

**Lebensqualität bei altersabhängiger  
Makuladegeneration (AMD)**  
**Der Einfluss visueller Parameter und mikrostruktureller  
Biomarker**

Publikations-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Sandrine Helene Künzel**

aus Karlsruhe

2022

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Monika Fleckenstein
2. Gutachter: Prof. Dr. Alexander Radbruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.01.2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. med. Frank G. Holz

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>1.</b>	<b>Deutsche Zusammenfassung</b>	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	10
1.2.1	„ <i>Directional Spread in Geographic Atrophie</i> “ Studie	10
1.2.2	Klinische Untersuchung	10
1.2.2.1	Visuelle Funktionstestung	10
1.2.3	Strukturelle Biomarker	11
1.2.3.1	Quantifizierung geographischer Atrophie-Areale	12
1.2.3.2	Status der fovealen Aussparung	12
1.2.4	Statistische Auswertung	13
1.3	Ergebnisse	15
1.3.1	Beschreibung der Kohorte zu Studienbeginn	15
1.3.2	Assoziation der Parameter mit der visuellen Lebensqualität	16
1.3.3	Vorhersagemodell der visuellen Lebensqualität	16
1.3.4	Beschreibung der longitudinalen Kohorte	17
1.3.5	Longitudinale Vorhersagemodelle der visuellen Lebensqualität	18
1.4	Diskussion	19
1.5	Zusammenfassung	23
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	25

<b>2.</b>	<b>Veröffentlichungen</b>	29
	Abstract	29
	Introduction	29
	Materials and Methods	30
	Results	32
	Discussion	34
	References	38
	Supplementary Material	40
<b>3.</b>	<b>Danksagung</b>	40
<b>4.</b>	<b>Lebenslauf</b>	47

## Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
RPE	Retinales Pigmentepithel
GA	Geographische Atrophie
PROs	Patientenberichtete-Endpunkte („patient-reported outcomes“)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
LLVA	Visus bei niedriger Leuchtdichte (Low-Luminance Visual Acuity)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAF	Fundus-Autofluoreszenzaufnahmen
SD	Standardabweichung (standard deviation)
IQR	Interquartilsbereich (interquartile range)
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
LOOCV	Leave-One-Out-Crossvalidation

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Netzhauterkrankung, welche im höheren Lebensalter auftritt. Es ist die häufigste Ursache für den Verlust des zentralen Sehens und damit von gesetzlicher Blindheit, in Industriestaaten. Schätzungsweise 11,26 Millionen Menschen sind derzeit von AMD betroffen und ein Anstieg auf 18,57 Millionen Menschen wird bis 2040 erwartet (Wong et al., 2014).

Die Pathophysiologie der AMD besteht aus einem komplexen Zusammenspiel der Photorezeptoren, des retinalen Pigmentepithels (RPE), der Bruchschens Membran und auch der Aderhaut. Hierbei kommt es zu Ablagerungen, welche typischerweise zwischen der Basallamina des RPE und der inneren kollagenen Schicht der Bruchschens Membran liegen. Diese trennen damit die Photorezeptoren und das RPE von ihrer Blutzufuhr. Hierbei kann es zum Einwachsen neuer Gefäße kommen. Die Erkrankung betrifft meist überwiegend die Makula lutea, jedoch sind auch Veränderungen in der peripheren Netzhaut möglich.

Da AMD eine wichtige und häufige Erkrankung in der Augenheilkunde ist und mit vielen Einschränkungen im Leben der Betroffenen einhergeht, wird sie in vielen Studien erforscht. Es gibt bereits ein grobes Verständnis ihrer Pathomechanismen, jedoch sind die Details noch weitestgehend unverstanden. Allerdings konnte durch die Verbesserungen der retinalen Bildgebung über die Jahre hinweg ein präzises Verständnis des klinischen Erscheinungsbildes entwickelt werden. Insbesondere wurde so der Ablauf von Früh- zu Spätstadien beschrieben.

In den frühen Stadien der Erkrankung kann man bereits Ablagerungen, sog. Drusen, erkennen (Klein et al., 2015). Während frühe und intermediäre AMD hauptsächlich durch die Drusengröße klassifiziert werden, ist der Übergang zu Spätformen durch das Auftreten von weiteren Netzhautveränderungen definiert (Ferris et al., 2013; Klein et al., 2015).

Klassischerweise unterscheidet man zwei Spätformen der AMD, die sogenannte geographische Atrophie (GA; „trockene AMD“) und die neovaskuläre Makuladegeneration.

Bei der neovaskulären AMD kommt es zu einem pathologischen Gefäßwachstum unter oder durch das Pigmentepithel hindurch oder ausgehend von retinalen Gefäßen. Wenn diese neuen Gefäße rupturieren oder sich eine Leckage bildet, so spricht man von exsudativer („feuchter“) AMD (Ferris et al., 2013).

Durch diese Blutungen und fibrovaskulären Membranen kommt es zur Zerstörung der Netzhautmitte. Der aktuelle Therapiestandard zur Behandlung der feuchten Form umfasst die Injektion von Hemmern des Gefäßwachstums in den Glaskörper. Klinisch etabliert sind hierbei bislang *Anti-Vascular Endothelial Growth Factor* Antikörper beziehungsweise Antikörper-Fragmente.

Bei der trockenen Spätform steht die Atrophie des Pigmentepithels und der sensorischen Netzhaut, die GA, im Vordergrund. Erste klinische Zeichen sind Pigmentveränderungen und Ablagerungen in der Bruchschen Membran in Form von weichen Drusen.(Curcio, 2018) Bereits zu diesem Zeitpunkt zeigen sich auch schon histologisch Lipidablagerung in der Bruchschen Membran (Pauleikhoff et al., 1990) sowie eine Komplement-vermittelte Entzündung der Choriocapillaris (Chirco et al., 2016). Histopathologische Daten aus Augen mit GA zeigen, dass diese Veränderungen der endgültigen Atrophie des Pigmentepithels räumlich (und somit putativ zeitlich) vorausgehen (Biesemeier et al., 2014; Li et al., 2018).

Klinisch ist die Spätmanifestation der trockenen AMD gekennzeichnet durch den Verlust der Lichtwahrnehmung im Bereich der Atrophie und somit durch den Verlust der zentralen Sehfähigkeit. Im Gegensatz zur neovaskulären AMD gibt es für die Betroffenen mit geographischer Atrophie derzeit keine Therapiemöglichkeiten. Die hohe Prävalenz, der erwartete Anstieg aufgrund der demografischen Entwicklung und die fehlenden Behandlungsmöglichkeiten machen die trockene Form der AMD zu einem wichtigen Studienobjekt (Holz et al., 2014). Derzeit werden unter anderem Komplement-Inhibitoren (bspw. APL-2), neuroprotektive ‚*small molecules*‘ (bspw. ONL1204, Brimonidin) im Rahmen von Therapiestudien erprobt (Holz et al., 2014, 2018).

Typischerweise manifestieren sich die GA Foci zunächst parafoveal und können die Fovea centralis, den Punkt des schärfsten Sehens, verschonen. Dieses Phänomen, ist als foveale Aussparung (*foveal sparing*) bekannt (Sunness et al., 1997, 2007; Lindner et al., 2015). Im Laufe der Zeit neigen diese Herde dazu, sich langsam auszudehnen und in der Fovea zu konfluieren (Sarks et al., 1988). Die Fovea kann aufgrund der deutlich

schnelleren zentrifugalen im Vergleich zur zentripetalen Ausbreitung der GA eine beträchtliche Zeit ausgespart bleiben (Lindner et al., 2015). Obwohl der Visus bei Patient\*innen mit fovealer Aussparung erhalten bleiben kann, treten typischerweise trotzdem Sehbeeinträchtigungen auf (Sunness, 2008; Schmitz-Valckenberg et al., 2016; Lindner et al., 2017). Daher beschreiben funktionelle Tests, wie die Bestimmung der best-korrigierten Sehschärfe nicht zwangsläufig die tatsächliche Beeinträchtigung eines Menschen mit Sehbehinderung (Sunness et al., 1997; Margolis et al., 2002). Teilweise können durch den sehr spezifischen Charakter dieser Tests wichtige Einschränkungen in Tätigkeiten des beruflichen oder privaten Alltags nicht erfasst werden. Typischerweise leiden die Patient\*innen an Leseschwierigkeiten, wie kürzlich quantitativ nachgewiesen (Sunness, 2008; Lindner et al., 2019). Außerdem kann auch das Orientierungsvermögen vermindert sein. Diese Einschränkungen wirken sich auch auf die Lebensqualität der Patient\*innen aus (Pondorfer et al., 2019).

Somit kommt der Erfassung der Lebensqualität bei Personen mit Sehbehinderung eine große Bedeutung zu. Sie misst die konkreten Auswirkungen der Beeinträchtigung auf die Patient\*innen in empirischer Weise, z.B. mithilfe einer Kombination gezielter Fragen. Auch in der Planung von klinischen Studien, z.B. zur Zulassung von Medikamenten, spielt in den letzten Jahren die Erfassung von patientenberichteten-Endpunkten („patient-reported outcomes“; PROs), eine immer größer Rolle, was sich an den Empfehlungen der Zulassungsbehörden, wie der U.S. FDA (U.S. Food and Drug Administration) und EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur), zeigt (Csaky et al., 2008; US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration., 2009; European Medicines Agency, 2012).

Zur Quantifizierung der visuellen Lebensqualität eignet sich der National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) (Mangione et al., 2001). Dieser Fragebogen besitzt eine starke interne Konsistenz, Reproduzierbarkeit und konvergente Validität mit der binokularen Lesegeschwindigkeit (Sivaprasad et al., 2018). Er besteht aus 25 Fragen und kann eine praktikable von patientenberichtete Ergebnismessung zur Quantifizierung der visuellen Funktion bei Patient\*innen mit GA aufgrund von AMD darstellen (Sivaprasad et al., 2018). In der Auswertung liefert der NEI VFQ-25 einen Gesamtwert und 12 verschiedene Subskalen, wie unter anderem die Nah- und Fernsicht.

In laufenden und früheren klinischen Studien, die darauf abzielen, das Fortschreiten der GA bei AMD durch intravitreale Injektion von therapeutischen Wirkstoffen zu verlangsamen oder aufzuhalten, ist die Behandlung typischerweise aus Sicherheitsgründen auf das schlechtere Auge (d. h. monokular) beschränkt. Die visuelle Lebensqualität und viele weitere PROs sind jedoch immer binokulare Endpunkte. Für das Design klinischer Studien, welche die Wirksamkeit in Bezug auf PROs untersuchen, ist es daher wichtig, ein genaues Verständnis des Einflusses der monokularen visuellen Funktion und struktureller Biomarker auf die visuelle Lebensqualität („vision-related quality of life“) zu entwickeln (Cheng et al., 2018).

Das Ziel dieser Arbeit war daher, (1) die visuelle Lebensqualität, wie sie durch den NEI VFQ-25 bei Patient\*innen mit GA in Folge von AMD bewertet wird, prospektiv zu evaluieren, (2) sie longitudinal zu bewerten und (3) ihre Beziehung zur monokularen Sehfunktion und strukturellen Biomarkern bei Patient\*innen mit binokularer GA zu definieren. Wir stellten die Hypothese auf, dass die visuelle Lebensqualität primär von der Sehfunktion und den strukturellen Biomarkern des besseren Auges abhängt, sowohl in der Analyse der Ausgangsdaten als auch in der longitudinalen Analyse. Unsere zweite Hypothese war, dass die visuelle Lebensqualität insgesamt stärker mit den funktionellen Biomarkern als mit den strukturellen Biomarkern zusammenhängt. Zuletzt vermuteten wir, dass ein gewisser Grad der Abnahme der visuellen Lebensqualität im Laufe der Zeit, über die Assoziation mit den hier untersuchten strukturellen und funktionellen Biomarkern hinaus, auftreten kann. Letztere Hypothese beruht darauf, dass vermutlich weitere Faktoren mit Einfluss auf die Lebensqualität existieren, wie beispielsweise die Veränderung der Linsentrübung mit der Zeit.

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 „*Directional Spread in Geographic Atrophy*“ Studie

Die Patient\*innen wurden in der Universitäts-Augenklinik Bonn rekrutiert. Hierbei galten die Einschlusskriterien der nicht-interventionellen, prospektiven, natürlichen Verlaufsstudie „*Directional Spread in Geographic Atrophy*“ (NCT02051998 [<https://clinicaltrials.gov/>]).

Dies bedeutet, dass Patient\*innen nur dann eingeschlossen wurden, wenn sie eine GA in beiden Augen hatten und bei Erstuntersuchung 55 Jahre oder älter waren. Ausgeschlossen wurden Patient\*innen mit bilateraler exudativer choroidaler Neovaskularisation oder anderen Augenerkrankungen, die die Beurteilung der Netzhaut beeinträchtigen könnten. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren systemische Erkrankungen mit eingeschränkter Überlebensprognose und auch Zustände, die die Einhaltung des Untersuchungsplans (eine Untersuchung alle 6 Monate für 2 Jahre) erschwerten. Die Studie entspricht den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt (Genehmigungs-ID 197/12) und durch die DFG gefördert (DFG FL 658/4-1, FL 658/4-2).

### 1.2.2 Klinische Untersuchung

Bei der Erstuntersuchung wurden Alter, Geschlecht, Anamnese, der best-korrigierte Visus, der Visus bei niedriger Leuchtdichte (Low-Luminance Visual Acuity; LLVA) und die Leseschärfe durch ein\*e Orthoptist\*in erhoben. Außerdem wurden bei jedem Besuch alle Augen durch eine\*n Augenärzt\*in auf das Vorhandensein von GA und die Abwesenheit weiterer ophthalmologischer Erkrankungen untersucht.

#### 1.2.2.1 Visuelle Funktionstestung

Best-korrigierter Visus und LLVA wurden durch ein\*e Orthoptist\*in mit Hilfe der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Tafeln gemessen und auf den dekadischen Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logMAR) umgerechnet (Pelli und Bex, 2013). Für den LLVA wurde ein 2,0 log Neutralsdichtefilter verwendet, um die mesopische Sehfunktion zu erheben. Die kleinsten Zeichen, die die Patient\*innen beim Sehtest gerade noch auf der Sehtafel erkennen konnten, legten über die Größe der Optotypen und den Abstand zur Sehtafel den Visus fest. Hierbei bedeuten positive Werte schlechte Sehkraft, Null LogMAR normale Sehkraft und negative Werte entsprechen einer guten Sehkraft.

Die Leseschärfe wurde durch ein\*e Orthoptist\*in mittels der Radner Reading Charts ermittelt (Radner, 2017). Die Radner-Charts enthalten Sätze mit standardisiertem grammatikalischem Aufbau, die in Anzahl (14 Wörter), Position und Länge der Wörter, lexikalischer Schwierigkeit und syntaktischer Komplexität gleich sind. Die Druckgrößen sind logarithmisch skaliert in logRAD (Leseäquivalent von logMAR). Der Lesevisus wurde durch den kleinsten Satz definiert, den ein Patient in einer vorgegebenen Zeit von 30 Sekunden lesen kann. Der beste erreichbare Wert ist -0,2 logRAD und keinen Satz lesen zu können, ergibt den schlechtesten erreichbaren Wert von 1,3 logRAD.

