

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar

Klinische Erfahrungen in der Anwendung von Pegaptanib bei der Behandlung der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration

Matthias Jens Hübner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. Chr.-P. Lohmann

2. Priv.-Doz. Dr. M. M. Maier

Die Dissertation wurde am 14.06.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.12.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. GRUNDLAGEN	3
1.1. ANATOMIE DES AUGES, DER NETZHAUT UND DER MAKULA LUTEA	3
1.2. DIE ALTERSABHÄNGIGE MAKULADEGENERATION (AMD)	9
1.2.1. <i>Epidemiologie</i>	10
1.2.2. <i>Formen der AMD</i>	11
1.2.3. <i>Symptome</i>	11
1.2.4. <i>Trockene (nichtneovaskuläre) AMD</i>	13
1.2.5. <i>Feuchte (neovaskuläre) AMD</i>	15
1.2.6. <i>Pathogenese</i>	24
1.2.7. <i>Risikofaktoren und Prophylaxe</i>	25
1.2.8. <i>Therapie</i>	26
2. ZIELSETZUNG UND STUDIENAUFBAU	36
2.1. ZIELSETZUNG	36
2.2. EINSCHLUSSKRITERIEN	37
2.3. PATIENTEN	37
3. MATERIAL UND METHODEN	38
3.1. INTRAVITREALE PEGAPTANIBINJEKTION	38
3.2. VISUSBESTIMMUNG	40
3.3. AUGENINNENDRUCKMESSUNG	41
3.4. DURCHFÜHRUNG DER OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE	41
3.5. DURCHFÜHRUNG DER FLUORESZENZANGIOGRAPHIE	41
3.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN DER THERAPIE	42
3.7. STATISTISCHE AUSWERTUNG	42
4. ERGEBNISSE	43
4.1. GESAMTE MACUGENGRUPPE (N=50)	43
4.1.1. <i>Visus</i>	43
4.1.2. <i>Optische Kohärenztomographie (OCT)</i>	46
4.1.3. <i>Veränderungen des Augeninnendrucks</i>	49
4.1.4. <i>Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie (FLA)</i>	50
4.2. SUBGRUPPENANALYSE	53
4.2.1. <i>Subgruppe nach Alter älter oder jünger 75 Jahre</i>	53
4.2.2. <i>Subgruppe nach Ausgangsvisus größer oder kleiner 0,4</i>	59
4.2.3. <i>Subgruppe nach Läsionsgröße zu Beginn der Studie</i>	64
5. DISKUSSION	72
5.1. KOMMENTIERUNG UNSERER ERGEBNISSE	72
5.2. KRITIK UNSERER ERGEBNISSE	74
5.3. VERGLEICH MIT DER VISION STUDIE	74
5.4. VERGLEICH MIT RANIBIZUMAB UND BEVACIZUMAB	76
5.5. SICHERHEITSPROFILE	77
5.6. SCHLUSSFOLGERUNG	78
ZUSAMMENFASSUNG	80
LITERATURVERZEICHNIS	82
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	95
ERKLÄRUNG	98

1. Grundlagen

1.1. Anatomie des Auges, der Netzhaut und der Makula lutea

Mit den Augen nehmen die meisten Menschen zu anderen Kontakt auf und schaffen sich ein Bild ihrer Umwelt. Sehen ist für viele der wichtigste Sinn, um sich in der heutigen Welt, sei es im Beruf oder im täglichen Miteinander zurechtzufinden. Rund 80 Prozent aller Sinneseindrücke nehmen wir über die Augen wahr.

Das Auge ist somit das bedeutendste Sinnesorgan des Menschen. Dabei liegt die besondere Leistungsfähigkeit des Sehorgans in seinem Aufbau begründet (Abb. 1).

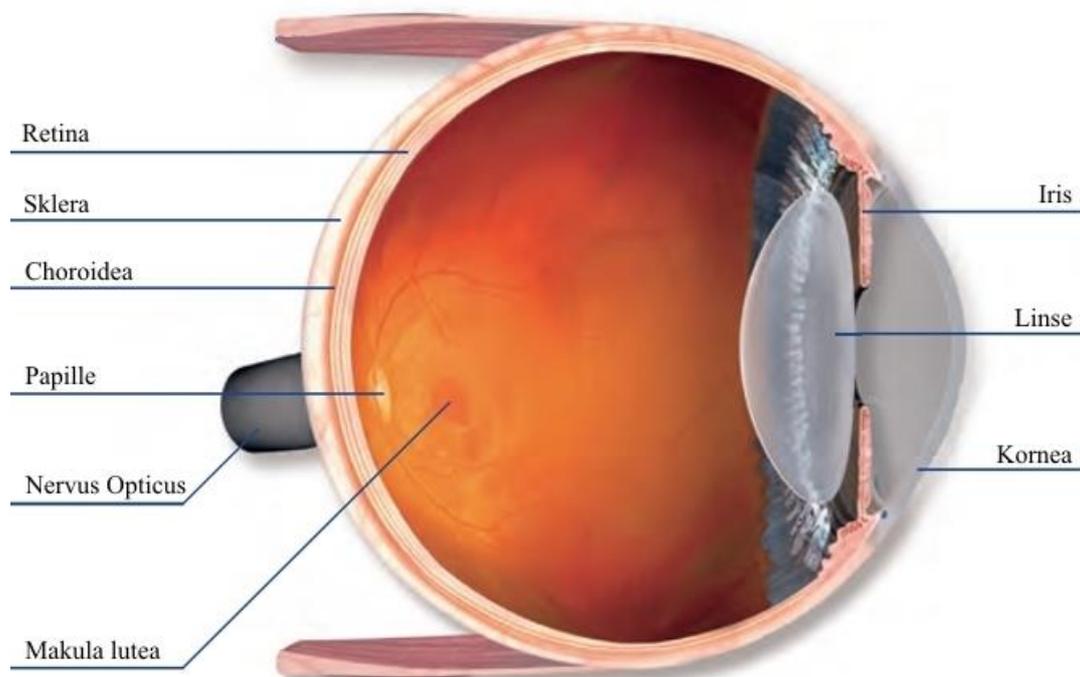


Abbildung 1: Aufbau des menschlichen Auges

Der Augapfel wird von einem festen Bindegewebe, der Lederhaut (Sklera) umgeben. Darunter liegt die Aderhaut (Choroidea), welche von großen und kleinen Blutgefäßen (Choriokapillaris) durchzogen wird.

Die wichtigsten Bestandteile des optischen Apparates umfassen neben der Hornhaut (Kornea), durch die das Licht in das Auge eintritt, die ringförmige Regenbogenhaut (Iris) und die Linse. Die Iris dient als Blende zur Regulierung der einfallenden Lichtmenge, die Linse zur Fokussierung des Lichtes (Abb. 1). Sie ist durch Akkomodation in der Lage, ihre Brechkraft zu

verändern und somit die Bilder unterschiedlich weit entfernter Gegenstände scharf auf die Netzhaut (Retina) zu projizieren. e, [1: 271-278, 95: 10-13]

Die Netzhaut ist eine 0,1–0,5 mm dicke, durchsichtige Struktur. Sie [94] ist ein hochspezialisiertes Gewebe, das Lichtenergie absorbiert, in elektrische Signale umwandelt (Phototransduktion) und zum Gehirn weiterleitet.

Die Netzhaut lässt sich im lichtmikroskopischen Präparat von außen nach innen in verschiedene Schichten unterscheiden (Abb. 2) [18]:

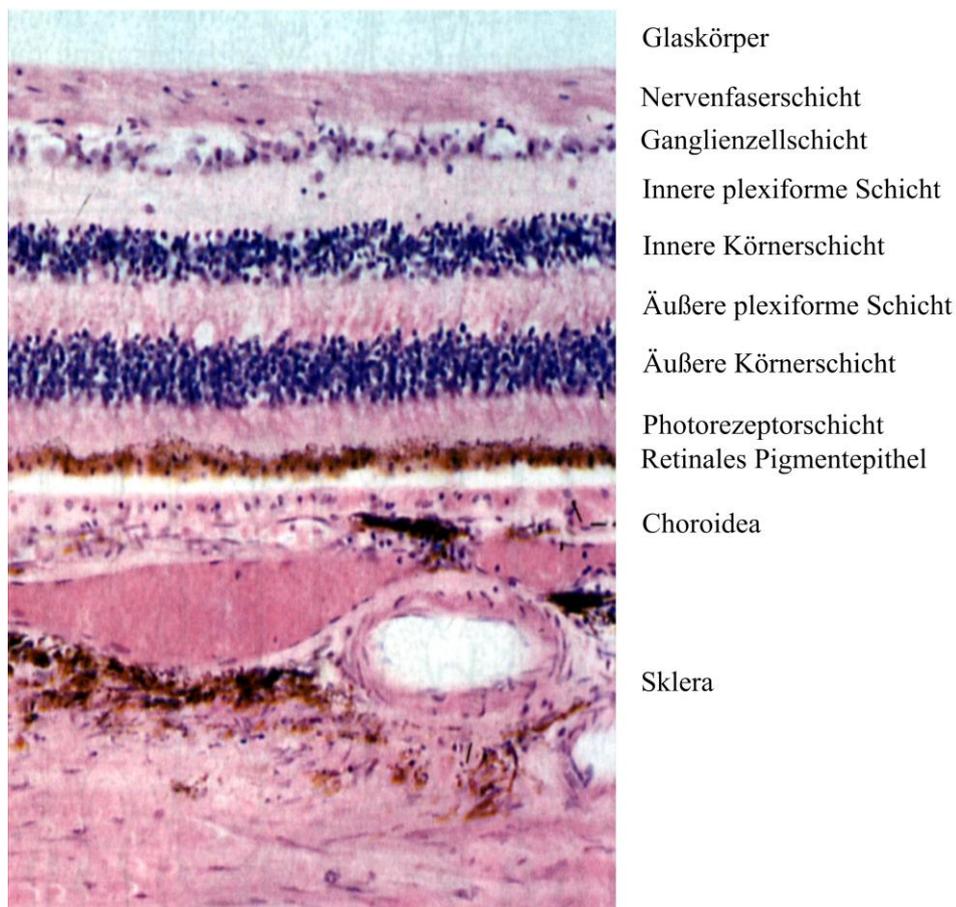


Abbildung 2: Histologischer Aufbau der Netzhaut

Interessant ist, dass das Licht erst dann auf die Photorezeptoren trifft, wenn es die einzelnen Schichten der Netzhaut durchdrungen hat. [20]

Zuerst muss das Licht nach dem Glaskörper die Nervenfaserschicht durchdringen. Die in ihr liegenden Axone der Ganglienzellen bilden den Sehnerv (Nervus opticus). Dieser bildet die

Papille und ist die einzige Stelle der Netzhaut, die keine Photorezeptoren enthält, sie erzeugt deshalb den blinden Fleck im Gesichtsfeld. [50]

Die Zellkörper der Ganglienzellen (Abb. 3 (1)) befinden sich in der darunter liegenden Ganglienzellschicht, sie bilden das dritte Neuron der Sehbahn.

