

**Aus dem Department für Augenheilkunde Tübingen
Universitäts-Augenklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K.-U. Bartz-Schmidt
Sektion: Experimentelle Ophthalmochirurgie
Leiter: Professor Dr. P. Szurman**

**Therapie der choroidalen Neovaskularisation mit Anti-
VEGF Inhibitoren. Langzeitergebnisse und
prognostische Faktoren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Spyridon Dimopoulos
aus
Köln**

2012

Dekan: Professor Dr. I.B Autenrieth

1. Berichtstatter: Professor Dr. P. Szurman

2. Berichtstatter: Professor Dr. H. Wilhelm

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Altersabhängige Makulopathie (ARM) und Makuladegeneration (AMD)	1
1.1.1 Definition Epidemiologie	1
1.2 Pathogenese der chorioidalen Neovaskularisation (CNV) im Rahmen einer AMD	2
1.3 Retinale angiomatöse Proliferation (RAP)	3
1.4 Polypoidale chorioidale Vaskulopathie (PCV)	3
1.5 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	4
1.5.1 Familie und Rezeptoren	4
1.5.2 Funktionen von VEGF	5
1.5.3 VEGF bei okulären Erkrankungen	5
1.6 Anti-VEGF	6
1.6.1 Pagaptanib (Macugen)	6
1.6.2 Ranibizumab (Lucentis).....	6
1.6.3 Bevacizumab (Avastin)	7
1.7 Sekundäre chorioidale Neovaskularisation bei anderen Retinopathien- nicht bei AMD.....	8
1.8 Therapieversuch bisher	10
1.9 Was wir wissen (publizierte Studien).....	12
1.10 Was wir noch nicht wissen	15
1.11 Ziel der Arbeit	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1 Studienpopulation.....	16
2.1.1 Patientenklientel	16
2.1.2 Einschlusskriterien	16
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	16
2.2 Studienparameter	17
2.3 Statistische Auswertung	18
2.4 Darstellung	19
2.5 Maßstäbe des therapeutischen Erfolges	20

2.5.1 Sehschärfe Prüfung	20
2.5.2 Messung der Foveahöhe mittels OCT	21
2.5.3 Fluoreszein- Angiographie.....	21
2.5.4 Indocyaningrün-Angiographie.....	22
2.6 Limitierung.....	22
2.7 Methoden	23
2.7.1 Aufklärung	23
2.7.2 Durchführung der intravitrealen Injektion	24
3. Ergebnisse	27
3.1 Exsudative AMD-Ranibizumab-Therapie.....	30
3.1.1 Visus und OCT- Untersuchung bei 0-12-48 Wochen	30
3.1.2 Prognostische Faktoren für einen Visusanstieg (Untersuchung bei 0-12-48) Wochen	31
3.1.3 Prognostische Faktoren für eine Reduktion der CRT (Untersuchung bei 0-12-48 Wochen).....	34
3.1.4 Visus und OCT (Untersuchung bei 0-12-48-96 Wochen)	36
3.2 Exsudative AMD – Bevacizumab-Therapie	38
3.2.1 Visus und OCT- Untersuchung bei 0-18-54 Wochen	38
3.2.2 Prognostische Faktoren für einen Visusanstieg (Untersuchung bei 0-18 - 54 Wochen)	39
3.2.3 Prognostische Faktoren für eine Reduktion der CRT (Untersuchung bei 0,18 und 54 Wochen)	42
3.2.4 Visus und OCT (Untersuchung bei 0-18-54-96 Wochen)	44
3.3 CNV bei Myopie- Bevacizumab- Therapie	45
3.4 Idiopatische CNV-Bevacizumab- Therapie.....	47
3.5 CNV bei Angioid Streaks- Bevacizumab-Therapie	48
4. Diskussion	50
4.1 fAMD	51
4.1.1 Ranibizumab	51
4.1.2 Bevacizumab.....	53
4.2 Vergleich Bevacizumab versus Ranibizumab.....	56
4.3 Therapieversager- prognostische Faktoren.....	58

4.4 CNV bei Myopie	59
4.5 idiopatische CNV	61
4.6 CNV bei Angioid Streaks	61
5. Zusammenfassung	63
6 Literatur	65
7. Abkürzungen	76
8. Danksagung	78

1. Einleitung

1.1 Altersabhängige Makulopathie (ARM) und Makuladegeneration (AMD)

1.1.1 Definition Epidemiologie

Die altersabhängige Makulopathie (ARM), auch als Frühstadium der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bekannt, ist durch Drusen und eine Veränderung des retinalen Pigmentepithels (RPE) charakterisiert. Die ARM tritt ab dem 50. Lebensjahr auf. Die beiden wichtigsten Formen der AMD sind die nicht-exsudative und die exsudative Spätform. Letztere charakterisiert sich durch die Ausbildung einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV). Mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie (FLA) lässt sich die CNV in einen klassischen, einen minimal klassischen oder einen okkulten Typ klassifizieren.

Die AMD gilt als die häufigste Ursache eines irreversiblen Sehverlustes in den westlichen Industrienationen. Die Zehnjahresinzidenz bezüglich des Auftretens einer ARM für über 50-Jährige beträgt laut epidemiologischen Studien zwischen 14,1% [1] und 12,1% [2]. Die Inzidenz steigt deutlich bei den über 80-jährigen Menschen auf bis zu 32%. Besteht eine CNV an einem Auge, so steigt das Risiko der Entwicklung einer CNV für das Partnerauge auf über 26% innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren und auf 50% innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren. Die European Eye Study ergab bei zufällig ausgewählten Menschen im Alter über 65 Jahren eine Prävalenz der ARM von 49% [3]. Die Studie wurde in sieben europäischen Ländern durchgeführt.

In einer Metaanalyse der o.g. epidemiologischen Studien zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der AMD vom Alter. Bei 55- bis 64-jährigen Menschen sind 0,2% betroffen. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz stark an und beträgt ab dem 85. Lebensjahr 13% für die Spätformen der AMD [4]. Bei Berücksichtigung der ARM steigt die Zahl sogar auf bis zu 30% [2]. Mit steigendem Alter steigt die Prävalenz der exsudativen AMD ebenfalls stark an. Im fortgeschrittenen Alter zeigt sich eine deutlich zunehmende Häufigkeit bis zu 11% bei den über 85-Jährigen. Weitere Studien belegen ebenfalls eine Prävalenz der exsudativen AMD bei über 65-Jährigen von 2,2% [5].

Darüber hinaus sind geschlechtsspezifische Unterschiede festzustellen. Bei Frauen ist die Fünfjahresinzidenz für die exsudative neovaskuläre Form der AMD mit 1,2% höher als bei Männern mit 0,6%. 85% der AMD-Patienten haben eine nichtexsudative AMD und circa 15% haben eine exsudative AMD. Des Weiteren bestehen Unterschiede in Abhängigkeit von der Hautfarbe: Amerikaner mit weißer Hautfarbe haben ein etwa 4,4-fach höheres Risiko an einer CNV zu erkranken als Amerikaner mit schwarzer Hautfarbe. Schließlich tritt bei Japanern eine CNV viel seltener auf als bei Europäern.

1.2 Pathogenese der chorioidalen Neovaskularisation (CNV) im Rahmen einer AMD

Die CNV hat ihren Ursprung in den Kapillaren der Aderhaut und wächst durch Defekte in der Bruch-Membran in den subretinalen Raum unter das RPE sowie zwischen RPE und Photorezeptoren. Die folgenden Mechanismen spielen eine wichtige Rolle für die Entstehung dieser fibrovaskulären Proliferation.

Durch eine Reduktion der phagozytären Funktion des RPEs lagert sich Lipofuscin in den Zellen des RPEs ab. Durch den verminderten Abtransport von Debris führt dies zur Entstehung von Drusen in der extrazellulären Matrix der Bruch'schen Membran. Die Veränderung der extrazellulären Matrix, Lipid Ablagerungen, Drusen und eine diffuse Verdickung der Bruch'schen Membran beeinträchtigen die Konduktivität der Bruch'schen Membran.

Zudem führen diese Veränderungen zu einer Reduktion der Aderhautdurchblutung [6,7]. Der reduzierte Gasaustausch zwischen Aderhaut und Netzhaut führt zu Hypoxie des RPEs und der Photorezeptoren [8]. Aufgrund der o. g. Faktoren und insbesondere aufgrund der Hypoxie werden von den RPE-Zellen angiogene Wachstumsfaktoren wie der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) freigesetzt [9].

Oxidierete Proteine und Lipide der Bruch'schen Membran locken dendritische Zellen der Aderhaut und Makrophagen an und das Monocyte Chemotactic Protein (MCP) wird vermehrt exprimiert. Aktivierte Entzündungszellen sondern Enzyme ab, wie z.B. Matrix-Metalloproteinasen (MMP), die die Bruch'sche Membran zersetzen und stellenweise zu Unterbrechungen führen können.

Bekannt ist, dass auch andere Faktoren, die zu einem Verlust der Integrität der Bruch'schen Membran führen, wie beispielsweise ein Trauma oder eine Laserkoagulation, die Entstehung einer CNV bedingen können [10]. Desweiteren tragen Entzündungszellen zur Induktion der CNV durch die Sekretion von Cytokinen und anderen stimulierenden Faktoren bei. Beispielsweise fördern Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-alpha) und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) das Wachstum von Aderhaut-Gefäßen [11,12].

Im Gegenzug wird eine Abnahme von anti-angiogenen Cytokinen beobachtet. RPE und angrenzende Choriokapillaris zeigen bei AMD-Patienten eine geringere Expression des Pigment Epithelial Derived Factor (PEDF) [13] und Endostatin [14]. Somit ist das physiologische Gleichgewicht zwischen stimulierenden und hemmenden Faktoren bei der AMD auf beiden Seiten gestört.

1.3 Retinale angiomatöse Proliferation (RAP)

Die retinale angiomatöse Proliferation (RAP) ist eine Sonderform der exsudativen AMD. Die RAP tritt fast immer bilateral und vorwiegend bei über 80-jährigen Menschen auf, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Bei der RAP entwickelt sich eine angiomatöse Proliferation, die anders als bei der klassischen feuchten AMD primär von den Netzhautgefäßen ausgeht und eine Progression in den subretinalen und sub-RPE-Raum zeigt [15].

1.4 Polypoidale chorioidale Vaskulopathie (PCV)

Als Sonderform der exsudativen AMD wird ebenfalls die polypoidale chorioidale Vaskulopathie (PCV) beschrieben. Sie ist durch seröse und hämorrhagische RPE-Abhebungen und Abhebungen der neurosensorischen Netzhaut gekennzeichnet [16]. Es ist noch umstritten, ob es sich bei der PCV um ein unabhängiges Krankheitsbild oder um eine Variante der CNV bei neovaskulärer AMD handelt. Typischerweise tritt die PCV im Alter von 60 Jahren auf. Die Inzidenz weist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der PCV zwischen Patienten unterschiedlicher Abstammung erhebliche Unterschiede auf. Während der PVC

bei Kaukasiern 4-7,8% der feuchten AMD beträgt- vorwiegend mit bilateralem Phänotyp und relativer Dominanz des weiblichen Geschlechts – wird sie in asiatischen Bevölkerungsschichten in bis zu 23% der feuchten AMD beobachtet. Hier sind allerdings häufiger Männer betroffen und das unilaterale Auftreten überwiegt [17].

1.5 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

1.5.1 Familie und Rezeptoren

VEGF-A, später auch einfach als VEGF bezeichnet, ist der am besten untersuchte Repräsentant der VEGF-Platelet-Derived-Growth-Factor-(PDGF-) Supergen-Familie. Zu dieser Familie gehören außerdem VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (ein viral codiertes Protein) und der Placental-Growth-Factor (PlGF). All diese Faktoren weisen wesentliche Übereinstimmungen mit VEGF-A auf [18-21]. VEGF wird in seiner aktiven Form entweder als Homodimer mit 40-45 kDa oder als Heterodimer synthetisiert. Das VEGF-A-Gen besteht aus 8 Exons die von 7 Introns unterbrochen sind [22,23] und ist auf Chromosom 6 (6p21,3) lokalisiert [23].

Alternatives Spleißen des codierenden Strangs kann zur Bildung von vier Hauptproteinen und zahlreichen selteneren Spleißvarianten führen, die sich in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden. Die vier dominierenden Isoformen mit 121, 165, 189, 206 Aminosäuren enthalten zwar gemeinsame Signalsequenzen, abhängig von ihren Bildungsdomänen sind sie jedoch mehr oder weniger löslich. VEGF121 ist ein frei diffundierendes Protein. VEGF 165 nimmt über seine Heparin-Bindung eine Zwischenstellung ein. VEGF189 und VEGF206 weisen neben der Heparin- auch eine Heparanbindungsdomäne auf. Zusätzliche Elemente mit basischen Endgruppen bewirken eine überwiegende Sequestration in der extrazellulären Matrix [24]. Außerdem kann eine proteolytische Modifikation der Spleiß-Varianten ihre Bindung an Rezeptorstrukturen beeinflussen [25].

Die Mitglieder der VEGF-Familie binden sich mit unterschiedlicher Affinität an drei spezifischen Rezeptoren, die zur Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren (RKT) gehören. VEGF bindet am stärksten an den VEGF-Rezeptor 1 (VEGF-R1

oder Flt-1) und nur wenig schwächer an den VEGF-Rezeptor 2 (VEGF-R2, KDR oder Flk-1). Der VEGF-R2 scheint der wesentliche Vermittler für die mitogenen, angiogenen und permeabilitätssteigernden Effekte zu sein. Hingegen wird der VEGF-R1 mehr oder weniger als inaktiver „Koder“ betrachtet, um die Bindung an den VEGF-R2 und damit die Induktion biologischer Aktivitäten zu verhindern [26,27].

1.5.2 Funktionen von VEGF

In der gesunden Netzhaut ist VEGF auf mRNA- und Protein-Niveau im retinalen Kapillarnetz sowie in den Neuronen der inneren Netzhaut nachweisbar [28-31]. Die Expression der Isoformen VEGF₁₂₁ und VEGF₁₆₅ ist besonders hoch im retinalen Pigmentepithel. Der genaue Grund dieser basalen Expression ist noch nicht klar, jedoch gibt es indirekte Zeichen, dass VEGF einen wichtigen Stellenwert hinsichtlich der trophischen Funktion und Fenestrierung der Choriokapillaris einnimmt [32]. Studien deuten an, dass VEGF als Überlebensfaktor für Endothelzellen der Kapillaren fungiert [33]. Die experimentelle Deaktivierung der VEGF-Sekretion in Tumorzellen ergab eine selektive Eliminierung der Gefäße mit Perizytenmangel, während Gefäße mit Perizyten intakt blieben. Das zeigt, dass VEGF und Perizyten eine ergänzende Rolle beim Überleben der Endothelzellen spielen [34]. Funktionelle VEGF-Rezeptoren befinden sich auch auf Müller-Zellen [29,35]. Desweiteren hat VEGF-A eine neuroprotektive Rolle für die Ganglienzellen [36]. Neuere Studien haben die Bedeutung von VEGF für die retinale Gefäßentwicklung im Rahmen der Ontogenese gezeigt [37-39].

1.5.3 VEGF bei okulären Erkrankungen

Viele Studien konnten VEGF als wesentlichen Faktor in der Pathogenese okulärer Neovaskularisationen demonstrieren [40,41]. Hierbei scheint die Hypoxie den wichtigsten Promotor der VEGF-induzierten retinalen Neovaskularisation darzustellen [40,42].

1.6 Anti-VEGF

Die intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren hat zu großen Veränderungen der Behandlungsstrategien in der Augenheilkunde geführt. Wir stehen am Anfang einer Entwicklung hocheffektiver Therapieverfahren, die jetzt schon an die Stelle palliativer und wirkungsärmerer Behandlungen der Vergangenheit getreten sind.

Die VEGF-Inhibitoren, die derzeit in der Augenheilkunde benutzt werden, sind Bevacizumab (Avastin[®]), Ranibizumab (Lucentis[®]) und Pegaptanib (Macugen[®]).

1.6.1 Pagaptanib (Macugen[®])

Pegaptanib (Macugen[®]; [OSI] Eyetech, New York, NY) ist ein Aptamer, welches selektiv und mit hoher Affinität das extrazelluläre VEGF bindet und deaktiviert (VEGF 165). Es war der erste VEGF-A-Inhibitor zur Behandlung der feuchten AMD. Die Substanz wurde unter dem Handelsnamen Macugen[®] im Dezember 2004 in den USA durch die FDA und 2006 in Europa durch EMEA zugelassen. Der Wirkungseffekt der selektiven VEGF-A-Inhibition erscheint im klinischen Alltag geringer als die komplette Blockade aller VEGF-Isoformen. Jedoch führt die höhere Selektivität mit spezifischer Hemmung ausschließlich einer Isoform gleichzeitig auch zu einer geringeren Beeinflussung der physiologischen Wirkung von VEGF. Die VISION Studie „VEGF Inhibition Study in Ocular Neovaskularisation“ [43] ergab eine Verhinderung des Sehschärfeabfalls bei 50% der Patienten mit einer Neovaskularisation im Rahmen einer feuchten AMD unter Pegaptanib sowie eine Stabilisierung der Sehschärfe über zwei Jahre.

1.6.2 Ranibizumab (Lucentis[®])

Ranibizumab (Lucentis[®], Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) ist ein rekombinantes, monoklonales Antikörperfragment, das mit hoher Affinität an VEGF-A und dessen Isoformen bindet. Im Grunde genommen stammen Ranibizumab (48kDA) und Bevacizumab vom selben Muttermolekül ab. Ranibizumab wurde aus der MB1.6- Variante des A4.6.1 monoklonalen

Antikörpers der Maus, der gegen humanes VEGF-A gerichtet ist, entwickelt [24], um gegenüber dem Vollantikörper eine bessere Penetration der Netzhaut für die Behandlung der AMD erreichen zu können [44-46]. Die MARINA- (716 Patienten) und die ANCHOR-Studie (423 Patienten), zwei randomisierte, doppelblinde, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studien, demonstrierten nicht nur die Verhinderung des Verlustes der Sehschärfe bei Patienten mit AMD nach Therapie unter Ranibizumab, sondern zeigten erstmals eine durchschnittliche Verbesserung der Sehschärfe im ersten Jahr. Die Wirksamkeit bezüglich der Sehschärfe wurde auch im zweiten Jahr erhalten [47,48]. Ranibizumab wurde im Januar 2007 in der Dosierung von 0,5mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen. In den Zulassungsstudien wurden keine systemischen Nebenwirkungen durch die intravitreale Applikation von Ranibizumab beschrieben.

1.6.3 Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab (Avastin®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gezielt gegen die aktiven VEGF-A Isoformen der Blutgefäße richtet [49]. Es handelt sich um einen rekombinanten IgG1 Antikörper (149kD), der in Ovarialzellen von chinesischen Hamstern produziert wird [50]. Die systemische Gabe von Bevacizumab wurde zuerst für die Therapie des Kolonkarzinoms von der FDA zugelassen.

Bevacizumab hat Affinität für die Rezeptoren aller VEGF-A Isoformen. Somit verhindert das Medikament die Interaktion von VEGF und seinen Rezeptoren (Flt-1 und KDR) auf der Oberfläche der Endothelzellen, die zur Proliferation der Endothelzellen und zur Gefäßneubildung führt [49].

Auch in der Augenheilkunde wurde Bevacizumab zunächst als intravenöse Therapie bei AMD appliziert. Dieser Weg wurde jedoch aufgrund der schwerwiegenden systemischen Komplikationen und der hohen Kosten verlassen [51,52]. Stattdessen wurde die direkte Verabreichung in den Glaskörperraum bevorzugt. Heutzutage stellt es eine erfolgreiche off-label-Therapie bei verschiedenen neovaskulären Erkrankungen dar [53].

Mittlerweile konnte auch demonstriert werden, dass das Medikament nach intravitrealer Verabreichung die Netzhaut durchdringen kann [54,55]. Daten zur Wirksamkeit von Bevacizumab bei AMD liegen bisher nur für relativ kurze Beobachtungszeiträume und ohne Kontrollgruppen vor [56]. Dabei sind die positiven Ergebnisse insgesamt vergleichbar mit dem Ausmaß der Sehverbesserung, welche in der MARINA- und der ANCHOR-Studie nach Gabe von Ranibizumab in den ersten Monaten festgestellt wurden [47,48]. Soweit es die Beurteilung bei kleinen Fallserien erlaubt, gibt es keine Hinweise für nennenswerte Wirkungsunterschiede zwischen verschiedenen angiographischen CNV-Typen [57].