Außerdem wurde die visuelle Lebensqualität durch den NEI VFQ-25 erhoben. Dies ist ein Fragebogen zur Erfassung von visuellen und sozio-emotionalen Funktionsskalen. Ziel ist das Erheben von alltagsrelevanten Einbußen des Sehvermögens für die Betroffenen. Der Basisfragebogen besteht aus 25 Fragen, aus welchen sich ein Gesamtscore und 12 Subskalen ergeben, die den allgemeinen Gesundheitszustand und verschiedene Aspekte der visuellen Funktion untersuchen. Zu den Subskalen gehören unter anderem Augenschmerzen, Probleme beim Autofahren sowie Nah- und Fernsicht. Die NEI VFQ-25-Skalen reichen von 0 bis 100 Punkte, wobei ein höherer Wert für eine bessere Sehfunktion steht (Mangione et al., 2001; Sivaprasad et al., 2018). Veränderungen von vier bis sechs Punkten werden als klinisch bedeutsame Veränderung angesehen, was laut Suñer et al. einer Änderung von mehr als 15 Buchstaben des best-korrigierten Visus bei Patient\*innen mit AMD entspricht (Suñer et al., 2009). Dieser Fragebogen wurde durch ein\*e Orthoptist\*in mit den Patient\*innen verbal durchgeführt, sodass eine eventuelle Unfähigkeit zu Lesen nicht zu einem Ausschluss führte.

### 1.2.3 Strukturelle Biomarker

Nach der Pupillenerweiterung mit 0,5 % Tropicamid und 2,5 % Phenylephrin wurden 30° × 30°-Fundus-Autofluoreszenzaufnahmen (FAF) ( $\lambda$ -Anregung, 488 nm;  $\lambda$ -Emission, 500-700 nm), 30° × 30°-Infrarot-Reflexionsaufnahmen ( $\lambda$ , 815 nm) und 30° × 25°-Spektralbereich-Optische-Kohärenz-Tomographie-Aufnahmen (121 B-Scans, ART 25) durch eine\*n Augenärzt\*in mit einem Spectralis HRA-OCT 2 (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) durchgeführt.

### 1.2.3.1 Quantifizierung geographischer Atrophie-Areale

Die Größe der GA wurde mit der *RegionFinder* Software (Heidelberg Engineering) für FAF- und Infrarotreflexions-Aufnahmen ausgemessen (Schmitz-Valckenberg et al., 2011; Lindner et al., 2015). *RegionFinder* ist eine Software zur halbautomatischen Quantifizierung atrophischer Bereiche. Bei FAF-Aufnahmen wird die Intensität der Autofluoreszenz durch Graustufen angegeben. In atrophischen Bereichen, wie sie bei der GA entstehen, kommt es zu einem dramatischen Abfall des FAF-Signals, es wird ein sehr niedriger Grauwert zugeordnet. Diese drastische Abnahme des FAF-Signals in GA-Bereichen im Vergleich zu nicht-atrophischen Netzhautbereichen wird vom *RegionFinder* zur Segmentierung von Atrophiearealen genutzt. Zuerst wird durch den Untersucher ein Bereich definiert, welcher im Zentrum der Atrophie liegt. Nun kommt es durch den *Region-Growing-Algorithmus* dazu, dass alle Pixel markiert werden, welche mit dem markierten Bereich in Verbindung stehen und eine Signalintensität unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes haben. Die Markierung wächst also auf die Grenzen der GA zu. Wurde noch nicht die gesamte Atrophie erkannt, so erhöht der Untersucher den Parameter "growth power", bis die gesamte Atrophie markiert wurde und erhält so eine genaue Messung der Atrophiefläche.

Dieses Ausmessen wurde von zwei Untersuchern (Autorin und Lukas Goerdts) durchgeführt und als Messergebnis der Mittelwert zwischen den beiden Messungen gewählt. Bei einer Differenz zwischen den Untersuchern von mehr als  $0,3\text{mm}^2$  wurde ein weiterer erfahrener Untersucher (Maximilian Pfau) hinzugezogen und die GA-Größe korrigiert.

### 1.2.3.2 Status der fovealen Aussparung

Außerdem wurden die FAF-Aufnahmen durch die Autorin mittels des Programms *ImageJ* auf die OCT-Übersichtsscans aligniert. Auf den OCT-Scans wurde die Fovea centralis markiert und nun automatisch ausgewertet, ob die Atrophie die Fovea mit einschließt oder nicht. Dies wurde als ‚Foveal Sparing‘-Status binär abgespeichert.

### 1.2.4 Statistische Auswertung

Die Autorin führte die statistischen Analysen mit der Softwareumgebung *R* und den Zusatzpaketen *lme4*, *glmnet*, *stepwise* und *glmLasso* durch. Dabei wurde für die Größe

der GA die Quadratwurzel ihrer Fläche verwendet. Die Datensätze aller Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalität geprüft. Wir geben den Mittelwert und die Standardabweichung (SD) für normalverteilte Daten und den Median und den Interquartilsabstand (IQR) für nicht-normalverteilte Daten an. Das bessere und das schlechtere Auge wurden für die einzelnen Merkmale individuell anhand der jeweiligen Werte definiert.

Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Determinanten und der abhängigen Variablen, die visuelle Lebensqualität, wurde zunächst jeweils eine univariable lineare Regression durchgeführt.

Eine Multikollinearität, also eine hohe bivariate Korrelation zweier oder mehrerer erklärender Variablen war deutlich erkennbar (ergänzende Abb. S1 [Alle Darstellungen oder Tabellen finden sich in der angefügten Publikation. Dort sind diese mit „Figure“ beziehungsweise „Table“ bezeichnet und gleich nummeriert. Ergänzende Darstellungen oder Tabellen sind im ebenfalls angefügten „Supplementary Material“ der Publikation enthalten.]). Dies kann in multivariablen Modellen zu einer Instabilität der Koeffizienten und der Variablenauswahl führen, wenn eine Regression mittels der Methode der kleinsten Quadrate verwendet wird.

Um diesem Problem zu begegnen, wandten wir die sog. LASSO-Regression (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) mit der visuellen Lebensqualität als abhängiger Variable für die multivariable Analyse der Ausgangsdaten der Studie an. Die LASSO-Regression ist eine Analyse, welche die herkömmliche lineare Regression um eine Regularisierung der Koeffizienten des linearen Modells erweitert. Diese Regularisierung ist so konzipiert, dass die Schätzungen der Koeffizienten des Modells möglichst klein werden und gleichzeitig das Modell die Daten gut erklärt. Anders als z.B. die sog. Ridge-Regression (Hastie et al., 2009) führt die LASSO-Regression zu Modellen mit wenigen erklärenden Variablen (mit Koeffizienten ungleich Null), die dann jedoch hohe Koeffizienten haben. Gleichzeitig sind typischerweise viele der geschätzten Koeffizienten Null und so führt LASSO unmittelbar eine Variablenauswahl durch. Sie ist besonders für Daten mit Multikollinearität geeignet, da sie alle Variablen gleichzeitig betrachtet. Die konventionellen Verfahren der Vorwärts- oder Rückwärts-Auswahl hingegen betrachten zum Beispiel in einem Schritt nur eine Variable und können so Multi-Variablen-Zusammenhänge oftmals

nicht adäquat erfassen. Die Regularisierung der LASSO-Regression verbessert in der Regel die Vorhersagegenauigkeit und die Interpretierbarkeit, indem ein parsimonisches Modell, d. h. ein Modell mit wenigen Prädiktoren, erstellt wird (Hastie et al., 2009). Sie wurde speziell für die prädiktive Modellierung entwickelt (das Ziel unserer Analyse), im Gegensatz zur konventionellen (unregulierten) Methode der kleinsten Quadrate für die erklärende Modellierung und statistische Inferenz.

Wir wandten eine geschachtelte Kreuzvalidierung an, um unser Modell zu bewerten (äußere Kreuzvalidierung) und gleichzeitig zu optimieren (eingebettete innere Kreuzvalidierung) (Ambroise und McLachlan, 2002). Bei dieser werden zunächst die Daten für die äußere Validierung aufgeteilt. Dann wird für jede äußere Aufteilung eine weitere innere Aufteilung vorgenommen. Die äußere Kreuzvalidierung dient der Schätzung der Vorhersagegenauigkeit unseres Modells und hierfür verwendeten wir eine patientenweise Aufteilung, also eine sogenannte Leave-One-Out-Crossvalidation (LOOCV). In der LASSO-Regression wird die Abwägung zwischen Modellgenauigkeit und Beschränkung der Koeffizienten mittels des Regularisierungsparameters  $\lambda$  gesteuert. Um diesen optimal zu wählen, haben wir für die innere Aufteilung eine weitere Kreuzvalidierung mit patientenweiser Aufteilung verwendet, die innere LOOCV. Zum Vergleich präsentieren wir die Ergebnisse einer konventionellen linearen Multivariablen-Regressionsanalyse mittels Methode der kleinsten Quadrate der Ausgangsdaten in der ergänzenden Tabelle S1 und der ergänzenden Abbildung S2. Hierbei wurden die Variablen durch schrittweises Hinzunehmen basierend auf dem Akaike-Informationskriterium ausgewählt.

Für die longitudinale multivariable Analyse wandten wir ebenfalls LASSO-Regression mit geschachtelter Kreuzvalidierung an. Allerdings wandten wir diese hier für lineare gemischte Modelle mit der visuellen Lebensqualität als abhängige Variable unter Berücksichtigung der multikollinearen und longitudinalen Daten an (Groll und Tutz, 2014). Diese gemischten Modelle berücksichtigen auch zufällige Effekte, in unserem Fall von welchem\*r Patienten\*in die Messungen stammen, um zu verhindern, dass diese die Koeffizienten der eigentlichen Variablen verfälschen. Zum Vergleich präsentieren wir abermals die Ergebnisse einer konventionellen linearen Mixed-Effects-Modellanalyse in der ergänzenden Tabelle S2.

## 1.3 Ergebnisse

### 1.3.1 Beschreibung der Kohorte zu Studienbeginn

Im Folgenden werden für normalverteilte Daten Mittelwert und Standardabweichung in der Form Mittelwert  $\pm$  SD angegeben und für nicht-normalverteilte Daten Median und IQR in der Form Median (IQR). Die Unterscheidung zwischen normalverteilten und nicht-normalverteilten Variablen findet dabei nur implizit durch diese Notation statt. Insgesamt 87 Patient\*innen mit einem durchschnittlichen Alter  $\pm$  SD von 77,1  $\pm$  7,5 Jahren bei Studienbeginn (Abb. 1A; Tab. 1) wurden in diese Studie eingeschlossen. Die mittleren (IQR) Werte für den best-korrigierten Visus (Abb. 1F) und den LLVA betragen 0,3 (0,5) logMAR und 0,8 (0,6) logMAR für das bessere Auge bzw. 0,9 (0,8) logMAR und 1,1 (0,5) logMAR für das schlechtere Auge. Die durchschnittliche Quadratwurzel der GA-Größe betrug bei Studienbeginn 2,7  $\pm$  1,3 mm am besseren Auge und 3,6  $\pm$  1,2 mm am schlechteren Auge. Sowohl der Visus ( $P < 0,05$ ) als auch die GA-Größe ( $P < 0,05$ ) waren zwischen dem besseren und dem schlechteren Auge mit Korrelationskoeffizienten von 0,70 bzw. 0,93 korreliert (ergänzende Abb. S1).

Die Patient\*innen hatten eingeschränkte visuelle Funktions- und Lebensqualitätswerte, wie ein mittlerer NEI VFQ-25 Gesamtscore von 70 (24) bei Studienbeginn (Abb. 1B), mit einem Nahsicht-Subscore von 41,7 (37,5) (Abb. 1C) und einem Fernsicht-Subscore von 58,3 (33,3) (Abb. 1D), welche die am stärksten betroffenen Subskalen darstellten. Die Patient\*innen hatten einen mittleren binokularen Lesevisus von 0,6 (0,8) logRAD (Abb. 1E) und monokular 0,5 (0,8) logRAD im besseren Auge bzw. 1,3 (0,5) logRAD im schlechteren Auge. In dieser Studie hatten 25,3 % der Patient\*innen eine monokulare und 46 % eine binokulare foveale Aussparung. Die Spearman-Korrelationsanalyse zeigte eine starke Multikollinearität zwischen den Merkmalen (ergänzende Abb. S1).

### 1.3.2 Assoziation der Parameter mit der visuellen Lebensqualität bei Studienbeginn

In der univariablen Analyse (Abb. 2; Tabelle 2) zeigten die binokulare und monokulare Lesefähigkeit, der Visus, der LLVA und die GA-Größe für beide Augen einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtscore der visuellen Lebensqualität (alle  $P < 0,0001$ ). Das Gleiche gilt für die Subskalen der Nah- und Fernsicht (alle  $P < 0,0001$ ). Das Vorhandensein eines erhaltenen zentralen Gesichtsfeldes (foveal sparing) an mindestens einem

Auge war signifikant für den Nahsicht-Subscore ( $P = 0,0002$ ), aber nicht für den Gesamtscore oder den Fernsicht-Subscore.

### 1.3.3 Vorhersagemodell der visuellen Lebensqualität

In Abbildung 3 sind die Koeffizientenschätzungen für die Kreuzvalidierung (Abb. 3A, 3C, 3E) sowie die Größenordnung der Koeffizientenschätzungen in Abhängigkeit vom Regularisierungsparameter (Abb. 3B, 3D, 3F) dargestellt. Im Hinblick auf den Gesamtscore wurden in Abb. 3B von links nach rechts (d.h. steigende Werte für den Regularisierungsparameter) das Alter und eine eventuelle foveale Aussparung des besseren Auges als erste Variablen aus dem Modell eliminiert. Funktionelle Merkmale des schlechteren Auges, einschließlich des Visus, der LLVA und der Lesevisus, gehörten zu den nächsten Variablen, die eliminiert wurden. Im Gegensatz dazu waren LLVA, Visus und GA-Größe des besseren Auges die letzten Variablen, die eliminiert wurden. Diese Rangfolge der Merkmale spiegelt sich auch in den Koeffizientenschätzungen in der Kreuzvalidierung wider, die in Abbildung 3A und Tabelle 3 dargestellt sind.

Das endgültige multivariable Modell der Ausgangsdaten wurde durch Anpassung eines linearen Modells an den Ausgangsdaten mittels LASSO-Regression mit dem durch Kreuzvalidierung ermittelten optimalen Regularisierungsparameter erhalten. Mit dem Gesamtscore der visuellen Lebensqualität als abhängige Variable waren die wichtigsten Prädiktoren der best-korrigierte Visus des besseren Auges (regularisierte Effektschätzung auf den Gesamtscore, -11 Einheiten/logMAR), der LLVA des besseren Auges (-10 Einheiten/logMAR) und der Visus des schlechteren Auges (-10 Einheiten/logMAR). Dies ergab ein kreuzvalidiertes  $R^2 = 0,32$  (Tabelle 3). Ähnliche Koeffizienten wurden durch eine konventionelle lineare multivariable Analyse mittels Methode der kleinsten Quadrate erhalten (ergänzende Tabelle S1). Die Kreuzvalidierung zeigte für die konventionelle kleinste Quadrate Analyse jedoch mehr Instabilität in den Modellkoeffizienten und der Variablenauswahl (ergänzende Abb. S2).

In Abbildung 3D waren für den Nahsicht-Subscore das Alter sowie der LLVA des schlechteren Auges die ersten Variablen, die aus dem Modell bei Erhöhung des Regularisierungsparameters eliminiert wurden. Im Gegensatz dazu waren Visus, LLVA, Lesevisus und GA-

Größe des besseren Auges und der Visus des schlechteren Auges die letzten Variablen, die eliminiert wurden und somit die wichtigsten Variablen.

Mit dem Nahsicht-Subscore als abhängige Variable waren die wichtigsten Determinanten im resultierenden multivariablen Modell der Ausgangsdaten der Visus des schlechteren Auges (-15 Einheiten/logMAR), die LLVA des besseren Auges (-13 Einheiten/logMAR) und die Leseschärfe des besseren Auges (-11 Einheiten/logRAD). Dies führte zu einem kreuzvalidierten  $R^2 = 0,58$ .