Die Ganglienzellen erhalten ihre Informationen durch die Weiterleitung der elektrischen Signale über Synapsen in der inneren plexiformen Schicht,

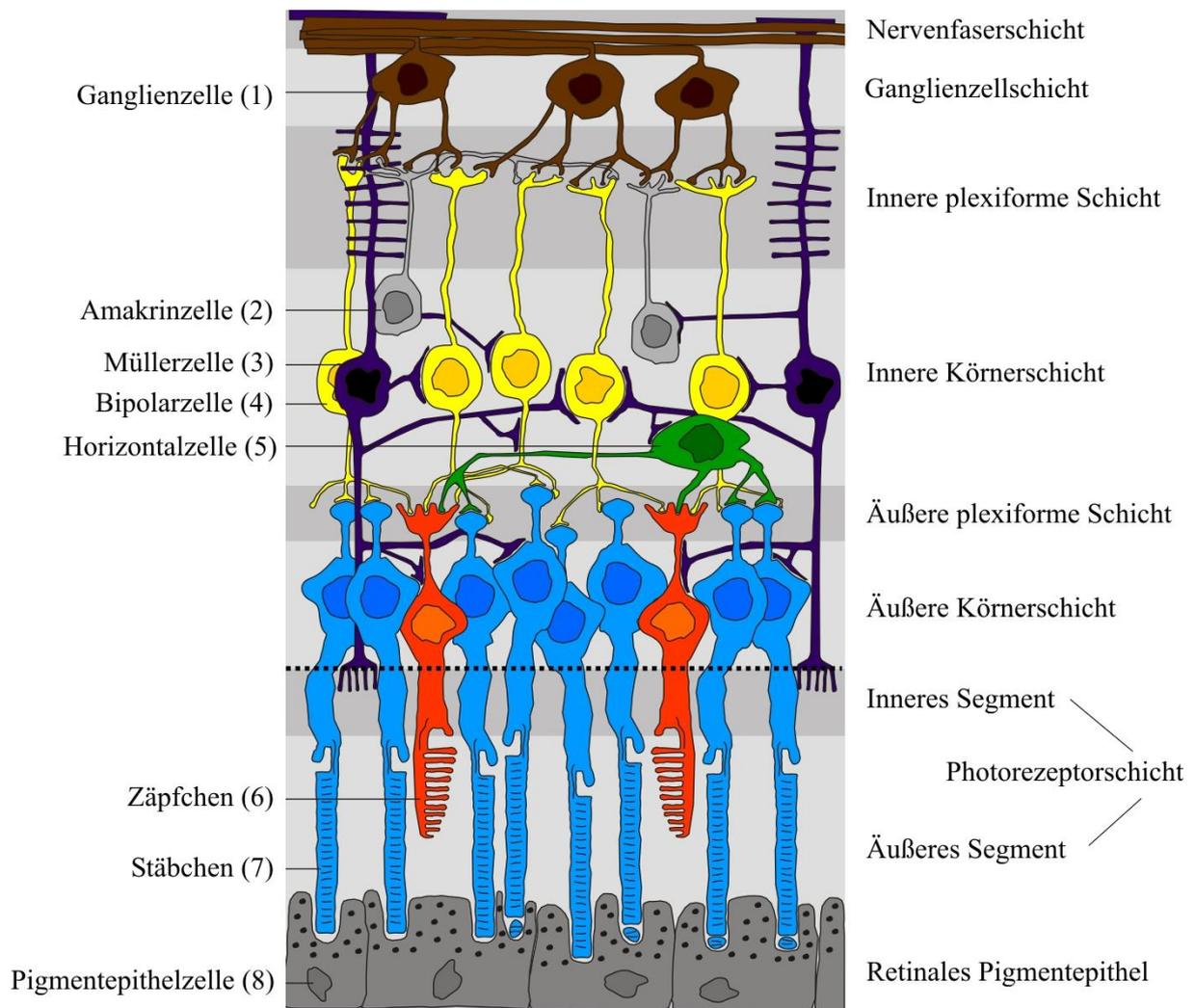


Abbildung 3: schematischer Aufbau der Netzhaut

Im, als innere Körnerschicht bezeichneten, neuronalen Netzwerk finden sich vier verschiedene Zelltypen.

Während die Bipolarzellen (Abb. 3 (4)) als zweites Neuron die Informationen nach Zentral weiterleiten, sorgen die Horizontal- (Abb. 3 (5)) und Amakrinzellen (Abb. 3 (2)) für die Querverbindungen zwischen den Neuronen. [18]

Eine Art Grundgerüst der neuronalen Retina bilden die sogenannten Müller-Zellen (Abb. 3 (3)). Diese Gliazellen durchziehen den gesamten neuronalen Bereich, deren Ausläufer die gesamte Netzhaut „stützen“ [94]. Sie versorgen außerdem die inneren Segmente der Photorezeptoren und spielen eine Rolle bei der Ausbildung synaptischer Verbindungen. [88: 395-415]

Die Zellen der inneren Körnerschicht erhalten ihre Informationen aus den Synapsen in der äußeren plexiformen Schicht.

Die äußere Körnerschicht enthält die Zellkörper der Photorezeptoren.

Die vorwiegend in der Peripherie liegenden etwa 125 Millionen Stäbchen vermitteln das Dämmerungs- und Bewegungssehen, die etwa 6 Millionen Zapfen die vorwiegend in der zentralen Netzhaut vorliegen, sind auf das Hell- und Farbsehen spezialisiert [50].

Die Photorezeptorschicht selbst lässt sich in ein Innen- und ein Außensegment aufteilen.

Das Innensegment, ist das stoffwechselreiche Kompartiment der Photorezeptoren. Es enthält Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum. Hier erfolgt unter anderem die Proteinbiosynthese und andere Stoffwechselaktivität.

Getrennt werden die inneren von den äußeren Segmenten durch ein schmales Verbindungscilium, durch welches alle Stoffe für das Außensegment aktiv transportiert werden müssen. [18]

Die äußeren Segmente der Photorezeptoren bilden das erste Neuron der Sehbahn. Sie sind aus gestapelten Membranscheibchen aufgebaut. In diesen Membranstrukturen sind die Photopigmente eingebettet, welche aus dem lichtabsorbierenden Pigmentmolekül Retinal und dem assoziierten Membranprotein Opsin bestehen.

Das auf die Netzhaut fallende Licht löst in den Photorezeptoren chemische Reaktionen aus, wobei die Umwandlung des 11-cis-Isomers des Retinals (Vitamin-A-Aldehyd) in die All-trans-Form zu einem elektrischen Impuls führt, der vom Axon der Photorezeptorzelle weitergeleitet wird. Bereits in der Netzhaut beginnt eine Vorverarbeitung der Impulse durch Amakrine, Bipolar- und Horizontalzellen, bevor die Ganglienzellen die Impulse an das Gehirn weitergeben. Die hierbei anfallenden Membranscheibchen besitzen nur eine begrenzte Lebensdauer, werden kontinuierlich erneuert und vom Pigmentepithel phagozytiert. So wird das äußere Segment eines Stäbchens innerhalb von etwa 8-14 Tagen, das eines Zapfens innerhalb eines Jahres vollständig ersetzt. [94]

Deswegen stehen die äußeren Segmente der Photorezeptoren in engem physiologischem Kontakt mit dem einschichtigen retinalen Pigmentepithel (RPE) (Abb. 4). [111: 845-881]

Das retinale Pigmentepithel erfüllt neben der Phagozytose der sich erneuernden Photorezeptor-Außensegmente eine Reihe von Funktionen, von denen die wichtigsten das Recycling von Vitamin A, die Aufrechterhaltung der äußeren Blut-Retina-Schranke zwecks Nährstofftransports in die äußeren Retinaschichten, die Absorption von Streulicht und der Wärmeaustausch mit der Aderhaut sind. [94]

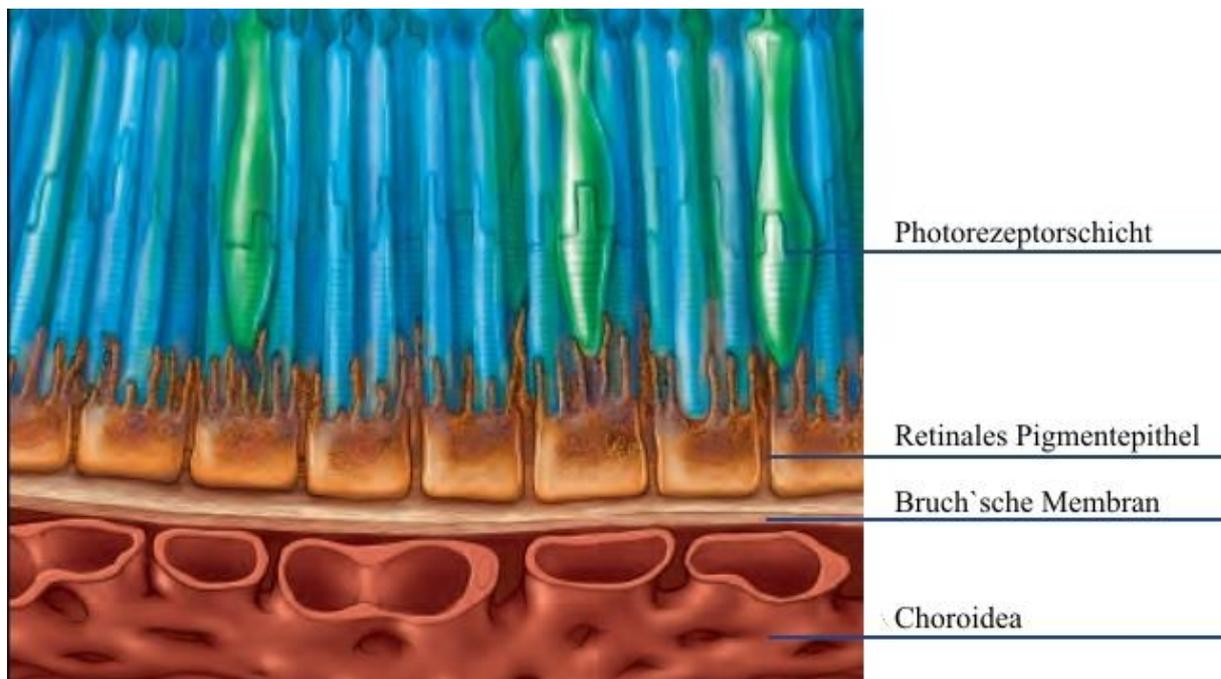


Abbildung 4: Retinales Pigmentepithel

Die apikale Zellmembran der Pigmentepithelzellen besitzt zahlreiche Einfaltungen, in die die Außensegmente der Photorezeptoren eingebettet sind (Abb. 4). Hierdurch wird sowohl die oben beschriebene funktionelle Koppelung zwischen Pigmentepithelzellen und Photorezeptoren erreicht, als auch eine mechanische Verbindung dieser nicht miteinander verwachsenen Schichten.

Benachbarte Pigmentepithelzellen sind durch Zonulae occludentes miteinander verbunden. Diese sind das morphologische Korrelat der äußeren Blut-Retina-Schranke, die nur niedermolekulare Substanzen – Nährstoffe – von der Aderhaut in die Netzhaut passieren lässt.

