Fletcher)

234

235 Details zu den teilnehmenden deutschen Zentren sind in Tab. 4 aufgeführt.

236

237

238 **Studienrationale und Diskussion**

239 Die MACUSTAR Studie ist eine große europäische Beobachtungsstudie ohne
240 therapeutische Intervention, deren Hauptziele folgend genannt sind: (a) Die Beschreibung
241 der Sehfunktion bei iAMD im Querschnitt im Vergleich zu anderen AMD-Stadien, (b) die
242 Beschreibung des Verlaufs der Sehbeeinträchtigung durch iAMD über einen
243 Beobachtungszeitraum von 3 Jahren und (c) basierend auf diesen Daten die Basis für eine
244 klinische Validierung von Endpunkten für zukünftige Therapiestudien der iAMD zu legen. Es
245 werden Daten von 750 Probanden aus 7 europäischen Ländern gesammelt, um die
246 untersuchten funktionellen, strukturellen und PROs zu evaluieren und den natürlichen
247 Verlauf der AMD besser zu verstehen.

248

249 Das Funktionsdefizit bei Menschen mit iAMD wird in der MACUSTAR Studie unter
250 reduzierten Lichtbedingungen mit einer Reihe von Tests untersucht:

251 1. Die Mikroperimetrie [14,15] gilt als ein vielversprechender funktioneller Endpunkt bei
252 iAMD; insbesondere zur Messung des Funktionsdefizits im Bereich von Drusen erwies sich
253 in bisherigen Studien die skotopische Mikroperimetrie als vorteilhaft [16,17]. Das in der
254 Studie verwendete Gerät Macular Integrity Assessment Systems „MAIA“ (Centervue, Italien)
255 in der Variante, die skotopische Untersuchungen erlaubt (S-MAIA), zeigte in bisherigen
256 Untersuchungen eine gute Reproduzierbarkeit und geringe Boden- und Deckeneffekte
257 [18,19].

258
259 2. Die eingeschränkte Dunkeladaptation (Adaptometrie) wurde in einer Studie als Prädiktor
260 einer AMD-Entwicklung innerhalb von 3 Jahren bei gesunden Probanden [20] identifiziert
261 und es gibt Hinweise darauf, dass mittels Dunkeladaptation auch ein Fortschreiten der AMD
262 detektiert werden kann [6]. Mithilfe des Geräts AdaptDx (Maculogix, USA) werden die Zeit
263 bis zum Erreichen eines statistisch bestimmten Schwellenwerts aus der Adaptationskurve
264 (sogenannte rod intercept time) [21] sowie die minimal detektierbare Lichtintensität nach
265 Dunkeladaptation ermittelt.

266
267 3. Modifizierte Formen der Visusbestimmung (a) unter eingeschränkten Lichtbedingungen
268 [22] und (b) mithilfe der Moorfields Acuity Chart [23] sowie (c) mit Bestimmung der
269 Kontrastsensitivität [24,25] sind vergleichsweise einfach und schnell zu erfassende
270 Parameter, die sich aufgrund von Ergebnissen von früheren Studien zur Progression von
271 AMD für eine weitere Validierung empfohlen [20,26,27].

272
273 4. Mit Hilfe von Performance-Tests zur Ermittlung von Lesegeschwindigkeit [28] und
274 Navigationsvermögen unter schlechten Lichtbedingungen werden Aktivitäten des täglichen
275 Lebens zur Validierung der funktionellen Endpunkte und der PROs erfasst.

276
277 Strukturelle Veränderungen werden bei iAMD-Studien noch häufig auf Farbfundusfotografien
278 erfasst [29]. Da Veränderungen bei iAMD fotografisch jedoch unzureichend sensitiv

279 quantifiziert werden, sind andere strukturelle Endpunkte für klinische iAMD-Studien
280 erforderlich, die eine bessere prognostische Aussage erlauben. Weiterhin gilt es, den
281 Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion weiter zu untersuchen [12,30]. Häufig wird
282 in bisherigen Studien etwa die Dicke der Netzhaut oder einzelner Netzhautschichten in der
283 SD-OCT als struktureller Biomarker verwendet [31]. Allerdings können diese im
284 Erkrankungsverlauf durchaus variieren [32]. Andere Biomarker wie retikuläre Pseudodrusen
285 oder Drusenvolumen werden von vorhandener Software noch nicht berücksichtigt [33]. In der
286 MACUSTAR Studie werden zahlreiche hochauflösende Bildgebungsmodalitäten erfasst
287 (Tab. 3). Biomarker werden im Rahmen von MACUSTAR für die zukünftige Verwendung in
288 AMD-Studien validiert sowie über den Studienzeitraum verfolgt. Dies schließt die
289 Auswertung innovativer Bildgebungsmodalitäten wie die quantitative Autofluoreszenz und die
290 OCT Angiographie mit ein.