In Abbildung 3F waren für den Fernsicht-Subscore der Lesevisus des besseren Auges, die foveale Aussparung im besseren Auge und der binokulare Lesevisus die ersten Variablen, die aus dem Modell bei Erhöhung des Regularisierungsparameters eliminiert wurden. Im Gegensatz dazu waren LLVA und best-korrigierter Visus des besseren und schlechteren Auges die letzten Variablen, die eliminiert wurden. Mit dem Fernsicht-Subscore als abhängige Variable waren die wichtigsten Determinanten im resultierenden multivariablen Modell der Ausgangsdaten der best-korrigierte Visus des schlechteren Auges (-17 Einheiten/logMAR), eine foveale Aussparung im schlechteren Auge (-11 Einheiten/Auge) und der LLVA des schlechteren Auges (-9 Einheiten/logMAR). Dies führte zu einem kreuzvalidierten  $R^2 = 0,27$ .

#### 1.3.4 Beschreibung der longitudinalen Kohorte

Die longitudinalen Daten enthielten 66 Patient\*innen mit einem Median (IQR) von 2 (2) Nachuntersuchungen über einen Median von 1,1 (0,8) Jahren. Die Patient\*innen in unserer Studie hatten eine durchschnittliche Progressionsrate der Quadratwurzel der GA-Größe (durchschnittliche Veränderung  $\pm$  SD) von  $0,2 \pm 0,2$  mm/Jahr pro Auge. Es gab keine signifikante Veränderung im Gesamtscore der visuellen Lebensqualität ( $-3,1 \pm 9,6$ /Jahr) oder in den Nah- ( $-3,4 \pm 16,1$ /Jahr) und Fernsicht-Subscores ( $-3,6 \pm 21$ /Jahr) über die Zeit (Abb. 4). Der best-korrigierte Visus (besseres Auge,  $0,1 \pm 0,4$ ; schlechteres Auge,  $0,1 \pm 0,3$  logMAR/Jahr), der LLVA (besseres Auge,  $0,1 \pm 0,4$ ; schlechteres Auge,  $0,1 \pm 0,4$  logMAR/Jahr) und die binokulare und monokulare Leseschärfe (binokular,  $0,1 \pm 0,4$ ; besseres Auge,  $0,1 \pm 0,3$ ; schlechteres Auge,  $0 \pm 0,2$  logRAD/Jahr) änderten sich in der untersuchten Zeit ebenfalls nicht signifikant.

### 1.3.5 Longitudinale Vorhersagemodelle der visuellen Lebensqualität

Wir wiederholten die Analyse an den longitudinalen Daten und schlossen die Nachbeobachtungszeit als neue Kovariable ein. Unser Ziel war es festzustellen, ob die longitudinalen Einschätzungen der visuellen Lebensqualität parallel zu den oben genannten funktionellen und strukturellen Biomarkern verlaufen oder ob eine Abnahme der visuellen Lebensqualität unabhängig von diesen Assoziationen zu beobachten ist. Das longitudinale multivariable Modell wurde durch Anpassung des linearen Mixed-Effects-Modells an den kompletten Datensatz unter Verwendung der LASSO-Regression mit dem in der Kreuzvalidierung ermittelten optimalen Regularisierungsparameter erhalten.

Die multivariable longitudinale Analyse ergab, dass der LLVA beider Augen, der Lesevisus beider Augen und der best-korrigierte Visus, die GA-Größe und der foveal sparing-Status des besseren Auges die wichtigsten Prädiktoren darstellten und 27,8 % der Variabilität des Gesamtscores der visuellen Lebensqualität erklärten (kreuzvalidiertes  $R^2$ ). Wichtig ist, dass Alter und Nachbeobachtungszeit durch die LASSO-Regression als prognostische Merkmale eliminiert wurden. Auch hier war die Variablenauswahl für die LASSO-Regression und die konventionelle Mixed-Effects-Modellanalyse ähnlich (ergänzende Tabelle S2).

Ähnliche Ergebnisse wurden für die Nah- und Fernsicht-Subscores erzielt. Für die Nahsicht stellten der binokulare Lesevisus und der Lesevisus des besseren und des schlechteren Auges, der best-korrigierte Visus und die GA-Größe sowohl des besseren als auch des schlechteren Auges sowie der LLVA und der foveal sparing-Status des besseren Auges die wichtigsten Prädiktoren dar und erklärten 52,4 % der Variabilität im Nahsicht-Subscore (kreuzvalidiertes  $R^2$ ). Auch hier wurden Alter und Nachbeobachtungszeit durch die LASSO-Regression als prognostische Merkmale eliminiert.

Für den Fernsicht-Subscore waren der best-korrigierte Visus und der LLVA beider Augen sowie der binokulare Lesevisus und der Lesevisus, die GA-Größe und der foveal sparing-Status des besseren Auges signifikante Prädiktoren und erklärten 20,2 % der Variabilität im Nahsicht-Subscore (kreuzvalidiertes  $R^2$ ). Wiederum wurden Alter und Nachbeobachtungszeit durch die LASSO-Regression als prognostische Merkmale eliminiert.

## 1.4 Diskussion

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass die visuelle Lebensqualität, und zwar sowohl der Gesamtscore als auch die Nah- und Fernsicht-Subscores, mit den betrachteten funktionellen und strukturellen Biomarkern zusammenhängen. Dies wurde sowohl in der Analyse der Ausgangsdaten als auch in der longitudinalen Analyse beobachtet. Als wichtigste Determinanten für den Gesamtscore identifizierten wir den LLVA des besseren Auges und den best-korrigierten Visus beider Augen. Interessanterweise ist eine foveale Ausparung in mindestens einem Auge nur für die Nahsicht prognostisch, nicht aber für die Fernsicht oder für den Gesamtscore.

Eine Veränderung der visuellen Lebensqualität über die Zeit über die betrachteten Aspekte hinaus konnte nicht nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass keine zeitlich progredienten, von uns nicht betrachteten Merkmale diesen Score (relevant) beeinflussen (Abb. 4). Diese Ergebnisse besitzen eine hohe Relevanz für die Anwendung der visuellen Lebensqualität als PRO.

Da Zulassungsbehörden, wie die EMA und die FDA, PROs als zusätzliche Endpunkte in Studien empfehlen, (US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration., 2009; European Medicines Agency, 2012; Csaky et al., 2017) wird hierzu bereits der NEI VFQ-25 bei GA in Folge von AMD verwendet (Suñer et al., 2009; Sivaprasad et al., 2018). Es muss jedoch evaluiert werden, ob und wie sich eine monokulare Veränderung des schlechteren Auges auf die visuelle Lebensqualität auswirkt. Sivaprasad et al. zeigten eine starke interne Konsistenz und Reproduzierbarkeit für den NEI VFQ-25 in Bezug auf GA in Folge von AMD (Sivaprasad et al., 2018). Darüber hinaus validierten sie die binokularen *MNREAD Acuity Charts* und den von Patient\*innen berichteten *Functional Reading Independence Index* (Legge et al., 1989; Kimel et al., 2016). Unseres Wissens nach gibt es jedoch noch keine publizierten Daten zum monokularen Einfluss auf die visuelle Lebensqualität. Daher formulierten wir unsere erste Hypothese und untersuchten diesen monokularen Einfluss des besseren und des schlechteren Auges auf die visuelle Lebensqualität. Unsere Studie bestätigte in der Tat, dass sowohl in der Analyse der Ausgangsdaten als auch in der longitudinalen Analyse, die visuelle Lebensqualität primär vom besseren Auge abhängig war (Abb. 5).

Die Fläche der GA wird als Endpunkt in Studien zur Evaluation der Medikamenteneffizienz bereits weitläufig verwendet und ist von der FDA akzeptiert (Rosenfeld et al., 2018). Eine Verringerung der Progression von GA unter Medikamenteneinfluss würde zeigen, dass ein Medikament für eine Heilung sorgen könnte. Allerdings fordern die Zulassungsbehörden zusätzlich, dass die Medikamenteneffizienz auch in patientenrelevanter Form untersucht wird. Hierzu sollen PROs zusätzlich eingesetzt werden. Aus diesem Grund untersuchten wir in Bezug auf die zweite Hypothese, ob die visuelle Lebensqualität eher mit den strukturellen oder den funktionellen Biomarkern zusammenhing. Es zeigte sich, dass funktionelle Biomarker, wie Visus und LLVA prognostischer für die visuelle Lebensqualität und die Subskalen waren. Die strukturellen Biomarker, wie die Größe der GA oder eine foveale Aussparung, waren hingegen weniger prognostisch. In der univariablen Analyse konnten strukturelle Variablen, vor allem die GA-Fläche des besseren Auges, nur bis zu 22 % der Variabilität in der visuellen Lebensqualität erklären. Dies unterstreicht, dass diese Variablen trotz der offensichtlichen Eignung zur Messung der biologischen Wirksamkeit eher ungeeignet sind um die Medikamenteneffizienz in patientenrelevanter Form zu demonstrieren.

Interessanterweise stellte sich der LLVA als stabilster Koeffizient im Modell über eine Vielzahl von Werten des LASSO-Regularisierungsparameters  $\lambda$  dar, was seine Relevanz für die visuelle Lebensqualität hervorhebt. Auch für die Nah- und Fernsicht bestätigte sich dies. Frühere Studien zeigten bereits, dass bei Patient\*innen mit GA in Folge von AMD der LLVA signifikant reduziert ist. Außerdem zeigte sich bereits, dass ein LLVA-Verlust auch prognostisch für einen späteren Visus-Verlust ist. Das genaue zelluläre Korrelat des LLVA ist jedoch noch nicht gut verstanden (Sunness et al., 1997, 2008). Während der Visus primär durch die retinale Spitzendichte der Zapfen begrenzt ist, könnte der LLVA ein Hinweis auf eine verringerte Dunkeladaptationsleistung der Zapfen (und des Zapfenspezifischen Sehzyklus in Müllerzellen) und/oder eine postrezeptorale Zelldysfunktion sein (Stockman und Sharpe, 2006; Wu et al., 2014). Dieses Ergebnis unterstreicht die Relevanz der LLVA als funktionelles Ergebnismaß bei GA in Folge von AMD. Wie von Owsley et al. hervorgehoben, könnte ein Zielfragebogen wie der *Low Luminance Questionnaire* weitere Facetten des Verlustes der visuellen Funktion im Zusammenhang mit AMD aufdecken und sollte daher in weiteren Studien integriert werden (Finger et al., 2011; Owsley und McGwin, 2016).

Eine Gewöhnung an die Krankheit, unspezifische Alterungsprozesse (bspw. Veränderung der Linse) der Patient\*innen oder ähnliches könnten im Laufe der Zeit eine Änderung der visuellen Lebensqualität bewirken, die sich nicht unmittelbar aus unseren überwiegend Netzhaut-spezifischen Merkmalen erkennen lässt. Daher vermuteten wir in unserer dritten Hypothese, dass ein gewisser Grad an Veränderung der visuellen Lebensqualität im Laufe der Zeit über die oben genannten Assoziationen hinaus beobachtbar sein könnte. In unserer longitudinalen Analyse fanden wir jedoch heraus, dass weder das Alter noch die Nachbeobachtungszeit in der Lage waren, die Vorhersagen der visuellen Lebensqualität zu verbessern, wenn sie zu den multivariablen LASSO-Modellen hinzugefügt wurden. Dieser Befund unterstreicht die enge Assoziation zwischen den ausgewerteten funktionellen und strukturellen Biomarkern und der visuellen Lebensqualität. Darüber hinaus deutet dies darauf hin, dass die verbleibende unerklärte Variabilität in der visuellen Lebensqualität unter den Patient\*innen eher unspezifische Faktoren wie die Variabilität bei Wiederholungsuntersuchungen und die allgemeine Lebenseinstellung der Patient\*innen repräsentieren könnte. Weitere Krankheits- aber auch Alterungs-spezifische Faktoren würden mit der Nachbeobachtungszeit korrelieren und scheinen somit keine ausgeprägte Rolle zu spielen.

Aus unseren Ergebnissen lassen sich mehrere wichtige Implikationen ableiten. Zum einen sollte bei klinischen Studien die Behandlung dem besseren Auge zugewiesen werden, wenn sie darauf ausgelegt sind, die Effizienz in Bezug auf die visuelle Lebensqualität der Patient\*innen und nicht die Sicherheit und biologische Effizienz zu beweisen. Dies steht im Gegensatz zu früheren klinischen Studien, in denen typischerweise die Augen mit dem schlechteren Visus der Behandlung zugeteilt wurden (Holz et al., 2018). Um die besseren Augen der Patient\*innen nicht dem Risiko einer Studie auszusetzen, könnte man auch ein Vorhersage-Modell, wie hier dargestellt, verwenden. Dieses Modell wird nur auf den Daten der besseren Augen aus einer natürlichen Verlaufsstudie trainiert. Dann würde die Therapie-Studie wie gehabt am schlechteren Auge durchgeführt. Das Vorhersage-Modell könnte dann genutzt werden, indem man die Werte des behandelten (schlechteren) Auge unter der Annahme in das Modell einsetzt, dass es das bessere Auge des Patient\*innen gewesen wäre. So könnte der erwartete Effekt einer bestimmten Behandlung modelliert werden. In der klinischen Praxis sollte darüber hinaus die Entscheidung, Patient\*innen an

Low-Vision-Kliniken zu überweisen oder über patientengeführte Gruppen zu beraten, primär auf der Funktion des besseren Auges basieren.

Die Einschränkung der Studie sind die begrenzte Stichprobengröße der longitudinalen Kohorte und die begrenzte Nachbeobachtungszeit. Längere Nachbeobachtungszeiten könnten vorteilhaft sein, um signifikante Veränderungen der visuellen Lebensqualität im Laufe der Zeit zu erkennen. Jedoch weisen aktuelle Interventionsstudien ähnliche Nachbeobachtungszeiten auf (Holz et al., 2018). Für die Radner-Leseschärfeverteilung wurde eine häufige Überschreitung des Wertes von 1,3 logRAD (sog. Floor-Effekt des Tests) beobachtet (Radner, 2017). Viele Patient\*innen mit GA berichteten noch lesen zu können, schafften es bei diesem Test aber nicht in der gegebenen Zeit oder ohne ihre Vergrößerungshilfen die Zeilen wiederzugeben. Dementsprechend könnte eine überarbeitete Version des Tests, die größere Optotypen oder eine längere maximale Zeit pro Zeile erlaubt, im Rahmen der GA gerechtfertigt sein.

Zu den Stärken dieser Studie gehört die große Anzahl an untersuchten funktionellen und strukturellen Biomarkern. Diese wurden in einer monokularen Umgebung untersucht und so die Validität des NEI VFQ-25 als PRO bewertet. Darüber hinaus führten wir eine verschachtelte Kreuzvalidierung, mit einer inneren Kreuzvalidierung für die Modelloptimierung und einer äußeren Kreuzvalidierung für die Bewertung der Modelleistung durch. Dies lieferte eine unverzerrte Schätzung der prognostischen Modellgenauigkeit (Ambroise und McLachlan, 2002).

Zusammenfassend hat unsere Studie eine große Bedeutung für die Planung künftiger Studien. Wir konnten die Validität des NEI VFQ-25 zur Messung der Auswirkungen der GA auf die visuelle Lebensqualität bestätigen und die Abhängigkeiten der betrachteten Biomarker mit der visuellen Lebensqualität darstellen. Durch die Forderungen der FDA und EMA nach PROs, wird die visuelle Lebensqualität als Endpunkt eine wichtige Rolle spielen. Hierfür sollten unsere Ergebnisse berücksichtigt werden. Die visuelle Lebensqualität hat eine deutlich höhere Assoziation mit der visuellen Funktion und den strukturellen Biomarkern des besseren Auges im Vergleich zum schlechteren Auge. Künftigen Studien, welche die Effizienz eines Medikaments im Hinblick auf die visuelle Lebensqualität bewerten, sollten eine Behandlung des besseren Auges in Betracht ziehen.