1.7 Sekundäre chorioidale Neovaskularisationen bei anderen Retinopathien als altersbedingter Makuladegeneration

Bei zahlreichen Augenerkrankungen kann es sekundär zur Entwicklung einer CNV im Bereich des hinteren Pols kommen. Die CNV-Membranen entstehen meist in Bereichen anatomischer Veränderungen des RPEs, der Netzhaut oder der Aderhaut, insbesondere auch in Randbereichen alter Narben. Entzündungen, Trauma oder myope Veränderungen sind häufig ursächlich für die Entwicklung einer CNV aus der Aderhaut. Selten kann auch bei intaktem RPE eine CNV entstehen [58]. Die betroffenen Patienten sind typischerweise jünger als bei der AMD. Die pathologische Myopie ist die zweithäufigste Ursache für eine CNV nach der AMD und die häufigste für Patienten unter dem 50. Lebensjahr. Diese Augen haben zumeist einen Refraktionsfehler von mehr als -8 Dioptrien, bei Kindern unter 5 Jahren von -4 Dioptrien. In den meisten Studien zur Gefäßneubildungen durch Myopie wird auch eine axiale Bulbuslänge von mehr als 26 mm als Definition für eine Myopie hinzugezogen [59]. Eine myope Makulopathie ist durch verschiedene pathologische Veränderungen, wie Dehnungsherde der Aderhaut und Netzhaut mit Atrophiearealen, Rissen in der Bruch'schen Membran, Staphylom, Makulablutung oder auch CNV gekennzeichnet. Die Wahrscheinlichkeit bei Myopie eine CNV zu bekommen beträgt 5 - 11% und ist umso höher, je größer die axiale Länge des Bulbus ist. Bei Patienten, die an einem Auge bereits von

einer myopen CNV betroffen sind, beträgt das Risiko für das zweite Auge 30% innerhalb von 8 Jahren 30% [60].

Eine große Gruppe mit relativ häufig auftretender sekundärer CNV ist die postentzündliche CNV. Diese kann nach abgelaufenen Entzündungen am hinteren Pol entstehen. Die folgenden Augenerkrankungen des hinteren Pols können die Entwicklung einer CNV Membran verursachen:

1.) Ocular (OHS) und Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome (POHS). Ursache für das OHS ist der Pilz *Histoplasma capsulatum*. Typische Fundusveränderungen bei OHS und POHS sind Histospots und peripapilläre Atrophie. Als Komplikation kann es zur Ausbildung einer CNV kommen, die sub-, juxta-, oder extrafoveolär gelegen sein kann.

2.) Multifokale Chorioiditis mit Panuveitis (MCP) und Punctate Inner Choriodopathy (PIC). Bei der MCP bestehen rezidivierende Entzündungen mit multiplen rundlichen entzündlichen Herden im RPE und der Choriokapillaris am hinteren Augenpol, die einen CNV Auftreten verursachen können. Beim PIC-Syndrom sind meist beide Augen betroffen und die Erkrankung tritt im jüngeren Lebensalter (20-40 Jahre) auf.

Weitere Ursache für postentzündliche CNVs sind chorioretinitische Entzündungen wie beispielsweise Toxoplasmose oder andere Ursachen für eine posteriore Uveitis. Im Verlauf der Erkrankung kann sich eine sekundäre CNV ausbilden. Bei Angioid Streaks handelt es sich um „gefäßähnliche Streifen“, die irregulär radiär von der Papille ausstrahlen. Das anatomische Korrelat sind Defekte oder Brüche in der abnorm verdickten Bruch'schen Membran. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten bestehen systemische Erkrankungen wie Pseudoxanthoma Elasticum (PXE), Morbus Paget oder Hämoglobinopathie. Die CNVs sind typischerweise vom klassischen Typ, gehen von den „Streaks“ aus und sind die häufigste Ursache für eine Visusverschlechterung bei Patienten mit Angioid Streaks [61].

Aderhautruptur meist nach stumpfem Bulbustraua oder chorioretinale Narben nach einer Laserkoagulation können ebenfalls Ursache für die Ausbildung einer CNV sein [58].

Neben den häufigeren Ursachen einer CNV kann praktisch bei jeder Erkrankung des hinteren Augenpols die Ausbildung einer CNV als Komplikation auftreten. Die Diagnose einer idiopathischen CNV ist meistens eine Ausschlussdiagnose und wird dann gestellt, wenn neben einer in der FLA darstellbaren exsudativen Makulopathie mit CNV und Leckage keine andere erkennbare ophthalmologische Grunderkrankung als Ursache der CNV vorliegt und das Alter der Patienten unter 50 Jahren liegt [62].

1.8 Therapieversuch bisher

I. Photodynamische Therapie mit Verteporfin (PDT):

Die Photodynamische Therapie (PDT) ist ein Verfahren für die Behandlung der exsudativen Form der AMD. Nach intravenöser Verabreichung eines photosensibilisierenden Farbstoffes (Verteporfin) gelangt diese Substanz über den Blutweg in die irregulären subretinalen Blutgefäße. Dort wird sie durch einen nicht thermischen Laser aktiviert und führt durch Schädigung der Endothelzellen zu einer Photothrombose. Mehrere prospektive Phase III Studien untersuchten diese Therapie für verschiedene Subtypen der exsudativen subfovealen AMD. Die Indikationen für die PDT bestehen somit bei Vorliegen einer subfovealen, überwiegend klassischen CNV (die Neovaskularisationsmembran liegt zwischen neurosensorischen Netzhaut und RPE) und bei okkulten CNV (Ausbreitung unterhalb des RPE) mit nachgewiesener Krankheitsprogression [63,64]. Bei einer konfirmatorischen Phase III Studie (VIO Studie) konnte die Wirksamkeit der PDT für die okkulte CNV nicht nachgewiesen werden [65].

II. Thermische Lasertherapie:

Für die klassische extrafoveale CNV ohne okkulte Anteile ist die thermische Laserkoagulation indiziert. Durch sie kann im Langzeitverlauf (5 Jahre) das Risiko einer weiteren Visusminderung von unbehandelt 80% auf behandelt 60% reduziert werden [66]. Ein wesentliches Risiko besteht jedoch in einem erneuten Gefäßwachstum, meistens in Richtung der Fovea.

III. Triamcinolon Monotherapie:

In prospektiven, randomisierten Studien [67] konnte ebenso wie in retrospektiven Studien [68] kein eindeutiger therapeutischer Effekt nachgewiesen werden. Die nach 3 Monaten nachweisbare initiale Wirkung ist nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar. Aufgrund multipler bekannter Komplikationsmöglichkeiten nach Anwendung dieser Therapie (Anstieg des intraokularen Drucks, Progression der Katarakt und Endophthalmitisrisiko), erschien eine Monotherapie mit Triamcinolon zur Behandlung einer neovaskulären AMD nicht sinnvoll [68-70].

IV. Kombination PDT und Triamcinolon:

Eine Ergänzung der photodynamischen Therapie stellt die Kombinationsbehandlung der PDT mit einer intravitrealen Eingabe von Triamcinolon dar. Dabei wird Triamcinolon zeitnah vor oder nach einer PDT intravitreal injiziert. Durch die Verabreichung von Triamcinolon wird vermutlich die einer PDT-Behandlung folgende Expression von Wachstumsfaktoren (v.a VEGF) verringert. Es werden zumeist 4 mg Triamcinolon in 0,1 ml appliziert [71,72]. Durch diese Kombinationstherapie scheint eine geringere Anzahl an Wiederholungsbehandlungen notwendig zu sein. Ob der Visusverlauf im Sinne eines geringeren Visusverlusts oder gar einer Visusverbesserung positiv beeinflusst werden kann, ist derzeit noch unklar. Die verfügbaren Studienergebnisse basieren lediglich auf mehr oder weniger großen Fallserien mit teilweise inhomogener Zusammensetzung unterschiedlicher Subtypen der neovaskulären AMD [71-74]. Eine direkte Vergleichbarkeit mit den klinischen Phase III Studien der PDT und Anti-VEGF-Therapien ist daher nicht möglich. Zudem wurde in allen Fallserien ein nicht unerhebliches Profil an Nebenwirkungen dokumentiert. Neben dem Endophthalmitisrisiko [75] und der fast immer zu beobachtenden Progredienz der Katarakt wurde vor allem eine teilweise lange andauernde Steigerung des intraokularen Druckes bei ca. 25% der Patienten beschrieben [71-74,76,77]. Daher erscheint, insbesondere durch die Verfügbarkeit neuer, effektiver Therapien (s.u.), die Kombination aus PDT und intravitrealer Triamcinolon-Injektion nur noch in Ausnahmefällen indiziert.

1.9 Was wir wissen (publizierte Studien)

Die MARINA- und die ANCHOR-Studie, zwei randomisierte, doppelblinde, kontrollierte und multizentrische Phase III Studien, demonstrierten nicht nur die Verhinderung des Verlustes der Sehschärfe bei Patienten mit AMD unter einer Therapie mit intravitreal appliziertem Ranibizumab, sondern zeigten erstmals eine durchschnittliche Verbesserung der Sehschärfe im ersten und zweiten Jahr der Therapie [47,48].

Bei der MARINA-Studie wurden Patienten mit okkulter oder minimal-klassischer CNV untersucht [47]. Nach zwei Jahren kam es zu einem durchschnittlichen Anstieg der Sehschärfe um 6,6 Buchstaben, während in der Placebogruppe ein durchschnittlicher Sehverlust von fast 15 Buchstaben auftrat (5 Buchstaben entsprechen eine Sehstufe). Die positiven Resultate der Ranibizumab-Behandlung waren unabhängig von der Ausgangsehschärfe und von der Größe der CNV-Membran. Ranibizumab führte jedoch nicht zu einer Rückbildung der CNV, sondern unterband das CNV-Wachstum und die Leckage aus den pathologischen Gefäßen.

Die ANCHOR -Studie untersuchte die Wirksamkeit der monatlichen Gabe von Ranibizumab im Vergleich zur PDT bei Patienten mit überwiegend klassischer CNV [48]. Bei Patienten, die mit 0,5 mg Ranibizumab behandelt wurden kam es zu einem durchschnittlichen Anstieg der Sehschärfe um 11,3 Buchstaben in Vergleich zur PDT-Gruppe, die einen Abfall von durchschnittlich 9,5 Buchstaben zeigte. Zudem wurde bei 41% der Ranibizumab-Gruppe ein Anstieg der Sehschärfe von mindestens 3 Zeilen beobachtet. Die PDT-Behandlung dagegen konnte dies nur bei 6% erreichen.

Es gibt bis heute keine klinische Studie, die Ranibizumab und Pegaptanib direkt vergleicht. Allerdings stellen sich die Studiendaten von Ranibizumab im Vergleich zu Pegaptanid deutlich günstiger dar. Schließlich zeigte sich unter Ranibizumab ein Anstieg der durchschnittlichen Sehschärfe um 11,3 bzw. 7,2 Buchstaben (12-Monatsergebnisse der MARINA- und ANCHOR-Studie), während es bei Pegaptanib zu einem durchschnittlichen Visusverlust von 7,2 Buchstaben kam (12-Monatsergebnisse der VISION-Studie) [43].

Für Bevacizumab (Avastin®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) ist noch immer keine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie für die intravitreale Therapie bei AMD verfügbar. Kleinere prospektive und zahlreiche retrospektive Studien deuten jedoch vergleichbare Langzeitergebnisse wie bei der MARINA- und ANCHOR-Studie an [78-82]. Wünschenswert ist jedoch eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie, die die Wirksamkeit von Ranibizumab und Bevacizumab verblindet vergleicht.

Vor kurzem wurde die VIEW 1-Studie gestartet, eine Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit von Ranibizumab mit VEGF Trap-Eye® („VEGF-Falle“) vergleicht [83]. VEGF Trap-Eye® (Bayer Health Care, Deutschland) ist ein humanes, lösliches Rezeptorbindungsprotein des Wachstumsfaktors VEGF. Es bindet an sämtliche Formen des VEGF-A sowie zusätzlich auch an den verwandten PlGF und scheint somit ein spezifischer Hemmstoff für diese Wachstumsfaktoren zu sein.

In der MARINA- und ANCHOR-Studie schien der Visusanstieg im Mittel nach zirka 4 Monaten ein Plateau zu erreichen. Nur bei einigen Patienten kam es zu einer weiteren Visusverbesserung. So kann eine Initialphase der Behandlung von der späteren Betreuung abgegrenzt werden, in der der Erhalt des Behandlungsergebnisses im Vordergrund steht. Dadurch stellte sich die Frage, wie häufig Re-Injektionen nach der ersten Aufsättigung („loading Phase“) erforderlich sind.

Ein Therapieschema mit geringerer Behandlungshäufigkeit nach der loading Phase, in Form von monatlichen Injektionen, wurde in der PIER-Studie untersucht [84]. Hier erhielten alle Patienten für 3 Monate alle 4 Wochen entweder eine Ranibizumab- (0,3mg oder 0,5mg) oder eine Placebo-Injektion gefolgt von weiteren 3-monatlichen Injektionen. Bei den mit Ranibizumab behandelten Patienten wurde nach 3 Monaten ein durchschnittlicher Anstieg der Sehschärfe um 2,9 bis 4,8 Buchstaben beobachtet. Nach 12 Monaten hatten diese Patienten jedoch wieder durchschnittlich 0,2 bis 1,6 Buchstaben verloren. Damit waren die Einjahresergebnisse in der Ranibizumab-Gruppe deutlich schlechter als bei den mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen behandelten Patienten in der ANCHOR- oder der MARINA-Studie. Bei den mit

Placebo behandelten Patienten kam es sogar zu einem Verlust von 16,3 Buchstaben nach 12 Monaten. Die PRONTO-Studie ist eine kleinere, auf Visus und OCT-Befunden basierende Studie [85]. Hier erhielten Patienten mit subfovealer CNV im Rahmen einer AMD dreimal eine intravitreale Ranibizumab-Injektion (0,5mg) im Abstand von je einem Monat. Die Patienten wurden monatlich kontrolliert, eine Re-Injektion erfolgte jedoch erst, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde: I: Sehverschlechterung um mindestens eine Zeile (5 Buchstaben), II: Zunahme der zentralen Netzhautdicke im OCT um mindestens 100µm, III: Persistierende sub- oder intraretinale Flüssigkeit im OCT einen Monat nach der letzten Injektion, IV: Neue Blutung im Bereich der Makula oder V: Neuer Anteil einer klassischen CNV in der FLA.

Durch die Behandlung stieg die durchschnittliche Sehschärfe um ca. 9,3 Buchstaben an, 95% der Patienten verloren weniger als 3 Zeilen Visus und 35% erfuhren eine Sehverbesserung um mindestens 3 Zeilen. Im Laufe der Studie kam es zu einer Abnahme der zentralen Netzhautdicke um 178µm. Diese Ergebnisse sind ähnlich gut wie die der ANCHOR- oder MARINA-Studie. Allerdings konnte dieser Erfolg mit einer geringeren Anzahl an Injektionen erreicht werden, nämlich 5,6 pro Jahr gegenüber 12 in der MARINA-Studie [47]. Obwohl eine kleine, nichtrandomisierte Studie wie die PRONTO-Studie nicht direkt mit den großen multizentrischen, doppelblinden und placebokontrollierten Studien wie ANCHOR und MARINA vergleichbar ist, spricht doch vieles dafür, dass eine befundabhängige geringere Injektionsfrequenz im Vergleich zur starren monatlichen Gabe durchaus vergleichbar gute Ergebnisse erzielen kann.

Neuerdings wurde die CATT Studie [86], eine randomisierte, kontrollierte multizentrische Studie veröffentlicht. Diese Studie hat die Wirksamkeit der beiden Medikamente Bevacizumab und Ranibizumab bei Patienten mit okkulten, minimal-klassischen und überwiegend klassischen CNV direkt miteinander verglichen. Nach einem Jahr konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten, sowohl funktionell als auch morphologisch festgestellt werden.

1.10 Was wir noch nicht wissen

In den großen multizentrischen, randomisierten und doppelblinden Studien zeigte sich, dass die intravitreale Applikation von Anti-VEGF-Medikamente einen positiven Langzeiteffekt bei Patienten mit einer CNV hatten. Das ist jedoch immer noch unklar, mit welchem Re-Injektionsschema die besten Visusergebnisse bei gleichzeitig geringster Injektionsfrequenz erreicht werden kann.

Leider zeigt der klinische Alltag auch, dass es neben den zahlreichen Patienten, die von einer Anti-VEGF-Therapie profitieren, einen nicht geringen Prozentsatz gibt, bei denen die Therapie keine Wirksamkeit zeigt. Der Grund für das Versagen der anti-VEGF-Therapie ist jedoch noch unklar. Auch ungeklärt ist, ob es prognostische Faktoren für ein Ansprechen auf die Anti-VEGF-Therapie gibt.

1.11 Ziel der Arbeit

Diese Arbeit soll anhand eines großen Patientenkollektivs die 1- und 2-Jahresergebnisse einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie bei Patienten mit einer CNV im Rahmen einer AMD oder anderen Erkrankungen des hinteren Pols demonstrieren. Erstmals wird so ein Vergleich der Wirksamkeit von Ranibizumab und Bevacizumab im Langzeitverlauf ermöglicht. Ferner soll geklärt werden, ob prognostischen Faktoren für einen Visusanstieg bestehen.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Patientenklientel

Über das Arzt-Informationssystem (AIS) der Universitäts-Augenklinik Tübingen führten wir eine retrospektive Datenbankabfrage zur intravitrealen Therapie von CNVs mit Bevacizumab oder Ranibizumab den Jahren 2005 bis 2010 durch. Alle Injektionen wurden von Ärzten der Universitäts-Augenklinik Tübingen vorgenommen. Die Entscheidung für die Indikation einer intravitrealen Injektion wurde nur von erfahrenen Netzhautspezialisten der Universitäts-Augenklinik Tübingen getroffen, für die meisten Augen von Ärzten der Spezialsprechstunde für Makulaerkrankungen. Patienten die außerhalb dieser Klinik eine intravitreale Anti- VEGF Therapie bekommen haben, wurden von unserer Studie ausgeschlossen.

2.1.2 Einschlusskriterien

Das wesentliche Einschlusskriterium war das Vorliegen einer CNV und die Therapie dieser mit einer oder mehreren intravitrealen Injektionen eines anti-VEGF Medikaments (Bevericumab oder Ranibizumab) im Intervall. Das Alter der Patienten der Subgruppe mit altersbedingter Makuladegeneration betrug mindestens 50 Jahre. Bei den Subgruppen einer CNV im Rahmen von Angioid Streaks oder Myopie bestand keine Altersbegrenzung. Patienten über den 50. Lj, bei denen die Dignität der CNV nicht geklärt werden konnte, wurden als idiopatische CNV bezeichnet. Die Diagnose der CNV wurde zu Therapiebeginn in den meisten Fällen durch eine Fluoreszenzangiographie gestellt. Indikationen für eine erneute Injektion waren das Vorliegen eines Makulaödems (MÖ), die Existenz oder Persistenz einer submakulären Blutung, ein neuer Anteil der CNV-Membran in der FLA oder ein Visusabfall von mindestens 3 Zeilen.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten, bei welchen keine intravitreale Bevericumab- oder Ranibizumab-Injektion erfolgte, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Außerdem

wurden Patienten, die außerhalb dieser Klinik eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie erhielten von unserer Studie ausgeschlossen. Auch ausgeschlossen wurden Patienten mit einer zusätzlichen Augenerkrankungen, die zu sekundären Veränderungen der Makula oder einer Minderung der Sehschärfe führten, wie beispielsweise eine diabetische Retinopathie, ein Gefäßverschluss, ein Glaukom oder eine Uveitis. Zudem blieben Patienten unberücksichtigt, die nicht mindestens einen Verlauf von 6 Monaten hatten.

Während der Nachkontrollzeit galten eine Kataraktoperation, eine Laserbehandlung (fokale Laserkoagulation, YAG-Kapsulotomie oder panretinale Laserkoagulation), eine intravitreale Steroidtherapie und eine Pars-plana Vitrektomie als Ausschlusskriterien.