Die Sauerstoffversorgung des Pigmentepithels und der Photorezeptoren erfolgt per diffusionem aus der Choriokapillaris welche durch eine Basallamina, der sog. Bruchschen Membran, vom RPE abgegrenzt wird. Die inneren zwei Drittel der Netzhaut werden durch die Äste der A. centralis retinae versorgt. [94]

Den optischen Mittelpunkt der Netzhaut bildet die flachovale, etwa 2,5 mm breite Makula lutea („gelber Fleck“). Im Zentrum dieses, durch das Karotinoid Xanthophyll gelb gefärbten, retinalen Bezirks liegt die 1,5 mm große, stäbchenfreie Sehgrube, die Fovea zentralis. Das Auge leistet sich hier neben einer sehr hohen Zapfendichte von 150.000 pro mm² eine Eins-zu-Eins-Verschaltung zwischen den Zapfen und den nachfolgenden Neuronen. [20]

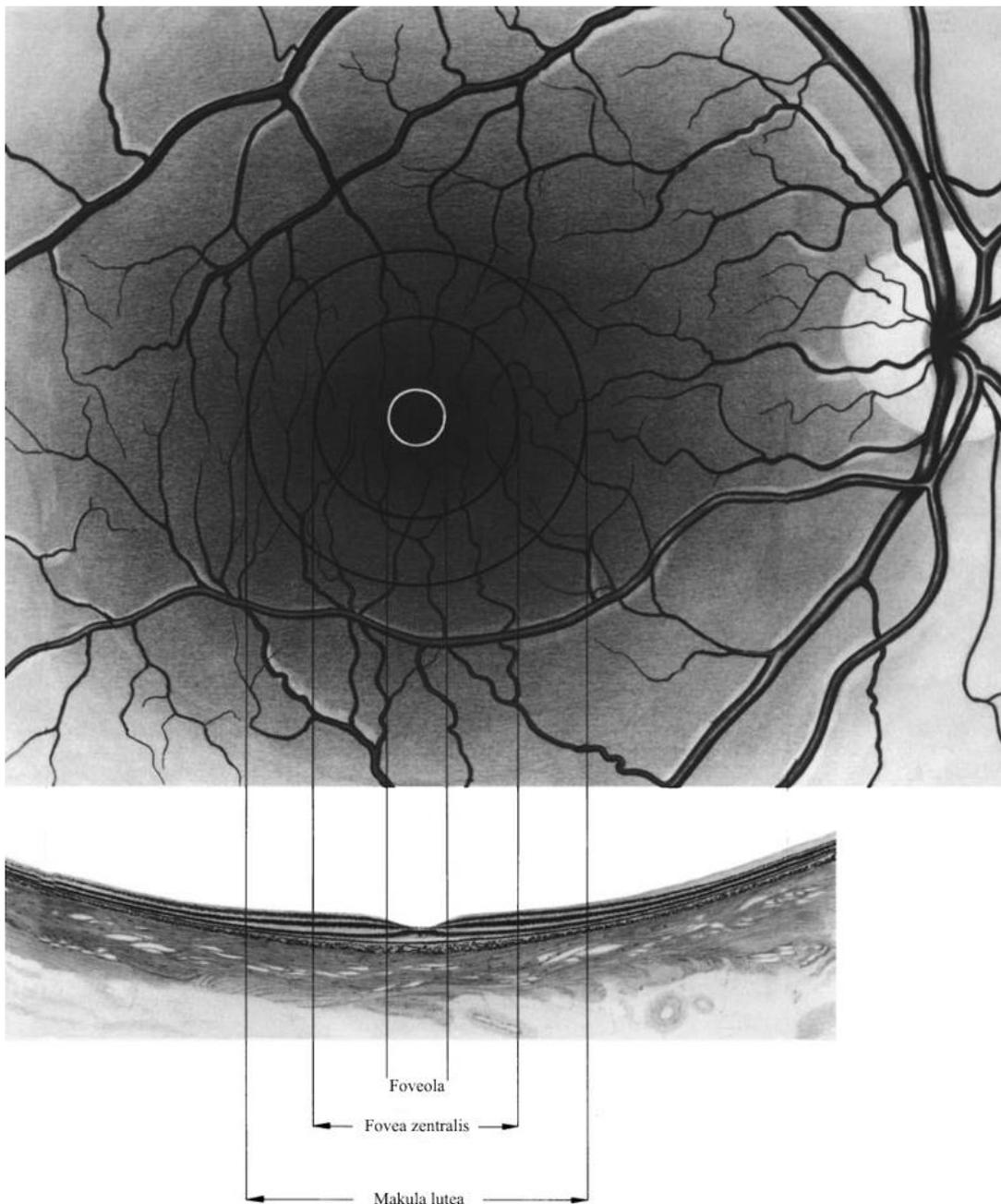


Abbildung 5: Aufbau der Makula lutea

Die Foveola ist eine zentrale Einsenkung der Fovea zentralis von etwa 0,35 mm Durchmesser. Sie hat im Vergleich zur übrigen Netzhaut besondere Eigenschaften. Die inneren

Netzhautschichten sind hier so stark ausgedünnt, dass die Zapfen fast unter der Netzhautoberfläche liegen [94] und deshalb das Licht direkt ohne dazwischen liegende Schichten empfangen können. [18] Darüber hinaus finden sich hier fast nur Gliazellen und Ganglienzellen. Die äußere plexiforme Schicht besitzt an dieser Stelle einen schrägen, von der Foveamitte nach außen weisenden Verlauf. Eine Nervenfaserschicht zeigt sich histologisch erst außerhalb der Fovea [94]

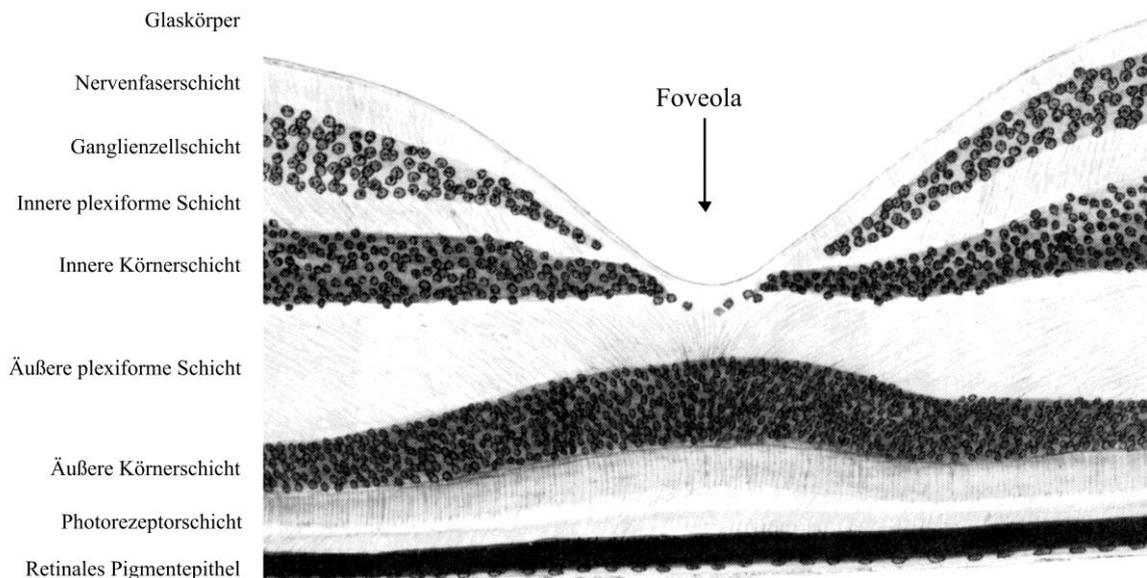


Abbildung 6: histologischer Aufbau der Fovea zentralis

Dazu kommt, dass die Zapfen der Fovea zentralis schlanker geformt sind, als an anderen Stellen der Netzhaut. [18]

Durch all diese Besonderheiten besitzt die Foveola die größte Auflösung der gesamten Netzhaut, wie man sie etwa beim Lesen, zum Fernsehen, zum Erkennen von Gesichtern oder zum Autofahren benötigt. Die umgebende Netzhaut dient im Wesentlichen der Umfeldwahrnehmung, dem Erkennen von Dingen „aus den Augenwinkeln“.

Nicht umsonst wird die Foveola als der Punkt des schärfsten Sehens bezeichnet.

Umso einschneidender und schlimmer ist es, wenn gerade dieser so wichtige Teil der Netzhaut, von einer Krankheit befallen wird, die den Verlust dieser einzigartigen Eigenschaften bedeutet.

1.2. Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Bei der bereits von Donders 1855 erstmals beschriebenen altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) handelt es sich um eine degenerative Veränderung der Netzhaut [69: 1039-1042].

Während im Frühstadium meist noch keine wesentlichen Funktionseinschränkungen bestehen, kommt es in den Spätstadien [97] häufig zu einem dramatischen Abfall der zentralen Sehschärfe. Dies bedeutet den Verlust des Lesevermögens. Fernsehen ist nur noch eingeschränkt möglich, Gesichter können nicht mehr erkannt werden und [69: 1039-1042] die Teilnahme am Straßenverkehr ohne Begleitperson ist nicht mehr möglich.

Der Verlust des Sehvermögens wirkt sich negativ, sowohl auf die psychische, als auch auf die physische Lebensqualität aus [30: 71-76, 77: 97] und verkürzt die Lebenserwartung [66: 243–249].

Oft kommt es zu einer Einschränkung der sozialen Beziehungen, die naturgemäß noch verstärkt wird, wenn – wie nicht selten – eine Schwerhörigkeit (Presbyakusis) hinzukommt.

Die soziale Deprivation führt zu Vereinsamung, und der geistige Abbau schreitet schneller voran. [69: 1039-1042]

In den Industrienationen ist die AMD die häufigste Ursache für eine Erblindung, nach gesetzlicher Definition, bei über 65-jährigen Patienten [12].

1.2.1. Epidemiologie

6,4% der Bevölkerung zwischen 65 und 74 Jahren und 19,7% der über 75-Jährigen zeigen Symptome einer AMD (Framingham-Studie).

Die AMD ist die zweithäufigste Erblindungsursache bei den 45- bis 64-Jährigen.

Die neovaskuläre Form macht 10–15% aller AMD Fälle aus, ist aber mit 85–90% die häufigste Ursache für einen schweren und irreversiblen Sehverlust in den Industriestaaten [12].

Weltweit sind über 30 Mio. und allein in Deutschland nach Schätzungen der AMD Alliance International ca. 4,5 Mio. betroffen [54: 192–198].

Hochrechnungen zeigen, dass, bedingt durch die Demographische Entwicklung und der damit verbundenen Alterung unserer Gesellschaft, die Zahl der Patienten mit einer fortgeschrittenen AMD in Deutschland von im Jahr 2006 mit 710.000 in den kommenden 15 Jahren auf über 1 Mio. ansteigen wird. Die Zahl der Patienten mit einer neovaskulären Form der AMD wird in diesem Zeitraum von 485.000 auf 700.000 ansteigen [100: 742-748].

1.2.2. Formen der AMD

Die altersabhängige Makuladegeneration kommt in zwei verschiedenen Formen vor, der sogenannten trockenen und der feuchten Makuladegeneration.

Bei der trockenen oder nicht neovaskulären (atrophischen) Form, steht die Atrophie des Pigmentepithels und der sensorischen Netzhaut im Vordergrund.

Bei der feuchten Form oder neovaskulären („exsudativen“) Form, kommt es zu einer subretinalen Exsudation aus der Choriokapillaris und einem Einwachsen pathologischer chorioidaler Gefäße unter die Netzhaut (choroidale Neovaskularisationen), die bluten können und danach eine fibrovaskuläre Membran hinterlassen [50].

1.2.3. Symptome

Meist bleibt die AMD über lange Zeit vom Patienten unbemerkt, im Frühstadium der AMD bleibt die Sehschärfe meist normal.

Im Verlauf der atrophischen Form kommt es zu einer Abnahme der Sehschärfe ohne weitere Symptome [94], die Progredienz ist hierbei fast immer langsam [12].

Bei der neovaskulär-exsudativen Form, bemerkt der Patient meist als erstes Symptom eine Verzerrung der angeblickten Objekte (Metamorphopsien) [50], bei gleichzeitiger Abnahme der Sehschärfe [94]



Abbildung 7: links: normaler Visus rechts: Metamorphopsien

Der Patient kann die Metamorphopsien am deutlichsten wahrnehmen, wenn er ein Netz von Gitterlinien fixiert (Amslergitter).