## 1.5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, die visuelle Lebensqualität bei Patient\*innen mit geographischer Atrophie in Folge von AMD longitudinal zu evaluieren und ihre Beziehung zur Sehfunktion und strukturellen Biomarkern zu definieren. Die Patient\*innen wurden im Rahmen der prospektiven, nicht-interventionellen natürlichen Verlaufsstudie „*Directional Spread in Geographic-Atrophy*“ rekrutiert. Die GA wurde halbautomatisch an Hand von FAF- und Infrarot-Reflexionsbildern ausgemessen. Lineare Mixed-Effects-Modelle wurden angewandt, um die Assoziation der mutmaßlichen Determinanten mit der visuellen Lebensqualität, welche mit dem NEI VFQ-25 erfasst wurde, zu untersuchen. Insgesamt wurden 87 Patient\*innen mit einem durchschnittlichen Alter  $\pm$  SD von  $77,1 \pm 7,5$  Jahren in die Analyse einbezogen. Bei Studienbeginn betrug der mittlere best-korrigierte Visus 0,3 (0,5) für das bessere und 0,9 (0,8) für das schlechtere Auge. 46 % der Patient\*innen zeigten eine binokulare und 25,3 % eine monokulare foveale Aussparung. Der Gesamtscore war beeinträchtigt: 70 (24). 66 Patient\*innen mit einem Median von 2 (2) Nachuntersuchungen nach 1,1 (0,8) Jahren wurden in die longitudinale Analyse mit einbezogen.

In der multivariablen Analyse der Ausgangsdaten wurden der Visus, die GA-Größe und der LLVA für das bessere Auge und Visus, foveale Aussparung und LLVA für das schlechtere Auge als Prädiktoren für den Gesamtscore der visuellen Lebensqualität identifiziert, wobei sich ein kreuzvalidiertes  $R^2 = 0,32$  ergab. In der longitudinalen Analyse wurde eine ähnliche Vorhersagegenauigkeit ermittelt, wobei sich ein kreuzvalidiertes  $R^2 = 0,27$  ergab. Die Vorhersagegenauigkeit für die visuelle Lebensqualität verbesserte sich nicht, als die Nachbeobachtungszeit und das Alter der Patient\*innen als unabhängige Variablen hinzugefügt wurden.

Zusammenfassend ist die visuelle Lebensqualität bei Patient\*innen mit GA in Folge von AMD herabgesetzt. Die starke Assoziation der visuellen Lebensqualität mit den visuellen funktionellen und strukturellen Biomarkern in der Analyse der Ausgangsdaten und auch in der longitudinalen Analyse unterstützt die Validität des NEI VFQ-25 für diese Krankheitsbild. Der überwiegende Einfluss der monokularen Biomarker des besseren Auges auf die Lebensqualität hat wichtige Implikationen für das Design zukünftiger therapeutischer Studien.

## 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Ambroise C, McLachlan GJ. Selection bias in gene extraction on the basis of microarray gene-expression data. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002; 99: 6562–6566

Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, Yoeuruk E, Schraermeyer U. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol. Aging* 2014; 35: 2562–2573

Cheng QE, Gao J, Kim BJ, Ying G. Design Characteristics of Geographic Atrophy Treatment Trials: Systematic Review of Registered Trials in ClinicalTrials.gov. *Ophthalmol. Retin.* 2018; 2: 518–525

Chirco KR, Tucker BA, Stone EM, Mullins RF. Selective accumulation of the complement membrane attack complex in aging choriocapillaris. *Exp. Eye Res.* 2016; 146: 393–397

Csaky K, Ferris F, Chew EY, Nair P, Cheetham JK, Duncan JL. Report from the NEI/FDA endpoints workshop on age-related macular degeneration and inherited retinal diseases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58: 3456–3463

Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA ophthalmic clinical trial design and endpoints symposium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49: 479–489

Curcio CA. Soft drusen in age-related macular degeneration: Biology and targeting via the oil spill strategies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018; 59: 160–181

European Medicines Agency. EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report. 2012

Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 844–851

Finger RP, Fenwick E, Owsley C, Holz FG, Lamoureux EL. Visual functioning and quality of life under low luminance: Evaluation of the German low luminance questionnaire. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 8241–8249

Groll A, Tutz G. Variable selection for generalized linear mixed models by L<sub>1</sub>-penalized

estimation. *Stat. Comput.* 2014; 24: 137–154

Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction.* New York: Springer, 2009

Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 1430–1438

Holz FG, Sadda SR, Busbee B, Chew EY, Mitchell P, Tufail A, Brittain C, Ferrara D, Gray S, Honigberg L, Martin J, Tong B, Ehrlich JS, Bressler NM. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and spectri phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136: 666–677

Kimel M, Leidy NK, Tschosik E, Dolan C, Souied EH, Varma R, Bressler NM. Functional Reading Independence (Fri) index: A new patient-reported outcome measure for patients with geographic atrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57: 6298–6304

Klein R, Myers C, Lee K, Gangnon R, Sivakumaran T, Iyengar S, Klein B. Small Drusen and Age-Related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *J. Clin. Med.* 2015

Legge GE, Ross JA, Luebker A, Lamay JM. Psychophysics of Reading. VIII. The Minnesota Low-Vision Reading Test. *Optom. Vis. Sci.* 1989; 66: 843–853

Li M, Huisinigh C, Messinger J, Dolz-Marco R, Ferrara D, Bailey Freund K, Curcio CA. Histology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration a multilayer approach. *Retina* 2018; 38: 1937–1953

Lindner M, Böker A, Mauschitz MM, Göbel AP, Fimmers R, Brinkmann CK, Schmitz-Valckenberg S, Schmid M, Holz FG, Fleckenstein M. Directional Kinetics of Geographic Atrophy Progression in Age-Related Macular Degeneration with Foveal Sparing. *Ophthalmology* 2015; 122: 1356–1365

Lindner M, Nadal J, Mauschitz MM, Lüning A, Czuderna J, Pfau M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Schmid M, Fleckenstein M. Combined fundus autofluorescence and near infrared reflectance as prognostic biomarkers for visual acuity in foveal-sparing geographic atrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58: 61–67

Lindner M, Pfau M, Czauderna J, Goerdt L, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Fleckenstein M. Determinants of Reading Performance in Eyes with Foveal-Sparing Geographic Atrophy. *Ophthalmol. Retin.* 2019; 3: 201–210

Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 1050–1058

Margolis MK, Coyne K, Kennedy-Martin T, Baker T, Schein O, Revicki DA. Vision-Specific Instruments for the Assessment of Health-Related Quality of Life and Visual Functioning. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 791–812

Owsley C, McGwin G. Vision-targeted health related quality of life in older adults: Patient-reported visibility problems in low luminance activities are more likely to decline than daytime activities. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16: 92

Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, Bird AC. Aging Changes in Bruch's Membrane: A Histochemical and Morphologic Study. *Ophthalmology* 1990; 97: 171–178

Pelli DG, Bex P. Measuring contrast sensitivity. *Vision Res.* 2013; 90: 10–14

Pondorfer SG, Terheyden JH, Heinemann M, Wintergerst MWM, Holz FG, Finger RP. Association of Vision-related Quality of Life with Visual Function in Age-Related Macular Degeneration. *Sci. Reports* 2019; 9: 15326

Radner W. Reading charts in ophthalmology. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 255: 1465–1482

Rosenfeld PJ, Berger B, Reichel E, Danis RP, Gress A, Ye L, Magee M, Parham LR, McLaughlin MM. A Randomized Phase 2 Study of an Anti-Amyloid  $\beta$  Monoclonal Antibody in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Retin.* 2018; 2: 1028–1040

Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988; 2: 552–577

Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Alten F, Herrmann P, Stratmann NK, Göbel AP, Fleckenstein M, Diller M, Jaffe GJ, Holz FG. Semiautomated image processing method for identification and quantification of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 7640–7646

Schmitz-Valckenberg S, Nadal J, Fimmers R, Lindner M, Holz FG, Schmid M, Fleckenstein M. Modeling Visual Acuity in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2016; 235: 215–224

Sivaprasad S, Tschosik E, Kapre A, Varma R, Bressler NM, Kimel M, Dolan C, Silverman D. Reliability and Construct Validity of the NEI VFQ-25 in a Subset of Patients With Geographic Atrophy From the Phase 2 Mahalo Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2018; 190: 1–8

Stockman A, Sharpe LT. Into the twilight zone: The complexities of mesopic vision and luminous efficiency. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2006; 26: 225–239

Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: Validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50: 3629–3635

Sunness JS. Reading newsprint but not headlines: pitfalls in measuring visual acuity and color vision in patients with bullseye maculopathy and other macular scotomas. *Retin. Cases Br. Reports* 2008; 2: 83–84

Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ, Hawkins BS, Haselwood D. Visual Function Abnormalities and Prognosis in Eyes with Age-related Geographic Atrophy of the Macula and Good Visual Acuity. *Ophthalmology* 1997; 104: 1677–1691

Sunness JS, Margalit E, Srikumaran D, Applegate CA, Tian Y, Perry D, Hawkins BS, Bressler NM. The Long-term Natural History of Geographic Atrophy from Age-Related Macular Degeneration. Enlargement of Atrophy and Implications for Interventional Clinical Trials. *Ophthalmology* 2007; 114: 271–277

Sunness JS, Rubin GS, Broman A, Applegate CA, Bressler NM, Hawkins BS. Low

Luminance Visual Dysfunction as a Predictor of Subsequent Visual Acuity Loss from Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115: 1480–1488

US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009

Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Heal.* 2014; 2: 106–116

Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Low-luminance visual acuity and microperimetry in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121: 1612–1619

## 2. Veröffentlichung

## Low Vision

## Determinants of Quality of Life in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration

Sandrine H. Künzel,<sup>1</sup> Philipp T. Möller,<sup>1,2</sup> Moritz Lindner,<sup>3</sup> Lukas Goerdt,<sup>1</sup> Jennifer Nadal,<sup>4</sup> Matthias Schmid,<sup>4</sup> Steffen Schmitz-Valckenberg,<sup>1,2,5</sup> Frank G. Holz,<sup>1,2</sup> Monika Fleckenstein,<sup>1,2,5</sup> and Maximilian Pfau<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, University of Bonn, Bonn, Germany

<sup>2</sup>GRADE Reading Center, Bonn, Germany

<sup>3</sup>The Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Sleep and Circadian Neuroscience Institute, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

<sup>4</sup>Institute for Medical Biometry, Informatics and Epidemiology, University of Bonn, Bonn, Germany

<sup>5</sup>John A. Moran Eye Center, University of Utah, Salt Lake City, Utah, United States

<sup>6</sup>Department of Biomedical Data Science, Stanford University, Stanford, California, United States

Correspondence: Monika Fleckenstein, Department of Ophthalmology, University of Bonn, Ernst-Abbe-Str. 2, Bonn, Germany; [mfleckenstein@web.de](mailto:mfleckenstein@web.de).

**Received:** January 13, 2020

**Accepted:** April 15, 2020

**Published:** May 27, 2020

Citation: Künzel SH, Möller PT, Lindner M, et al. Determinants of quality of life in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(5):63. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.5.63>

**PURPOSE.** To longitudinally evaluate vision-related quality of life (VRQoL) in geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration (AMD) and define its relation to visual function and structural biomarkers.

**METHODS.** Patients with GA secondary to AMD were recruited in the context of the prospective, non-interventional, natural-history Directional Spread in Geographic-Atrophy study (NCT02051998). Fundus autofluorescence and infrared reflectance images were semi-automatically annotated for GA. Linear mixed-effects models were applied to investigate the association of putative determinants with the National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (NEI VFQ-25) VRQoL.

**RESULTS.** A total of 87 patients with a mean age  $\pm$  SD of  $77.07 \pm 7.49$  years were included in the analysis. At baseline, median (IQR) best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.3 (0.51) for the better eye and 0.89 (0.76) for the worse eye; 46% of the patients showed binocular and 25.3% monocular non-central GA. The VRQoL composite score was impaired: 69.96 (24.03). Sixty-six patients with a median of 2 (2) follow-up visits after 1.08 (0.78) years were examined longitudinally.

In the multivariable cross-sectional analysis, predictors of the VRQoL composite score were BCVA, GA size, and low-luminance visual acuity (LLVA) for the better eye and BCVA, foveal sparing status, and LLVA for the worse eye (cross-validated  $R^2 = 0.32$ ).

In the longitudinal analysis, a similar prediction accuracy for VRQoL was determined (cross-validated  $R^2 = 0.28$ ). Prediction accuracy for VRQoL did not improve when follow-up time was added as an independent variable.

**CONCLUSIONS.** Vision-related quality of life is significantly impaired in patients with GA secondary to AMD. The cross-sectional and longitudinal association of VRQoL with visual functional and structural biomarkers supports the validity of the NEI VFQ-25 VRQoL.

**Keywords:** geographic atrophy, quality of life, vision-related quality of life, patient reported outcomes, age-related macular degeneration

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the most common causes of central vision loss worldwide, especially in industrial countries.<sup>1-3</sup> Around 28 million people are affected by AMD, and a drastic increase to 288 million by 2040 is expected.<sup>4</sup> In contrast to neovascular AMD, there is no therapy currently available for patients with geographic atrophy (GA). Its high prevalence, the expected increase due to demographic trends, and the lack of treatment options make the dry late form of AMD an important study subject.<sup>2</sup> Therapeutic trials are currently emerging.

The non-exudative late-stage manifestation GA is hallmarked by atrophy of the retinal pigment epithelium and

concurrent atrophy of the outer neuroretina.<sup>5-8</sup> Typically, foci of GA manifest initially in the parafovea and may spare the fovea, a phenomenon known as foveal sparing.<sup>5,9-11</sup> Over time, these foci tend to slowly expand in size and coalesce with eventual involvement of the fovea.<sup>5,11</sup> Foveal sparing may persist for a considerable time due to the significantly faster centrifugal compared with centripetal GA spread.<sup>11</sup> Although the best-corrected visual acuity (BCVA) may be preserved in patients with foveal sparing,<sup>12-14</sup> patients typically experience visual impairments such as reading difficulties, as has been recently demonstrated quantitatively.<sup>15-17</sup> This complex monocular relationship between

structure and function, as well as the binocular nature of the disease, suggests that monocular enlargement of atrophy as detected by fundus autofluorescence (FAF), an accepted endpoint by the U.S. Food and Drug Administration (FDA),<sup>18</sup> may not necessarily correlate strongly with patient-reported outcomes.

Both the FDA and the European Medicines Agency (EMA) strongly advocate the use of patient-reported outcomes as endpoints in clinical trials.<sup>19–21</sup> The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)<sup>22</sup> may constitute a feasible patient-reported outcome measure (PROM) to quantify vision-related function in patients with GA secondary to AMD.<sup>23</sup> Of note, strong internal consistency, reproducibility, and convergent validity with binocular reading speed were recently demonstrated for the NEI VFQ-25 by Sivaprasad et al.<sup>23</sup> However, in ongoing and former clinical trials aiming to slow the progression of GA secondary to AMD with intravitreal injection of therapeutic agents, treatment is typically confined to the worse eye (i.e., monocular). Precise understanding of the monocular contribution of visual function and structural biomarkers to the overall (binocular) vision-related quality of life (VRQoL) in patients is a prerequisite for designing clinical trials testing for efficacy in terms of PROMs.<sup>24</sup>

Accordingly, the purpose of this study was to prospectively evaluate the VRQoL as assessed by the NEI VFQ-25 in patients with GA secondary to AMD, to assess it longitudinally, and to define its relation to monocular visual function and structural biomarkers in patients with binocular GA. We hypothesized that VRQoL is primarily dependent on visual function and structural biomarkers of the better eye, both in a cross-sectional and longitudinal setting. Further, we hypothesized that the association of VRQoL is overall stronger with visual function biomarkers as compared to with structural biomarkers. Last, we hypothesized that some degree of decline in VRQoL over time may occur beyond the association with the herein evaluated structural and functional biomarkers.