291
292 Die Bilddaten werden von einem zentralen Reading Center, dem GRADE Reading Center an
293 der Universitäts-Augenklinik Bonn, gespeichert und bewertet. Zusätzlich werden
294 automatisierte und semiautomatisierte Methoden der Bildauswertung entwickelt und validiert,
295 um die Effizienz der Auswertung von Bilddaten in zukünftigen klinischen Studien mit diesen
296 neuen Verfahren steigern zu können.

297
298 Neben funktionellen und strukturellen Veränderungen werden auch PROs in der
299 MACUSTAR Studie erfasst. Vorhandene Messinstrumente sind aufgrund von
300 Deckeneffekten häufig nicht gut für Patienten mit iAMD geeignet, da deren Funktionsdefizit
301 häufig erst unter erschwerten Lichtbedingungen relevant wird. Auch wird bislang kein
302 Fragebogen von regulatorischen Behörden anerkannt, da bei der Entwicklung vorhandener
303 Instrumente die von Behörden vorgegebenen spezifischen Richtlinien nicht berücksichtigt
304 wurden, insbesondere die PRO Richtlinie der US FDA [34]. Aus diesen Gründen wurde für
305 die MACUSTAR Studie ein neuer Fragebogen (VILL, Vision Impairment in Low Luminance)
306 konzipiert, der die spezifischen Einschränkungen bei der iAMD quantifiziert. Weiterhin wird

307 anhand der Daten ein Index für Nutzenanalysen in zukünftigen klinischen Studien entwickelt,
308 die unter anderem für Kosten-Nutzen-Analysen regulatorischer Behörden benötigt werden.

309
310 Die Auswertung aller Endpunktdaten wird für die Querschnitts- und die
311 Längsschnittuntersuchung der MACUSTAR Studie separat erfolgen. Zunächst werden
312 mithilfe der Querschnittsdaten Sensitivität, Wiederholbarkeit und Diskriminierungsfähigkeit
313 einzelner Kandidaten-Endpunkte zwischen den Erkrankungsstadien ermittelt. Des Weiteren
314 wird die Interkorrelation von funktionellen und strukturellen Endpunkten sowie PROs
315 analysiert. Mit den Längsschnittdaten wird die Veränderung der Parameter im Zeitverlauf und
316 bei Progression der iAMD unter anderem mittels der multivariaten Regressionsanalyse und
317 Ereigniszeitanalyse sowie mithilfe von Verfahren des maschinellen Lernens untersucht.

318
319 Die MACUSTAR Studie bietet die Möglichkeit, sensitive neue Endpunkte zu charakterisieren,
320 die Defizite der Sehfunktion bei iAMD zuverlässig detektieren. Die Verfügbarkeit solcher
321 neuen Endpunkte wird zu ihrer Verwendung in Therapiestudien für neue Medikamente für
322 iAMD führen.

323

324 **Fazit für die Praxis:**

- 325 • Bislang existieren keine validierten Endpunkte, die in Therapiestudien bei
326 intermediärer altersabhängiger Makuladegeneration (iAMD) mit dem Ziel einer
327 Medikamentenzulassung verwendet werden könnten.
- 328 • Im Rahmen der MACUSTAR Studie werden funktionelle, strukturelle und PRO
329 Endpunkte bei iAMD im Querschnittsdesign und longitudinal untersucht.
- 330 • Probanden werden an 20 europäischen Studienzentren, darunter 7 deutschen
331 Zentren, rekrutiert.
- 332 • Das öffentlich-private MACUSTAR-Konsortium besteht aus akademischen und
333 industriellen Partnern und wird von der Innovatives Medicines Initiative 2 (IMI2) der
334 EU gefördert (16 Mio. Euro Gesamtvolumen)