2.2 Studienparameter

Für die Auswertung der Daten wurde eine Excel-Datenbank entworfen:

Die folgenden Daten wurden hier notiert:

a) Patientendaten

Zuerst wurden die Daten des jeweiligen Patienten einschließlich Patientenummer, Name, Alter, betroffenem Auge und Geschlecht erfasst. Zudem wurde hier erfasst, ob ein Diabetes mellitus, einer Gefäßverschluss, ein Glaukom oder eine arterielle Hypertonie vorbestanden. Vor der anonymisierten Auswertung der Studie wurden die patientenbezogenen Daten entfernt und nur die Patientenummer für die Auswertung übernommen.

b) Die Hauptdiagnose begründende CNV: Dieser Abschnitt erfasste die genaue Diagnose, die die CNV verursachte. Die wesentlichen die CNV begründenden Diagnosen waren AMD, Myopie, Angioid Streaks, Chorioretinitis und die idiopathische CNV.

c) Funduskopische und angiographische Kriterien

Ausgewertet wurden die in der funduskopischen Untersuchung festgestellten Pathologien wie die Existenz einer subfovealen Blutung, Vorliegen von harte und weichen Exsudate, die Existenz einer Pigmentepithelruptur, Vorhandensein von Dehnungsherden (bei Myopie) und Vorliegen von Pigmentepithelatrophien. Zusätzlich wurden angiographische Charakteristika wie der Typ der CNV

(klassisch, okkult oder minimal klassisch), die Lage der CNV (subfoveal, juxtafoveal oder extrafoveal) und das Vorliegen einer Pigmentepithelruptur dokumentiert.

d) Vorbehandlung

Hier wurde dokumentiert ob eine Vorbehandlung mit einer fokalen Laserkoagulation, einer intravitrealen Steroid-Injektion, einer photodynamischen Therapie oder einer Katarakt-Operation durchgeführt wurde.

e) Art der intravitrealen Injektion

Hier wurde die Art der medikamentösen Therapie dokumentiert und zwar ob eine Therapie mit Bevacizumab oder Ranibizumab erfolgt war.

f) Anzahl der Injektionen und Datum der Injektionen

Hier wurden die Anzahl der intravitrealen Injektionen während den ersten 12- und 24-Monaten sowie das genaue Datum der jeweiligen Injektionen notiert.

g) Untersuchungsbefunde

Die Patienten wurden bis zur 96 Wochen (2 Jahren) nach der ersten Bevacizumab- oder Ranibizumab-Injektion nachuntersucht. Erfasst wurden das Datum der jeweiligen Untersuchung (bei 0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90 und 96 Woche (± 6 Wochen), der bestkorrigierte Visus des jeweiligen Untersuchungsdatums und die Foveahöhe der OCT-Untersuchung des jeweiligen Untersuchungsdatums.

h) Maximaler Verlauf

Für jeden Patienten wurde der maximale Verlauf in Wochen dokumentiert.

2.3 Statistische Auswertung

Entsprechend dem Skalenniveau und den Verteilungsvoraussetzungen wurden kontinuierliche Daten mit dem t-Test oder mit dem Wilcoxon-Test für abhängige oder unabhängige Daten ausgewertet. Vor dem Hintergrund der Analyse unterschiedlicher Fragestellungen wurde das Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ gewählt. Um die prognostischen Faktoren bezüglich des Sehschärfegewinns zu untersuchen wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt.

Bezugsvariablen in unserer Studie waren die Veränderung der Sehschärfe und der Foveahöhe nach intravitrealer Bevacizumab- sowie Ranibizumab-Injektion.

2.4 Darstellung

Bei der graphischen Darstellung kommt in dieser Arbeit insbesondere die Boxplot-Graphik zur Anwendung (Abb. 1).

Die x-Achse der Graphik gibt den Zeitpunkt der entsprechenden Ergebnisse, die y-Achse gibt das untersuchte Merkmal an. Zwischen den Axen befindet sich ein Boxplot. Dieser Boxplot ist ein JMP-generiertes Modell der wie folgt zu deuten ist. Als Box wird das durch die 25%- und 75%-Quartile begrenzte Rechteck bezeichnet. Es umfasst 50% der Daten. Durch die Länge der Box ist der Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) abzulesen. Dies ist ein Maß der Streuung, welches durch die Differenz des oberen und unteren Quartils bestimmt ist. Zudem ist der Median als waagerechte Linie in der Box eingezeichnet. Die in der Box dargestellte Raute bezeichnet den Mittelwert mit der Standardabweichung. Unter- und oberhalb der Box befinden sich als senkrechte Linien die "Whiskers". Sie betragen maximal das 1,5-fache des Interquartilsabstands ($1,5 \times \text{IQR}$) und werden immer durch einen Wert aus den Daten bestimmt. Sofern Datenpunkte außerhalb dieses Bereichs liegen, werden diese separat in das Diagramm eingetragen und als Ausreißer bezeichnet.

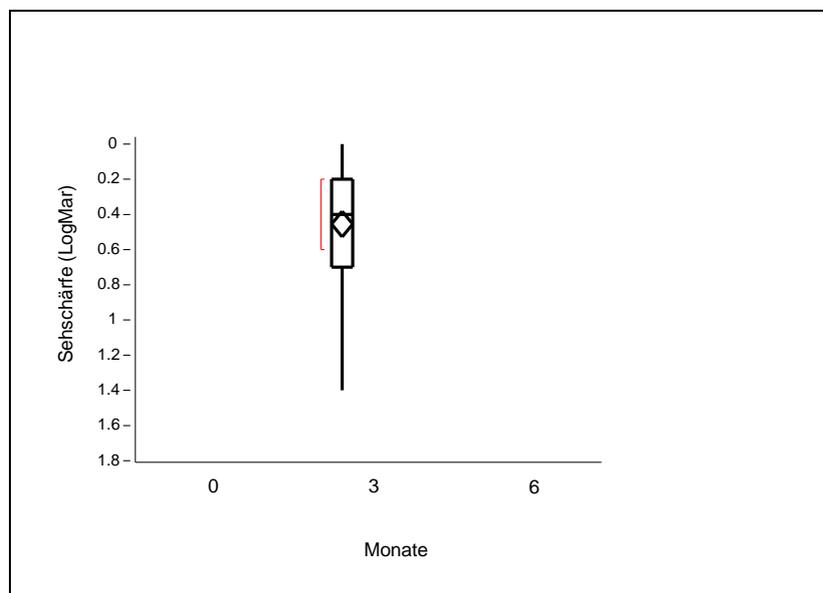


Abbildung 1: Beispiel der in JMP erstellten Graphen

2.5 Maßstäbe des therapeutischen Erfolges

Maßstäbe für den therapeutischen Erfolg wurden in Abhängigkeit vom funktionellen und anatomischen Ergebnis betrachtet. Als anatomischer Erfolg wurde gewertet, wenn das MÖ bei der Nachuntersuchung mindestens 12 oder 24 Monate nach Beginn der intravitrealen Bevacizumab- oder Ranibizumab-Therapie signifikant abgenommen hatte und als funktioneller Erfolg eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe.

2.5.1 Sehschärfe Prüfung

Um mit den Visuswerten rechnen zu können, wurden diese in LogMar angegeben. Die Umrechnung erfolgte entsprechend der folgenden Tabelle (Tab. 1).

Tabelle 1: Visusumrechnung: Snellen Äquivalent, ETDRS, LogMar

Snellen-Equivalent	ETDRS (= $1/10^{\text{LogMar}}$)	LogMar = \log_1/ETDRS
20/16	1,25	-0,1
20/20	1	0
20/25	0,8	0,1
20/32	0,63	0,2
20/40	0,5	0,3
20/50	0,4	0,4
20/63	0,32	0,5
20/80	0,25	0,6
20/100	0,2	0,7
20/125	0,16	0,8
20/160	0,12	0,9
20/200	0,1	1
20/250	0,08	1,1
20/320	0,06	1,2
20/400	0,05	1,3
20/500	0,04	1,4
20/630	0,03	1,5
20/800	0,03	1,6
CF (counting fingers)	FZ (Fingerzählen)	1,7
HM (hand movement)	HBW (Handbewegungen)	2
LP (light perception)	LP (Lichtscheinwahrneh	2,3
LP defekt	LP defekt	2,6
NL (nulla lux)	NL (nulla lux)	3

2.5.2 Messung der Foveahöhe mittels OCT

Die Messung der Foveahöhe erfolgte mit der optischen Kohärenztomographie (OCT). Dies ist eine nicht-invasive Methode, die hochauflösende Schnittbilder der Netzhaut und der inneren Aderhautschicht liefert. Die OCT benutzt ein Interferometer ('low-coherence interferometry') um ein zweidimensionales Bild der Mikrostrukturen der Netz- und Aderhaut zu generieren [87]. Durch die OCT können auch feine Veränderungen der Netzhautdicke festgestellt werden. Bei unseren Patienten wurde das Gerät von Carl Zeiss 'Stratus 2' für die Messungen benutzt.

2.5.3 Fluoreszein-Angiographie

Bei nahezu jedem der eingeschlossenen Patienten wurde vor Beginn der Therapie eine FLA durchgeführt. Mithilfe der FLA wird der Blutstrom in den Aderhaut- und Netzhautgefäßen dargestellt. Eine fluoreszierende Substanz (Natrium-Fluoreszein) wird in eine periphere Vene injiziert und erreicht kurze Zeit später mit dem Blutstrom die retinalen und chorioidalen Gefäße. Das durch einen Filter eingegrenzte, anregende Licht führt durch Fluoreszenz der Substanz zu einer Emission von Licht unterschiedlicher Wellenlänge, welches durch einen anderen Filter auf das definierte Emissionsspektrum eingeschränkt und fotografiert bzw. gefilmt werden kann.

Natrium-Fluoreszein diffundiert schnell innerhalb der Flüssigkeitskompartimente des Auges, kann jedoch die Netzhautgefäße und das retinale Pigmentepithel nicht passieren; die Fluoreszein-Angiographie dient daher zur Überprüfung der Integrität der Blut-Retina-Schranke [88]. Bei der exsudativen AMD können durch die FLA pathologische Aderhautgefäße durch Auftreten einer Leckage identifiziert werden. Zusätzlich kann durch Analyse der zunehmenden Leckage zu gewissen Zeitpunkten der FLA (Früh-, oder Spät-phase) eine Einteilung des Typs der CNV-Membran in okkult, klassisch oder minimal klassisch erfolgen [88]. Im Fall der CNV bei Myopie oder Angioid Streaks werden Leckagen der darunter liegenden Neovaskularisation meistens durch Defekte des RPEs (Atrophien, Risse) festgestellt. Die FLA zusammen mit der OCT werden zur Darstellung eines MÖs berücksichtigt.

2.5.4. Indocyaningrün-Angiographie

Indocyaningrün (ICG) ist ein wasserlöslicher Tricarbocyanin-Farbstoff mit einem Molekulargewicht von 774,96 Dalton. Aufgrund der Exzitation und Emission im Infrarotbereich (780-810nm) gelingt im Vergleich zum Fluorescein eine bessere Transmission durch Blutungen, Pigment und Exsudation. Die Bindung von ICG mit Plasmaproteinen bedingt die nur geringe Leckage bei der ICG-Angiographie. Durch die beschriebenen Unterschiede zum Fluorescein ist die ICG-Angiographie insbesondere zur Darstellung der chorioidalen Gefäßstruktur geeignet [88]. Die ICG-Angiographie ist daher bei bestimmten Krankheitsbildern oder Verdachtsdiagnosen indiziert. Beispielsweise erlaubt sie die Differenzierung der Untergruppen der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration wie (polypoidale chorioidale Vaskulopathie, retinale Angiomatöse Proliferation) und chorioidale Anastomose.

2.6 Limitierung

Diese Studie soll bei einem großen Patientenkollektiv mit einer CNV den Effekt von Bevacizumab und Ranibizumab auf die Sehschärfe und das MÖ in einem Verlauf von 12 und 24 Monaten untersuchen. Der retrospektive Charakter limitiert jedoch die Aussagekraft. Auch wurden die intravitrealen Injektionen sowie die Kontrolluntersuchungen von unterschiedlichen Ärzten vorgenommen, was die Auswertung der erhobenen Daten einschränkt. Zudem wurden die Patienten nicht in einem einheitlichen Kontrollintervall nachuntersucht

Die Abschlussuntersuchung ist auf 12 oder 24 Monaten nach dem Beginn der Therapie angesetzt, was keine Aussage über Langzeitergebnisse über diesen Zeitraum hinaus zulässt.

Die Stärke dieser Studie ist die hohe Anzahl der teilnehmenden Patienten, was erstmals eine Aussage über die Vielzahl der ausgewerteten Einzelfaktoren ermöglicht.

2.7 Methoden

2.7.1 Aufklärung

Vor der intravitrealen Bevacizumab- und Ranibizumab-Injektion findet ein Aufklärungsgespräch durch einen vollapprobierten Arzt statt. Zusätzlich wird dem Patienten (oder den Angehörigen) ein vorgedruckter Aufklärungsbogen ausgehändigt. Dadurch können die Grundinformationen in Ruhe gelesen und von der Seite des Patienten Fragen formuliert werden. Im persönlichen Gespräch werden dann spezielle Risiken angesprochen und Fragen beantwortet. Bei der Aufklärung wird über die Gefahr von Komplikationen informiert. Solche Komplikationen sind Schmerzen, eine Bindehaut- oder Glaskörperblutung, eine Verletzung der Linse (traumatische Katarakt), die Entwicklung einer Netzhautablösung, eine Steigung des intraokularen Druckes (Sekundärglaukom) eine Verletzung der Aderhaut mit Blutung oder eine Endophthalmitis. Besonders wird über die Gefahr einer dauerhaften Minderung der Sehschärfe oder auch des Verlusts des Auges aufgeklärt. Erwähnt werden auch Unverträglichkeitsreaktionen, die durch das Bevacizumab oder Ranibizumab als solches oder durch die zur Betäubung oder Desinfektion verwendeten Medikamente induziert werden können. Alle Patienten mit einer exsudativer AMD wurden darüber aufgeklärt, dass als Initialtherapie zumeist ein Schema von 3 intravitrealen Injektionen (Upload Phase) durchgeführt wird. Im Falle eines Rezidivs werden häufig erneut eine einmalige Injektion oder eine Wiederholung der Serie von 3 Injektionen notwendig, um eine Stabilisierung zu erreichen. Bei Patienten mit sekundärer CNV bei Myopie, Angioid Streaks oder einer idiopathischen CNV wird meistens als Initialtherapie oder im Falle eines Rezidivs eine einmalige Injektion durchgeführt. Nicht selten bringt die Injektion nicht den erhofften Erfolg. Insbesondere beachtet werden die absoluten Kontraindikationen (Schwangerschaft/Minderjährigkeit, akute okuläre Entzündung, akuter Herzinfarkt oder Schlaganfall von weniger als 6 Monaten, instabile Angina pectoris/pAVK (>III), hypertensive Krise, dekompensierte Niereninsuffizienz, aktive Glomeruloneuphritis, bekannte Allergie/Unverträglichkeit) und die relativen Kontraindikationen (dysregulierter Blutdruck, neurodegenerative Erkrankungen, respiratorische Insuffizienz,

ausgedehnte Wundflächen, aktive intraokularen Blutungen). All dies ist auch im Aufklärungsbogen aufgeführt. Die Bevacizumab- und Ranibizumab--Injektion wurde bei allen Patienten erst durchgeführt, nachdem diese den Aufklärungsbogen unterschrieben hatten.

2.7.2 Durchführung der intravitrealen Injektion

Nachdem die Identität des Patienten, die geplante Augenseite der Injektion und das Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses geprüft ist, erhält das für die Injektion anstehende Auge über zehn Minuten mindestens sechs Tropfen eines Lokalanästhetikums, mit einem Abstand von mindestens zwei Minuten. Danach kommt der Patient in den Operationssaal, welcher die Hygienstandards und räumlichen Ausstattungen nach Abschnitt C §6.4 und §5 gemäß der gesetzlichen Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen bei ambulanten Operationen und bei sonstigen stationersetzenden Leistungen gemäß §15 des Vertrags nach §115b Abs. 1 SGB V erfüllt.

Der Operationstisch wird vor Beginn der Injektion vorbereitet, worauf folgendes Material vorzufinden ist: 5 Mullkompressen (10x10 cm, 12-fach), 1 Augenkompresse 7,0 x 8,5 cm, 1 Copolymer-Handschuh (Größe L, puderfrei, auf Papierträger), 1 Inzisionsfolie 15 x 27 cm, 1 Loch Tuch 75 x 90 cm mit Klebeblatt (ø 6 x 80 cm), 1 Unterlage wasserfest 80 x 80 cm. Außerdem ist auf dem sterilen Tisch abgelegt: 1 Mikro-Kolibri-Pinzette (alternativ auch Spreizpinzette nach Gills), 1 Zirkel nach Castroviejo (alternativ Abstandmesser 3,5 mm), 1 Augenschere gebogen 10,5 cm, 1 Injektionskanüle 30 Gauge. Zwei von den fünf Mullkompressen werden mit steriler NaCl-Lösung befeuchtet und sind für die Reinigung der Lidhaut nach der Injektion bestimmt.

Gemäß den notwendigen Hygiene-Anforderungen trägt der Operateur Schutzkleidung, Kopfhaube und Mundschutz. Eine chirurgische Händedesinfektion findet parallel zur Vorbereitung des Tisches statt. Sterile Handschuhe liegen auch bereit.

Zunächst ist die Bindehaut mit dem oberen und dem unteren Fornix mit Povidon-Jod (5% Lösung) oder mit Octenidin (im Falle einer Allergie gegen Jod), auszuspülen. Anschließend wird die Lidhaut mit einem in 10% Povidon-

Iod-Lösung eingetauchten Wattestäbchen desinfiziert. Der Kopf des Patienten wird mit einem sterilen Kopftuch abgedeckt, welches ein vorgegebenes Loch aufweist. Das Loch ist auf das Auge ausgerichtet und im Bereich der Öffnung wird eine OP-Folie angebracht. Mit einer Folienschere schneidet man dann in die Klebefolie ein.

Als nächstes steht die Vorbereitung des Bevacizumab an. Obwohl das Medikament in einer Umverpackung vorliegt, ist die Einmalspritze nicht steril. Deswegen wird die Einmalspritze in einem Einmalhandschuh verpackt. An der Öffnung der Spritze ist der Handschuh gespannt, bevor die sterile Injektionskanüle (30 Gauge, Microlance 3, 0,3 x 13 mm, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) aufgesetzt wird. Das ausgespannte Copolymer reißt an der Öffnung der Spritze ein. Die Vorbereitung des Medikamentes ist abgeschlossen, nachdem die Luft innerhalb der Kanüle (Totraum) entfernt wird. Ranibizumab wird als KIT mit den entsprechenden Materialien geliefert.

Erst jetzt wird ein Lidsperrer eingesetzt. Entsprechend der geeigneten inferior-temporalen Lokalisation wird der Patient dazu aufgefordert nach links oder rechts oben zu schauen. Die Pars-plana definiert sich mit Hilfe eines Zirkels in 3,5 mm Limbusabstand. Bei den hochmyopen Augen werden 3,5 – 4 mm Abstand vom Limbus festgesetzt, um eine Linsenverletzung zu vermeiden. Für die intravitreale Injektion verwendet man eine 30-Gauge-Nadel. Die Nadel wird in einem schrägen Stichkanal durch die Sklera ca. 7mm in Richtung des hinteren Pols vorgeschoben. Erst dann erfolgt die langsame Eingabe des Wirkstoffs, die Nadel verbleibt noch ca. 5 Sekunden im Auge, damit die Verteilung des Wirkstoffs im Glaskörperraum stattfindet. Beim Herausziehen wird die Nadel mit einer Kolibri-Pinzette umgriffen. Um den Austritt von Wirkstoff, Glaskörper oder Kammerwasser zu vermeiden, hält man die kleine Öffnung kurz zu. Nach der Injektion wird die Sehfunktion grob überprüft. Bei allen Patienten sollte mindestens das Erkennen von Handbewegungen oder sogar Fingerzählen möglich sein. Zum Abschluss des operativen Eingriffs erfolgt ein Salbenverband (Aminoglykosid) oder ein Uhrglasverband -bei Patienten mit einem sehenden Auge- mit Antibiotika-Tropfen (Ofloxacin), der für mindestens 2 Stunden auf dem Auge verbleibt. Zur Nachbehandlung erhält der

Patient ein Rezept über Aminoglykosid Augentropfen (4 x täglich für 4 Tage)
oder -im Falle einer Allergie- von Ofloxacin Augentropfen.