## METHODS

### Patients

Patients were recruited in the context of the non-interventional, prospective, natural history Directional Spread in Geographic Atrophy study (DSGA, NCT02051998) at the Department of Ophthalmology at the University Hospital in Bonn, Germany.<sup>11,25</sup> This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the University of Bonn institutional review board (approval ID 197/12). The patients included in this study had GA in both eyes and were 55 years of age or older at the baseline visit. We excluded patients with the presence of choroidal neovascular membrane or any other ocular disease that could confound assessment of the retina in the study eye, as well as patients with any systemic disease with a limited survival prognosis or any other condition that would make adherence to the examination schedule of once every 6 months for up to 24 months difficult.

### Clinical Assessment

Age, gender, medical history, best-corrected visual acuity (BCVA), low-luminance visual acuity (LLVA), reading acuity,

foveal involvement, and the NEI VFQ-25 visual and socioemotional function scales were collected for this study. BCVA, LLVA (2.0 log neutral density filter), and reading acuity were assessed using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) and Radner Reading Charts.<sup>26,27</sup> The NEI VFQ-25 includes visual and socioemotional function scales. The base questionnaire consists of 25 items comprising a composite score and 12 subscales addressing general health and different aspects of vision-related functioning. NEI VFQ-25 scores range from 0 to 100, with a higher score representing better visual function.<sup>22,23</sup> Changes of four to six points have been judged to represent a clinically meaningful change, corresponding to a  $\geq 15$ -letter change in BCVA in patients with neovascular AMD.<sup>28</sup>

## Imaging

Following pupil dilatation with 0.5% tropicamide and 2.5% phenylephrine, all patients underwent  $30^\circ \times 30^\circ$  fundus autofluorescence imaging ( $\lambda$  excitation, 488 nm;  $\lambda$  emission, 500–700 nm),  $30^\circ \times 30^\circ$  infrared reflectance ( $\lambda$ , 815 nm) imaging, and  $30^\circ \times 25^\circ$  spectral-domain optical coherence tomography imaging (121 B-scans, ART 25) using a Spectralis HRA-OCT 2 (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

## Image Grading

Each visit, all eyes were graded for the presence of GA. The size of GA was semi-automatically annotated using the RegionFinder software for FAF and infrared reflectance (Heidelberg Engineering), as previously described.<sup>29,30</sup> The grading task was performed by two readers and subsequent arbitration by a third reader if the GA size deviated by more than  $0.3 \text{ mm}^2$  between the first and second reader.

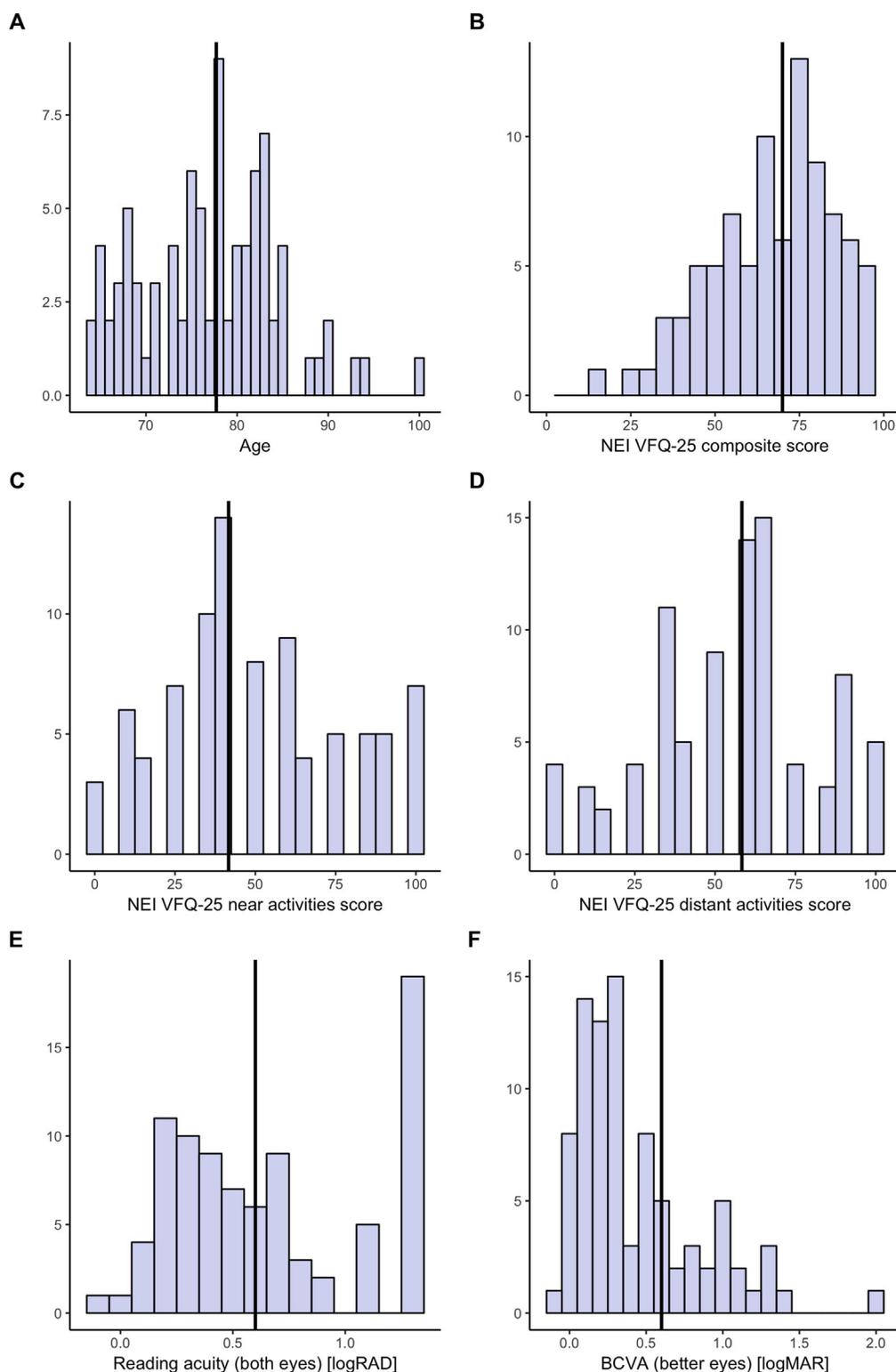
## Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using the software environment *R* and the add-on packages *lme4*, *glmnet*, *stepAIC*, and *glmLasso*. BCVA and LLVA were assessed using the ETDRS charts, and confirmed to the base-10 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) scale.<sup>27</sup> GA size was square root transformed. The better eye and worse eye were defined by the respective values in each individual determinant. Variables were assessed for normality using the Shapiro–Wilk test. For normally distributed variables, the mean and standard deviation are presented. For non-normally distributed variables, the median and interquartile range (IQR) are presented.

Univariable linear regression was applied to analyze the associations between the individual putative determinants and the dependent variable VRQoL.

Multicollinearity (two or more explanatory variables with high bivariate correlation) was evident (Supplementary Fig. S1), which can lead to instability in model coefficients and variable selection when using conventional multivariable least-squares regression.

To address this issue, we applied least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression with the VRQoL as the dependent variable for the cross-sectional multivariable analysis at baseline. LASSO regression is designed to handle multicollinearity and carries out variable selection by performing regularization and shrinking coefficient estimates toward zero. This usually enhances the prediction



**FIGURE 1.** Data distribution. The histograms show the cross-sectional distribution of age (A), VRQoL composite score (B), near vision subscore (C), distant vision subscore (D), binocular reading acuity (E), and BCVA of the better eye (F). The solid vertical line denotes the median value. Please note, the Radner reading acuity (B) score exhibits a marked floor effect and that, due to the design of the questionnaire, some values in C and D could not be attained.

accuracy and interpretability by providing a parsimonious model (i.e., model with few predictors).<sup>31</sup> It is specifically designed for predictive modeling (the aim of our analy-

sis), in contrast to conventional (unregularized) least-squares regression for explanatory modeling and statistical inference.

TABLE 1. Cohort Characteristics

	Cross-Sectional Cohort	Baseline Characteristics, Longitudinal Cohort
Number of patients	87	66
Gender	40 male, 47 female	32 male, 34 female
Age (y), mean $\pm$ SD	77.07 $\pm$ 7.49	77.48 $\pm$ 7.43
Square root transformed geographic atrophy area		
Better eye (mm), mean $\pm$ SD	2.73 $\pm$ 1.31	2.94 $\pm$ 1.25
Worse eye (mm), mean $\pm$ SD	3.25 $\pm$ 1.22	3.40 $\pm$ 1.20
Progression (mm/y), median (IQR)	NA	0.21 (0.19)
Vision-related quality of life, median (IQR)		
Composite score	69.96 (24.03)	73.96 (23.80)
Distant-vision subscore	58.33 (33.33)	50.57 (30.47)
Near-vision subscore	41.67 (37.50)	41.67 (33.33)
Best-corrected visual acuity (logMAR), median (IQR)		
Better eye	0.30 (0.51)	0.30 (0.51)
Worse eye	0.89 (0.76)	0.89 (0.82)
Reading acuity (logRAD), median (IQR)		
Binocular	0.60 (0.8)	0.51 (0.59)
Better eye	0.51 (0.8)	0.51 (0.62)
Worse eye	1.30 (0.54)	1.30 (0.50)
Low-luminance visual acuity (logMAR), median (IQR)		
Better eye	0.79 (0.60)	0.80 (0.73)
Worse eye	1.10 (0.51)	1.10 (0.58)
Follow-up time (y), median (IQR)	NA	1.08 (0.78)
Follow-up visits (n), median (IQR)	NA	2 (2)

Nested cross-validation with patient-wise splits was applied to estimate the prediction accuracy of the model (outer leave-one-out cross-validation [LOOCV]) and to optimize the tuning parameter  $\lambda$  of the LASSO regression (nested inner LOOCV). For comparison, we present the results of a conventional (least-squares) cross-sectional multivariable regression analysis in Supplementary Table S1 and Supplementary Figure S2. Variables were selected through stepwise forward selection based on Akaike information criterion.

For the longitudinal multivariable analysis, we applied LASSO regression (with nested cross-validation) for linear mixed-effects models with the VRQoL as the dependent variable in consideration of the multicollinear and longitudinal data.<sup>32</sup> Patients were considered as random effect. For comparison, we present the results of a conventional linear mixed-effects model analysis in Supplementary Table S2.

## RESULTS

### Baseline Data

A total of 87 patients with a mean age  $\pm$  SD of 77.07  $\pm$  7.49 years at baseline (Fig. 1A; Table 1) were included in this study. The median (IQR) values for BCVA (Fig. 1F) and LLVA were 0.30 (0.51) logMAR and 0.79 (0.60) logMAR in the better eye and 0.89 (0.76) logMAR and 1.1 (0.51) logMAR in the worse eye, respectively. The mean square-root-transformed GA size was 2.73  $\pm$  1.31 mm in the better eye and 3.25  $\pm$  1.22 mm in the worse eye at baseline. Both, BCVA ( $P < 0.05$ ) and GA size ( $P < 0.05$ ) were correlated between the better and worse eye, with correlation coefficients of 0.70 and 0.93, respectively (Supplementary Fig. S1).

The patients had impaired vision-related functioning and quality-of-life scores, as evidenced by a median NEI VFQ-25 composite score of 69.96 (24.03) at baseline (Fig. 1B), with a near vision subscale score of 41.67 (37.50) (Fig. 1C) and with a distant vision subscale score of 58.33 (33.33) (Fig. 1D),

representing the worst affected subscores. Patients had a median reading acuity of 0.60 (0.80) logarithm of the reading acuity determination (logRAD) binocular (Fig. 1E), with monocular 0.51 (0.80) logRAD in the better eye and 1.30 (0.54) logRAD in the worse eye, respectively. In this study, 25.3% of the patients had a monocularly and 46% a binocularly non-center-involving GA (foveal sparing or non-central GA). Spearman correlation analysis revealed strong multicollinearity among the features (Supplementary Fig. S1).

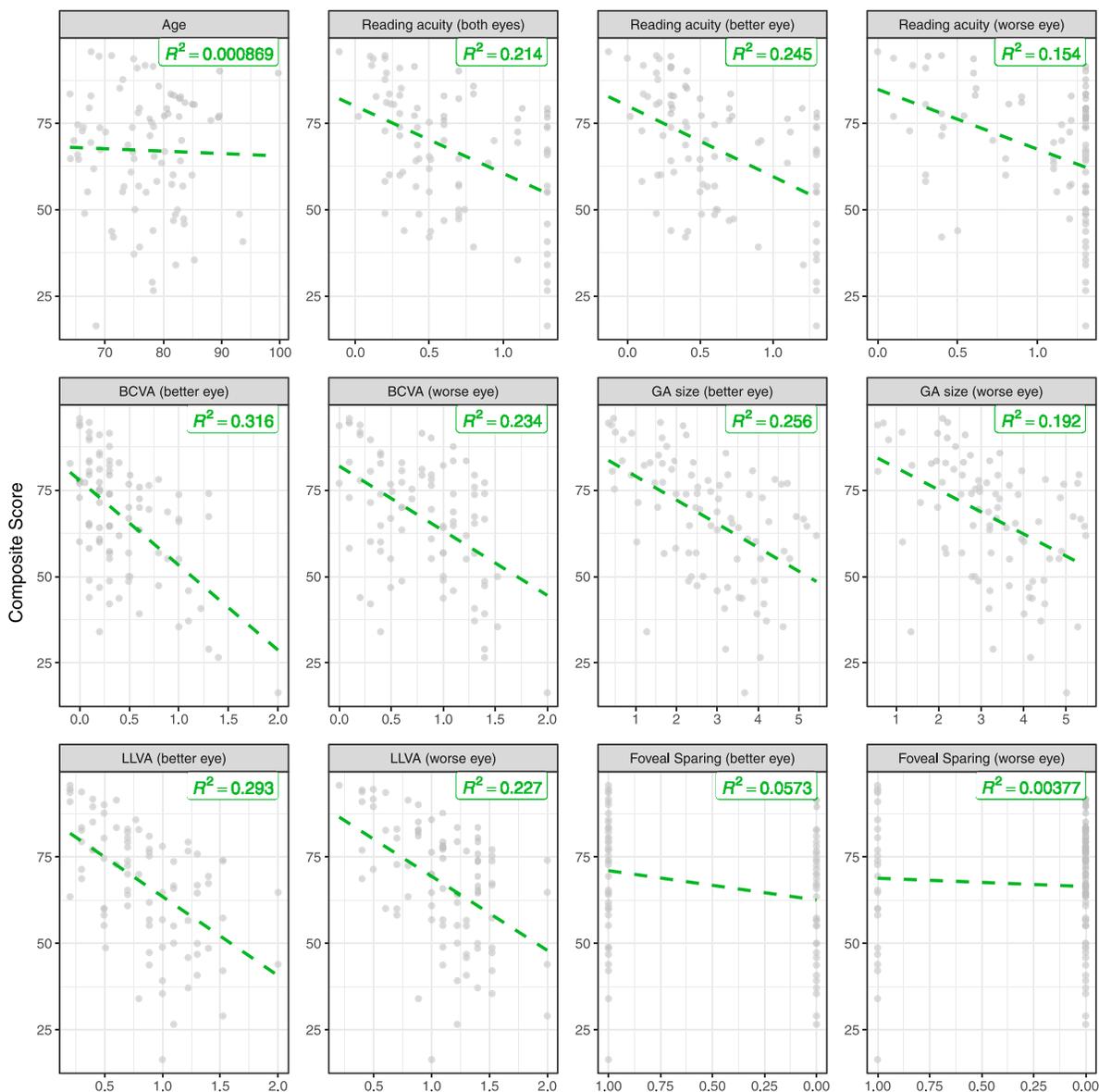
### Cross-Sectional Univariable Analysis of Determinants of Vision-Related Quality-of-Life at Baseline

In the univariable analysis (Fig. 2; Table 2), binocular and monocular reading acuity, visual acuity, low luminance visual acuity, and GA size for both eyes exhibited a significant association with the VRQoL composite score (all  $P < 0.0001$ ). The same holds for the near and distant vision subscores (all  $P < 0.0001$ ). The presence of a preserved central visual field (foveal sparing or non-central GA) in at least one eye was significant for the near vision subscore ( $P = 0.0002$ ) but not for the composite or distant vision scores.