335

336

337 **Tabellen:**

338 Tab. 1: Partner des MACUSTAR-Konsortiums

Akademische Partner	Industriepartner
Universitätsaugenklinik Bonn (Deutschland)	Bayer AG Leverkusen (Deutschland)
Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image Coimbra (Portugal)	Novartis Pharma AG Basel (Schweiz)
City, University of London (Vereinigtes Königreich)	Carl Zeiss Meditec AG Jena (Deutschland)
Moorfields Eye Hospital London (Vereinigtes Königreich)	F. Hoffmann-La Roche Basel (Schweiz)
University College London (Vereinigtes Königreich)	
University of Sheffield (Vereinigtes Königreich)	
Radboud University Medical Center Nijmegen (Niederlande)	
European Clinical Research Infrastructure Network Paris (Frankreich)	
Fondation Voir et Entendre Paris (Frankreich)	

339

340

341 Tab. 2: Definition der AMD-Stadien laut Protokoll der MACUSTAR Studie

Geplantes	AMD	Morphologische Kriterien nach	Einschlusskriterien für die

N	Kategorie	Beckmann Klassifikation	MACUSTAR Studie
50	Keine AMD	Keine Drusen oder Drupelets (Drusen $\leq 63 \mu\text{m}$) und keine AMD-typischen Pigmentveränderungen ^a	Keine Veränderungen oder altersentsprechende Veränderungen in beiden Augen, alters-gematcht
50	Frühe AMD	Mittlere Drusen > 63 und $\leq 125 \mu\text{m}$ und keine AMD-typischen Pigmentveränderungen ^a	Bilaterale frühe AMD
600	iAMD	Große Drusen $> 125 \mu\text{m}$ und / oder jegliche AMD-typischen Pigmentveränderungen ^a	Bilaterale iAMD oder iAMD im Studienaue und extrafoveale GA im Partnerauge (maximale Größe $1,25 \text{ mm}^2$)
50	Späte AMD	Neovaskuläre AMD und / oder geographische Atrophie	Bilaterale GA, bilaterale neovaskuläre AMD oder neovaskuläre AMD in einem Auge und GA im anderen Auge

342 ^a Hyper- oder Hypopigmentierungen assoziiert mit mittleren oder großen Drusen, jedoch nicht
 343 mit anderen Entitäten assoziiert

344

345 Tab. 3: Endpunkte der MACUSTAR Studie

Funktionelle Endpunkte	Strukturelle Endpunkte	Patient-Reported Outcomes
Mikroperimetrie	Farbfundusfotografie	Vision impairment in Low Luminance (VILL) Fragebogen
Adaptometrie	Spectral Domain-OCT	EQ-5D-5L Fragebogen
Sehschärfe unter	Konfokale Scanning Laser	

verringerten Lichtbedingungen	Ophthalmoskopie, inkl. Fundusautofluoreszenz	
Moorfields Acuity Test	Quantitative Autofluoreszenz	
Kontrastsensitivität	OCT Angiographie	
Lesegeschwindigkeit	Swept Source-OCT	
Navigationstest	Adaptive Optiken	
	Fluoreszein-Angiographie bei klinischer Indikation durch den Studienarzt	

346

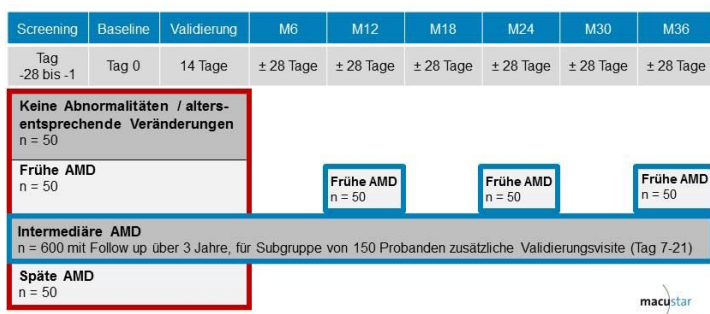
347 Tab. 4: Beteiligte Studienzentren in Deutschland

Standort	Studienleiter	Beteiligte Studienärzte	Beteiligte Studienkoordinatoren
Bonn	Prof.Dr. Frank G. Holz	Prof. Dr. M. Fleckenstein Dr. S. Tzaridis Dr. P. Müller Dr. C. Milojcic Dr. C. Dysli	J. Czauderna K. Küpper M. Hofmann K. Bartsch A. Vollmann
Freiburg	Prof.Dr. Hansjürgen Agostini	Prof. Dr. L. Hansen Dr. Fanni Molnár Dr. Julia Stifter Dr. K. Schölles	K. Allgeier D. Rommel D. Seger M. Moosmann A. Schwietering C. Kremer
Köln	Dr. Claudia Dahlke	Dr. L. Altay Dr. J. Lemke Dr. P. Enders	U. Neumann M. Pelz S.-K. Morsbach