3. Ergebnisse

Von den 1112 Augen mit exsudativer-feuchter AMD (fAMD), die unsere Einschlusskriterien erfüllten, wurden 342 Augen (31%) mit Ranibizumab behandelt (2005 bis 2009, Tab. 1) und 770 Augen (69%) erhielten eine Bevacizumab-Therapie (2006 bis 2010, Tab. 2). Zudem fanden wir 73 Augen (6%) mit einer CNV außerhalb von AMD, bei denen eine Behandlung mit Bevacizumab erfolgte (2005 bis 2009). Bei 50 Augen (4%) bestand eine CNV im Rahmen einer Myopie, bei 11 Augen (1%) im Rahmen von Angioid streaks und bei 12 Augen (1%) lag eine idiopathische CNV vor. Bei den Augen mit AMD und Ranibizumab- oder Bevacizumab-Therapie beendeten bezüglich der Sehschärfe 234 bzw. 401 Augen die 12-Monatskontrolle und 86 bzw. 187 die 24-Monatskontrolle. Bezüglich der CRT waren dies 127 bzw. 259 Augen (12-Monatskontrolle) und 42 bzw. 99 Augen (24-Monatskontrolle). Der Median des Alters betrug für die Ranibizumab- bzw. Bevacizumab-Subgruppe 77,5 bzw. 78 Jahre. Bei den myopen CNVs lag er bei 65,5 Jahren, bei den CNVs im Rahmen von Angioid Streaks bei 50 Jahren und bei den idiopathischen CNVs bei 46 Jahren. Die detaillierten Charakteristika der jeweiligen Subgruppen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Da es sich bei unserer Studie um eine retrospektive Auswertung handelt, nimmt die Zahl der untersuchten Augen im Verlauf ab. Zudem wurde nicht bei jeder Untersuchung der Sehschärfe eine zusätzliche OCT-Untersuchung durchgeführt.

Tabelle 1: Exsudative AMD - Ranibizumab

fAMD-Ranibizumab	Gesamte Gruppe	Gruppe mit Sehschärfe bei 0-12-48 Wo	Gruppe mit OCT bei 0-12-48 Wo	Gruppe mit Sehschärfe bei 0-12-48-96 Wo	Gruppe mit OCT bei 0-12-48-96 Wo
Augen	342	234	127	86	42
Männlich/weiblich	120(35%) / 222(65%)	84(36%) / 150(64%)	45(35%) / 82(65%)	29(34%) / 57(66%)	13(31%) / 29(69%)
Seite (R/L)	162(47%) / 180(53%)	111(47%) / 123(53%)	59(46%) / 68(54%)	41(48%) / 45(52%)	20(48%) / 22(52%)
Alter (min-max)	76(49-95)	76 (49-93)	77(54-91)	76(54-90)	75,5(54-90)
Submakuläre Blutung (ja/nein)	178(52%) / 164(48%)	118(50%) / 116(50%)	60(47%) / 67(53%)	40(47%) / 46(53%)	19(45%) / 23(55%)
RIP(ja/nein)	2(1%) / 340(99%)	1(0,5%) / 233(99,5%)	1(1%) / 126(99%)	0(0%) / 86(100%)	0(0%) / 42(100%)

RIP: Retinale Pigmentepithelruptur; OCT: optische Kohärenztomographie; R: rechtes Auge; L: linkes Auge; Wo: Woche

Tabelle 2: Exsudative AMD-Bevacizumab

fAMD-Bevacizumab	Gesamte Gruppe	Gruppe mit Sehschärfe bei 0-18-54 Wo	Gruppe mit OCT bei 0-18-54 Wo	Gruppe mit Sehschärfe bei 0-18-54-96 Wo	Gruppe mit OCT bei 0-18-54-96 Wo
Augen	770	401	259	187	99
Männlich/weiblich	293(38%) /477(62%)	147(37%) /254(63%)	92(36%) /167(64%)	69(37%) /118(63%)	34(34%) / 65(66%)
Seite (R/L)	387(50%) /383(50%)	199(50%) / 202(50%)	137(53%) / 122(47%)	82(44%) /105(56%)	44(44%) /55(56%)
Alter (min-max)	78(50- 98)	77 (51-95)	76(51-91)	77(51-92)	75(51-87)
Submakuläre Blutung (ja/nein)	470(61%) / 300(39%)	242 (60%) / 159(40%)	145(56%) / 114(44%)	113(60%) / 74(40%)	59(60%) / 40(40%)
RIP (ja/nein)	15(2%) / 755(98%)	9(2%) / 392(98%)	6(2%)/ 253(98%)	5(3%) / 182(97%)	3(3%) / 96(97%)

RIP: Retinale Pigmentepithelruptur; OCT: optische Kohärenztomographie; R: rechtes Auge; L: linkes Auge; Wo: Woche

3.1 Exsudative AMD – Ranibizumab-Therapie

3.1.1 Visus und OCT-Untersuchung bei 0-12-48 Wochen

Bei unserem Patientenkollektiv wurde die Sehschärfe bei 234 Augen mit einer exsudativen AMD und Ranibizumab-Therapie (68%) in den Wochen 0, 12 und 48 überprüft (Abb.1).

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Sehschärfe bei Augen mit fAMD und Ranibizumab-Therapie innerhalb der ersten 48 Wochen. Der Median der Sehschärfe betrug initial 0,5 LogMar, nach 12 Wochen war er auf 0,4 LogMar angestiegen und lag nach 48 Wochen bei 0,5 LogMar. Dies entsprach einem Anstieg von 1 Zeile nach 12 Wochen und einer Stabilisierung nach 48 Wochen. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen 0 und 12 Wochen ($p=0,0001$) sowie zwischen 12 und 48 Wochen ($p=0,0001$). Zwischen 0 und 48 Wochen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,912$). Bei dieser Gruppe wurden im Median 4 Ranibizumab-Injektionen durchgeführt.

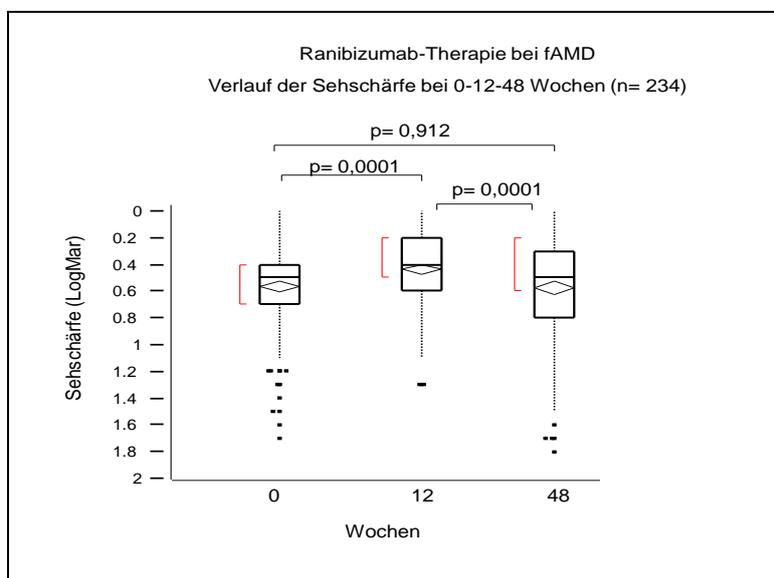


Abbildung 1: Verlauf der Sehschärfe bei fAMD und Ranibizumab-Therapie (0-12-48 Wochen)

Eine Messung der CRT mittels OCT wurde bei 127 Augen dieses Patientenkollektivs in den Wochen 0, 12 und 48 durchgeführt (Abb. 2). Der

Median der CRT lag bei der Basisuntersuchung bei 280 μm , reduzierte sich nach 12 Wochen auf einen Median von 160 μm und betrug nach 48 Wochen im Median 197 μm . Insgesamt reduzierte sich die CRT in 48 Wochen im Median um 83 μm . Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen 0 und 12 Wochen sowie zwischen 0 und 48 Wochen ($p= 0,0001$).

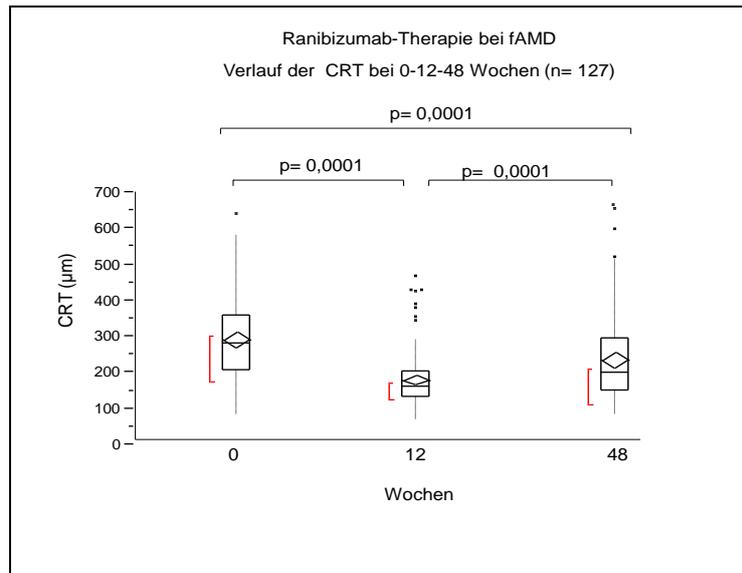


Abbildung 2: Verlauf der CRT bei fAMD und Ranibizumab-Therapie (0-12-48 Wochen)

3.1.2 Prognostische Faktoren für einen Visusanstieg (Untersuchung bei 0-12-48 Wochen)

Als Einflussfaktoren für einen Visusanstieg wurden mit der multiplen Regressionsanalyse die Ausgangssehstärke, das Alter der Patienten, die Existenz einer submakulären Blutung, das Geschlecht, die Differenz der Sehstärke zwischen Ausgangsvisus und Visus bei 12 Wochen sowie die Anzahl der durchgeführten Injektionen untersucht. Als unabhängiger prognostischer Faktor konnte damit jedoch nur die Differenz der Sehstärke zwischen Ausgangsvisus und Visus bei 12 Wochen identifiziert werden ($p<0,0001$, $R^2=0,27$, Tab. 3). Abbildung 3 demonstriert die positive Korrelation zwischen Visus bei 12 Wochen und bei 48 Wochen unter Ranibizumab

Therapie. Das bedeutet, dass eine Visusverbesserung nach 12 Wochen mit einer weiteren Visusverbesserung nach 48 Wochen korreliert.

Tabelle 3: Multiple lineare Regressionsanalyse (Einschluss aller 6 Variablen).

Einflussvariable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Achsenabschnitt	0,16	0,17	-0,17 bis 0,49	0,3569
Alter	0,00	0,00	0 bis 0	0,0837
Geschlecht (m / w)	0,00	0,02	-0,04 bis 0,04	0,9990
Blutung (j=1/ n= 0)	-0,01	0,02	-0,05 bis 0,03	0,4269
Ausgangssehschärfe	0,02	0,07	-0,12 bis 0,16	0,7157
Visusdifferenz Woche 12-0	0,70	0,09	0,53 bis 0,87	<0,0001
Anzahl der Injektionen (Woche 48)	-0,01	0,01	-0,03 bis 0,01	0,4525

$R^2=0,27$; m: männlich; w: weiblich.

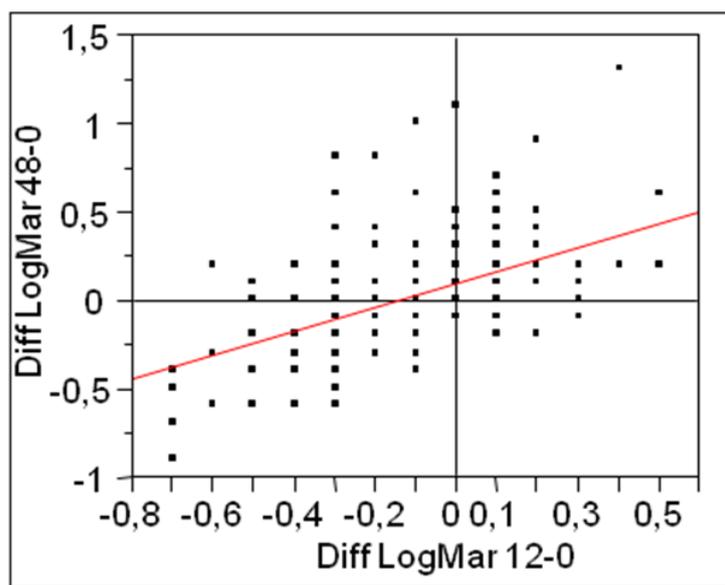


Abbildung 3: Korrelation von Visusdifferenz Woche 48-0 und Visusdifferenz Woche 12-0 ($R^2=0,25$)

Tabelle 4 präsentiert, dass von den insgesamt 234 Augen mit einer exsudativen AMD und Ranibizumab-Therapie in Woche 12 151 Augen (64,5%) im Visus anstiegen. Von diesen 151 Augen zeigten in Woche 48 54% (82 Augen) eine

weitere Verbesserung, 24% (37 Augen) eine Verschlechterung und 21% (32 Augen) eine Konstanz der Sehschärfe.

Dagegen trat bei 41 (17,5%) der insgesamt 234 Augen nach 12 Wochen eine Verschlechterung der Sehschärfe auf. Davon zeigten nach 48 Wochen 76% (31 Augen) eine weitere Verschlechterung und nur 17% (7 Augen) erfuhren eine Verbesserung der Sehschärfe.

Tabelle 4: Kontingenzanalyse der Visusdifferenz Woche 48-0 und der Visusdifferenz Woche 12-0

Anzahl Zeile% Reihe %	Verschlechterung	Stabilisierung	Verbesserung	
Verschlechterung	31 34,44 75,61	3 6,38 7,32	7 7,22 17,07	41
Stabilisierung	22 24,44 52,38	12 25,53 28,57	8 8,25 19,05	42
Verbesserung	37 41,11 24,50	32 68,09 21,19	82 84,54 54,30	151
	90	47	97	234

Obwohl die Ausgangsehschärfe nicht als prognostischer Faktor identifiziert werden konnte, zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Ausgangsehschärfe und Visusanstieg ($R^2=0,02$; Abb. 4). Augen mit einem guten Ausgangsvisus zeigten nach 48 Wochen eine geringere Visusverbesserung als Augen mit einem schlechten Ausgangsvisus.

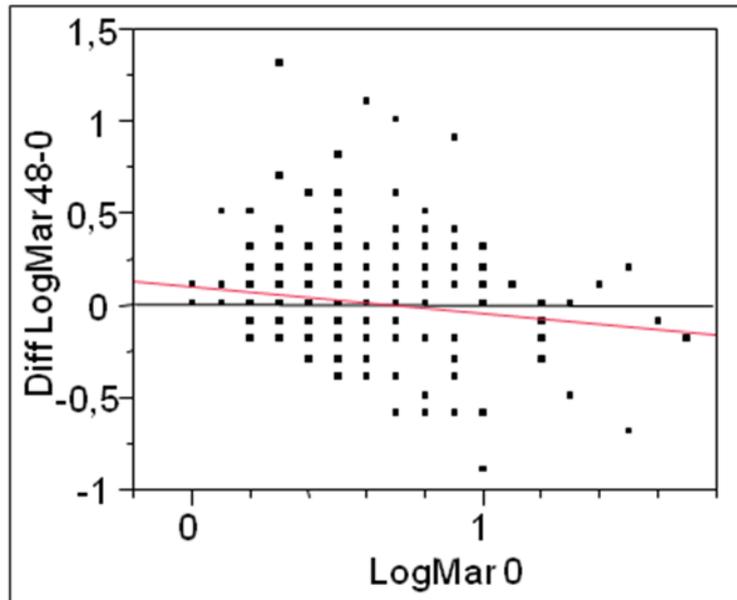


Abbildung 4: Korrelation von Visusdifferenz Woche 48-0 und Ausgangsvisus ($R^2=0,02$)

3.1.3 Prognostische Faktoren für eine Reduktion der CRT (Untersuchung bei 0-12-48 Wochen)

Als Einflussfaktoren für eine Abnahme der CRT wurden mit der multiplen Regressionsanalyse die initiale CRT, das Alter der Patienten, die Existenz einer submakulären Blutung, das Geschlecht, die Differenz der initialen CRT und der CRT bei 12 Wochen sowie die Anzahl der durchgeführten Injektionen untersucht. Als unabhängiger prognostischer Faktor konnte wie bei der Sehschärfe die Differenz der initialen CRT und der CRT bei 12 Wochen identifiziert werden ($p=0,0001$). Zusätzlich zeigte sich jedoch das Alter der Patienten als weiterer unabhängiger prognostischer Faktor ($p=0,001$). Abbildung 5 demonstriert die positive Korrelation zwischen CRT bei 12 Wochen und bei 48 Wochen ($R^2=0,38$). Das bedeutet, dass eine Abnahme der CRT nach 12 Wochen mit einer weiteren Abnahme der CRT nach 48 Wochen korreliert.

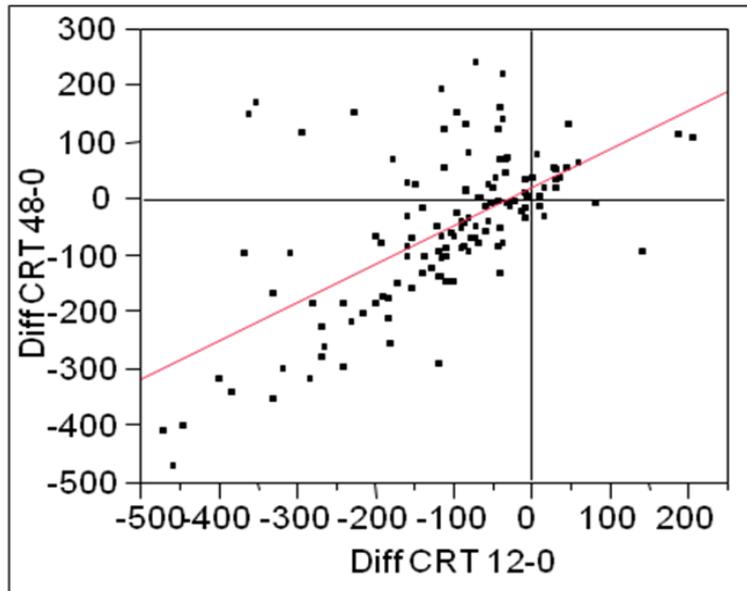


Abbildung 5: Korrelation von Differenz der CRT Woche 48-0 und Differenz der CRT Woche 12-0 ($R^2=0,38$)

Tabelle 5 präsentiert, dass von den insgesamt 127 Augen in Woche 12 109 Augen (86%) eine Abnahme der CRT zeigten. Von den 109 Augen zeigten nach 48 Wochen 71% (77 Augen) eine weitere Abnahme während 28% (30 Augen) eine Zunahme der CRT zeigten.

Tabelle 5: Kontingenzanalyse der CRT-Differenz Woche 48-0 und der CRT-Differenz Woche 12-0

Anzahl Zeile% Reihe %	Verschlechterung	Stabilisierung	Verbesserung	
Verschlechterung	13 29,55 76,47	0 0,00 0,00	4 4,94 23,53	17
Stabilisierung	1 2,27 100,00	0 0,00 0,00	0 0,00 0,00	1
Verbesserung	30 68,18 27,52	2 100,00 1,83	77 95,06 70,64	109
	44	2	81	127

Auch wenn die initiale CRT nicht als prognostischer Faktor identifiziert werden konnte, zeigte sich eine negative Korrelation zwischen initialer CRT und der Änderung der CRT nach 48 Wochen ($R^2=0,32$, Abb.6). Augen mit einer initial hohen CRT zeigten nach 48 Wochen eine stärkere Reduktion der CRT als Augen mit einer initial geringen CRT.