The distribution of reading acuity (Figs. 1E, 2) revealed a negative skew due to frequent recordings of the worst possible reading acuity of 1.3 logRAD, indicating a marked floor effect of the Radner Reading Charts in the setting of GA.

### Cross-Sectional Multivariable Analysis of Determinants of Vision-Related Quality-of-Life at Baseline

In Figure 3, we present the coefficient estimates for cross-validation (Figs. 3A, 3C, 3E), as well as the magnitude of the coefficient estimates dependent on the regularization parameter (Figs. 3B, 3D, 3F). With regard to the composite score, in



**FIGURE 2.** Cross-sectional determinates of vision-related quality of life. All plots show VRQoL composite scores on the y-axis and the corresponding determinants on the x-axis. The *dashed green lines* show the univariable linear regression lines. The shown  $R^2$  estimates were obtained from models fit to the complete data (cross-validated  $R^2$  estimates are provided in [Table 2](#)).

[Figure 3B](#), moving from left to right (i.e., increasing values for the regularization parameter), age and foveal sparing of the better eye were the first variables eliminated from the model. Functional characteristics of the worse eye including BCVA, LLVA, and reading acuity were among the next variables to be eliminated. In contrast, LLVA, BCVA, and GA size of the better eye were the last variables to be eliminated. This ranking of the features is also reflected in the coefficient estimates in the cross-validation provided in [Figure 3A](#) and [Table 3](#).

The final cross-sectional multivariable model was obtained by fitting a linear model to the complete dataset at baseline using LASSO regression with the optimal regularization parameter determined by cross-validation. With composite score as the dependent variable, the most important predictors were BCVA of the better eye (regularized effect estimate on the composite score,  $-11$  units/logMAR),

LLVA of the better eye ( $-10$  units/logMAR), and BCVA of the worse eye ( $-10$  units/logMAR), yielding a cross-validated  $R^2 = 0.32$  ([Table 3](#)). Similar coefficients were obtained with conventional (least-squares) multivariable analysis ([Supplementary Table S1](#)); however, cross-validation revealed more instability in model coefficients and variable selection for the least-squares multivariable analysis ([Supplementary Fig. S2](#)).

In [Figure 3D](#), for the near vision subscore, the age as well as the LLVA of the worse eye were the first variables eliminated from the model (when increasing regularization parameter). In contrast, BCVA, LLVA, reading acuity, and GA size of the better eye and the BCVA of the worse eye were the last variables to be eliminated.

With the near vision subscore as the dependent variable, the most important determinants in the resulting cross-sectional multivariable model were BCVA of the worse eye ( $-15$  units/logMAR), LLVA of the better eye

TABLE 2. Determinants of VRQoL Composite Score (Univariable Cross-Sectional Analysis)

	Coefficient	LOOCV $R^2$
Reading acuity (logRAD)		
Binocular	-19.41	0.17
Better eye	-20.43	0.21
Worse eye	-17.35	0.12
Best-corrected visual acuity (logMAR)		
Better eye	-24.55	0.28
Worse eye	-18.70	0.19
Square root transformed geographic atrophy area (mm)		
Better eye	-6.87	0.22
Worse eye	-6.39	0.15
Low-luminance visual acuity (logMAR)		
Better eye	-22.90	0.26
Worse eye	-21.44	0.19
Foveal sparing		
Better eye	8.49	0.01
Worse eye	2.40	-0.05

The different biomarkers are listed with their coefficient obtained from linear least-squares regression, and coefficient of determination ( $R^2$ ) determined by LOOCV of the univariable cross-sectional analysis.

(-13 units/logMAR), and reading acuity of the better eye (-11 units/logMAR), resulting in a cross-validated  $R^2 = 0.58$ .

In Figure 3F, for the distant vision subscore, the reading acuity of the better eye, foveal sparing of the better eye, and binocular reading acuity were the first variables eliminated from the model (when increasing the regularization parameter). In contrast, LLVA and BCVA of the better and worse eyes were the last variables to be eliminated. With the distant vision subscore as the dependent variable, the most important determinants in the resulting cross-sectional multivariable model were BCVA of the worse eye (-17 units/logMAR), foveal sparing of the worse eye (-11 units/eye), and LLVA of the worse eye (-9 units/logMAR), resulting in a cross-validated  $R^2 = 0.27$ .

### Longitudinal Determinants of Vision-Related Quality-of-Life

The longitudinal data contained 66 patients with a median (IQR) of 2 (2) follow-up visits spanning a median of 1.08 (0.78) years. The patients in our study had an average square-root GA progression rate (mean change  $\pm$  SD) of  $0.21 \pm 0.19$  mm/year per eye. There was no significant change in VRQoL composite ( $-3.07 \pm 9.55$ /year) or near ( $-3.44 \pm 16.13$ /year) and distant ( $-3.56 \pm 20.97$ /year) vision subscores over time (Fig. 4). BCVA (better eye,  $0.07 \pm 0.39$ ; worse eye,  $0.07 \pm 0.27$  logMAR/year), LLVA (better eye,  $0.12 \pm 0.38$ ; worse eye,  $0.12 \pm 0.35$  logMAR/year), and binocular and monocular reading acuity (binocular,  $0.07 \pm 0.39$ ; better eye,  $0.06 \pm 0.29$ ; worse eye,  $0.04 \pm 0.22$  logRAD/year) also did not change significantly.

### Longitudinal Multivariable Analysis of Determinants of Vision-Related Quality-of-Life

To determine whether longitudinal assessments in VRQoL are paralleled in the above-mentioned structural and functional biomarkers or whether decline in VRQoL may be observed independently of these associations, we repeated the analysis on the longitudinal data, including the follow-up time as a new covariate. The longitudinal multivariable model was obtained by fitting the linear mixed-effects model

to the complete dataset using LASSO regression with the optimal regularization parameter determined in the cross-validation.

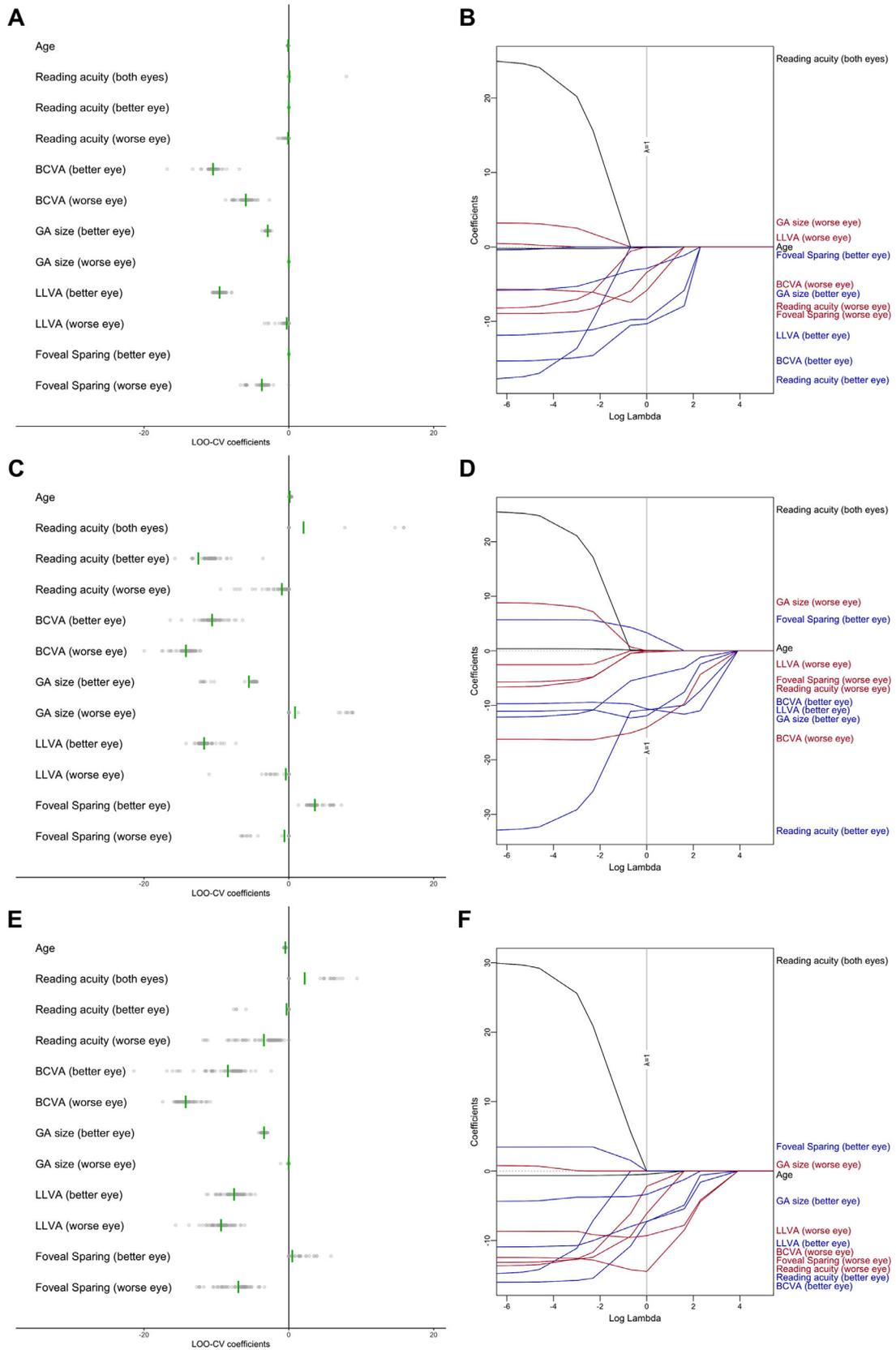
The multivariable longitudinal analysis revealed that the LLVA of both eyes, the reading acuity of both eyes, and the BCVA, GA size, and foveal sparing status of the better eye constituted important predictors of the VRQoL composite score, explaining 27.8% of the variability in VRQoL (cross-validated  $R^2$ ). Importantly, age and follow-up time were eliminated by the LASSO regression as prognostic features. Again, the variable selection was similar for the LASSO regression and conventional mixed-effects model analysis (Supplementary Table S2).

Similar results were obtained for the near and distant vision subscores. For near vision, the binocular reading acuity and reading acuity of the better eye and the worse eye, the BCVA and GA size of both the better eye and the worse eye, and the LLVA and foveal sparing status of the better eye constituted important predictors of VRQoL, explaining 52.4% of the variability in the near vision subscore (cross-validated  $R^2$ ). Again, age and follow-up time were eliminated by the LASSO regression as prognostic features.

For the distant vision subscore, BCVA and LLVA of both eyes, as well as binocular reading acuity, reading acuity, GA size, and foveal sparing status of the better eye, were significant predictors of VRQoL, explaining 20.2% of the variability in the near vision subscore (cross-validated  $R^2$ ). Again, age and follow-up time were eliminated by the LASSO regression as prognostic features.

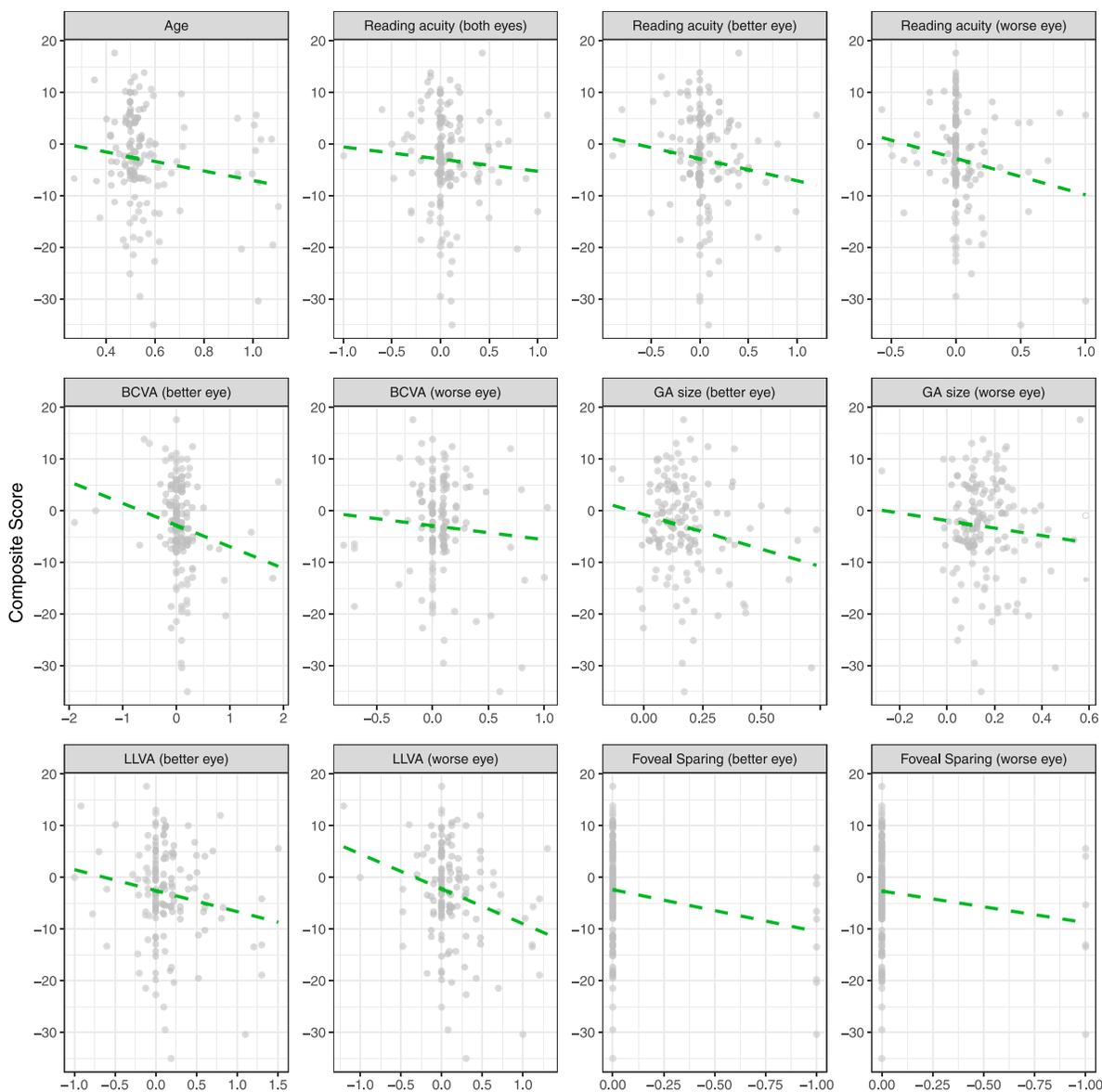
## DISCUSSION

In this study, we demonstrated that VRQoL and near and distant vision subscores are associated with conventional structural and functional biomarkers in patients with GA secondary to AMD. The LLVA of the better eye and the BCVA of both eyes were the most important determinants of VRQoL. Moreover, the longitudinal analysis further underscored these results. The significant effect of presence of foveal sparing in at least one eye on the near vision subscore but not on the composite score or distant vision subscore suggests that the presence of GA in the fovea does not affect



**FIGURE 3.** Cross-sectional multivariable analysis of determinants of VRQoL. Dot plots of regression coefficients derived from the training splits for each of the outer cross-validation folds are shown for the composite score (A), near vision subscore (C), and distant vision subscore (E). Cross-validation within these training splits (inner resampling) was used to determine the optimal tuning parameter  $\lambda$  of the LASSO regression model. Note that the points were plotted semitransparently to avoid overplotting. The *green vertical lines* indicate the

mean coefficient. A zero coefficient estimate effectively implies exclusion of the respective variable from the LASSO regression model. The coefficients dependent on tuning parameter  $\lambda$  for the complete dataset are shown for the composite score (B), near vision subscore (D), and distant vision subscore (F). The *dashed gray line* indicates the optimal value of tuning parameter  $\lambda$  derived from the inner resampling. Biomarkers of the better eye are highlighted in *blue* and biomarkers of the worse eye in *red*.