		Dr. C. Gietzelt	B. Prinz
München	Prof.Dr. Armin Wolf	Dr. B. Schworm L. Keidel	C. Schertler F. Cinkler
Münster	Prof.Dr. Daniel Pauleikhoff	Dr. M. Gutfleisch Dr. G. Spital Dr. B. Heimes-Bussmann Dr. M. Ziegler M. Book Dr. H. Faatz	C. Janning A. Koschinski
Tübingen	Dr. Laura Kühlewein	Dr. T. Peters Dr. M. Völker Dr. F. Wozar Prof. Dr. B. Wilhelm	R. Grund G. Fischer M. Deitermann
Ulm	Prof.Dr. Gabriele E. Lang	Dr. J. U. Werner Dr. J. Rosandic Dr. A. Kilani Dr. M. Loidl J. Sieberer Dr. C. Enders Dr. A. J. Speidel Dr. H. Deißler Dr. K. Frank Prof. Dr. J. Kampmeier J. F. Schick Dr. A. Bideak Dr. H.-J. Buchwald	U. Volk

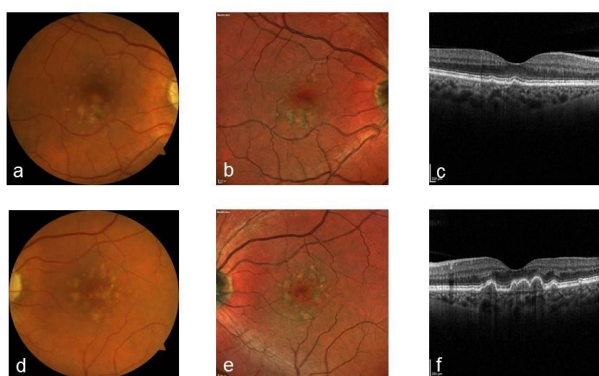
348

349 **Abbildungen:**



350

351 Abb. 1: Design der MACUSTAR Studie. MACUSTAR beinhaltet einen Teil mit
 352 Querschnittsuntersuchungen (roter Kasten) mit je 3 Studienvisiten für die daran
 353 teilnehmenden 300 Probanden sowie einen Längsschnittsteil (blaue Kästen) mit je bis zu 9
 354 geplanten Visiten über 3 Jahre für die in diesen Teil eingeschlossenen 650 Probanden
 355



356

357 Abb. 2: Repräsentatives Beispiel eines Patienten mit intermediärer AMD. Die Abbildungsteile
 358 a-c zeigen Aufnahmen des rechten Auges, Abbildungsteile d-f die des linken Studienauges.
 359 Von links nach rechts sind folgende Bildmodalitäten dargestellt: Fundusfarbfotografie,
 360 Multicolor-cSLO-Aufnahme, zentraler B-Scan einer Spectral Domain-OCT

361

362 **Finanzierung:**

363 Dieses Projekt wird vom Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking finanziell
 364 unterstützt (Grant Agreement Nr. 116076). Dieses Programm erhält Unterstützung vom
 365 Forschungs- und Innovationsprogramm Horizon 2020 der Europäischen Union und EFPIA.

366

367 **Interessenskonflikte**

368 **Jan H. Terheyden:** Forschungsförderung von Zeiss Meditec

369 **R. P. Finger:** Forschungsförderung von Alcon/Novartis, Bayer, Centervue, Zeiss Meditec;
370 Beratung, Honorare von Bayer, Novartis, Santen, Opthea, Novelion, Retinal Implant, Oxford
371 Innovation, Inositec, Santhera

372 **S. Schmitz-Valckenberg:** Forschungsförderung von Alcon/Novartis, Allergan, Bayer,
373 Bioeq/Formycon, Centervue, Genentech/Roche, Heidelberg Engineering, Optos, Topcon,
374 Zeiss Meditec; Beratung, Honorare, Reisekosten von Alcon/Novartis, Bayer,
375 Genentech/Roche, Zeiss Meditec