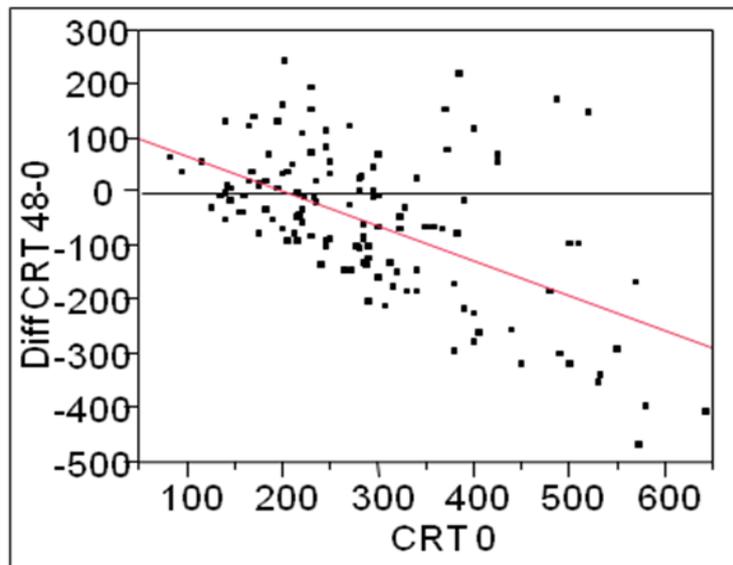


Abbildung 6: Korrelation von Differenz der CRT Woche 48-0 und initialer CRT ($R^2=0,32$)

3.1.4 Visus und OCT (Untersuchung bei 0-12-48-96 Wochen)

Die 96-Wochen-Ergebnisse (2 Jahre) ergaben für die Sehschärfe (86 Augen) einen Anstieg der Sehschärfe von initial 0,5 LogMar auf 0,4 LogMar nach 48 Wochen (jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied, $p=0,241$) und nach 96 Wochen einen Abfall auf 0,5 LogMar. Zwischen Woche 48 und 96 und zwischen Woche 0 und 96 zeigte sich eine statistisch signifikante Verschlechterung ($p=0,0001$) (Abb. 7). Während dieses Zeitraums wurden im Median 6 intravitreale Ranibizumab-Injektionen appliziert.

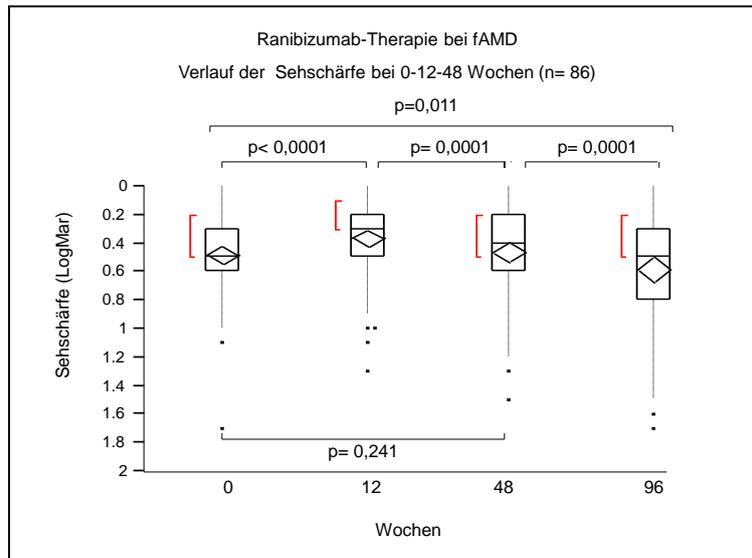


Abbildung 7: Verlauf der Sehschärfe bei fAMD und Ranibizumab-Therapie (0-12-48-96 Wochen)

Auch die CRT (n=42) wies eine signifikante Rückbildung auf, nämlich im Median von 246 μm auf 192 μm nach 48 Wochen ($p=0,003$) und auf 195 μm nach 96 Wochen ($p=0,0008$, Abb.8). Der Median der gesamten Abnahme der CRT lag nach 96 Wochen bei 50 μm .

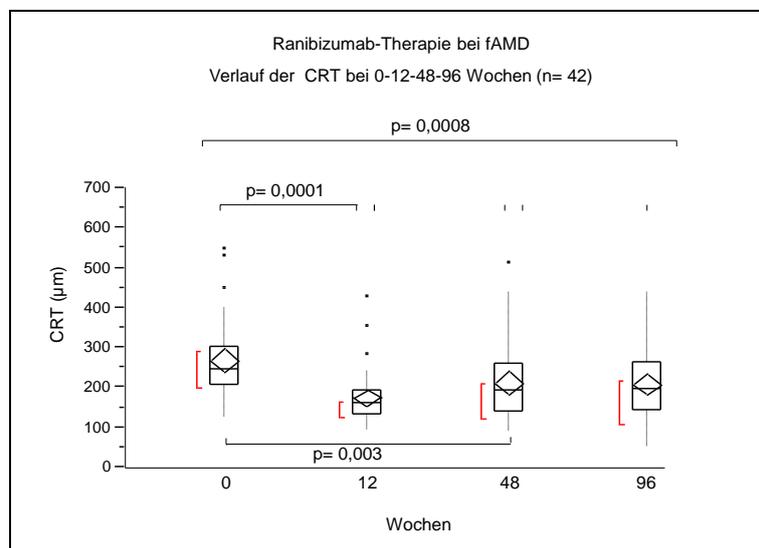


Abbildung 8: Verlauf der CRT bei fAMD und Ranibizumab-Therapie (0-12-48-96 Wochen)

3.2 Exsudative AMD – Bevacizumab-Therapie

3.2.1 Visus und OCT-Untersuchung bei 0-18-54 Wochen

Bei unserem Patientenkollektiv wurde die Sehschärfe bei 401 Augen mit einer exsudativen AMD und Bevacizumab-Therapie (52%) in den Wochen 0, 18 und 54 überprüft (Abb.9)

Der Median der Sehschärfe betrug initial 0,6 LogMar, nach 18 Wochen war er auf 0,5 LogMar angestiegen und sank nach 54 Wochen wieder auf 0,6 LogMar ab. Dies entsprach einer Stabilisierung nach 54 Wochen. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen 0 und 18 Wochen ($p=0,0001$) und zwischen 18 und 54 Wochen ($p=0,0001$). Zwischen 0 und 54 Wochen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,434$). Bei dieser Gruppe wurden im Median 4 Bevacizumab-Injektionen durchgeführt.

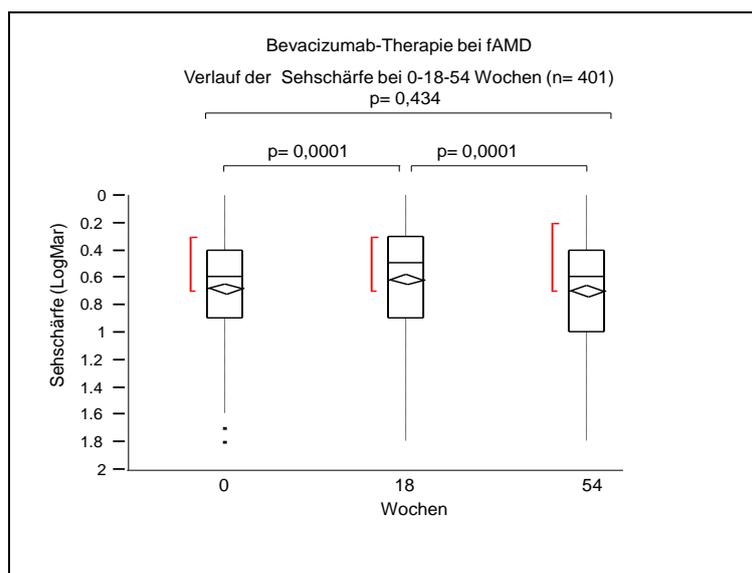


Abbildung 9: Verlauf der bei Sehschärfe bei fAMD und Bevacizumab-Therapie (0-18-54 Wochen)

Eine Messung der CRT wurde bei 259 Augen dieses Patientenkollektivs in der Wochen 0, 18 und 54 durchgeführt (Abb. 10). Hier zeigte sich eine signifikante Befundverbesserung. Der Median der CRT lag bei der Basisuntersuchung bei 280 μm , reduzierte sich nach 18 Wochen auf einen Median von 195 μm ($p=$

0,0001) und betrug nach 54 Wochen im Median 207 μm ($p < 0,0001$). Insgesamt reduzierte sich die CRT in 54 Wochen im Median um 73 μm .

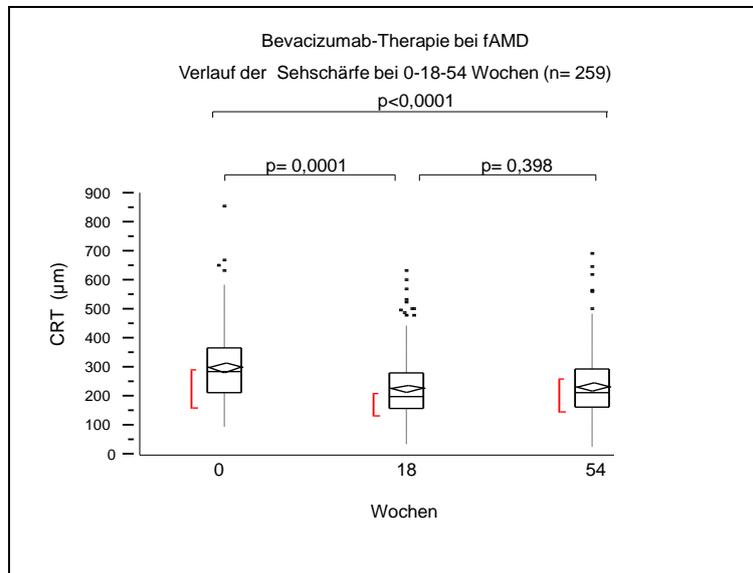


Abbildung 10: Verlauf der CRT bei fAMD und Bevacizumab-Therapie (0-18-54 Wochen)

3.2.2 Prognostische Faktoren für einen Visusanstieg (Untersuchung bei 0-18-54 Wochen)

Als Einflussfaktoren für einen Visusanstieg wurden mit der multiplen Regressionsanalyse die Ausgangsehschärfe, das Alter der Patienten, die Existenz einer submakulären Blutung, die Existenz einer Pigmentepithelruptur, das Geschlecht, die Differenz der Sehschärfe zwischen Ausgangsvisus und Visus in Woche 18 sowie die Anzahl der durchgeführten Injektionen untersucht. Als einziger unabhängiger prognostischer Faktor konnte damit, wie bei der Ranibizumab Gruppe (Tab. 6), nur die Differenz der Sehschärfe zwischen Ausgangsvisus und Visus in Woche 18 identifiziert werden ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,54$). Abbildung 10 demonstriert die positive Korrelation zwischen Visus in Woche 18 und Visus in Woche 54 unter Bevacizumab-Therapie. Das bedeutet, dass eine Visusverbesserung nach 18 Wochen mit einer weiteren Visusverbesserung nach 54 Wochen korreliert.

Tabelle 6: Multiple lineare Regressionsanalyse (Einschluss aller 7 Variablen).

Einflussvariable	Regressions- koeffizient	Standard -fehler	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Achsenabschnitt	0,08	0,12	-0,15 bis 0,31	0,4983
Alter	0,00	0,00	0,00 bis 0,00	0,7236
Geschlecht (m / w)	0,00	0,01	-0,01 bis -0,01	0,5211
RIP (j=1 / n= 0)	-0,05	0,03	-0,63 bis 0,59	0,1737
Blutung (j=1/ n=0)	0,00	0,01	-0,02 bis 0,02	0,9360
Ausgangssehschärfe	-0,02	0,03	-0,6 bis 0,56	0,5015
Visusdifferenz Woche 18-0	0,85	0,04	0,77 bis 0,92	<0,0001
Anzahl Injektionen (54 Wo)	0,00	0,00	0,00 bis 0,00	0,6054

$R^2=0,54$; m: männlich; w: weiblich.

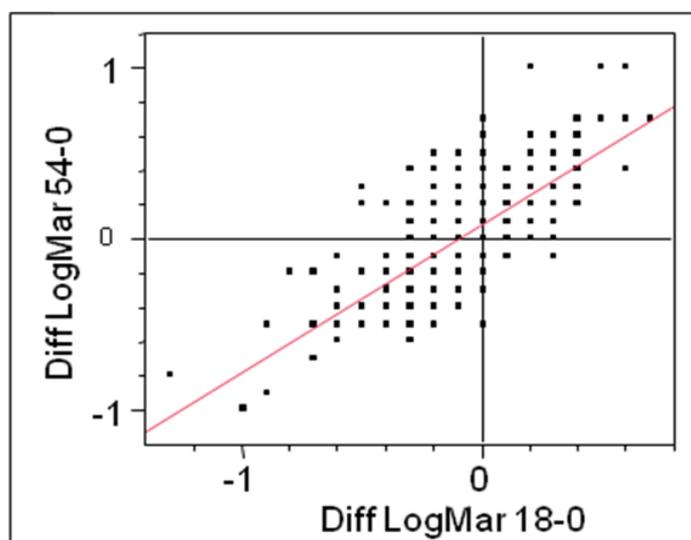


Abbildung 11: Korrelation von Visusdifferenz Woche 54-0 und Visusdifferenz Woche 18-0 ($R^2=0,54$)

Tabelle 7 präsentiert, dass von den insgesamt 401 Augen mit einer fAMD und Bevacizumab-Therapie 199 Augen (50%) einen Visusanstieg in Woche 18 zeigten. Von den 199 Augen zeigten 68% (136 Augen) eine weitere Verbesserung, 18% (36 Augen) eine Verschlechterung der Sehschärfe und 14% (27 Augen) blieben nach 54 Wochen stabil.

Von den insgesamt 401 Augen zeigten 116 Augen (29%) eine Verschlechterung der Sehschärfe in Woche 18. Davon zeigten 79% (92 Augen)

eine weitere Verschlechterung nach 54 Wochen und nur 3,5% (4 Augen) konnten eine Verbesserung der Sehschärfe erreichen.

Tabelle 7: Kontingenzanalyse der Visusdifferenz Woche 54-0 und der Visusdifferenz Woche 18-0

Anzahl Spalte % Zeile %	Verschlechterung	Stabilisierung	Verbesserung	
Verschlechterung	92 57,14 79,31	20 25,64 17,24	4 2,47 3,45	116
Stabilisierung	33 20,50 38,37	31 39,74 36,05	22 13,58 25,58	86
Verbesserung	36 22,36 18,09	27 34,62 13,57	136 83,95 68,34	199
	161	78	162	401

Obwohl die Ausgangsehschärfe nicht als prognostischer Faktor identifiziert werden konnte, zeigte sich wie bei der Ranibizumab-Gruppe eine negative Korrelation zwischen Ausgangsehschärfe und Visusanstieg ($R^2=0,05$, Abb. 12). Augen mit einem guten Ausgangsvisus zeigten nach 54 Wochen eine geringere Visusverbesserung als Augen mit einem schlechten Ausgangsvisus.

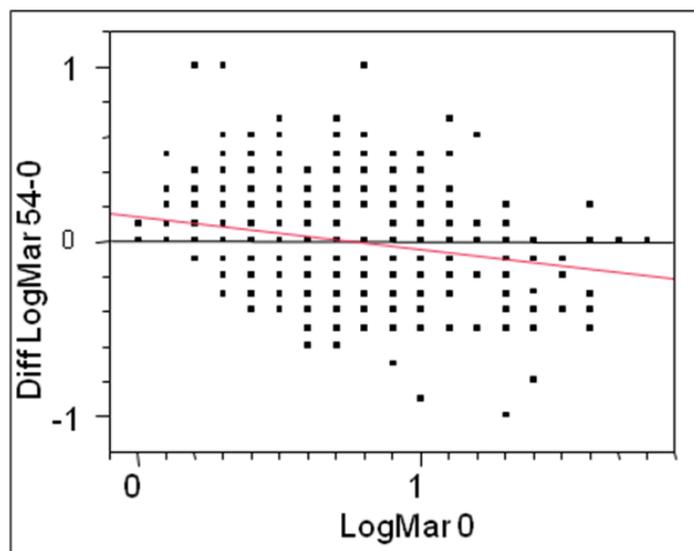


Abbildung 12: Korrelation von Visusdifferenz Woche 54-0 und Ausgangsvisus ($R^2=0,05$)

3.2.3. Prognostische Faktoren für eine Reduktion der CRT (Untersuchung bei 0, 18 und 54 Wochen)

Als Einflussfaktoren für eine Abnahme der CRT wurden mit der multiplen Regressionsanalyse die initiale CRT, das Alter der Patienten, die Existenz einer submakulären Blutung, das Geschlecht, die Differenz der initialen CRT und der CRT nach 18 Wochen und die Anzahl der durchgeführten Injektionen untersucht. Als unabhängige prognostische Faktoren konnten so, wie bei der Visus-Gruppe, die Differenz zwischen initialer CRT und CRT nach 18 Wochen sowie die initiale CRT identifiziert werden ($p < 0,0001$ bzw $p < 0,0001$). Abbildung 13 demonstriert die positive Korrelation zwischen CRT in Woche 18 und in Woche 54 unter Bevacizumab Therapie ($R^2=0,45$). Das bedeutet, dass eine Abnahme der CRT nach 18 Wochen mit einer weiteren Abnahme der CRT nach 54 Wochen korreliert.

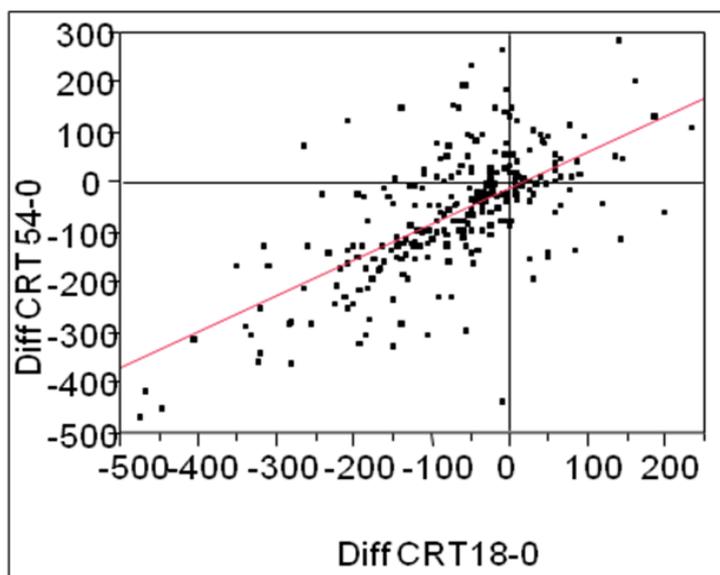


Abbildung 13: Korrelation von Differenz der CRT Woche 54-0 und Differenz der CRT Woche 18-0 ($R^2=0,45$)

Auch wenn die initiale CRT nicht als prognostischer Faktor identifiziert werden konnte, zeigte sich eine negative Korrelation zwischen initialer CRT und der Änderung der CRT nach 54 Wochen ($R^2=0,4$, Abb. 14). Augen mit einer initial

hohen CRT zeigten nach 54 Wochen eine stärkere Reduktion der CRT als Augen mit einer initial geringen CRT.

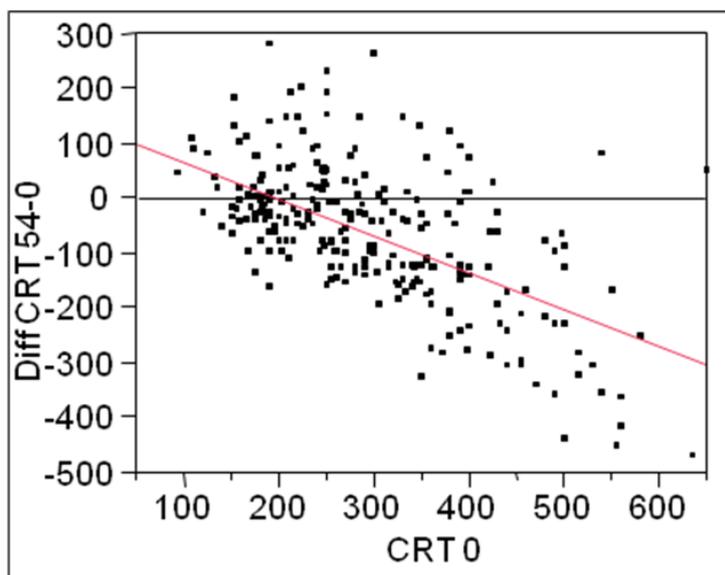


Abbildung 14: Korrelation von Differenz der CRT Woche 54-0 und initialer CRT ($R^2=0,4$)

Tabelle 9 präsentiert, dass von den insgesamt 259 Augen mit einer fAMD und Bevacizumab-Therapie 195 Augen (75%) eine Abnahme der CRT nach 18 Wochen zeigten. Von den 195 Augen zeigten nach 54 Wochen 80% (156 Augen) eine weitere Abnahme während bei 20% (39 Augen) eine Zunahme der CRT erfolgte.