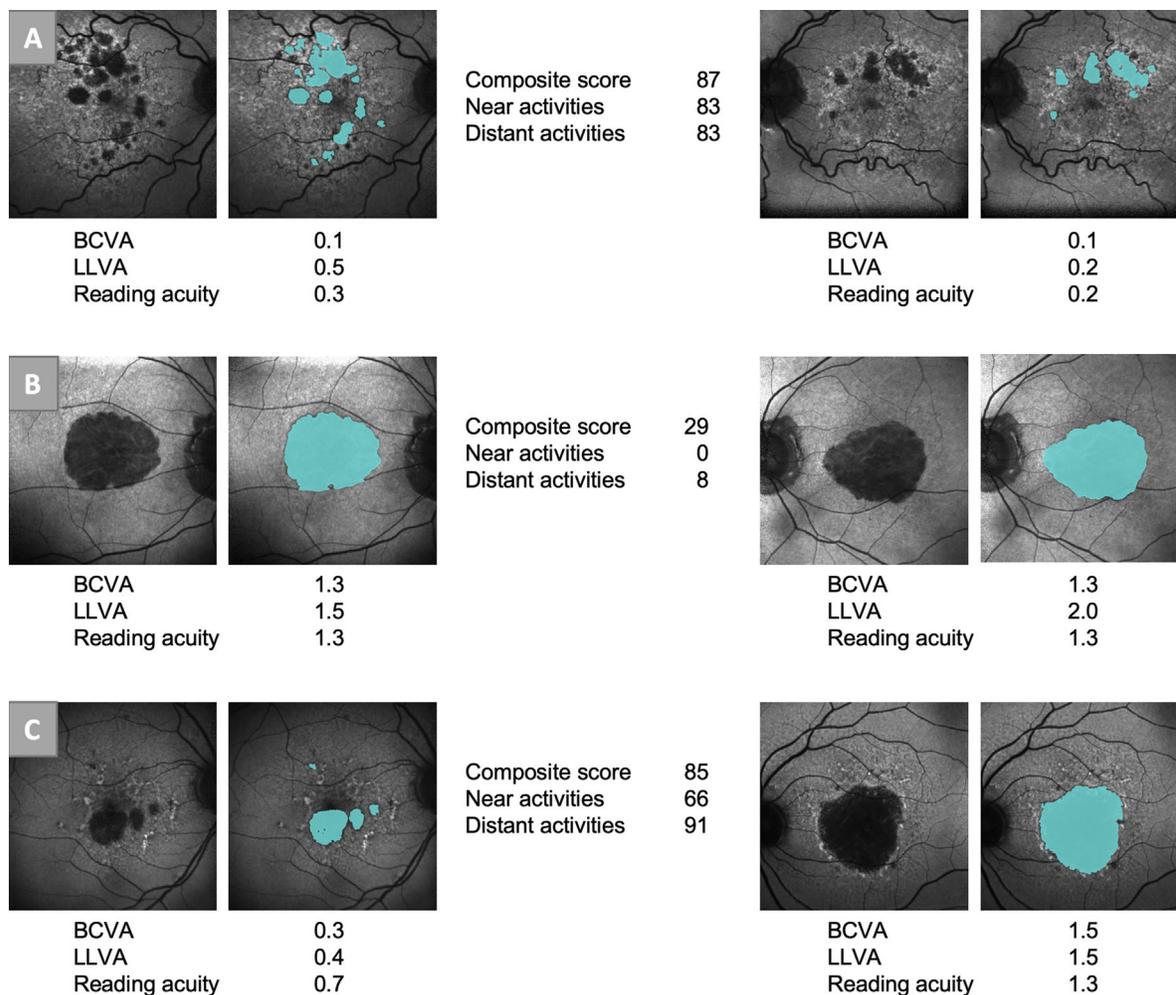


**FIGURE 4.** Longitudinal change of VRQoL. All plots show changes in VRQoL composite scores on the  $y$ -axis and changes in the corresponding determinants on the  $x$ -axis. The *dashed green lines* show the fitted linear regression lines derived from mixed-effects models with consideration of patients as a random factor. None of the features exhibited a significant change over the given follow-up time.

**TABLE 3.** Cross-Sectional Multivariable Analysis of Determinants of VRQoL

	Coefficient	95% Confidence Interval
Best-corrected visual acuity (better eye)	-10.72	-15.24 to 91.95
Best-corrected visual acuity (worse eye)	-9.63	-169.56 to -6.20
Square root transformed geographic atrophy area (better eye)	-3.50	-7.76 to -1.35
Low-luminance visual acuity (better eye)	-9.71	-312.18 to -9.37
Low-luminance visual acuity (worse eye)	-0.34	2.91 to 443.50
Foveal sparing (worse eye)	-8.13	-18.96 to -1.32

LASSO regression was applied for variable selection and shrinkage of coefficient estimates. The selected biomarkers are listed with their coefficient obtained from the LASSO and the corresponding 95% confidence interval.



**FIGURE 5.** Example patients. The figure shows the FAF and semiautomatically graded GA (blue areas) of three patients. The BCVA and LLVA (logMAR) and the reading acuity (logRAD) are shown. Patient A had high VRQoL scores and good visual function in both eyes. Patient B had low VRQoL scores and poor visual function in both eyes. Patient C had high VRQoL scores but only one eye with good function.

independently domains other than near vision in terms of VRQoL. No evidence for a decline in VRQoL or subscores over time beyond the aforementioned associations was identified. (Fig. 4) These results have important implications for the application of the VRQoL for PROMs in clinical trials for GA secondary to AMD as outlined below.

In view of the call for PROMs in clinical trials by regulatory agencies, including the FDA and EMA,<sup>19–21</sup> PROMs such as the NEI VFQ-25 have been previously applied in GA secondary to AMD.<sup>23</sup> In addition to the robust psychometric properties of PROMs, their validity in a disease-specific context is a prerequisite to their application. Sivaprasad et al.<sup>23</sup> demonstrated strong internal consistency and reproducibility for the NEI VFQ-25 with regard to GA secondary to AMD. Moreover, they validated the binocular MNREAD Acuity Charts and patient-reported Functional Reading Independence Index.<sup>23,33</sup> However, to the best of our knowledge, there are no published data regarding the monocular influence on VRQoL, a highly important aspect considering that the study eyes in clinical trials regarding GA are typically the structurally and functionally worse eyes.<sup>34</sup>

This motivated us to develop our first hypothesis, and this study indeed confirmed that VRQoL was primarily dependent on the better eye (Fig. 5), in both cross-sectional and longitudinal settings. Interestingly, LLVA exhibited the most stable coefficient in the model across a variety of values of the LASSO regularization parameter  $\lambda$ , highlighting its relevance for VRQoL. Although previous studies demonstrated that LLVA is significantly reduced and also prognostic for subsequent BCVA loss in eyes with GA secondary to AMD, its precise cellular correlate is not well understood.<sup>9,35</sup> BCVA is primarily limited by the retinal peak cone density, but LLVA may be indicative of decreased cone dark-adaptation and postreceptor cell dysfunction.<sup>36,37</sup> For the near and distant vision subscores, the results were very similar.

In terms of the second hypothesis, we observed that functional biomarkers were indeed more prognostic for VRQoL and the subscores, as compared with structural biomarkers (GA size and status of foveal sparing). In the univariable analysis, structural variables (i.e., GA area of the better eye) could only explain up to 22% of the variability in VRQoL, highlighting the fact that these variables are rather unsuitable for demonstrating drug efficiency in patient-relevant

terms, despite the obvious suitability to measuring biological effectiveness.

Finally, we expected that some degree of decline in VRQoL over time might be observable beyond the above-mentioned associations; however, based on the longitudinal analysis, we found that neither age nor follow-up time was able to improve predictions of VRQoL when added to the multivariable LASSO models. This finding highlights the close association between the evaluated functional and structural biomarkers and VRQoL, as well as the near and distant vision subscores. Further, this suggests that the residual unexplained variability in VRQoL among patients may be representative of rather unspecific factors such as retest variability and general patient attitudes rather than disease-specific factors, which would be correlated to follow-up time.

Multiple important implications can be drawn from these results. First, the results highlight the relevance of LLVA as a functional outcome measure in GA secondary to AMD. Second, for clinical trials designed to prove efficiency in terms of patients' VRQoL rather than safety and biological efficiency, treatment should be allocated to the better eye. This is very much in contrast to previous clinical trials, in which the eyes with the worse BCVA were typically allocated to treatment.<sup>34</sup> To address this matter, one could use a model to indirectly infer the expected effect on VRQoL of a given treatment. For this purpose, a model would be trained only on the data of the better eyes from a natural-history study to infer VRQoL. This model could then be applied to infer the expected effect of a given treatment on VRQoL with the assumption that the treated (worse) eye would have been the better eye. Third, in clinical practice, the decision to refer patients to low-vision clinics or counseling via patient-led groups should be based primarily on the function of the better eye.

Strengths of this study include the large number of functional and structural biomarkers that were assessed in a monocular setting to evaluate the validity of the NEI VFQ-25 as a PROM. Moreover, the stringent analysis with nested resampling (inner resampling for model optimization and outer resampling for the evaluation of model performance) provided a rather unbiased estimate of the prognostic model accuracy. Limitations of the study include the limited sample size for the longitudinal cohort and limited follow-up time, as well as inherent test characteristics of some of the functional tests. Longer follow-up times may be advantageous to detect significant changes in VRQoL over time; however, current interventional trials feature similar follow-up times.<sup>34</sup> For the Radner reading acuity distribution, an excess of the value of 1.3 logRAD (floor of the test) was observed. Accordingly, a revised version of the test allowing for larger optotypes or a longer maximal time per line may be warranted in the setting of GA. As highlighted by Owsley et al.,<sup>38</sup> a target questionnaire such as the Low Luminance Questionnaire may have revealed further facets of loss of visual function in association with AMD.

In conclusion, this study underscores the validity of the NEI VFQ-25 for measuring the impact on patients' VRQoL of GA secondary to AMD. The markedly higher association of VRQoL with visual function and structural biomarkers of the better eye compared to the worse eye has important implications for the design of future clinical trials. Specifically, treatment should be allocated to the better eye in trials aiming to evaluate efficiency in terms of patient VRQoL.

## Acknowledgments

The authors thank Joanna Czauderna, Verena Bonn, and Ruth Hassenrik for patient coordination and data acquisition.

Supported by a dissertation grant from the German Ophthalmological Society (SHK), by grants from the German Research Foundation (PF 950/1-1 to MP, 658/4-1 and 658/4-2 to MF, and 2846/1-1 to ML), and by grants from the BONFOR GEROK Program of the Faculty of Medicine, University of Bonn (O-137.0022 and O-137.0025 to MP). CenterVue SpA (Padova, Italy) provided research equipment (Scotopic Macular Integrity Assessment device) for this study. CenterVue had no role in the design or conduct of the experiments. MF was supported in part by an unrestricted grant from Research to Prevent Blindness to the Department of Ophthalmology & Visual Sciences, University of Utah.

Disclosure: **S.H. Künzel**, Heidelberg Engineering (F), Optos (F), Carl Zeiss Meditec (F), CenterVue (F), Novartis (F); **P.T. Möller**, Heidelberg Engineering (F), Optos (F), Carl Zeiss Meditec (F), CenterVue (F), Novartis (F); **M. Lindner**, Heidelberg Engineering (F), Optos (F), Carl Zeiss Meditec (F), CenterVue (F), Novartis (F); **L. Goerdt**, Heidelberg Engineering (F), Optos (F), Carl Zeiss Meditec (F), CenterVue (F), Novartis (F); **J. Nadal**, None; **M. Schmid**, None; **S. Schmitz-Valckenberg**, Acucela (F), Alcon/Novartis (C, F, R), Allergan (C, F, R), Bayer (F, R), Bioeq/Formycon (F, C), Carl Zeiss Meditec (F, R), CenterVue (F), Galimedix (C), Genentech/Roche (F, R), Heidelberg Engineering (F), Katairo (F), Optos (F); **F.G. Holz**, Acucela (C, F, R), Allergan (F, R), Apellis (C, R), Bayer (C, F, R), Boehringer-Ingelheim (C), Bioeq/Formycon (F, C), CenterVue (F), Ellex (R), Roche/Genentech (C, F, R), Geuder (C), Grayburg Vision (C, R), Heidelberg Engineering (C, F, R), Kanghong (C, F), LinBio-science (C, R), NightStarX (F), Novartis (C, F, R), Optos (F), Pixium Vision (C, F, R), Oxurion (C, R), Stealth BioTherapeutics (C, R), Zeiss (F, R); **M. Fleckenstein**, Novartis (F, C), Heidelberg Engineering (F), STZ GRADE Reading Center (E), Genentech/Roche (C), Ophthalmology Update GmbH (C), pending patent US20140303013A1; **M. Pfau**, Heidelberg Engineering (F), Optos (F), Carl Zeiss Meditec (C, F), CenterVue (F), Novartis (F)

## References

- Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2013;33:838–855.
- Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. *J Clin Invest.* 2014;124:1430–1438.
- Rasmussen A, Sander B. Long-term longitudinal study of patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:158–163.
- Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2:e106–e116.
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye.* 1988;2:552–577.
- Fleckenstein M, Issa PC, Helb H-MM, et al. High-resolution spectral domain-OCT imaging in geographic atrophy associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4137–4144.
- Zanzottera EC, Ach T, Huisinigh C, Messinger JD, Freund KB, Curcio CA. Visualizing retinal pigment epithelium phenotypes in the transition to atrophy in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2016;36:S26–S39.