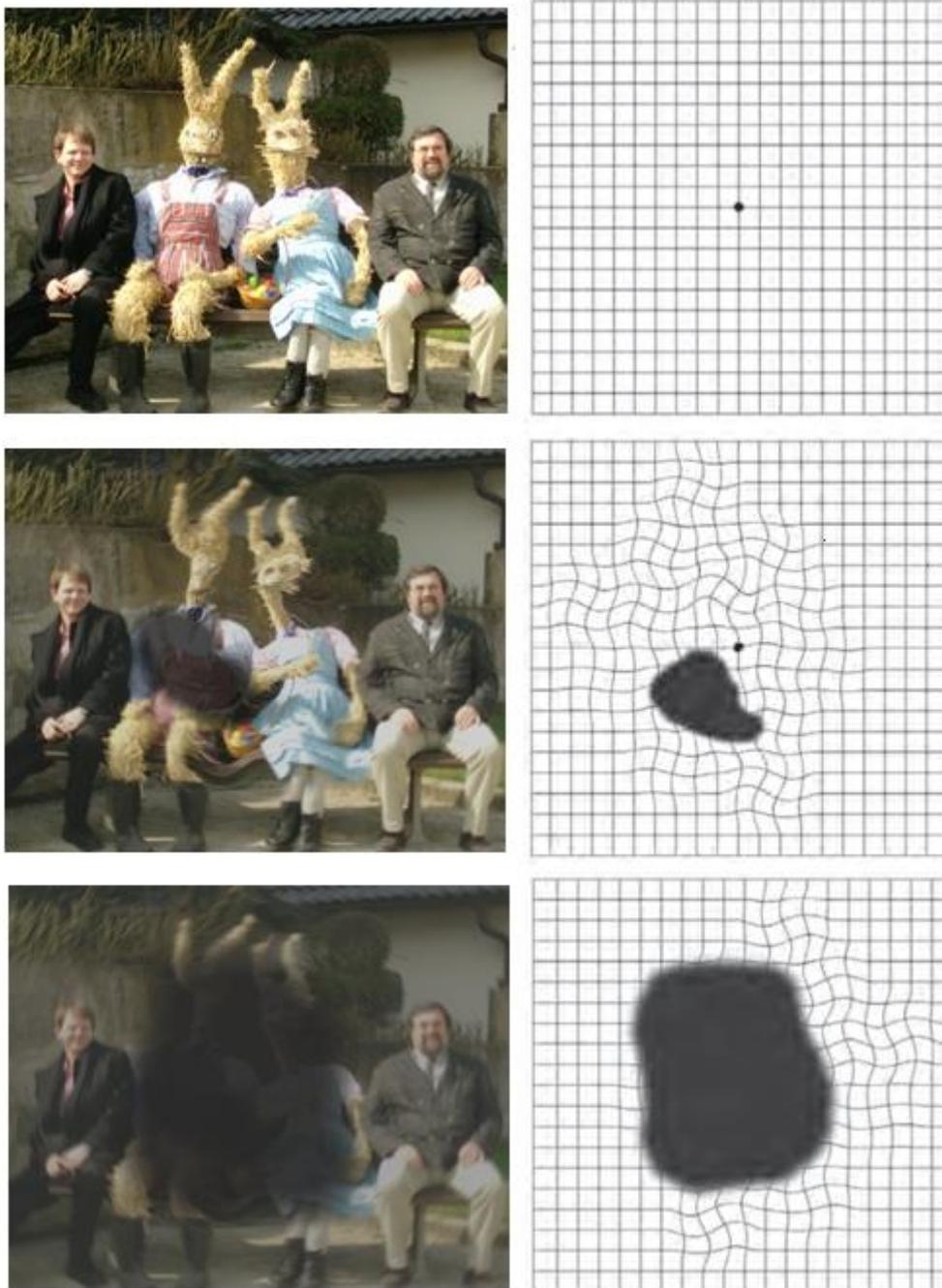


Abbildung 8: links: Visus rechts: Amsler-Gitter im zeitlichen Verlauf einer AMD

Oft bemerkt der Patient einen grauen Schatten im Zentrum, gerade dort, wo er hinblickt [50], der sich dann zu einem immer undurchsichtiger werdenden zentralen dunklen Fleck entwickelt. Dies wird als Zentralskotom bezeichnet [94].

Die Sehschärfe ist stark herabgesetzt, eine Wahrnehmung kleinerer Objekte oder gar Lesen ist unmöglich geworden. [94]. Das periphere Gesichtsfeld bleibt allerdings normalerweise erhalten, so dass die Orientierung im Raum weiterhin möglich bleibt.

Veränderungen am ersten Auge werden oft nicht bemerkt, da das gesunde Auge das erkrankte Auge ausgleicht. Patienten stellen sich meistens erst mit einer Visusminderung des Partnerauges vor [12].

Oft wird das Sehvermögen plötzlich auf grobe Wahrnehmung von Umrissen herabgesetzt [50], dies kann durch das spontane Auftreten einer Blutung erklärt werden.

1.2.4. Trockene (nichtneovaskuläre) AMD

Charakteristisch für das Frühstadium der AMD sind gelblich-weiße, dicht gepackte kleine Drusen von der Größe eines Gefäßdurchmessers, die zahlreich über das Zentrum der Netzhaut verteilt sind [50]. Sie bilden sich aus Ansammlungen lipid- und hyalinartigem Materials zwischen RPE und Bruch-Membran [12], wenn das Pigmentepithel die Stoffwechselprodukte der Rezeptorenaußenglieder nicht mehr richtig verarbeiten kann. [50]

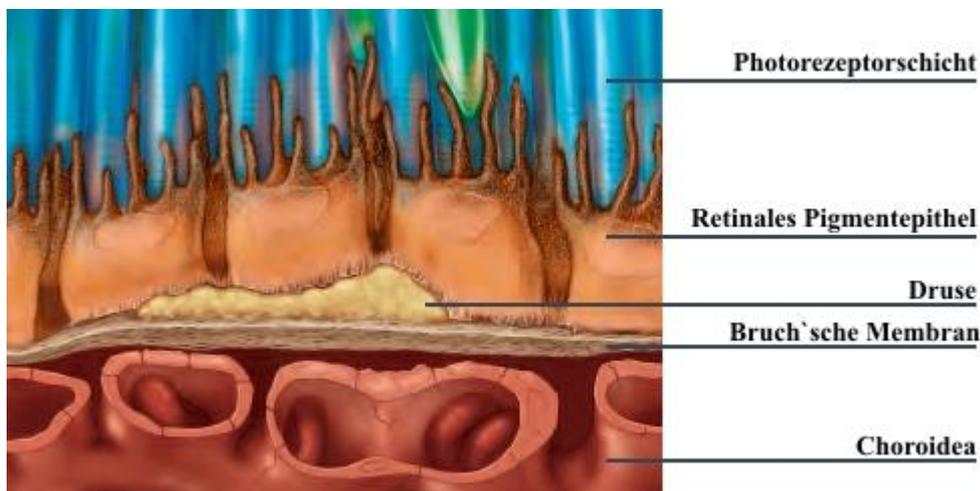


Abbildung 9: Trockene AMD

Man unterscheidet harte (diskrete, scharf begrenzte) von weichen (flächigen, unscharf begrenzten) Drusen [12]. Typisch für die trockene AMD sind harte, kalzifizierte Drusen [103: 91-97]. Sie bestehen aus Phospholipiden [94]. Eine Klassifikation nach der Größe beschreibt kleine ($< 64 \mu\text{m}$), intermediäre ($65\text{--}125 \mu\text{m}$) und große ($> 125 \mu\text{m}$) Drusen [12].

Im Fundusbild (Abb. 10) sieht man irreguläre Pigmentierungen des retinalen Pigmentepithels (RPE). Diese können sich sowohl als Hyper- wie auch als Hypopigmentierungen darstellen.

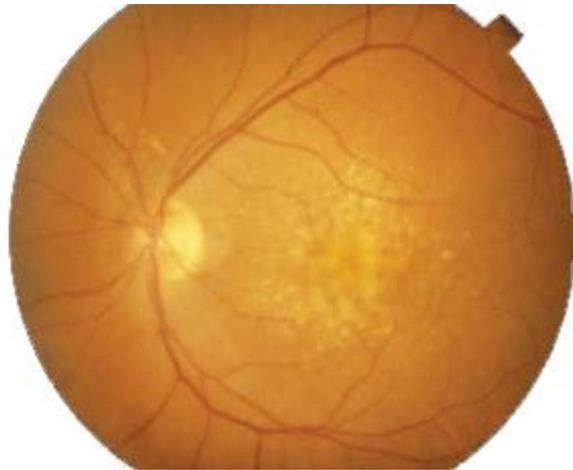


Abbildung 10: Frühstadium mit großen konfluierenden Drusen

Es entstehen zunächst multiple kleine Atrophiezonen, die um die Fovea gruppiert sind und sich später in die Fovea ausdehnen [97].

Im Krankheitsverlauf nehmen Zahl und Größe der Drusen zu, bis diese konfluieren [94]. Dies kann zur Abhebung des darüberliegenden RPE führen [12] und geht mit einer progredienten Pigmentepitheldegeneration einher, die schließlich in eine geographische Atrophie der Makula mündet. [94]. Häufig entwickeln sich zunächst Drusen am hinteren Pol des Auges, ohne dass der Patient eine Sehstörung bemerkt [50].

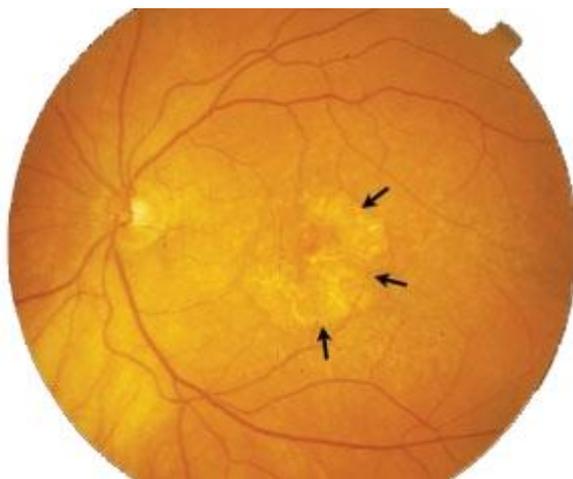


Abbildung 11: Trockene AMD mit geographischer Atrophie

Erst wenn die Fovea miteinbezogen wird, kommt es zu einem starken Visusabfall [97].

Die zentrale geographische Atrophie ist die Hauptursache eines schweren, irreversiblen Visusverlustes bei der trockenen AMD. Vom Beginn der RPE-Atrophie bis zur gesetzlichen Erblindung vergehen durchschnittlich 9 Jahre. Die individuelle Variabilität ist aber beträchtlich.

1.2.5. Feuchte (neovaskuläre) AMD

Die feuchte AMD kann sich aus jeder Form von Drusen oder Pigmentepithelveränderungen entwickeln, wird jedoch häufiger im Gefolge weicher aus Neutralfetten bestehenden oder konfluierender Drusen und Hyperpigmentierungen gesehen [94] [12] [63].

Bei dieser Verlaufsform kommt es zum Auftreten von Neovaskularisationen, d. h. Gefäßen, die der Choriokapillaris entstammen und durch einen Defekt in der Bruch-Membran unter das Pigmentepithel (subpigmentepithelial) oder sogar unter die Netzhaut (subretinal) wachsen [70: 239-243] [94].

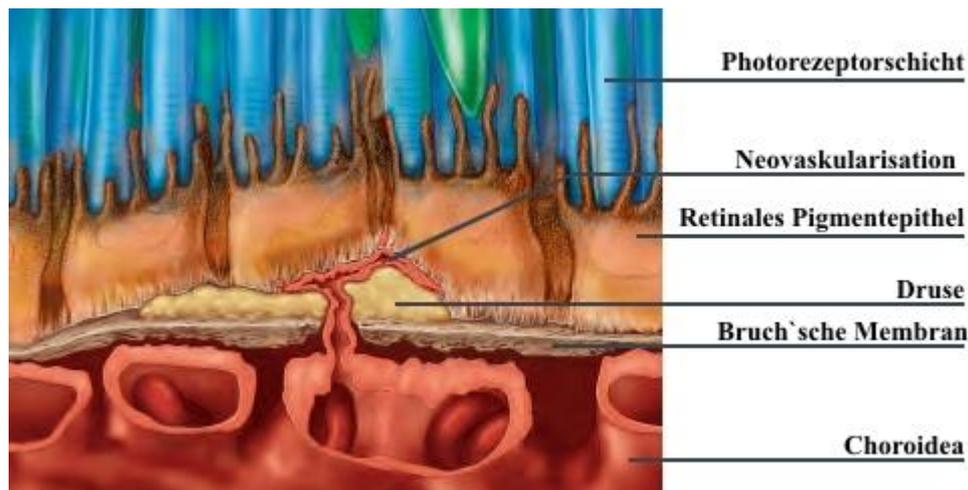


Abbildung 12: Frühstadium der feuchten AMD

Diese choroidalen Neovaskularisationen (CNV), breiten sich tumorartig aus und wachsen aus unbekanntem Gründen ohne Behandlung in den meisten Fällen bis in die Fovea centralis [94]. Durch Eindringen von seröser Flüssigkeit unter das Pigmentepithel und die Netzhaut entsteht ein [50] intra- und subretinales Ödem. Die chronische Leckage führt zu zystischen Netzhautveränderungen mit zystoidem Makulaödem [12] und zu Pigmentepithelabhebungen [85: 533–538] welche funduskopisch als grau-braune rund begrenzte Vorwölbung auffallen (Abb. 13) [50]. Abhebungen der kompletten Netzhaut sind ebenfalls häufig [12].