Tabelle 9: Kontingenzanalyse der CRT-differenz Woche 54-0 und der CRT-differenz Woche 18-0

Anzahl Spalte % Zeile %	Verschlechterung	Stabilisierung	Verbesserung	
Verschlechterung	33 44,59 54,10	2 100,00 3,28	26 14,21 42,62	61
Stabilisierung	2 2,70 66,67	0 0,00 0,00	1 0,55 33,33	3
Verbesserung	39 52,70 20,00	0 0,00 0,00	156 85,25 80,00	195
	74	2	183	259

3.2.4. Visus und OCT (Untersuchung bei 0-18-54-96 Wochen)

Die 96-Wochen-Ergebnisse (2 Jahre) ergaben für die Sehschärfe (n= 187) eine geringe Verschlechterung von initial 0,6 LogMar auf 0,6 LogMar nach 54 Wochen ($p=0,7884$) und auf 0,7 LogMar nach 96 Wochen. Zwischen 54 und 96 Wochen zeigte sich eine statistische signifikante Verschlechterung ($p=0,0001$) ebenso zwischen 0 und 96 Wochen ($p=0,013$) (Abb. 15). Während dieses Zeitraums wurden im Median 5 intravitreale Bevacizumab-Injektionen appliziert.

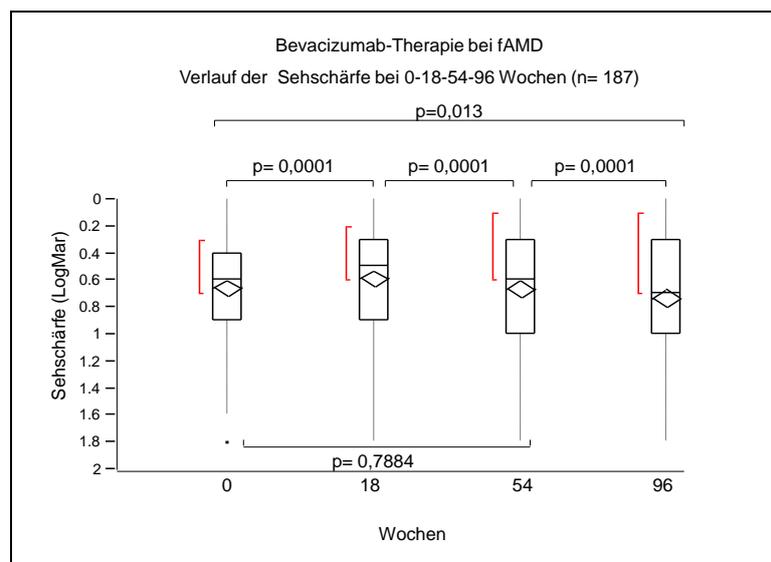


Abbildung 15: Verlauf der Sehschärfe bei fAMD und Bevacizumab-Therapie (0-18-54-96 Wochen)

Für 99 Augen lagen Werte der CRT für die Wochen 0, 18, 54 und 96 vor. Hier zeigte sich eine signifikante Rückbildung im Median von 280 μm auf 193 μm nach 54 Wochen ($p < 0,0001$) und auf 195 μm nach 96 Wochen ($p < 0,0001$, Abb.16). Der Median der gesamten Abnahme der CRT lag nach 96 Wochen bei 85 μm .

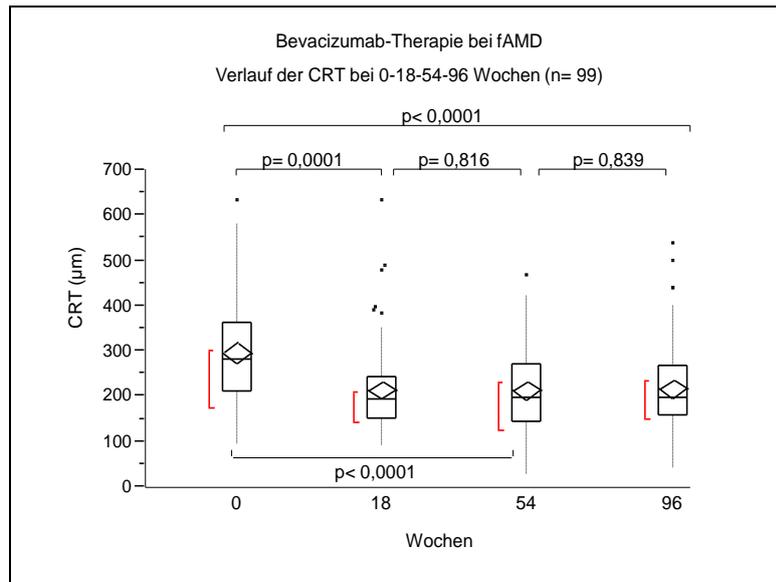


Abbildung 16: Verlauf der CRT bei fAMD und Bevacizumab-Therapie (0-18-54-96 Wochen)

3.3 CNV bei Myopie – Bevacizumab-Therapie

Bei unserem Patientenkollektiv wurde die Sehschärfe bei 26 Augen mit einer CNV sekundär zu einer pathologischen Myopie in den Wochen 0, 18 und 54 überprüft. Abbildung 17 zeigt den Verlauf der Sehschärfe innerhalb der ersten 54 Wochen unter Bevacizumab-Therapie. Der Median der Sehschärfe betrug initial 0,5 LogMar, nach 18 Wochen war er auf 0,4 LogMar angestiegen und stabilisierte sich nach 54 Wochen bei 0,4 LogMar. Der Visusanstieg nach 54 Wochen war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,762$). Bei dieser Gruppe wurden im Median 3 Bevacizumab-Injektionen durchgeführt.

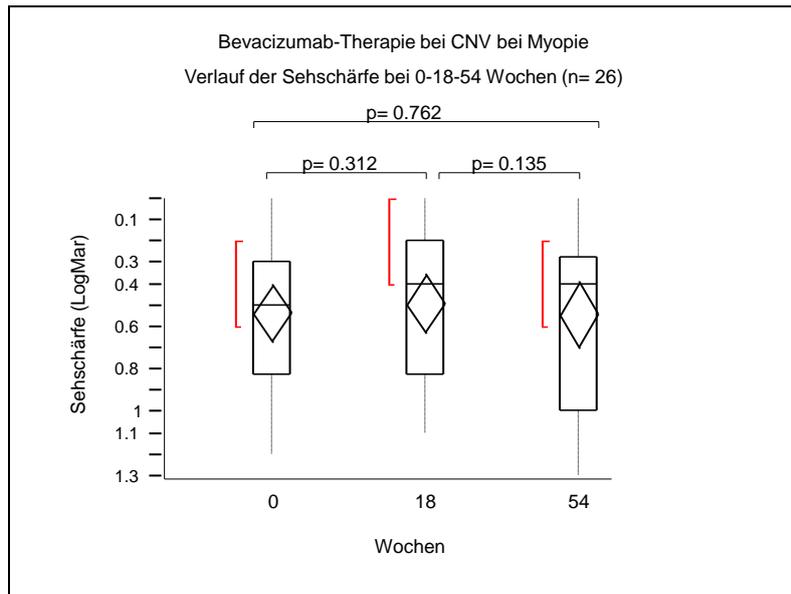


Abbildung 17: Verlauf der Sehschärfe bei CNV bei Myopie und Bevacizumab-Therapie (0-18-54 Wochen)

Aufgrund der kleinen Zahl eingeschlossener Augen in dieser Gruppe war es nicht möglich prognostische Faktoren zu identifizieren.

Die 96-Wochen-Ergebnisse (2 Jahre) ergab für die Sehschärfe (16 Augen) eine Stabilisierung des Visus von initial 0,4 LogMar auf 0,4 LogMar nach 54 Wochen ($p=0,9237$). Bis zur Woche 96 war der Visus auf 0,5 LogMar abgefallen, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,4492$, Abb.18).

Während dieses Zeitraums wurden im Median 3 intravitreale Bevacizumab-Injektionen appliziert.

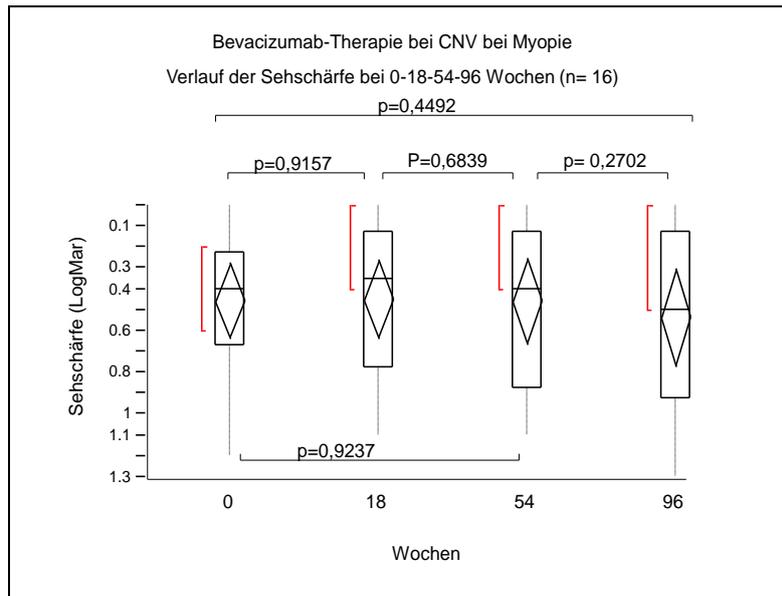


Abbildung 18: Verlauf der Sehschärfe bei CNV bei Myopie und Bevacizumab-Therapie (0-18-54-96 Wochen)

3.4 Idiopathische CNV – Bevacizumab-Therapie

Bei insgesamt 12 Augen mit idiopathischer CNV und Bevacizumab-Therapie fand eine Prüfung der Sehschärfe in den Wochen 0, 18 und 54 statt. Der Median der Sehschärfe betrug initial 0,45 LogMar, nach 18 Wochen war er nicht signifikant auf 0,4 LogMar angestiegen ($p= 0,2191$) und stabilisierte sich nach 54 Wochen bei 0,5 LogMar ($p= 0,9185$, Abb. 19). Bei dieser Gruppe wurden im Median 3,5 Bevacizumab-Injektionen durchgeführt.

Auch bei dieser Subgruppe konnten aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Augen keine prognostischen Faktoren identifiziert werden.

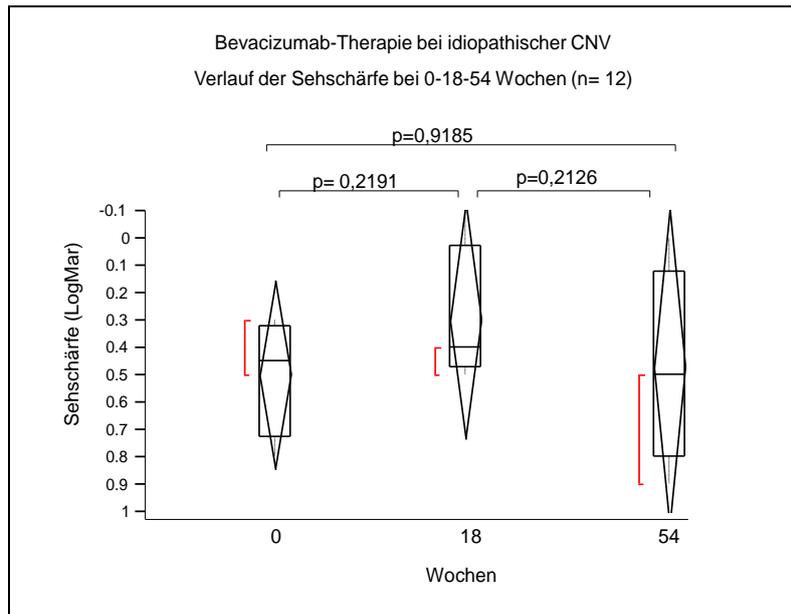


Abbildung 19: Verlauf der Sehschärfe bei idiopathischer CNV und Bevacizumab-Therapie (0-18-54 Wochen)

3.5 CNV bei Angioid Streaks – Bevacizumab-Therapie

Bei insgesamt 9 Augen mit CNV sekundär zu Angioid Streaks und Bevacizumab-Therapie fand eine Prüfung der Sehschärfe in den Wochen 0, 18 und 54 statt.

Der Median der Ausgangssehschärfe betrug 0,45 LogMar. In Woche 18 zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg auf 0,4 LogMar ($p=0,0559$) und bis Woche 54 ein nicht signifikanter Abfall auf 0,5 LogMar ($p=0,3016$, Abb.20). Bei dieser Gruppe wurden im Median 4 Bevacizumab-Injektionen durchgeführt.

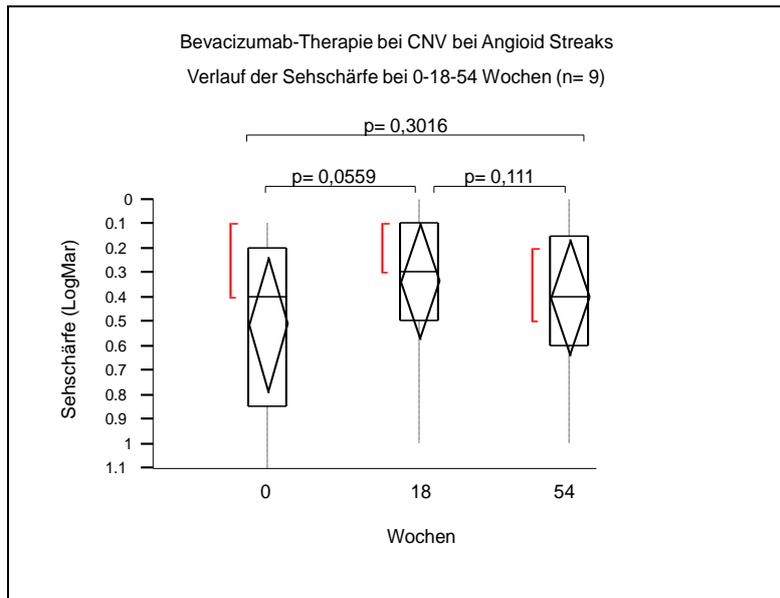


Abbildung 20: Verlauf der Sehschärfe bei CNV bei Angioid Streaks und Bevacizumab-Therapie (0-18-54 Wochen)

4. Diskussion

Die intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren hat zu fundamentalen Veränderungen der Behandlungsstrategien der fAMD und anderen Gefäßerkrankungen des Auges geführt. Im Vergleich zu den bisherigen Therapieverfahren hat die Applikation dieser hocheffektiven Wirkstoffe insbesondere bei neovaskulären Erkrankungen zu einer wesentlichen Verbesserung der Visusprognose geführt.

Zahlreiche prospektive und retrospektive, multizentrische und monozentrische Studien haben bereits die hohe Effektivität der VEGF-Inhibitoren nachgewiesen. Das erste Anti-VEGF-Medikament, das am 20.12.2004 für die intravitreale Anwendung der subfovealen CNV bei AMD zugelassen wurde, war Pegaptanib. Die VISION Studie hatte im April 2004 erstmals die Wirksamkeit des Medikaments in der Therapie der neovaskulären AMD demonstriert: Im Einjahresverlauf zeigte sich nur eine geringe, wenn auch signifikante, Verschlechterung der Sehschärfe [43]. In einer randomisierten, prospektiven Studie konnten dagegen Gelissen und Kollegen einen signifikanten Vorteil des chirurgischen Verfahrens durch eine Makulatranslokation feststellen [89].

Es war Phil Rosenfeld, der unter den Eindrücken des noch nicht verfügbaren Ranibizumab im Jahr 2005 das für andere Indikationen zugelassene Bevacizumab, systemisch und intravitreal für die fAMD erprobte [90]. Er konnte damit eine deutliche Wirksamkeit dieses Medikamentes für die exsudative AMD nachweisen.

Erst im Jahr 2006 wurde Ranibizumab für die Anwendung der fAMD zugelassen. Zwischen Bevacizumab und Ranibizumab bestand jedoch ein großer Preisunterschied, daher wurde Bevacizumab das am häufigsten angewendete Medikament für die intravitreale Behandlung, obwohl es sich um eine off-label Behandlung handelte.

Ziel unserer Arbeit war es daher, die Ein und Zweijahresergebnisse der intravitrealen Bevacizumab- und Ranibizumab-Therapie an einem großen Patientenkollektiv zu untersuchen. Dies ermöglichte einen direkten Vergleich der Wirkung der beiden Medikamente auf die Sehschärfe und die CRT. Zudem

wurde analysiert, ob prognostische Faktoren für einen Sehschärfegewinn bestehen.

4.1 fAMD

4.1.1 Ranibizumab

In unserer retrospektiven Studie wurde als erstes die anatomische und funktionelle Veränderung nach einer intravitrealen Ranibizumab-Therapie bei einer fAMD untersucht. Die großen bisherigen randomisierten, doppelblinden, kontrollierten und multizentrischen Phase-III-Studien MARINA und ANCHOR [47,48] mit einem Kollektiv von 716 bzw. 423 Patienten haben eine signifikante Visusverbesserung von 1,5 Zeilen bzw. 2 Zeilen nach einem Jahr und von 1 Zeile bzw. 2 Zeilen nach 2 Jahren gezeigt. Das Schema, nach dem die Augen behandelt wurden, war eine monatliche Injektion mit ausführlicher monatlicher Augenuntersuchung. Unsere Studie zeigte dagegen eine Stabilisierung des Visus nach 1 Jahr Follow-up (0,5 LogMar) und eine signifikante Visusverschlechterung von 1 Zeile vom ersten bis zum zweiten Jahr.

Der Unterschied zwischen unseren Ergebnissen und denen der MARINA und ANCHOR Studie kann an der Anzahl der intravitrealen Injektionen liegen. Bei unserer Studie sind durchschnittlich 4(3-10) Injektionen im ersten Jahr und 6 (3-13) Injektionen im zweiten Jahr durchgeführt worden. Dagegen wurden 13 Injektionen im ersten Jahr und 24 Injektionen im zweiten Jahr in den MARINA und ANCHOR-Studien appliziert. Natürlich besteht nach so einem intensivierten Therapieschema wie bei den oben genannten prospektiven Studien mit monatlichem Intervall eine große Belastung mit Minimierung der Lebensqualität für die Patienten [91]. Zusätzlich steigt das Risiko für Nebenwirkungen und Komplikationen wie z.B Endophthalmitis, sekundär Glaukom oder traumatische Katarakt bei monatlicher Injektion deutlich an.

Daher versuchten mehrere retrospektive und größere prospektive Studien ein neues Therapieprotokoll mit gleich gutem Effekt, aber weniger Injektionen zu identifizieren. Dabei ergaben sich eher enttäuschende Ergebnisse wie z.B bei der PIER [84] und EXCITE [111] Studie, bei denen ein weniger intensives Therapieprotokoll mit fester Injektion lediglich alle drei Monate verfolgt wurde.

Die PRONTO [85] war die erste Studie, die ähnliche Ergebnisse wie die größeren Studien MARINA und ANCHOR zeigte, aber mit viel weniger Injektionen auskam. Bei der Studie spielte die OCT-Befundung die wesentliche Rolle für eine Re-Injektion nach einer Upload Phase (3 Injektion im monatlichen Intervall). Die PRONTO Studie zeigte eine signifikante Visusverbesserung von 9,3 Buchstaben (entspricht 2 Zeilen) nach 1 Jahr und von 11,1 Buchstaben (entspricht 2 Zeilen) nach 2 Jahren in Kombination mit einer signifikanten Abnahme der CRT von 178µm im ersten Jahr und von 212µm im zweiten Jahr. Die durchschnittliche Anzahl von Injektionen betrug 5,6 für das erste und 9,9 für das zweite Jahr. Selbstverständlich kann eine kleine nichtrandomisierte Studie wie die PRONTO-Studie nicht direkt mit den großen multizentrischen, doppelblinden und placebokontrollierten Studien wie ANCHOR und MARINA verglichen werden.

Trotzdem wurde im klinischen Alltag die Behandlung der exsudativen AMD meistens mehr oder weniger nach einem modifizierten PRONTO-Therapieprotokoll durchgeführt. Unsere Studie hat im Vergleich zu PRONTO etwas schlechtere Ergebnisse in dem ersten und zweiten Jahr gezeigt. Allerdings betrug unser Injektions-Anzahl im Median 4 bzw 6 während des ersten bzw zweiten Jahr, während die Injektions-Anzahl der Pronto Studie 5,6 bzw 9,9 im ersten bzw zweiten Jahr betrug. Zusätzlich wurde bei PRONTO Studie trotz der geringeren Injektionsanzahl ein Protokoll mit festen monatlichen ophthalmologischen Untersuchungen eingehalten, was bei unserer Auswertung nicht erfolgte. Bei unserer Studie haben die Patienten im ersten Jahr durchschnittlich 7 Nachkontrollen bekommen (alle 6-8 Wochen).