376 **Hansjürgen Agostini:** Forschungsförderung von Novartis, Zeiss Meditec, Bayer; Honorare
377 von Roche, Allergan, Zeiss, Bayer Healthcare und Beratung für Novartis, Bayer, Allergan,
378 Zeiss Meditec, Roche im Auftrag des Universitätsklinikums Freiburg

379 **Claudia Dahlke:** Gibt an, dass keine Interessenskonflikte bestehen

380 **Laura Kühlewein:** Forschungsförderung von Novartis, Tistou, Charlotte Kerstan Stiftung;
381 Honorare von Novartis

382 **Gabriele E. Lang:** Beratung, Honorare von Bayer, Novartis, Carl Zeiss Meditec;
383 Forschungsförderung von Novartis, Bayer

384 **Daniel Pauleikhoff:** Forschungsförderung von Roche, Novartis, Bayer; Beratung von
385 Novartis, Bayer

386 **Armin Wolf:** Forschungsförderung und Honorare von Allergan, Alimera, Bayer, Novartis,
387 Oertli, Oxurion

388 **Michael Boettger:** Mitarbeiter der Bayer AG, Pharmaceuticals

389 **Ulrich Luhmann:** Mitarbeiter bei F. Hoffmann La Roche Ltd.

390 **Friedrich Asmus:** Mitarbeiter der Bayer AG, Pharmaceuticals

391 **F.G. Holz:** Forschungsförderung und Beratung von Genentech/Roche, Bayer, Böhlinger-
392 Ingelheim, Novartis, Allergan, Heidelberg Engineering; Beratung von Apellis, LIN Bioscience;
393 Forschungsförderung von Nightstar, Centervue, Optos, Acuela, Alcon; Advisory Boards:
394 Acucela, Allergan, Avalanche, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Johnson &
395 Johnson, Novartis, Ophthotech, Roche

396

397

398 **Danksagung:**

399 Wir danken Frau Dr. Anna Lüning für zahlreiche konstruktive Vorschläge, die zur
400 Verbesserung dieses Manuskripts geführt haben.

401 **Referenzen**

- 402 1. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al (2012) Age-related macular degeneration. *Lancet*
403 379:1728-1738
- 404 2. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al (2006) Prevalence of age-related
405 maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*
406 124:529-535
- 407 3. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, et al (2011) Prevalence and causes of registered
408 blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol* 95:1061-1067
- 409 4. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, et al (2017) Prevalence of Age-Related Macular
410 Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 124:1753-1763
- 411 5. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, et al (2014) Geographic atrophy: clinical
412 features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology* 121:1079-1091
- 413 6. Jackson GR, Clark ME, Scott IU, et al (2014) Twelve-month natural history of dark
414 adaptation in patients with AMD. *Optom Vis Sci* 91:925-931
- 415 7. Wu Z, Ayton LN, Luu CD, et al (2015) Longitudinal changes in microperimetry and low
416 luminance visual acuity in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 133:442-448
- 417 8. Wu Z, Guymer RH, Finger RP (2015) Low luminance deficit and night vision symptoms in
418 intermediate age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 100:395-8
- 419 9. Kampmeier J, Zorn MM, Lang GK, et al (2006) Comparison of Preferential Hyperacuity
420 Perimeter (PHP) test and Amsler grid test in the diagnosis of different stages of age-related
421 macular degeneration. *Klin Monbl Augenheilkd* 223:752-756

- 422 10. Finger RP, Schmitz-Valckenberg S, Schmid M, et al (2018) MACUSTAR: Development
423 and Clinical Validation of Functional, Structural, and Patient-Reported Endpoints in
424 Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 241:61-72
- 425 11. Ferris FL,3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al (2013) Clinical classification of age-related
426 macular degeneration. *Ophthalmology* 120:844-851
- 427 12. Sevilla MB, McGwin G,Jr., Lad EM, et al (2016) Relating retinal morphology and function
428 in aging and early to intermediate age-related macular degeneration subjects. *Am J*
429 *Ophthalmol* 165:65-77
- 430 13. Taylor DJ, Hobby AE, Binns AM, et al (2016) How does age-related macular
431 degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. *BMJ*
432 *Open* 6:e011504
- 433 14. Crossland MD, Luong VA, Rubin GS, et al (2011) Retinal specific measurement of dark-
434 adapted visual function: validation of a modified microperimeter. *BMC Ophthalmol* 11:5
- 435 15. Rohrschneider K, Bultmann S, Springer C (2008) Use of fundus perimetry
436 (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Prog Retin Eye Res* 27:536-548
- 437 16. Pfau M, Lindner M, Gliem M, et al (2018) Mesopic and dark-adapted two-color fundus-
438 controlled perimetry in patients with cuticular, reticular, and soft drusen. *Eye (Lond)* 32:1819-
439 1830
- 440 17. Steinberg JS, Fitzke FW, Fimmers R, et al (2015) Scotopic and Photopic Microperimetry
441 in Patients With Reticular Drusen and Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*
442 133:690-697
- 443 18. Steinberg JS, Sassmannshausen M, Pfau M, et al (2017) Evaluation of Two Systems for
444 Fundus-Controlled Scotopic and Mesopic Perimetry in Eye with Age-Related Macular
445 Degeneration. *Transl Vis Sci Technol* 6:7