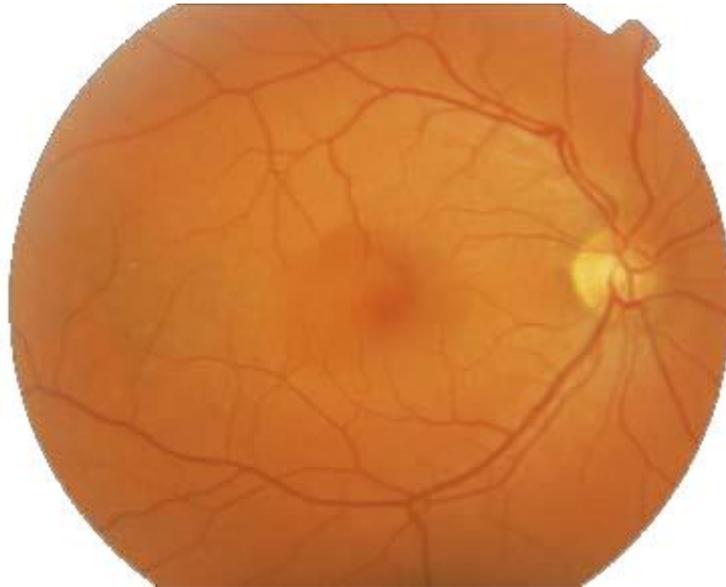


Abbildung 13: Pigmentepithelabhebung bei feuchter AMD

Zusätzlich kommt es aufgrund des schlechten Wandaufbaus der CNV zu subretinalen Blutungen [94] und schließlich zu ausgedehnten fibrösen Vernarbungen der Makula [97].

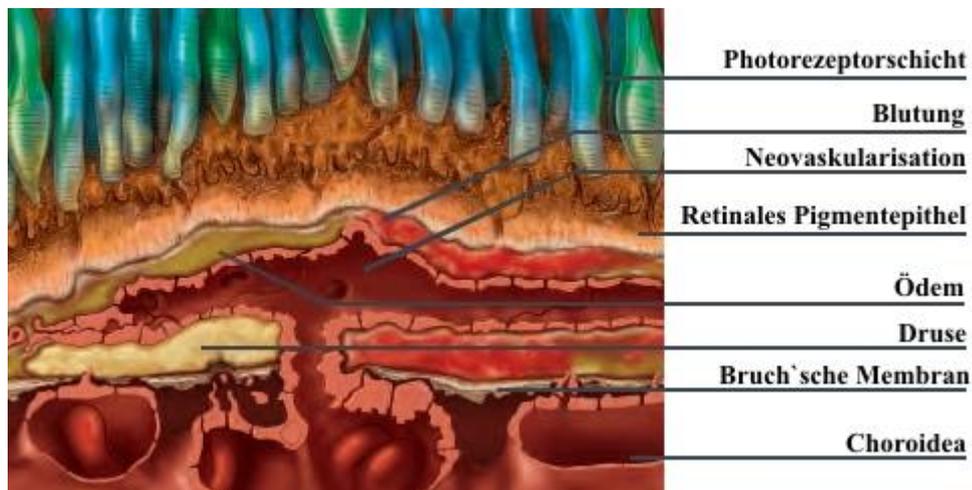


Abbildung 14: fortgeschrittene feuchte AMD

Die funktionelle Schädigung ist die Folge eines invasiven Wachstums der CNV selbst sowie durch sekundäre Begleitreaktionen wie Exsudation, Blutungen und narbige Fibrose [12]. All dies führt zu einer raschen irreversiblen Zerstörung der Photorezeptoren der Makula. Innerhalb kurzer Zeit kann es zu einem drastischen, irreversiblen Visusverfall kommen [94].

Man sieht ophthalmoskopisch einen unregelmäßig begrenzten, vorgewölbten grau-grünen Bezirk, der einer subretinalen Neovaskularisation entspricht [50].

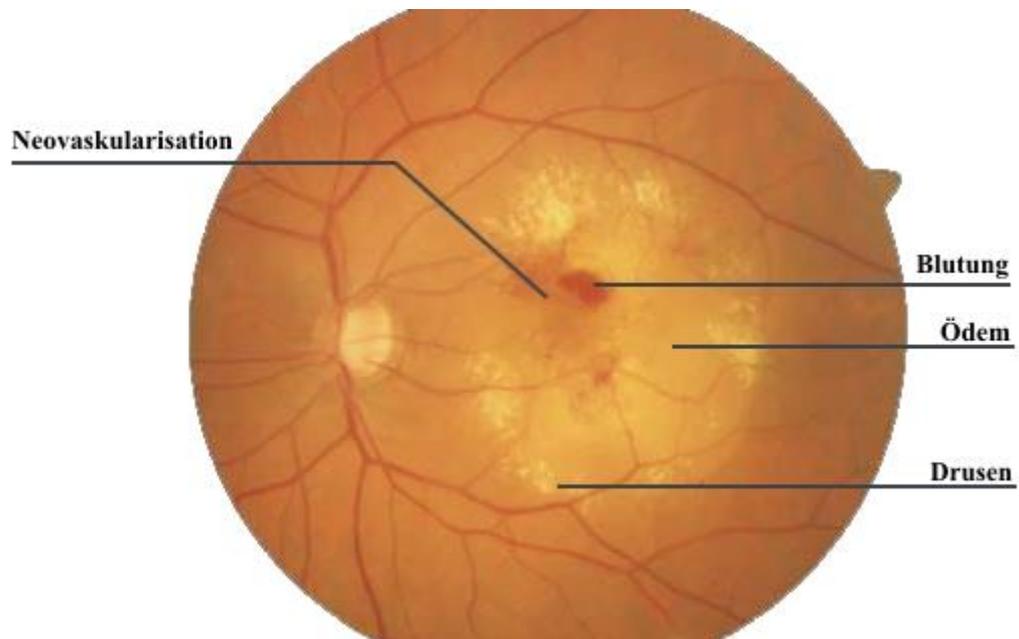


Abbildung 15: Feuchte AMD mit Neovaskularisation und Blutung

Im Spätstadium sieht man eine weißliche fibröse Narbe, häufig auch mit kranzförmig angeordneten Lipidexsudationen (Junius-Kuhnt Makulopathie) [50]. Eine Behandlung ist in diesem Stadium praktisch nicht mehr möglich, der Visus meistens unter 0,1.

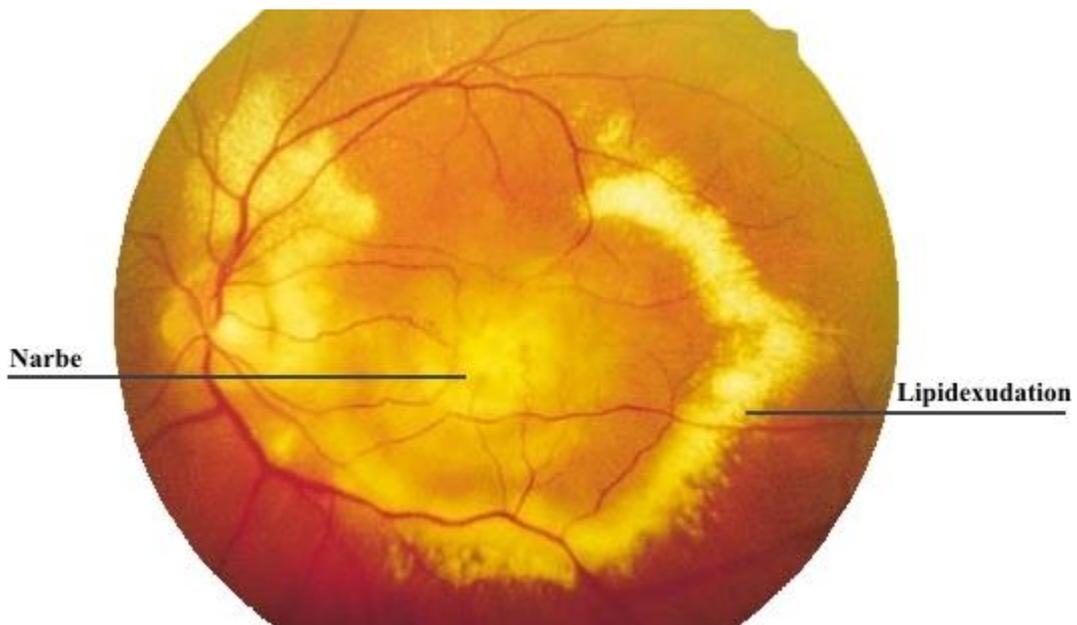


Abbildung 16: feuchte AMD mit Junius-Kuhnt Makulopathie

1.2.5.1. Klassifikation der CNV Mithilfe der Fluoreszenzangiographie

Mittels Fluoreszenzangiographie (FLA) lässt sich eine CNV sehr viel besser darstellen und klassifizieren, als mit Hilfe einer normalen Funduskopie.

Bei der FLA wird ein Bolus eines fluoreszierenden Farbstoffs intravenös injiziert dieser strömt in die Gefäße des Auges ein, in die Choroideagefäße früher als in die Netzhautgefäße. Die Verteilung des Farbstoffs in den Netzhaut- und Choroideagefäßen lässt sich mittels einer Funduskamera mit speziellen Farbfiltern darstellen und dokumentieren [50].

Man unterscheidet die arterielle Phase 0 – 15 Sekunden nach Bolusgabe, frühvenöse Phase bis 45 Sekunden, spätvenöse Phase nach etwa ein bis drei Minuten und die Spätphase ab etwa 5 Minuten.

Ein Normaler Fundus stellt sich dabei folgendermaßen dar [31: 1173-1176]:

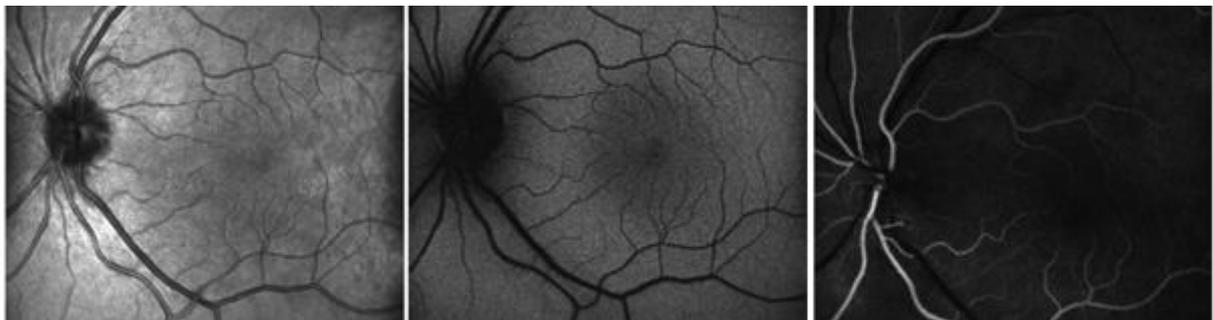


Abbildung 17: Links: Infrarot Bild; Mitte: Autofluoreszenz; Rechts: arterielle Phase



Abbildung 18: Links: frühvenöse Phase; Mitte: spätvenöse Phase; Rechts: Spätphase

In der Regel wird als Farbstoff Fluoreszein (in 10%iger Lösung) eingesetzt, dieser wird durch blaues Licht (450nm) zur Fluoreszenz angeregt [50].