Anhand dieser Ergebnisse ist unsere Hypothese, dass sowohl die geringere Anzahl der Injektionen als auch der Untersuchungen zum schlechteren anatomischen und funktionellen Effekt führen kann. Dies könnte sich durch die nicht rechtzeitig entdeckten Rezidive erklären. Und zwar führen langfristig bestehende Makulaveränderungen wie ein persistierendes Makulaödem oder subfoveale Blutungen zu einem irreversiblen Schaden der Strukturen der Makula und dadurch zur permanenten Visusreduktion.

Unsere Hypothese bestätigt indirekt auch die Studie von Querques und Kollegen [92], die ebenfalls in ihrer retrospektiven Auswertung von 96 Augen eine signifikante Visusverbesserung von initial 0,78LogMar auf 0,61LogMar (entspricht 1 Zeile) nach einem Jahr mit ähnlichen Untersuchungs- sowie Injektions-Intervallen wie die PRONTO Studie zeigten.

Auf der anderen Seite sind monatliche Untersuchungen einer großen Anzahl von Patienten sowohl für die Augenärzte als auch für die Patienten eine gewisse Belastung. Leider zeigt uns jedoch unsere Studie und diese von Cohen und Kollegen [93], dass das Einsparen von Untersuchungen zu schlechteren Ergebnissen führt. Bei der letzten Studie von 124 Augen konnte wie bei unserer nur eine Stabilisierung der Sehschärfe nach 1 Jahr Follow up erreicht werden (gesamter Sehschärfegewinn +0,7 Buchstaben). Durchschnittlich wurden 3,79 Injektionen und 8,07 Follow Up Untersuchungen durchgeführt.

4.1.2 Bevacizumab

Bevacizumab wird bis heute in zahlreichen Kliniken und Augenzentren weltweit verwendet. Was Bevacizumab betrifft sind bis heute 13 Studien mit einem prospektiven Charakter publiziert, vier davon haben eine randomisierte Kontroll-Gruppe. Erst vor kurzem wurde die CATT Studie [86], eine randomisierte kontrollierte multizentrische Studie veröffentlicht, welche die Wirksamkeit der Bevacizumab nach einem Jahr Verlauf untersucht hat. Weiterhin wurde bei dieser Studie die Wirksamkeit von Ranibizumab und Bevacizumab nach dem gleichen Therapieprotokoll direkt verglichen. Die vier randomisierten, kontrollierten Studien sind die von Lazic [78], Fankelstein [79], Bashur [94,80,81], und von Weigert [82], und Kollegen. Lazic und Kollegen zeigen bei ihrer 3 Monats-Verlaufsstudie mit 165 Augen einen signifikanten Sehschärfegewinn von 0,079 LogMar kombiniert mit einer Abnahme der CRT von 34µm nach einer einmaligen intravitrealen Bevacizumab Injektion. Bei unserer Auswertung ergibt sich im vergleichbaren Intervall von 18 Wochen nach dem Therapiebeginn (Upload von 3 Injektionen) ebenfalls ein signifikanter Sehschärfegewinn von 0,1 LogMar (entspricht 1 Zeile) kombiniert mit einer Abnahme der CRT von 85µm.

Unsere Ergebnisse stimmen auch mit denen von Falkenstein und Kollegen überein, die nach 3 Monaten einen Visusanstieg von 1,5 Zeilen sowie eine Abnahme der CRT von 90,9µm nach einer Upload-Phase (3 Injektionen im 6 Wochen Intervall) nachwiesen.

Ähnliche 3 Monate Ergebnisse zeigte die CATT Studie, die nach 3 Injektionen in 4 Wochen Intervall einen Visusanstieg von 6,1 Buchstaben (1,5 Zeilen) ergab.

Bei der Studie von Bashut und Kollegen wurde die Therapie mit Bevacizumab versus PDT bei vorwiegend klassischer CNV Membran verglichen. Die Bevacizumab Gruppe zeigte nach 3 Monaten einen Visusanstieg von circa 1 Zeile (von 20/119 auf 20/89) und eine Reduktion der CRT von 90µm. Nach 6 Monaten konnte die Sehverbesserung erhalten werden und zwar von einer initialen Sehschärfe von 20/119 auf 20/68, die CRT reduzierte sich weiter bis auf 111µm.

Auch bei der CATT Studie konnte der ursprüngliche Visusgewinn auch nach 6 Monaten erhalten werden (7,3 Buchstaben; 1,5 Zeilen) Ebenfalls zeigte sich eine Abnahme der CRT von 151µm nach 3 Monaten bzw 153µm nach 6 Monaten.

Weiterhin zeigte die CATT Studie nach einem Jahr Verlauf ein weiterer signifikanter Visusanstieg von 8,0 Buchstaben (2 Zeilen) in Vergleich zum Ausgangsvisus. Die CRT nahm in diesem Zeitraum auf 164µm ab. Die Patienten wurden nach einem monatlichen Injektionsschema behandelt.

Bashshur und Kollegen demonstrieren im Jahr 2008 und 2009 die Langzeitergebnisse [80,81] nach einer Bevacizumab Therapie bezüglich der Sehschärfe und der CRT. In der Studie zeigte sich nach einem Jahr ähnliche Ergebnisse wie bei der CATT Studie mit einem Visusanstieg von 45,7 Buchstaben auf 53,1 (entspricht circa 1,5 Zeilen) und eine Reduktion der Foveahöhe von 327,4µm auf 227µm (100µm). Durchschnittlich wurden in den ersten 12 Monaten 3,4 Injektionen durchgeführt. Nach 2 Jahren waren sowohl der Sehschärfegewinn (von 45,7 auf 54,3 Buchstaben) als auch die Abnahme der CRT (327,4 auf 246,6µm) weiterhin statistisch signifikant. Es erfolgten

zusätzlich 1,5 intravitreale Injektionen durchschnittlich von dem 1 bis zum 2 Jahr.

Im Vergleich zur den oben genannten Studien ergeben sich bei unserer Auswertung unterschiedliche Ergebnisse, was den Sehschärfeverlauf betrifft. Wir können zwar eine Stabilisierung der Sehschärfe nach 1 Jahr feststellen, nach 2 Jahren entwickelt sich jedoch eine minimale Verschlechterung. Die Befunde der CRT zeigen dagegen ähnliche Resultate.

Der unterschiedliche Visusverlauf zwischen unserer und der CATT Studie erklärt sich durch die Zahl der Injektionen (4 vs 13) sowie die Untersuchungsanzahl.

Auf der anderen Seite, obwohl die Studie von Bashshur einen prospektiven Charakter hat, hat Sie aufgrund der kleinen Fallzahl eine reduzierte Aussagekraft (51 Augen) was den Unterschied zu unserer Arbeit erklären könnte.

Außerdem wurden von Bashshur et al nur Augen mit einer subfovealen okkulten oder minimal klassischen CNV-Membran mitbeteiligt im Gegensatz zu unserer Studie, welche zusätzlich viele rein klassische Membranen betrifft.

Bei unserer Studie ist die Durchführung der Injektionen unterschiedlich verteilt, d.h es wird am Anfang ein Upload erfolgen und je nach Befund (Sehschärfe und Makula Zustand) wird eine Re-Injektion durchgeführt. Dazu werden wie schon beschrieben keine festen monatlichen Untersuchungen durchgeführt. Dagegen wird bei der Studie von Bashshut eine einmalige initiale Injektion und je nach Kriterien eine Nachinjektion durchgeführt. Dies lässt eventuell eine bessere Verteilung des Medikaments während des Verlaufs zu. Außerdem erlaubt der prospektive Charakter dieser Studie mehrere Kontroll-Untersuchungen während der gesamt Verlaufs.

Zusammenfassend gilt wieder die Hypothese wie bei der Ranibizumab behandelte Gruppe, dass ein sparsames Untersuchungs- sowie Injektions-Protokoll zu weniger Sehschärfegewinn führen kann.

4.2 Vergleich Bevacizumab versus Ranibizumab

In der klinischen Praxis wird Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab öfters bevorzugt, da es trotz seiner ähnlichen Wirkung preiswerter ist. Bis heute wurden zahlreiche Studien mit verschiedener Patienten-Anzahl und Beobachtungszeit publiziert, die den Effekt der beiden Medikamente miteinander vergleichen.

Neuerdings wurde die CATT Studie, eine randomisierte, kontrollierte multizentrische Studie veröffentlicht [86]. Diese Studie hat die Wirksamkeit der beiden Medikamente Bevacizumab und Ranibizumab bei Patienten mit okkulter, minimal-klassischer und überwiegend klassischer CNV direkt mit einander verglichen.

Bei unserer Studie zeigen beide Gruppen einen signifikanten Sehschärfegewinn von 1 Zeile nach 12 bzw 18 Wochen. Die CRT zeigt ebenfalls eine ähnliche Abnahme von $87\mu\text{m}$ (von $245,5$ auf $158,5\mu\text{m}$) bzw von $90\mu\text{m}$ (von 280 auf $195\mu\text{m}$) in der Ranibizumab bzw Bevacizumab Gruppe. Im weiteren Verlauf verlieren beide Gruppen den initialen Visusanstieg bis zum Ende des ersten Jahres, so dass die Sehschärfe nach einem Jahr im Vergleich zum Ausgangsvisus bei beiden Gruppen gleich bleibt. Bezüglich des Verlaufs der CRT kann die o.g Abnahme (12 bzw 18 Wochen) bis zum Ende des ersten Jahres bei beiden Gruppen erhalten werden.

Der Verlauf der Sehschärfe vom ersten zum zweiten Jahr zeigt bei beiden Gruppen eine ähnliche signifikante Verschlechterung. Bei der Bevacizumab-Gruppe wurden im Durchschnitt 4 Injektionen in ersten Jahr und 5 im zweiten Jahr durchgeführt, während in der Ranibizumab-Gruppe 4 Injektionen im ersten Jahr und 6 im zweiten Jahr erfolgten. Der kleine Unterschied der Anzahl der Injektionen erklärt sich durch die Theorie, dass Bevacizumab ein größeres Molekul ist und eine längere Halbwertszeit hat, und daher wird es im Verlauf weniger gebraucht [24,20].

Unsere Ergebnisse stimmen mit den von der CATT Studie überein, die bei der Untersuchung von 1208 Patienten für beide Medikamente einen vergleichbaren Effekt in Bezug auf die Sehschärfe nachweisen konnte. Beide Gruppen zeigten einen signifikanten Visusanstieg von circa 1 Zeile nach einem Jahr.

Ebenfalls ergab eine prospektive Auswertung von Subramanian und Kollegen [95] von 22 Augen bei denen beide Medikamente injiziert wurden, einen vergleichbaren Sehschärfverlauf. Beide Gruppen zeigen einen signifikanten Visusanstieg von circa 1 Zeile nach einem Jahr.

Donald und Kollegen [96] stellten in einer retrospektiven Auswertung von 452 Patienten keinen Unterschied bezüglich des Sehschärfegewinns zwischen den Augen fest, die mit Ranibizumab und mit Bevacizumab behandelt wurden. Nach einem Jahr zeigten 20,2% bzw 27,3% der Augen der Ranibizumab bzw Bevacizumab-Gruppe eine Sehverbesserung von mehr als 3 Zeilen mit einem Durchschnitt von 4,4 bzw 6,2 Injektionen.

In Bezug auf die CRT berichten Shah und Kollegen [97] eine für beide Medikamente vergleichbare Abnahme der CRT. Die CRT lag initial bei 278 μ m und wurde auf 227 μ m bei der Ranibizumab-Gruppe reduziert (51 μ m), bei der Bevacizumab-Gruppe lag die CRT initial bei 288 μ m und wurde nach circa 3 Monaten auf 220 μ m reduziert (68 μ m).

Bis jetzt sieht man bei Studien wie bei unserer, die die zwei Medikamente direkt vergleichen, dass kein wesentlicher Unterschied bezüglich des Effekts zwischen den beiden besteht. Ein direkter Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien kann selbstverständlich nicht erfolgen. Nichtsdestotrotz erkennt man bei näherer Betrachtung, dass einige Bevacizumab Studien nahezu gleiche Ergebnisse wie die der Ranibizumab Studien z.B der PRONTO Studie und der großen prospektiven MARINA Studie zeigen:

Bashshur und Kollegen zeigen bei einer kleineren nicht randomisierten prospektiven Studie mit 51 Augen nach einer Behandlung mit Bevacizumab einen signifikanten Visusanstieg von 1,5 Zeilen (Visusanstieg von 45,7 Buchstaben auf 53,1 Buchstaben) nach 12 Monaten. Ähnlich zeigt sich bei der MARINA Studie ein Visusanstieg von 1,5 Zeilen nach 12 Monaten. Bei der Pronto Studie zeigt sich ebenso ein Visusanstieg von 9,3 Buchstaben (entspricht 2 Zeilen).

Betrachtet man den Verlauf der CRT, ergibt sich bei der Bevacizumab-Studie von Finkelstein [79] und Kollegen eine Abnahme der CRT von 90,94 μ m (von 322 auf 231 μ m) nach 3 Monaten und von 73,73 μ m (von 322 μ m auf 248,6 μ m)

nach 6 Monaten. Die Reduktion der CRT bei der PRONTO Studie, was Ranibizumab betrifft, beträgt 189,6µm.

Zusammenfassend erkennt man sowohl bei unserer Studie als auch bei der großen multizentrischen CATT Studie sowie bei den kleineren retrospektiven Studien, die die zwei Medikamente direkt vergleichen, keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Wirksamkeit der Medikamente. Auch die bisherigen Vergleichstudien in der Literatur zeigen zwischen Bevacizumab und Ranibizumab keinen relevanten Unterschied bezüglich der anatomischen und funktionellen Veränderungen.

4.3 Therapieversager – prognostische Faktoren

Sowohl für Bevacizumab als auch für Ranibizumab gilt die Erkenntnis, dass verschiedene Patienten sehr verschieden reagieren. Während einige Patienten bereits initial eine Stabilisierung auf hohem Niveau zeigen, gelten andere als primäre Therapieversager. Deshalb wurde die für den klinischen Alltag wichtige Frage untersucht, welche der behandelten Patienten von der Therapie profitieren und welche weniger.

Wegen der großen Augenanzahl bei unserer Studie konnten prognostische Faktoren für einen Sehschärfegewinn sowie für eine Abnahme der CRT identifiziert werden.

Bei der Bevacizumab Gruppe konnte der Sehschärfegewinn nach 18 Wochen als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden. Ebenso konnte bei der Ranibizumab Gruppe der Sehschärfegewinn 12 Wochen nach Beginn der Therapie als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden. Bei beiden Gruppen profitieren am meisten die Augen, die an o.g Zeitpunkten an Sehschärfe gewonnen haben. Bis heute gibt es keine prospektiven Studien, die mögliche prognostischen Faktoren bezüglich des Sehschärfegewinns untersucht haben. Vergleichbar zu unseren Ergebnissen zeigte Heimes und Kollegen [98] in einer retrospektiven Studie mit Ranibizumab, dass die Visusänderung zwischen dem initialen und dem Dreimonatsvisus mit der Visusänderung nach einem Jahr korreliert. Zusätzlich zeigte sich bei o.g Studie, dass Augen, die eine schlechte initiale Sehschärfe haben, mehr von der

Therapie profitieren. Bei unserer Studie zeigt sich ebenso eine negative Korrelation zwischen Ausgangssehschärfe und Sehschärfegewinn, allerdings können wir die Ausgangssehschärfe nicht als einen unabhängigen prognostischen Faktor identifizieren. Die o.g Studie konnte als den wichtigsten prognostischen Faktor für einen Sehschärfegewinn die foveale Autofluoreszenz finden. Es können laut Autoren initiale Schäden im Bereich des retinalen Pigmentepithels und der Netzhaut für einen ausbleibenden Visusgewinn ursächlich sein.

Bei unserer Studie wurden auch prognostische Faktoren für eine Abnahme der CRT gesucht. Hier zeigt sich bei der Bevacizumab Gruppe, dass die initiale CRT sowie die Abnahme der CRT innerhalb der ersten 18 Wochen einen prognostischen Faktor für die gesamte Abnahme der CRT bilden. Bei der Ranibizumab Gruppe konnte ebenfalls die Abnahme der CRT innerhalb der ersten 12 Wochen als prognostischer Faktor identifiziert werden. Bis heute gibt's keine Studie, die prognostische Faktoren für die Abnahme der CRT untersucht haben.

Unsere Studie führt zu einer klaren Aussage für die Patienten und für die behandelnden Augenärzte: Bei Augen, die innerhalb der ersten drei Monaten nach Therapiebeginn mit Bevacizumab oder Ranibizumab keine Sehschärfeverbesserung gezeigt werden kann, ist mit 70 bis 80% Wahrscheinlichkeit keine weitere Verbesserung der Sehschärfe im Langzeit-Verlauf zu erwarten. Eine weitere anti-VEGF Therapie ist bei diesen Augen wenig aussichtsreich. Für diese Patienten, die viele Studien als „non-responders“ bezeichnen, sollte weiter nach der optimalen Therapie gesucht werden. Leider kann bis jetzt keine große Studie die bestimmten Charakteristiken dieser Patienten identifizieren, was ggf die Ursache für die schlechte Therapieantwort zeigen würde.

4.4 CNV bei Myopie

Die zweithäufigste Ursache einer CNV und weiterhin die häufigste Ursache bei Patienten unter dem 50. Lebensjahr ist die pathologische Myopie [102,116]. Hier handelt es sich meistens um jüngeren Patienten, die im Alltag stark

beeinträchtigt sind. Bei diesen ist eine optimale Therapie mit langfristigem Effekt von großer Bedeutung. Bis heute wurden viele Studien publiziert, die den Effekt von Bevacizumab auch bei sekundärer CNV im Rahmen einer Myopie gezeigt haben. Trotzdem existiert bis jetzt keine große multizentrische doppelblinde prospektive Studie mit Langzeit-Effekt.

Ruiz-Moreno und Kollegen [99], zeigen in einer prospektiven Studie mit 29 Augen einen Visusanstieg von initial 0,55 LogMar (0,32) auf 0,38 LogMar (0,5) in Einjahres Follow-up (entspricht 1,7 Zeilen). Einen noch größeren Sehschärfegewinn von 2,4 Zeilen unter Bevacizumab-Therapie zeigen Chan und Kollegen [100] bei ihrer 12-Monats Follow-up prospektiven Studie mit 29 Augen. Auch unsere Studie kann einen Sehschärfegewinn von 1 Zeile zeigen, der allerdings nicht signifikant ist, und zwar von 0,5 LogMar (0,32) auf 0,4 (0,4) LogMar nach 1 Jahr Follow-up.

Das noch bessere Ergebnis bei den Studien von Moreno sowie von Chan und Kollegen im Vergleich zu unserem lässt sich eventuell durch das unterschiedliche Therapieprotokoll erklären. Insbesondere bei der Studie von Chan erfolgte initial eine dreimalige intravitreale Injektion und eine erneute dreimalige Injektion bei Rezidiven im Gegensatz zu unserer einmaligen Injektion sowohl beim Beginn der Therapie als auch bei den Rezidiven. Dies entspricht einer größeren gesamten Injektionsanzahl im Vergleich zu unserer Studie.

Die Zweijahres-Ergebnisse von Moreno und Kollegen [101] zeigen vom ersten bis zum zweiten Jahr eine minimale Sehverschlechterung, jedoch bleibt die Sehschärfe nach 2 Jahren (0,54 LogMar=0,32) im Vergleich zur Baseline (0,47 LogMar) weiterhin signifikant besser. Bei unserer Studie zeigt sich ebenso eine minimale Sehverschlechterung vom ersten bis zum zweiten Jahr, allerdings bleibt die Sehschärfe nach 2 Jahren im Vergleich zur Baseline stabil.

Zusammenfassend ist eine Bevacizumab-Therapie bis jetzt mit einer Stabilisierung oder sogar mit einer Sehschärfeverbesserung assoziiert. Insbesondere weil die Erkrankung Patienten im jungen Alter betrifft, sind größere multizentrische Studien, die den Langzeit-Effekt beweisen, notwendig.