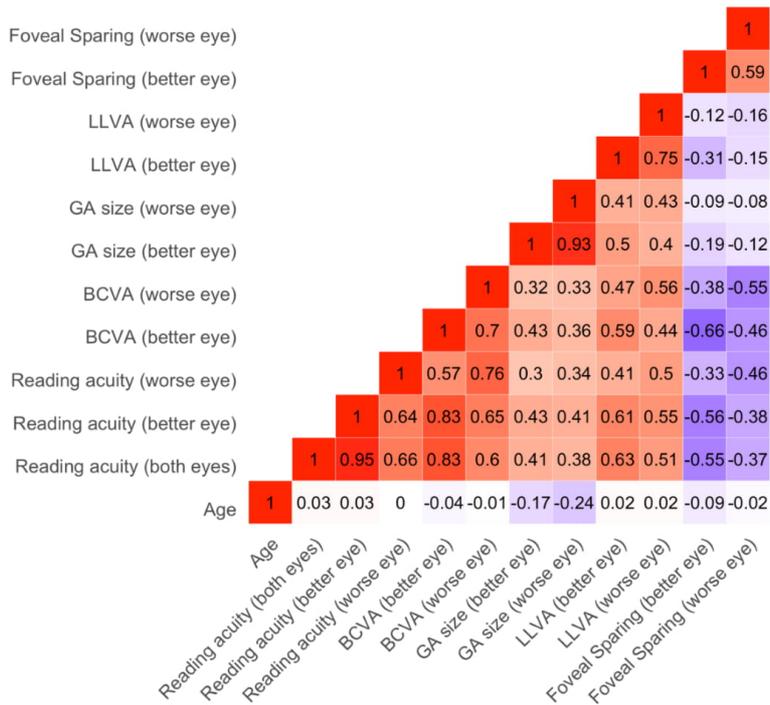
8. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2018;125:537–548.
9. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*. 1997;104:1677–1691.
10. Sunness JS, Margalit E, Srikumaran D, et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration. enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology*. 2007;114:271–277.
11. Lindner M, Böker A, Mauschitz MM, et al. Directional kinetics of geographic atrophy progression in age-related macular degeneration with foveal sparing. *Ophthalmology*. 2015;122:1356–1365.
12. Lindner M, Nadal J, Mauschitz MM, et al. Combined fundus autofluorescence and near infrared reflectance as prognostic biomarkers for visual acuity in foveal-sparing geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58: BIO61–BIO67.
13. Sayegh RG, Sacu S, Dunavolgyi R, et al. Geographic atrophy and foveal-sparing changes related to visual acuity in patients with dry age-related macular degeneration over time. *Am J Ophthalmol*. 2017;179:118–128.
14. Schmitz-Valckenberg S, Nadal J, Fimmers R, et al. Modeling visual acuity in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2016;235:215–224.
15. Lindner M, Pfau M, Czauderna J, et al. Determinants of reading performance in eyes with foveal-sparing geographic atrophy. *Ophthalmol Retin*. 2019;3:201–210.
16. Sunness JS. Reading newsprint but not headlines: pitfalls in measuring visual acuity and color vision in patients with bullseye maculopathy and other macular scotomas. *Retin Cases Brief Rep*. 2008;2:83–84.
17. Sunness JS, Rubin GS, Zuckerbrod A, Applegate CA. Foveal-sparing scotomas in advanced dry age-related macular degeneration. *J Vis Impair Blind*. 2008;102:600–610.
18. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA ophthalmic clinical trial design and endpoints symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:479–489.
19. US Food and Drug Administration. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Accessed May 8, 2020.
20. European Medicines Agency. EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-regulatory-workshop-ophthalmology-summary-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-regulatory-workshop-ophthalmology-summary-report_en.pdf). Accessed May 8, 2020.
21. Csaky K, Ferris F, 3rd, Chew EY, Nair P, Cheetham JK, Duncan JL. Report from the NEI/FDA endpoints workshop on age-related macular degeneration and inherited retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;58:3456–3463.
22. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1050–1058.
23. Sivaprasad S, Tschosik E, Kapre A, et al. Reliability and construct validity of the NEI VFQ-25 in a subset of patients with geographic atrophy from the phase 2 Mahalo study. *Am J Ophthalmol*. 2018;190:1–8.
24. Cheng QE, Gao J, Kim BJ, Ying G. Design characteristics of geographic atrophy treatment trials: systematic review of registered trials in ClinicalTrials.gov. *Ophthalmol Retin*. 2018;2:518–525.
25. Pfau M, Lindner M, Goerd L, et al. Prognostic value of shape-descriptive factors for the progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2019;39:1527–1540.
26. Radner W. Reading charts in ophthalmology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1465–1482.
27. Pelli DG, Bex P. Measuring contrast sensitivity. *Vision Res*. 2013;90:10–14.
28. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3629–3635.
29. Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Alten F, et al. Semi-automated image processing method for identification and quantification of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7640–7646.
30. Pfau M, Goerd L, Schmitz-Valckenberg S, et al. Green-light autofluorescence versus combined blue-light autofluorescence and near-infrared reflectance imaging in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58: BIO121–BIO130.
31. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd ed. New York: Springer; 2009.
32. Groll A, Tutz G. Variable selection for generalized linear mixed models by L1-penalized estimation. *Stat Comput*. 2014;24:1–35.
33. Kimel M, Leidy NK, Tschosik E, et al. Functional Reading Independence (FRI) index: a new patient-reported outcome measure for patients with geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:6298–6304.
34. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and Spectri phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:666–677.
35. Sunness JS, Rubin GS, Broman A, Applegate CA, Bressler NM, Hawkins BS. Low luminance visual dysfunction as a predictor of subsequent visual acuity loss from geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115:1480–1488, 1488.e1–2.
36. Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Low-luminance visual acuity and microperimetry in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121:1612–1619.
37. Stockman A, Sharpe LT. Into the twilight zone: the complexities of mesopic vision and luminous efficiency. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2006;26:225–239.
38. Owsley C, McGwin G. Vision-targeted health related quality of life in older adults: patient-reported visibility problems in low luminance activities are more likely to decline than daytime activities. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:92.

Künzel et al. 2020. Quality of life in geographic atrophy

Supplement to: Determinants of quality of life in geographic atrophy  
secondary to age-related macular degeneration

**Supplementary Figure S1. Correlation among candidate features**

The heatmap shows the Spearman correlation among all of the candidate features. The correlation is color-labelled (red – positive correlation; no color – no correlation; blue – negative correlation) and provided as number (Spearman's  $\rho$ ). Note that strong correlations in absolute value (in particular when  $\rho > 0.8$ ) indicate multicollinearity.



Künzel et al. 2020. Quality of life in geographic atrophy

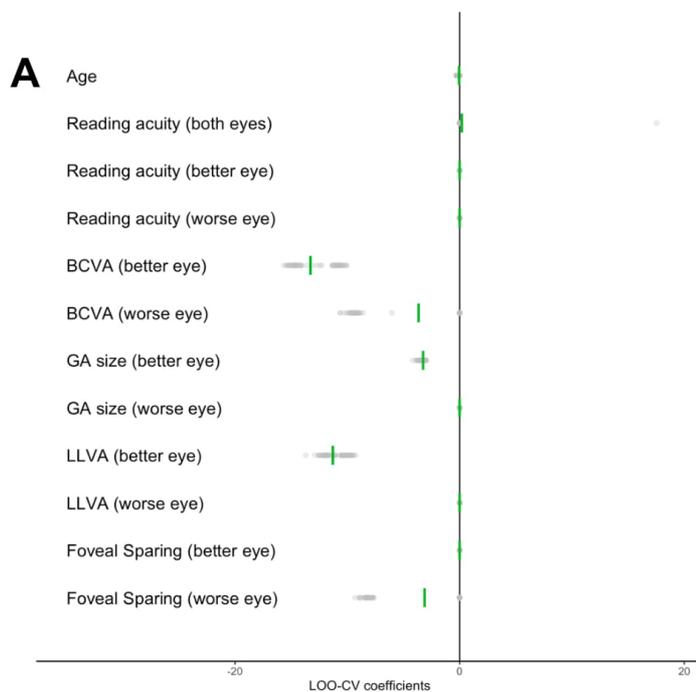
**Supplementary Table S1. Cross-sectional analysis of determinants of vision-related quality of life composite score without regularization**

The table shows the results of the “conventional” cross-sectional multivariable regression analysis fitted without regularization to the complete dataset. Variables were selected through stepwise forward selection based on Akaike information criterion (AIC). Note that often the  $R^2$  /  $R^2$ -adjusted is too optimistic in comparison to the cross-validated  $R^2$ .

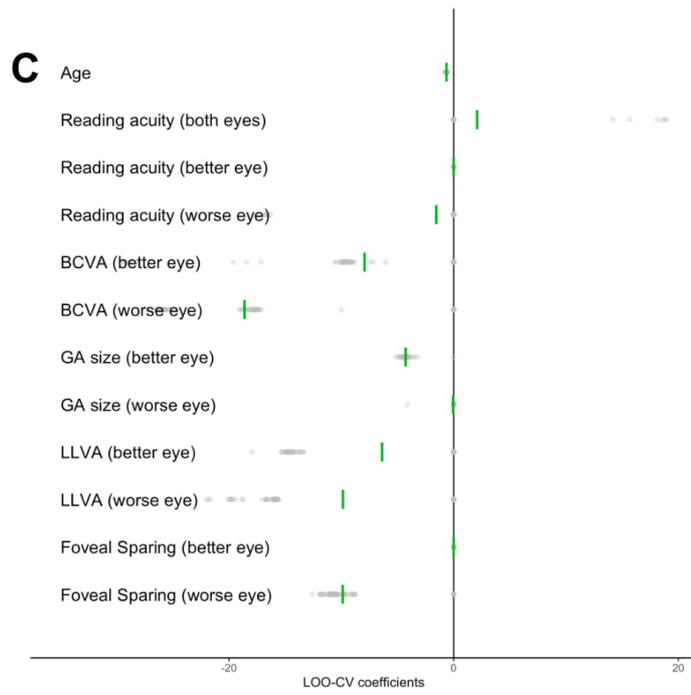
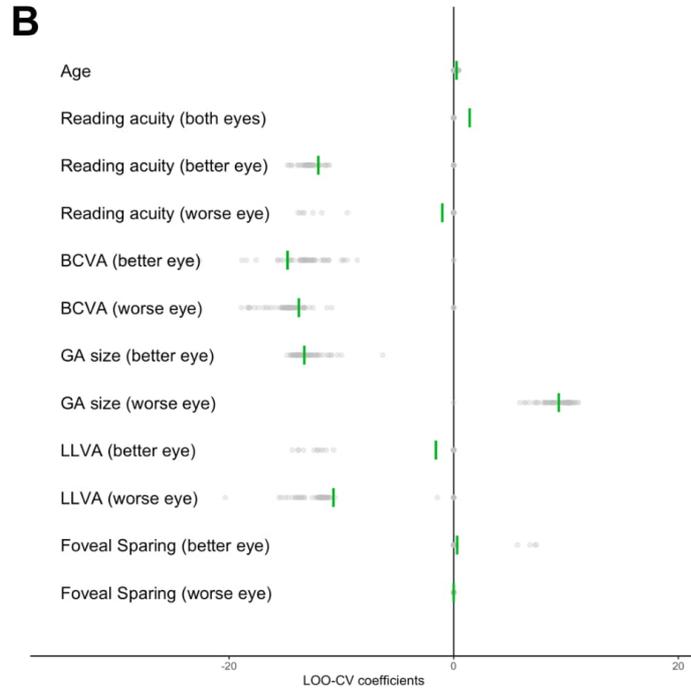
<i>Predictors</i>	<b>Composite Score</b>		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	92.27	84.85 – 99.69	<b>&lt;0.001</b>
BCVA (better eye)	-14.61	-22.79 – -6.44	<b>0.001</b>
LLVA (better eye)	-11.93	-20.00 – -3.87	<b>0.004</b>
GA size (better eye)	-3.19	-5.74 – -0.65	<b>0.015</b>
Observations	87		
$R^2$ / $R^2$ adjusted	0.460 / 0.440		

### Supplementary Figure 2. Cross-validation of the cross-sectional model without regularization

Since multicollinearity can lead to substantial instability in model coefficients (without regularization), we cross-validated the multivariate regression analysis (including variable selection through stepwise forward selection based on Akaike information criterion [AIC]). Panel A, B and C show a dot plot of regression coefficients derived for the composite score (A), the near (B) and distant (C) vision subscores. Please note, the points were plotted semi-transparent to avoid over-plotting. The green vertical lines indicate the mean coefficient. In comparison to the regularized regression (Figure 3), instability in model coefficients and variable selection due to multicollinearity was observable (e.g., BCVA [better eye] and Foveal sparing [worse eye] in panel A).



Künzel et al. 2020. Quality of life in geographic atrophy



**Supplementary Table S2. Longitudinal analysis of determinants of vision-related quality of life composite score without regularization**

The table shows the results of the “conventional” longitudinal mixed-effects model regression analysis fitted without regularization to the complete dataset. Patient were considered as random effect. Variables were selected through stepwise forward selection based on conditional Akaike information criterion (cAIC). Note that often marginal  $R^2$  is too optimistic in comparison to the cross-validated  $R^2$ .

<i>Predictors</i>	<b>Composite Score</b>		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	111.43	79.69 – 143.17	<b>&lt;0.001</b>
GA size (better eye)	-8.45	-13.60 – -3.30	<b>0.001</b>
Foveal Sparing (better eye)	0.78	-4.13 – 5.69	0.757
BCVA (worse eye)	2.33	-3.23 – 7.89	0.412
BCVA (better eye)	-14.46	-20.48 – -8.44	<b>&lt;0.001</b>
LLVA (worse eye)	-7.39	-11.35 – -3.43	<b>&lt;0.001</b>
Reading acuity (worse eye)	-7.14	-13.67 – -0.62	<b>0.032</b>
GA size (worse eye)	4.32	-1.34 – 9.97	0.135
Foveal Sparing (worse eye)	-6.03	-12.08 – 0.02	0.051
Age	-0.18	-0.55 – 0.19	0.340
Observations	220		
Marginal $R^2$ / Conditional $R^2$	0.436 / 0.874		

### 3. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere danke ich meiner Doktormutter Prof. Dr. Monika Fleckenstein für die Betreuung und die ausgezeichneten Möglichkeiten zur Bearbeitung der Fragestellung, sowie die wertvolle und geduldige Unterstützung. Sie haben mir die Möglichkeit gegeben, meine Promotion in einer motivierenden und wissenschaftlich orientierten Umgebung durchzuführen und sind mir außerdem zum Vorbild als Frau in der Wissenschaft geworden.

Mein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Dr. Maximilian Pfau für die unermüdliche Unterstützung und freundliche Ermutigung während der Entstehung dieser Arbeit. Er stand mir stets motivierend zur Seite und hat durch sein Engagement im Rahmen der Betreuung maßgeblich zur Fertigstellung beigetragen. Danke Max, von dir habe ich nicht nur inhaltlich aber auch menschlich viel gelernt.

Auch den anderen Mitgliedern der AG Fleckenstein danke ich sehr, für die Gespräche, die Hilfe und den Input. Joanna Czauderna, Verena Bonn und Ruth Hassenrik möchte ich für die Patientenkoordination und Datenerfassung danken. Weiterhin bin ich sehr froh gleichzeitig mit Muriel Huss an unseren Promotionen gearbeitet zu haben, denn unsere gemeinsamen Abende in der Klinik waren immer unterhaltsam.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern der Universitätsaugenklinik Bonn für die wertvollen Anregungen, die stete Hilfsbereitschaft sowie die gute Arbeitsatmosphäre.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern Renate und Roland Künzel für ihre unerschöpfliche Unterstützung und Begleitung während meines gesamten Werdegangs. Ihr habt es mir ermöglicht mich zu entfalten und die Person zu werden, die ich heute bin. Ich weiß eure Fürsorge für immer zu schätzen. Meinen Brüdern Sören und Steffen Künzel möchte ich ganz besonders danken, euren Ansporn, die immerwährende Unterstützung und unsere intensiven Siedlerabende will ich nie missen. Ich danke Julienne und Palina für mehr weibliche Unterstützung in der Familie. Danke Gerd und Giesela.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden und Kommilitonen, Christiane, Katrin, Moni, Verena, Linda und Fabian bedanken, welche mich stets unterstützt und angespornt

haben. Ich danke Paulina, Linda, Kirsten und Maren für lustige Zeiten vor und während des Studiums. Außerdem meiner besten Kindergartenfreundin Alina, danke, dass du mich immer wieder an die alten Zeiten erinnerst.

Mein ganz persönlicher Dank gilt Josua Sassen für seine Liebe, Unterstützung und ständige Ermutigung. Danke für dein Vertrauen, dein Dasein als Ruhepol und dafür, dass du mir immer den Rücken stärkst.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch ein Dissertationsstipendium der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (SHK), durch Stipendien der Deutschen Forschungsgemeinschaft (PF 950/1-1 an MP, 658/4-1 und 658/4-2 an MF, und 2846/1-1 an ML), und durch Stipendien des BONFOR GEROK Programms der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn (O-137.0022 und O-137.0025 an MP). CenterVue SpA (Padova, Italien) stellte die Forschungsausrüstung (Scotopic Macular Integrity Assessment device) für diese Studie zur Verfügung. CenterVue hatte keinen Einfluss auf die Planung oder Durchführung der Experimente. MF wurde zum Teil durch ein uneingeschränktes Stipendium von Research to Prevent Blindness des Department of Ophthalmology & Visual Sciences, University of Utah, unterstützt.