Fluoreszein hat ein relativ niedriges Molekulargewicht (Formel: $C_{20}H_{12}O_5Na$). Das Molekül diffundiert frei durch die Bruch-Membran und die Poren der Choriokapillaris. Physiologische Diffusionsbarrieren sind die größeren Chorioidalgefäße, die Netzhautgefäße und das retinale Pigmentepithel [12].

Die FLA mit Fluoreszein macht pathologische Veränderungen sichtbar, die mit dem Augenspiegel oft nur schwer oder gar nicht erkennbar sind. [50].

So zeigt sich zum Beispiel in der FLA bei Gefäßneubildungen eine Hyperfluoreszenz der neuen gefäßführenden Strukturen. Die eher flauschige Leckage der unreifen Gefäße ist meist genauso deutlich sichtbar. Insbesondere die subretinale Neovaskularisation sieht man in der FLA sehr gut [94]. Daneben zeigt sich ein Defekt des retinalen Pigmentepithels mit einem vermehrten Durchscheinen der Aderhautfluoreszenz oder ein Defekt der Blut-Hirnschranke, ebenfalls als Hyperfluoreszenz [12].

Eine Hypofluoreszenz zeigt sich, wenn die normale Fluoreszenz z.B. durch eine retinale Blutung verdeckt wird oder z.B. durch eine retinale Perfusionsstörung vermindert ist. Bestimmte inflammatorische oder tumoröse Veränderungen können sich ebenfalls als Hypofluoreszenz äußern [12, 36: 581-596].

Das Lipofuszin im retinalen Pigmentepithel und Drusen emittieren bei blauem Licht selbst ein gelb-grünes Licht, ohne dass vorher ein Farbstoff injiziert wurde, dieses Phänomen wird Autofluoreszenz genannt [12].

Bei der klassischen CNV wächst die CNV durch das Pigmentepithel in den subretinalen Raum und lässt sich durch die Fluoreszenzangiographie eindeutig darstellen.

Bei der okkulten CNV liegt die CNV unter dem Pigmentepithel und ist dann schwieriger darzustellen [50]

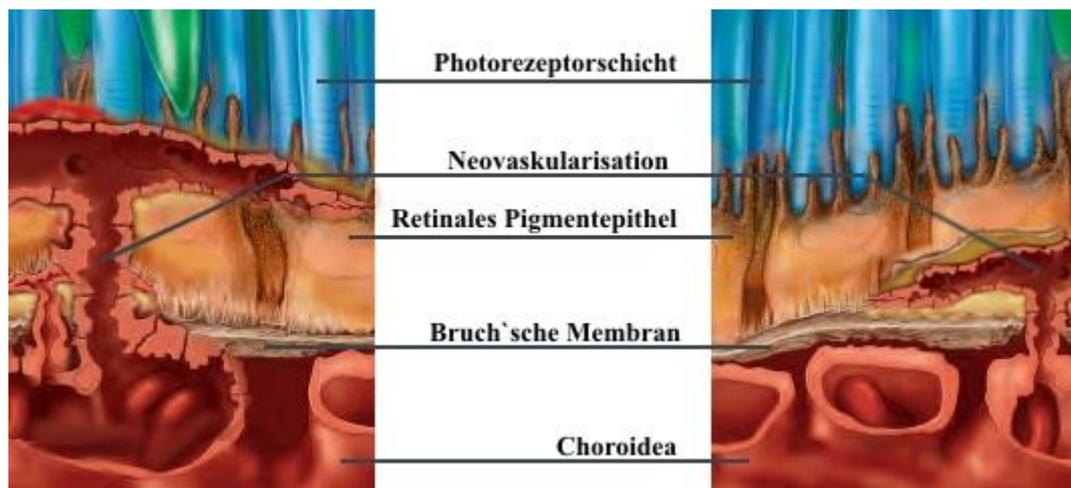


Abbildung 19: Links: klassische CNV; Rechts: okkulte CNV

Bei der klassischen Form, die 5–10% aller CNV ausmacht, sieht man eine Hyperfluoreszenz oft mit vaskulärem Muster bereits in der Frühphase, in der Spätphase kommen zusätzlich Exsudation hinzu [12]:

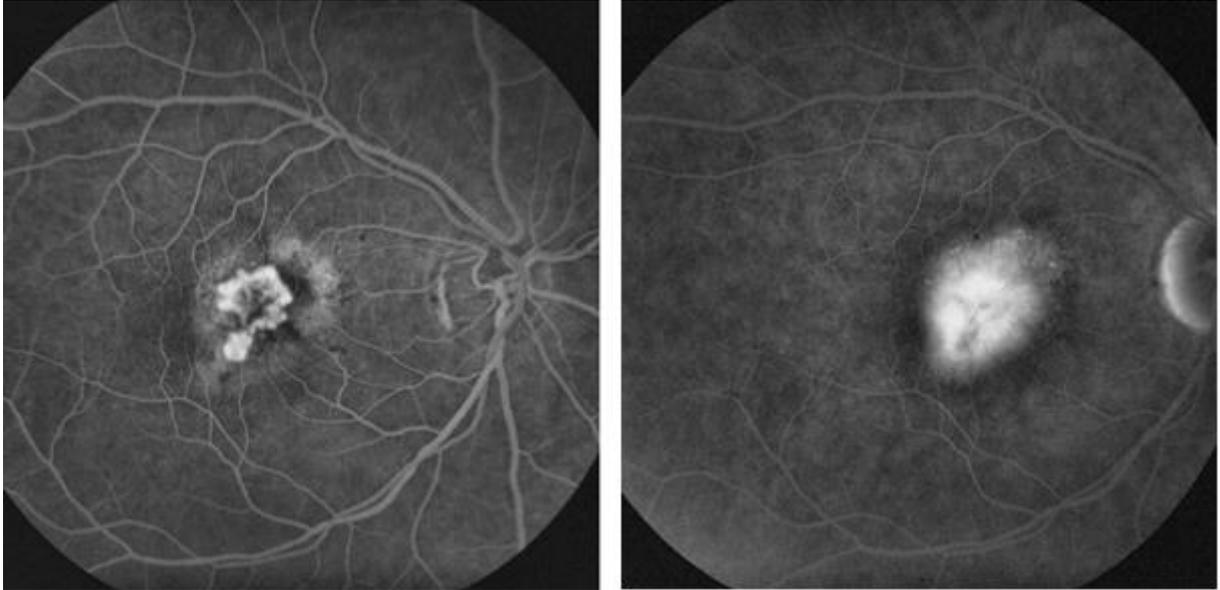


Abbildung 20: klassische CNV; Links: Frühphase; Rechts: Spätphase

Bei der Okkulten Form die 80–90% aller CNV ausmacht ist eine präzise Darstellung in der Frühphase nicht möglich. Nach den MPS („macular photocoagulation study“) Kriterien unterscheidet man eine seröse RPE-Abhebung von einer fibrovaskulären RPE-Abhebung und einer späten Leckage unbekanntes Ursprungs [12, 17: 807-812, 36: 581-596, 72: 400-412].

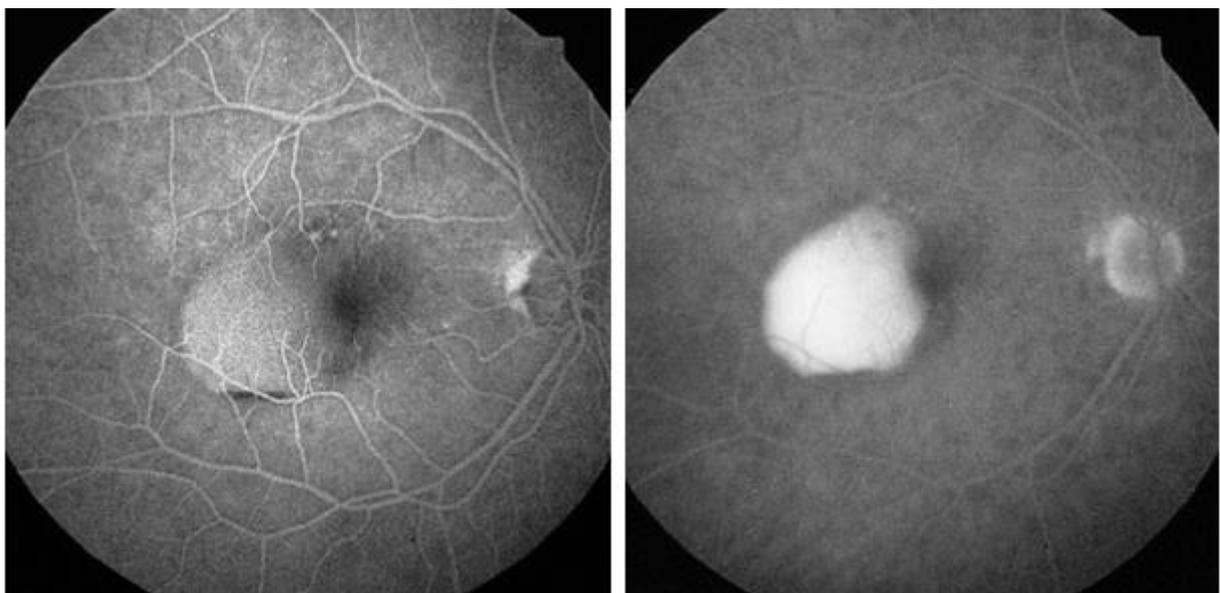


Abbildung 21: okkulte CNV mit seröser RPE-Abhebung; Links: Frühphase; Rechts: Spätphase

In der FLA wird die seröse Abhebung gekennzeichnet durch homogene, scharf begrenzte Hyperfluoreszenz in der Spätphase, ohne Randleckage (Abb. 21).

Die fibrovaskuläre RPE-Abhebung äußert sich mit punktförmigen Hyperfluoreszenzen in der Frühphase und diffusen Exsudationen in der Spätphase (Abb. 22).

Späte Leckagen unbekanntes Ursprungs zeigen in der FLA lediglich in der Spätphase diffuse oder fokale Leckagen [12, 17: 807-812, 36: 581-596, 72: 400-412].

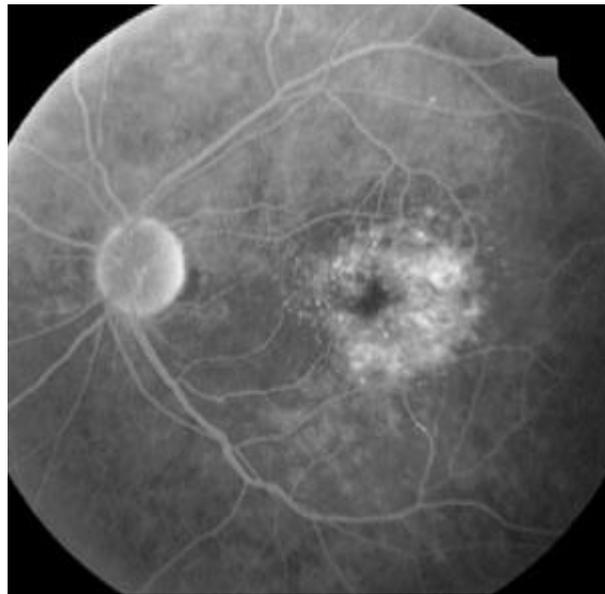


Abbildung 22: okkulte CNV mit fibrovaskulärer RPE-Abhebung; Spätphase

Neben den rein klassischen und okkulten Läsionstypen gibt es Mischtypen. Bei der als vorwiegend klassisch bezeichneten subfovealen CNV ist die Fläche des klassischen Anteils in der Fluoreszeinangiographie $> 50\%$ und bei der minimal klassischen CNV $< 50\%$ der gesamten Läsion [12, 36: 581-596].