4.5 Idiopathische CNV

Bei Patienten unter den 50 Lj. kann eine CNV im Rahmen von unterschiedlichen Erkrankungen z.B Myopie, Angioid Streaks und andere traumatischen oder entzündlichen Erkrankungen entstehen[102]. Allerdings kann bei manchen Patienten die Ursache der CNV nicht festgestellt werden. Bei diesen Patienten wird die CNV als idiopathisch bezeichnet [62]. Die Prognose der idiopathischen CNV ist im Vergleich zu der bei fAMD besser [103]. Nichtsdestotrotz beweist eine Zusammenfassung von Langzeit-Ergebnissen bei unbehandelten Augen mit einer idiopathischen CNV, dass 21% der Patienten eine Sehverschlechterung von 2 Zeilen zeigen [104]. Bei unserer Studie kann ein positiver Effekt nach einer Bevacizumab-Therapie bei 12 Augen mit einer idiopathischen CNV festgestellt werden. Es zeigt sich eine Stabilisierung der Sehschärfe nach 18 Wochen sowie nach 1 Jahr. Auch Inoue und Kollegen [105] konnten diese Langzeit-Stabilisierung ein Jahr nach Bevacizumab-Therapie bei 7 Patienten mit einer idiopathischen CNV nachweisen. Bei o.g. Studie verbesserte sich die Sehschärfe im Mittelwert von 0,31LogMar auf 0,15 LogMar nach 1 Jahr. Einschränkend muss man feststellen, dass beide Studien nur eine kleine Patientenzahl aufweisen, jedoch gibt es bis heute keine weiteren Studien mit großem Patientenkollektiv oder mit Langzeitverlauf, die den Effekt von Bevacizumab im Rahmen einer idiopathischen CNV untersuchen. Allerdings sind die bisherigen Ergebnisse, insbesondere im Vergleich zum Spontanverlauf viel versprechend. Weitere prospektive blinde Studien sind notwendig, um die anti-VEGF Therapie im Rahmen der idiopathischen CNV zu prüfen.

4.6 CNV bei Angioid Streaks

Angioid Streaks ist eine Krankheit, bei der es sich um Defekte oder Brüche der Bruch'schen Membran handelt, meistens sind diese mit systemischen Erkrankungen wie Paget Krankheit, Ehlers-Danlos Syndrom und Pseudoxanthoma Elastikum assoziiert [106]. Bei 72% bis 86% der Patienten mit Angioid Streaks tritt in mindestens ein Auge eine CNV auf [107]. Das bisherige Therapie-Verfahren wie z.B die TTT [108] (transpupilläre Thermotherapie), die

Laserkoagulation [109] und die operative Entfernung [110] haben zu enttäuschenden Ergebnissen geführt. Selbst die PDT-Therapie zeigte vor allem im Langzeitverlauf schlechte Ergebnisse mit Entwicklung einer Fibrose in den behandelten Augen [114,115].

Bei unserer Studie mit 11 Augen und einem Follow-up von 54 Wochen zeigte sich ein positiver Effekt bezüglich der Sehschärfe nach einer Bevacizumab-Therapie. Nach 18 Wochen konnte ein Sehschärfegewinn von 0,1 LogMar erreicht werden, der allerdings nicht signifikant war ($p=0,0559$), nach 54 Wochen war die Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangsbefund stabil. Unsere Ergebnisse sind ähnlich mit denen von Wiegand und Kollegen [107]. Bei dieser nicht randomisierten Studie mit 9 Augen und einem durchschnittlichen Follow-up von 19 Monaten wurde eine Verbesserung der Sehschärfe festgestellt. 4 Augen (44%) zeigten einen Gewinn von mehr als 3 Zeilen, 4 Augen blieben stabil (44%) und 1 Auge zeigte eine Verschlechterung von mehr als 3 Zeilen.

Ebenfalls konnten Bhatnagar und Kollegen [112] in einer randomisierten Studie mit 9 Augen und einem Follow up von 6 Monaten einen positiven Effekt der Bevacizumab-Therapie auf die Sehschärfe zeigen. Alle 9 Augen zeigten entweder eine Stabilisierung oder eine Verbesserung der Sehschärfe im 6-Monats-Verlauf. Durchschnittlich wurden 1,8 Injektionen appliziert. Bei den Langzeit-Ergebnissen der o.g Studie (28 Monats-Verlauf) konnte weiterhin eine Stabilisierung oder Verbesserung der Sehschärfe bei allen 9 Augen bestätigt werden. Die Anzahl der Injektionen betraf im Durchschnitt 8,4 Injektionen. Genauso konnten auch Neri und Kollegen [113] eine Stabilisierung oder Verbesserung der Sehschärfe nach Bevacizumab-Therapie in einer randomisierten Studie von 11 Patienten nach 20 Monaten bei allen beteiligten Augen feststellen.

Zusammenfassend stellt die Therapie mit anti-VEGF Inhibitoren auch für CNV-Membranen im Rahmen von Angioid streaks einen positiven Effekt dar. Die bisherigen Studien betreffen leider eine kleine Patientenzahl, allerdings sind die Ergebnisse viel versprechend. Weitere prospektive, große, verblindete Studien sind in die Zukunft notwendig.

5. Zusammenfassung

Die intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren hat zu fundamentalen Veränderungen der Behandlungsstrategien in der Augenheilkunde geführt. Es scheint, dass die VEGF-Inhibitoren langsam an die Stelle palliativer oder wirkungsärmerer Behandlungen der Vergangenheit treten. Ziel unserer Arbeit ist die Wirkung (Visusveränderung und Veränderung der zentralen Netzhauthöhe (CRT)) der beiden wichtigsten VEGF-Inhibitoren Bevacizumab und Ranibizumab bei choroidalen Neovaskularisationen (CNV) der Makula zu untersuchen sowie deren Wirkung miteinander zu vergleichen. Für die größte Gruppe der CNV bei der altersbedingten Makuladegeneration sollen außerdem prognostische Faktoren für einen Visusgewinn identifiziert werden. Zusätzlich wird die Wirkung von Bevacizumab bei choroidalen Neovaskularisationen (CNV) sekundär zu Angioid Streaks, Myopie oder idiopathischen Membranen untersucht.

Bei den AMD-Gruppen konnten beide VEGF-Inhibitoren eine Stabilisierung der Sehschärfe nach 1 Jahr erreichen. Nach 2 Jahren kam es jedoch zu einer signifikanten Sehschärfeverschlechterung. In Bezug auf die CRT zeigte sich eine signifikante Abnahme des Makulaödems nach einem sowie nach zwei Jahren. Der Vergleich der beiden Medikamente miteinander ergab keinen signifikanten Unterschied. Als unabhängiger prognostischer Faktor für den Visusgewinn konnte bei beiden Medikamenten der Sehschärfegewinn nach den ersten 3 Monaten identifiziert werden, und zwar profitieren von der Therapie diejenigen Augen, die zu diesem Zeitpunkt einen positiven Effekt nachweisen konnten. Anders ausgedrückt werden die Augen, die nach 3 Monaten keine Verbesserung gezeigt haben als „non responder“ bezeichnet. Bei diesen Augen ist auch langfristig mit einer Sehverschlechterung zu rechnen.

Bei allen weiteren Gruppen d.h CNV bei Angioid Streaks, Myopie und bei idiopathischen Membranen konnte durch die Behandlung mit Bevacizumab eine Stabilisierung nach 1 Jahr erreicht werden.

Zusammenfassend ist die Therapie mit beiden VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab und Ranibizumab) eine vergleichbare vielversprechende Therapieoption zur Behandlung der CNV bei o.g Erkrankungen. Weitere Studien sind notwendig,

um alternative Therapieverfahren für diejenigen Augen, die auf die anti-VEGF-Inhibitoren nicht ansprechen, zu finden.

6. Literatur

1. Wang J, Rochtchina E, Lee AJ, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114:92-98
2. Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002;109:1767-1779
3. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT,, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006; 124:529-535
4. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmolgy*. 2001;108:697-704
5. Duan Y, Mo J, Klein R, et al. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*. 2007;114:732-737
6. Luty G, Grunwald J, Majji AB et al. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:35
7. Riva CE, Cranstoun SD, Grunwald JE et al. Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:4273-81
8. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93
9. Mousa SA, Lorelli W, Campochiaro PA. Role of hypoxia and extracellular matrix-integrin binding in the modulation of angiogenic growth factors secretion by retinal pigmented epithelial cells. *J Cell Biochem* 1999;74:135-43
10. Schwesinger C, Yee C, Rohan RM et al. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol* 2001;158:1161-72
11. Oh H, Takagi H, Takagi C et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1891-8

12. Otani A, Takagi H, Oh H et al. Expressions of angiopoietins and Tie2 in human choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1912-20
13. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2006;82:99-110
14. Bhutto IA, Kim SY, McLeod DS et al. Localization of collagen XVIII and the endostatin portion of collagen XVIII in aged human control eyes and eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1544-52
15. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2001;21:416-434
16. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1503-1510
17. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol*. 2004;49:25-37
18. Achen MG, Jeltsch M, Kukk E et al: Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 95:548-553, 1998
19. Eriksson U, Alitalo K: Structure, expression and receptor-binding properties of novel vascular endothelial growth factors. *Curr.Top.Microbiol.Immunol*. 237:41-57, 1999
20. Ferrara N: Vascular endothelial growth factor. molecular and biological aspects. *Curr.Top.Microbiol.Immunol*. 237:1-30, 1999
21. Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A et al. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J*. 15:1751, 1996
22. Houck KA, Ferrara N, Winer J et al. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol.Endocrinol*. 5:1806-1814, 1991

23. Tischer E, Mitchell R, Hartman T et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J.Biol.Chem.* 266:11947-11954, 1991
24. Karl Ulrich Bartz-Schmidt, Focke Ziemssen. *Intravitreale Pharmakotherapie. Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge.* Stuttgart, New York, Schattauer, 2008
25. Lee YC. The involvement of VEGF in endothelial permeability: a target for anti-inflammatory therapy. *Curr.Opin.Investig.Drugs* 6:1124-1130, 2005
26. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat.Med.* 9:669-676, 2003
27. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin.Sci.(Lond)* 109:227-241, 2005
28. Gilbert RE, Vranes D, Berka JL et al. Vascular endothelial growth factor and its receptors in control and diabetic rat eyes. *Lab Invest* 78:1017-1027, 1998
29. Kim I, Ryan AM, Rohan R et al. Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 40:2115-2121, 1999
30. Stitt AW, Simpson DA, Boockock C et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors is regulated in eyes with intra-ocular tumours. *J.Pathol.* 186:306-312, 1998
31. Witmer AN, Blaauwgeers HG, Weich HA et al. Altered expression patterns of VEGF receptors in human diabetic retina and in experimental VEGF-induced retinopathy in monkey. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 43:849-857, 2002
32. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 25:111-118, 2005
33. Alon T, Hemo I, Itin A et al. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat.Med.* 1:1024-1028, 1995
34. Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A et al. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes.Metab* 10:53-63,2008

35. Yang X, Cepko CL. Flk-1, a receptor for vascular endothelial growth factor (VEGF), is expressed by retinal progenitor cells. *J.Neurosci.* 16:6089-6099, 1996
36. Nishijima K, Ng YS, Zhong L et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am.J.Pathol.* 171:53-67, 2007
37. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 92:10457-10461, 1995
38. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 380:435-439, 1996
39. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 380:439-442, 1996
40. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a non-human primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71
41. Amano S, Rohan R, Kuroki M et al. Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:18-22
42. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:232-7
43. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J.Med.* 351:2805-2816, 2004
44. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 48:2814-2823, 2007

45. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 57:4593-4599, 1997
46. Shahar J, Avery RL, Heilweil G et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 26:262-269, 2006
47. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J.Med.* 355:1419-1431, 2006
48. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44
49. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 333:328-335, 2005
50. <http://www.gene.com/gene/products/Information/oncology/avastin>. available from: <http://www.gene.com/gene/products/Information/oncology/avastin> . 2010
51. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 112:1035-1047, 2005
52. Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S et al. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br.J.Ophthalmol.* 89:1368-1370, 2005
53. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J.Ophthalmol.* 55:417-420, 2007
54. Jumper JM, Scribbick FW, Ho J et al. Pathologic evaluation of radial optic neurotomy in an animal model. *Retina* 26:362-364, 2006
55. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 48:2814-2823, 2007

56. Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU et al. Off-label use of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration: what is the evidence? *Drugs Aging*. 2009;26(4):295-320
57. Jonas JB, Libondi T, Ihloff AK et al. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. *Acta Ophthalmol Scand* 2007
58. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):496-503
59. Tokoro T. On the definition of pathologic myopia in group studies. *Acta Ophthalmol*. 1988, 185:107-108
60. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to development of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2003, 87:570-573
61. Heimann H, Gelissen F, Wachtlin J et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization associated with angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1115-1238
62. Cleasby GW. Idiopathic focal subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1976;81-590-599
63. Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006;223:271-8
64. Pauleikhoff D, Bornfeld N, Gabel VP et al. Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte – Stellungnahme zur aktuellen Therapie der neovaskulären AMD. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:381-8
65. P.K. Kaiser and VIO Study Group. Verteporfin In Occult (VIO): The Design of a Phase III Controlled Clinical Trial of Verteporfin Therapy for Occult with No Classic Subfoveal CNV Secondary to AMD. <http://www.novartisophthalmics.visudyne.de>
66. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100:912-8

67. Gillies MC, Simpson JM, Luo W et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-73
68. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA et al. Follow-up after intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Eye* 2007;21:387-94
69. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with exudative age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:194-9
70. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA et al. Repeated intravitreal injection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2006;38:324-8
71. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-25
72. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for nonsubfoveal choroidal neovascularization. *Retina* 2005;25:685-90
73. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:14-22
74. Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:149-56
75. Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH et al. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006;141:579-80
76. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141:638-45
77. Chan WM, Lai TY, Wong AL et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal

- neovascularization in age related macular degeneration: a comparative study. Br J Ophthalmol 2006;90:337-41
78. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007; 114 (6): 1179-85
79. Falkenstein IA, Cheng L, Morrison VL, et al. Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary bevacizumab (Avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Retina 2007; 27 (6): 701-6
80. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. Am J Ophthalmol 2008; 145 (2): 249-56
81. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. Am J Ophthalmol 2009; 148 (1): 59-65
82. Weigert G, Michels S, Sacu S, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. Br J Ophthalmol 2008; 92 (3): 356-60
83. www.bayer.com/en/bayer-healthcare.aspx
84. PIER: Year 1 FA/OCT Results in a Study of Ranibizumab (Lucentis) for Choroidal Neovascularisation (CNV) due to Age related Macular Degeneration (AMD). Program and abstract of the 24th Annual American Society of Retina Specialists and 6th Annual European Vitreoretinal Society Meeting; September 9-13, 2006; Cannes, France. Abstract 507. 2006
85. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007;143:566-83

86. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS et al. Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl Med* 2011 May 19;364 (20) 1897-908. Epub 2011 Apr 28
87. Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography. *Science* 254:1178-1181, 1991
88. Heinrich Heimann, Ulrich Kellner, Michael H.Foerster. In *Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes*. Stuttgart, Thieme, 2004, p. 3-5
89. Gelisken F, Voelker M, Schwabe R et al. Full macular translocation versus photodynamic therapy with verteporfin in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: 1-year results of a prospective, controlled, randomised pilot trial (FMT-PDT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; E-Pub.
90. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5
91. Brown MM, Brown GC, Brown HC et al. A value-based medicine analysis of ranibizumab for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1039-1045
92. Querques G, Azrya S, Martinelli D et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol*. 2010 Mar;94(3):292-6
93. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):409-13
94. Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, et al. Intravitreal bevacizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 (10): 1357-61
95. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010 Nov;24(11):1708-15

96. Fong DS, Custis P, Howes J, et al. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab for age-related macular degeneration a multicenter, retrospective study. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):298-302
97. Shah AR, DePriore LV. Duration of action of intravitreal ranibizumab and bevacizumab in exudative AMD eyes based on macular volume measurements. *Br J Ophthalmol* 2009 Aug;93(8):1027-32
98. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, et al. Anti-VEGF therapy of exudative AMD: Prognostic factors for therapy success. *Ophthalmologe* 2010 Jun 11. [Epub ahead of print] German
99. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Gomez-Ulla F, et al. Intravitreal bevacizumab to treat subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes: 1-year outcome. *Br J Ophthalmol* 2009 Apr;93(4):448-51
100. Chan WM, Lai TY, Liu DT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularisation: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol* 2009 Feb;93(2):150-4
101. Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Intravitreal bevacizumab to treat myopic choroidal neovascularization: 2-year outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Jul;248(7):937-41
102. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996;103:1241-1244
103. Campochiaro PA, Morgan KM, Conway BP, et al. Spontaneous involution of subfoveal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1990;109:668-675
104. Lindblom B, Andersson T. The prognosis of idiopathic choroidal neovascularization in persons younger than 50 years of age. *Ophthalmology* 1998;105:1816-1820
105. Inoue M, Kadonosono K, Watanabe Y, et al. Results of 1-year follow-up examinations after intravitreal bevacizumab administration for idiopathic choroidal neovascularization. *Retina* 2010 May;30(5):733-8
106. Mansour AM. Systemic associations of angioid streaks. *Int Ophthalmol Clin* 1991;31:61-8

107. Wiegand TW, Rogers AH, McCabe F, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jan;93(1):47-51
108. Aras C, Baserer T, Yolar M, et al. Two cases of choroidal neovascularization treated with transpupillary thermotherapy in angioid streaks. *Retina* 2004;24:801-3
109. Lim JI, Bressler NM, Marsh MJ, et al. Laser treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1993;116:414-23
110. Adelberg DA, Del Priore LV, Kaplan HJ. Surgery for subfoveal membranes in myopia, angioid streaks and other disorders. *Retina* 1995;15:198-205
111. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2010 Jan;94(1):2-13
112. Bhatnagar P, Freund KB, Spaide RF, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina.* 2007 Sep;27(7):897-902
113. Neri P, Salvolini S, Mariotti C, et al. Long-term control of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks treated with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol.* 2009Feb;93(2):155-8
114. Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2003;135:1-6
115. Menchini U, Virgili G, Varano M, et al. Outcome of choroidal neovascularization in angioid streaks after photodynamic therapy. *Retina.* 2004;24(5):763-771
116. Moussa S, Ansari-Shahrezaei S, Smretschnig E, et al. Contrast sensitivity after intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Aug;248(8):1087-90

7. Abkürzungen

Abb:	Abbildung
AIS:	Arzt-Information-Systems
AMD:	Altersabhängige Makulopathie
ARM:	Altersabhängige Makulopathie
BCVA:	Best Corrected Visual Acuity
CNV:	choroidale Neovaskularisation
CRT:	Central retinal thickness
EMA:	European Medicines Agency
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
F:	Weiblich
fAMD:	feuchte=exsudative altersabhängige Makulopathie
FDA:	Food and Drug Administration
FLA:	Fluoreszenzangiographie
FZ:	Fingerzählen
HBW:	Handbewegungen
ICG:	Indocyaningrün-Angiographie
L:	linkes Auge
LK:	Laserkoagulation
LogMar:	Logarithm of minimum angle of resolution
LP:	Light Perception
M:	Männlich
Max:	Maximum
MCP:	Monocyte Chemotactic Protein
MCP:	Multifokale Chorioiditis mit Panuveitis
Min:	Minimum
mm:	Millimeter
MMP:	Matrix-Metalloproteinasen
MÖ:	Makulaödem
Mo:	Monate
µm:	Micrometer
NaCL:	Natriumchlorid
NL:	Nula Lux
OCT:	optische Kohärenz Tomografie
OHS:	Ocular Histoplasmosis Syndrome
pAVK:	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCV:	Polypoidale chorioidale Vaskulopathie
PDGF:	Platelet-Derived-Growth-Factor
PDT:	Photodynamische Therapie
PEDF:	Pigment Epithelial Derived Factor
PIC:	Punctate Inner Chorioidopathy
PIGF:	Placental-Growth-Factor
POHS:	Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome
PXE:	Pseudoxanthoma Elasticum
R:	rechtes Auge
RAP:	Retinale angiomatöse Proliferation
RIP:	Retinale Pigmentepithelruptur

RKT:	Tyrosinkinase-Rezeptoren
RPE:	retinales Pigmentepithel
Tab:	Tabelle
TNF-alpha:	Tumor Necrosis Factor Alpha
TTT:	transpupilläre Thermotherapie
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
Visus:	Sehschärfe

8. Danksagung

Herrn Professor P. Szurman und Frau Dr. G. Jaissle danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung während der gesamten Arbeit.

Herrn Professor K.-U. Bartz-Schmidt danke ich ganz besonders, für die Möglichkeit in seiner Abteilung diese Dissertation anzufertigen.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med G. Blumenstock vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen für die statistische Betreuung.

Vielmals danke ich meine Frau Elena, für ihre wertvolle Hilfe und ihre Unterstützung.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich jederzeit unterstützten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.