- 446 19. Pfau M, Lindner M, Steinberg JS, et al (2017) Visual field indices and patterns of visual
447 field deficits in mesopic and dark-adapted two-colour fundus-controlled perimetry in macular
448 diseases. *Br J Ophthalmol* 102:1054-9
- 449 20. Owsley C, McGwin G, Clark ME, et al (2016) Delayed Rod-Mediated Dark Adaptation Is
450 a Functional Biomarker for Incident Early Age-Related Macular Degeneration.
451 *Ophthalmology* 123:344-351
- 452 21. Binns AM, Taylor DJ, Edwards LA, et al (2018) Determining Optimal Test Parameters for
453 Assessing Dark Adaptation in People With Intermediate Age-Related Macular Degeneration.
454 *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59:AMD114-AMD121
- 455 22. Rubin GS, West SK, Munoz B, et al (1997) A comprehensive assessment of visual
456 impairment in a population of older Americans. The SEE Study. Salisbury Eye Evaluation
457 Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:557-568
- 458 23. Shah N, Dakin SC, Redmond T, et al (2011) Vanishing Optotype acuity: repeatability and
459 effect of the number of alternatives. *Ophthalmic Physiol Opt* 31:17-22
- 460 24. Hogg RE, Chakravarthy U (2006) Visual function and dysfunction in early and late age-
461 related maculopathy. *Prog Retin Eye Res* 25:249-276
- 462 25. Haymes SA, Johnston AW, Heyes AD (2002) Relationship between vision impairment
463 and ability to perform activities of daily living. *Ophthalmic Physiol Opt* 22:79-91
- 464 26. Sunness JS, Rubin GS, Broman A, et al (2008) Low luminance visual dysfunction as a
465 predictor of subsequent visual acuity loss from geographic atrophy in age-related macular
466 degeneration. *Ophthalmology* 115:1480-8
- 467 27. Shah N, Dakin SC, Dobinson S, et al (2016) Visual acuity loss in patients with age-
468 related macular degeneration measured using a novel high-pass letter chart. *Br J*
469 *Ophthalmol* 100:1346-52

- 470 28. Rubin GS (2013) Measuring reading performance. *Vision Res* 90:43-51
- 471 29. Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, et al (1994) Bilateral macular drusen in age-related
472 macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 101:1522-1528
- 473 30. Sassmannshausen M, Steinberg JS, Fimmers R, et al (2018) Structure-Function Analysis
474 in Patients With Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*
475 59:1599-1608
- 476 31. Oeverhaus M, Meyer Zu Westrup V, Dietzel M, et al (2017) Genetic Polymorphisms and
477 the Phenotypic Characterization of Individuals with Early Age-Related Macular Degeneration.
478 *Ophthalmologica* 238:6-16
- 479 32. Wintergerst MWM, Schultz T, Birtel J, et al (2017) Algorithms for the Automated Analysis
480 of Age-Related Macular Degeneration Biomarkers on Optical Coherence Tomography: A
481 Systematic Review. *Transl Vis Sci Technol* 6:10
- 482 33. Thiele S, Nadal J, Fleckenstein M, et al (2018) Longitudinal Analysis of Drusen Volume in
483 Intermediate Age-Related Macular Degeneration Using Two Spectral-Domain Optical
484 Coherence Tomography Scan Patterns. *Ophthalmologica* 239:110-120
- 485 34. Csaky K, Ferris F, 3rd, Chew EY, et al (2017) Report From the NEI/FDA Endpoints
486 Workshop on Age-Related Macular Degeneration and Inherited Retinal Diseases. *Invest*
487 *Ophthalmol Vis Sci* 58:3456-3463
- 488