Mithilfe von Fluoreszein lässt sich die chorioidale Neovaskularisation neben klassisch und okkult, in abgrenzbar und nicht abgrenzbar und dem Abstand zur Fovea differenzieren.

Als extrafoveal wird eine CNV bezeichnet, die die avaskuläre Zone der Fovea noch nicht erreicht hat, dies ist bei ca. 15–20% aller CNV der Fall.

In ca. 75-80% der Fälle erreicht die CNV die avaskuläre Zone der Fovea oder die CNV betrifft die avaskuläre Zone der Fovea direkt, dies wird dann als subfoveal bezeichnet [9: 271-278].

1.2.5.2. Die Optische Kohärenztomographie

Neben der FLA spielt bei der Diagnose, der Läsionsquantifizierung und der Verlaufsbeobachtung einer CNV in der heutigen klinischen Routine die optische Kohärenztomographie (OCT) eine wichtige Rolle [39: 794-803].

Die OCT ist ein relativ neues bildgebendes Verfahren welches erst 1996 in die Augenheilkunde eingeführt wurde. Sie erlaubt eine nicht-invasive Generierung von Schnittbildern der Netzhaut, die senkrecht zur Ebene der FLA liegen. [39: 794-803].

Die optische Kohärenztomographie ist vom Prinzip her mit einer Ultraschallmessung vergleichbar, nur dass anstelle von Schallwellen Lichtwellen zur Bildgebung verwendet werden. Der Vorteil des OCT im Gegensatz zum Ultraschall besteht in einer ca. 20-fach höheren Messgenauigkeit. Mit einer Auflösung im Mikrometerbereich können kleinste Strukturen am Augenhintergrund dargestellt werden.

Das physikalische Grundprinzip der Optischen Kohärenztomographie ist die optische Interferometrie. Dabei wird die Laufzeitverzögerung eines reflektierten infraroten Diodenlaserstrahls mit einer kurzen Kohärenzlänge von 830 nm zu einem Referenzstrahl ausgewertet und in eine Tiefenangabe der reflektierenden Schicht umgewandelt. Aus der Tiefeninformation und der Intensität des reflektierten Lichtes wird ein zweidimensionales Schnittbild des untersuchten Netzhautareals berechnet [12, 38: 775-776].

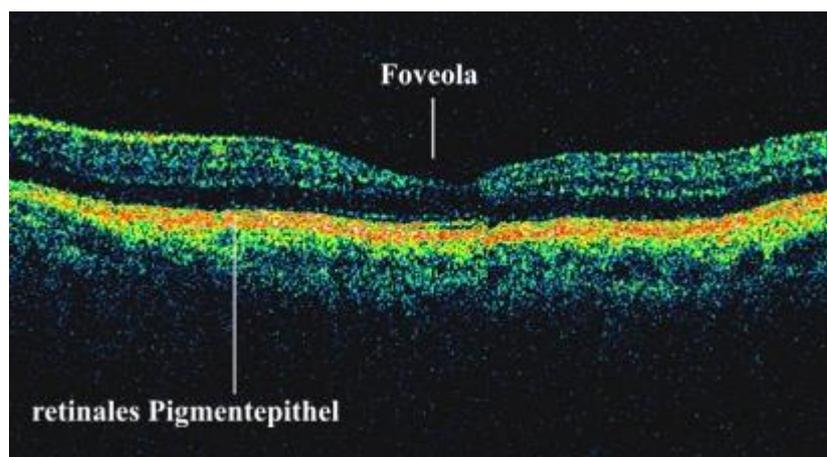


Abbildung 23: OCT Normalbefund

Die Nervenfaserschicht und das retinale Pigmentepithel (RPE) weisen eine hohe, die Photorezeptoren eine geringe Reflektivität auf. Im OCT-Bild wird eine hohe Reflektivität durch

rötliche bis weiße Farben dargestellt, eine geringe Reflektivität durch blaue bis schwarze Farben [12, 38: 775-776, 39: 794-803].

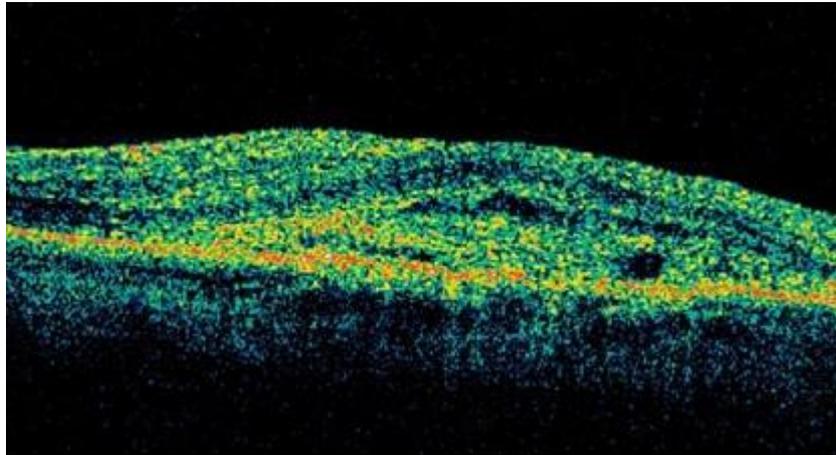


Abbildung 24: OCT bei klassischer CNV mit relativ intaktem RPE

Pathologische Veränderungen wie z.B. eine Verdickung der Netzhaut durch eine CNV (Abb.24) oder eine Pigmentepithelabhebung (Abb. 25) können im OCT gut differenziert werden [39: 794-803].

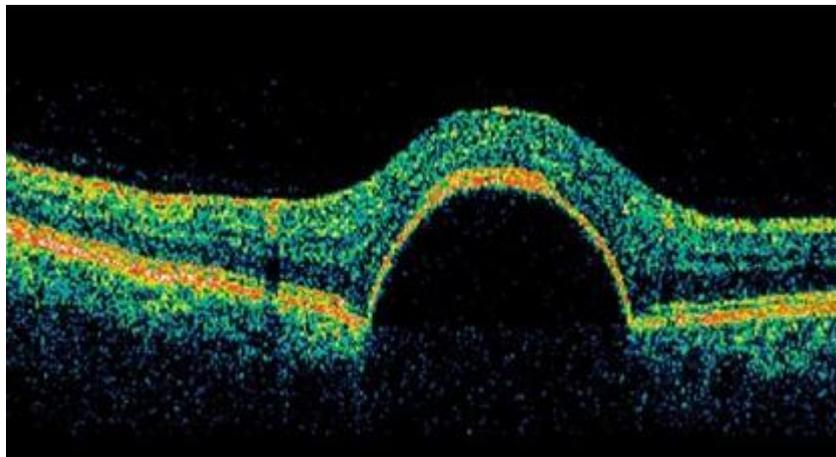


Abbildung 25: seröse Pigmentepithelabhebung bei okkulten CNV

1.2.5.3. Prognose

Der Spontanverlauf der verschiedenen Läsionsformen der feuchten AMD ist sehr ungünstig. Völlige Blindheit ist eher selten, da ja das periphere Gesichtsfeld erhalten bleibt. Leseverlust tritt aber fast immer auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass auch das zweite Auge innerhalb der nächsten fünf Jahre erkrankt liegt bei 40 %. [97]

1.2.6. Pathogenese

Die Ausbildung einer AMD stellt nach heutigem Wissen ein multifaktorielles Geschehen dar, das in letzter Konsequenz noch nicht geklärt ist [69: 1039-1042, 116: 1-29]. Viele Befunde sprechen dafür, dass es sich bei den Veränderungen in den äußeren Netzhautschichten um Reaktionen auf Funktionsstörungen des retinalen Pigmentepithels handelt [54: 192–198, 93: 710-716].

Im Laufe des Lebens nehmen die Stoffwechsellistung und die Zahl der Zellen des RPE ab. Als unerwünschtes Nebenprodukt des Abbaues von Membranscheiben der Photorezeptoren akkumuliert innerhalb der RPE-Zellen Lipofuszin [93: 710-716]. Mit einer Reihe weiterer Endprodukte des Stoffwechsels lagert es sich in Form von Drusen zwischen dem RPE und der Bruch-Membran ab [42: 300-305].

In der Umgebung der Drusen finden sich bei einer AMD Entzündungsmediatoren und -zellen sowie granulomatöse Gewebereaktionen. Die entzündlichen Prozesse werden durch eine hohe Sauerstoffrate und intensive Phototransduktion im Makulabereich, welche zur Anreicherung toxischer freier Radikale führen, zusätzlich gefördert. Folge der entzündlichen Prozesse ist eine enzymatische Autolyse und ein weiterer und beschleunigter Zelluntergang im RPE.

In der Bruch'schen Membran führen die Ablagerungen in Form von Drusen und die Entzündungsreaktion zu Defekten sowie einer allgemeinen Abnahme der Permeabilität [12]. Immunohistochemische Untersuchungen zeigten, dass sich praktisch alle wesentlichen Faktoren der Komplementkaskade in den Drusenablagerungen wieder finden. Man nimmt an, dass ein Komplementfaktor-H-Polymorphismus mit der Verstärkung der entzündlichen Prozesse an der Pathogenese der AMD beteiligt ist [57: 1036-1042].

Der genaue Zusammenhang zwischen Altersveränderungen, oxidativem Stress und Entzündungsreaktion ist bis heute unklar. Im weiteren Verlauf kommt es entweder durch die immer stärkere RPE-Insuffizienz zu einem Absterben der Photorezeptoren und damit zur atrophischen Form der AMD, oder es wird eine CNV induziert welches zum neovaskulären Verlauf der AMD führt [41: 300-305].

Bei der Induzierung einer CNV sind angiogenetische Faktoren entscheidend beteiligt [12, 55: 504-510].

Histopathologisch und biochemisch werden „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und „fibroblast growth factor“ (FGF) im RPE und in extrahierten CNV gefunden [12, 54: 192–198, 74: 809-815, 93: 710-716, 116: 1-29]. Zu den wesentlichen Effekten von VEGF gehören die

Stimulation der Endothelzellproliferation, eine Zunahme der vaskulären Permeabilität, ein chemotaktischer Effekt auf Makrophagen, aber auch der Erhalt von physiologischen Gefäßen [19: 629-639, 32, 112: 10002-10007, 113: 689-696].

Die genauen Induktoren für die vermehrte lokale Freisetzung von VEGF sind noch nicht eindeutig geklärt. Es konnte aber gezeigt werden, dass VEGF vermehrt in neovaskulären Membranen von AMD-Patienten vorkommt [55: 504-510, 74: 809-815, 93: 710-716]. In Autopsieaugen wurde festgestellt das VEGF überexprimiert und in vaskulären Endothelzellen von AMD-Patienten akkumuliert wird [54: 192–198, 93: 710-716]. Neben der Überlegung, dass das retinale Pigmentepithel, aufgrund der verschlechterten Permeabilität der Bruch`schen Membran, hypoxisch wird und daraufhin vermehrt VEGF ausschüttet [55: 504-510, 93: 710-716, 116: 1-29], gibt es z.B. die These, dass sezerniertes VEGF durch die verdickte Bruch`sche Membran nicht mehr frei zur Choroidea hin diffundieren kann. Stattdessen akkumuliert es im Subretinalraum und erzeugt so letztlich eine CNV die durch schadhafte Stellen der Bruch`schen Membran hindurch unter das RPE wächst [41: 300-305, 116: 1-29].

1.2.7. Risikofaktoren und Prophylaxe

Wichtigste Risikofaktoren einer AMD sind das Alter und eine positive Familienanamnese [40: 227-253]. Frauen sind mit dem Faktor 2,2 häufiger betroffen [12] als Männer.

Aktuell wird von einer polygenetischen Ätiologie [10: 257–293] ausgegangen. Mit geringer Prävalenz bei asiatischen und afrikanischen Individuen und entsprechend höherer Prävalenz bei pigmentarmen Individuen („AMD als Erkrankung des blonden, blauäugigen Menschen“) [10: 257–293, 12]. Mittlerweile wurden einige Genmutationen, wie zum Beispiel Gene, die den Komplementfaktor H oder das Apolipoprotein E kodieren und Veränderungen an bestimmten Genloci, wie am Genort LOC387715, gefunden, die das Risiko der Entwicklung einer AMD nachweislich beeinflussen [96: 55-62, 104: 63-67].

Neben Kardiovaskulären Faktoren [97] wird ein Zusammenhang mit erhöhter Sonneneinstrahlung diskutiert, man glaubt, dass deswegen das Tragen von Hüten und Sonnenbrillen die Inzidenz der frühen AMD verringern kann [114: 750-757].

Der einzige externe Risikofaktor, der sich über alle Kontinente hinweg und in praktisch allen Studien als signifikant erwiesen hat, ist das Rauchen [57: 1036-1042].

Neben dem Verzicht auf Nikotin können eine ausgewogene, fettarme, vitaminreiche Ernährung, mit häufigem Verzehr von Fisch und Nüssen, sowie ein hoher Anteil von Omega-3-Fettsäuren in der Nahrung, bei der Prophylaxe der AMD helfen. [101: 785-792, 102: 441-443, 106: 697-704].

Ein erhöhter Serumgehalt an Vitamin D scheint ebenfalls einen protektiven Effekt gegen die Entwicklung einer frühen AMD zu haben [83: 661-669].

Für gesunde Frauen unter 75 Jahren konnte ein protektiver Effekt bezüglich der AMD bei hoher Aufnahme von Lutein und Zeaxanthin nachgewiesen werden [78: 1151-1162].

Daneben gibt es Hinweise darauf, dass bei Frauen die kombinierte Zufuhr von Östrogen und Progesteron zur Prophylaxe der AMD beitragen kann [52: 988-992].

Es konnte gezeigt werden, dass die regelmäßige hochdosierte Einnahme von Antioxidantien wie Ascorbinsäure, Vitamin E und Beta-Carotin, sowie von Zink, den Übergang einer frühen AMD in eine Spätform verzögern kann [7: 1417-1436]. Da die CARET-Studie für Raucher ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko sowie eine erhöhte Mortalität unter Beta-Carotin zeigte [82: 1550-9], ist diese Behandlung für Raucher leider kontraindiziert.

Ein normales Körpergewicht mit einem Body Mass Index <25 und ausreichende Bewegung tragen vermutlich ebenfalls zu einem langsameren Übergang einer AMD-Frühform in eine Spätform bei [67: 1461-1463, 101: 785-792].

1.2.8. Therapie

1.2.8.1. Trockene AMD

Für die trockene, nur langsam progrediente Makuladegeneration gibt es außer der Verordnung vergrößernder Sehhilfen (Leuchtlupe, Lupenbrillen, Fernsehlesegeräte) zur Zeit keine anerkannte Therapie [94].

1.2.8.2. Feuchte AMD

Bei der feuchten AMD sind die Therapieoptionen von der Lage und dem angiographischen Typ der CNV abhängig.

1.2.8.2.1. Extrafoveale CNV

Eine klassische extrafoveal gelegene CNV kann mittels Laserkoagulation behandelt werden [94]. Durch sie kann im Langzeitverlauf (5 Jahre) das Risiko einer weiteren Visusminderung von unbehandelt 80% auf behandelt 60% reduziert werden [1: 271-278]. Ziel ist ein kompletter Verschluss der angiographisch abgrenzbaren CNV, durch direkte thermische Denaturierung. Photorezeptoren und Choriokapillaris sind bei diesem unspezifischen Schädigungsmechanismus ebenfalls betroffen [12]. Die Krankheit kann an anderer Stelle fortschreiten und die Koagulation hinterlässt in der Nähe des Zentrums ein deutliches Skotom. Andererseits kann man durch die Koagulation spätere massive Blutungen aus den pathologischen Gefäßen verhindern. Leider liegt nur bei wenigen der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose die CNV extrafoveal. In vielen Fällen kommt die Laserkoagulation zu spät oder wegen der zentralen Lage nicht infrage. [50] Die gefürchtetsten Komplikationen sind ein sofortiger oder verzögerter iatrogener Visusverlust. Daneben kommen selten Komplikationen wie Blutungen, Ruptur der Bruch Membran oder der Netzhaut, Verschluss retinaler Kapillaren, RPE-Riss, fibrotische Narbenkontraktion mit sekundären Metamorphopsien und Diplopie vor. Die Rezidivrate liegt leider bei 50–80%. [12]

1.2.8.2.2. Subfoveale CNV

Eine Laserkoagulation ist durch ihren unspezifischen Schädigungsmechanismus und die damit verbundene Schädigung der Photorezeptoren und der Netzhaut bei einer subfoveal gelegenen CNV nicht durchführbar. Die Laserkoagulation würde zu einem Zentralskotom führen.

1.2.8.2.2.1. Photodynamische Therapie (PDT)

Während des Beginns unseres Beobachtungszeitpunktes im Januar 2005 stand als einziges zugelassenes Therapieverfahren einer subfovealen CNV, die photodynamische Therapie zur Wahl.

In Deutschland wurden die Kosten für diese Therapie von den gesetzlichen Krankenkassen bei der Therapie der subfovealen vorwiegend klassischen CNV bei exudativer AMD übernommen [3: 628-634].

Ziel der Photodynamischen Therapie ist die selektive Photothrombose einer CNV ohne thermische Schädigung benachbarter Netzhautstrukturen [12].

Bei der photodynamischen Therapie wird der Farbstoff Verteporfin (Visudyne, Novartis) ein primär nichttoxischer Photosensibilisator [12] intravenös über 10 min infundiert. Er wird in den Gefäßendothelien der CNV gespeichert. Durch Belichtung mit einem nichtthermischen Diodenlaser (689 nm = dunkelrot) wird der photosensible Farbstoff aktiviert. Die nun aktive Substanz löst biochemische Prozesse zur Schädigung der endothelialen Auskleidung der CNV aus und führt in den folgenden Tagen zu einer Thrombose und zu einem Verschluss der CNV. Hierdurch soll nicht nur die weitere Ausdehnung der Gefäßmembran, sondern auch der Austritt von seröser Flüssigkeit in das umgebende Gewebe gestoppt werden [84: 381-388]. Ausgedehnte experimentelle Studien zeigen einen CNV-Verschluss ohne Schädigung benachbarter Photorezeptoren [12].

Typischerweise kommt es in den folgenden Monaten zu erneuten Gefäßeinsprossungen in das ursprüngliche Kapillarnetz und zur Rekanalisation der CNV, weshalb oft [84: 381-388] eine Wiederholung der Behandlung erforderlich ist [50]. Vorteil der Methode ist es, dass die darüber liegende Netzhaut nicht mitgeschädigt wird und daher auch bei subfovealer Lage der CNV eine mehrfache Behandlung möglich ist [84: 381-388].

Komplikationen sind retinale Gefäßverschlüsse, eine Überdosierung, subretinale Blutungen im CNV-Areal, vorübergehende Störungen der Choriokapillarisperfusion und eine RPE-Atrophie bei zu häufiger Applikation.

Die PDT ist ein ambulantes, wenig invasives Verfahren ohne signifikante Nebenwirkungen und mit Wiederholbarkeit. Eine Erholung der Netzhautfunktion mit komplettem Rückgang zentraler Skotome ist bei frühzeitiger Therapie möglich. Die photodynamische Therapie mit Verteporfin wurde bei verschiedenen Subtypen der exsudativen subfovealen AMD in mehreren prospektiven Studien eingehend untersucht. [3: 628-634]

So zeigte die TAP-Studie (Treatment of neovascular Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy) ein statistisch signifikant besseres Outcome bei Patienten mit feuchter AMD und PDT Behandlung im Vergleich zum Placebo von 15% [21: 1329 - 1345, 22: 198-207]. Die VIP-Studie (Verteporfin In Photodynamic Therapy) kam zu ähnlichen Ergebnissen [90: 541-560].

Die positiven Studienverläufe führten zur Einführung dieses Verfahrens in die klinische Routine, es stand somit das erste selektive Behandlungsverfahren zur Verfügung.

Nachteile sind die häufigen Wiederbehandlungen und die Sehschärfenergebnisse, die sich im Durchschnitt deutlich unter dem Ausgangsvisus befinden. Gründe hierfür sind therapieinduzierte Entzündungsreaktionen, gekoppelt mit einer vermehrten Expression von Wachstumsfaktoren, insbesondere VEGF. [51: 914-23]

1.2.8.2.2.2. Antiangiogenese

Ziel ist die selektive Inhibition neovaskulärer Proliferationen auf Choriokapillarisebene mit möglicher Prävention der CNV-Entstehung oder Inaktivierung bestehender CNV-Komplexe, dies versucht man mit Hilfe intravitrealer Verabreichung antiproliferativ wirkender Substanzen zu erreichen [12].

1.2.8.2.2.2.1. Intravitreale Injektion von Triamcinolon

Kortikosteroide wie z. B. das länger wirkende, kristalline Triamcinolon haben einen direkten und indirekten Einfluss auf die Angiogenese, auf die Permeabilität von Blutgefäßen und auf entzündliche Reaktionen. Allerdings ist bei Triamcinolon der antiangiogenetische Effekt im Verhältnis zur antientzündlichen Wirkung sehr gering.

In Fallserien mit unterschiedlichen Subtypen der neovaskulären AMD wurde ein positiver Einfluss durch die intravitreale Injektion von Triamcinolon auf den weiteren Visusverlauf vermutet [84: 381-388], in prospektiven randomisierten Studien konnte aber ebenso wie in retrospektiven Studien kein eindeutiger therapeutischer Effekt nachgewiesen werden [3: 628-634], lediglich die exsudative Aktivität und Größenwachstum der CNV war geringgradig beeinflussbar, ein erkennbarer Effekt auf die Visusprognose blieb aus [3: 628-634, 35: 244-250, 47: 667-673, 58: 163-170, 84: 381-388]. Die nach 3 Monaten nachweisbare initiale Wirkung ist nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar [47: 667-673].

Darüber hinaus kommt es bei der intravitrealen Injektion von Triamcinolon zu spezifischen Nebenwirkungen wie Anstieg des intraokularen Drucks und Progression der Katarakt. [3: 628-634, 60: 387-394, 61: 324-328, 62: 194-199].

1.2.8.2.2.2.2. Kombination von PDT mit Injektion von Triamcinolon

Eine Ergänzung der photodynamischen Therapie stellt die Kombination der PDT mit einer intravitrealen Eingabe von Triamcinolon dar [3: 628-634]. Dabei wird Triamcinolon zeitnah vor oder nach einer PDT intravitreal injiziert.

Durch die Gabe von Triamcinolon wird vermutlich die einer PDT-Behandlung folgende Expression von VEGF verringert [84: 381-388] und die nach PDT einsetzenden entzündlichen Reaktionen limitiert.

Der wesentliche therapeutische Effekt dieser Kombinationstherapie scheint in einer geringeren Anzahl der notwendigen PDT-Behandlungen zu liegen [3: 628-634]. Im Vergleich zu PDT als Monotherapie scheint die Anzahl der Wiederholungsbehandlungen in Kombinationsbehandlung deutlich geringer zu sein [12].

In Fallserien sind nicht unerhebliche Nebenwirkungen aufgefallen und dokumentiert. Neben dem Endophthalmitisrisiko [59: 579-580] 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 [13: 638-649, 14: 14-22, 27: 337-341, 107: 149-156, 108: 1517-25, 109: 685-690].

1.2.8.2.2.2.3. Intravitreale Injektion von Pegaptanib (Macugen):

Aus der engen Beziehung von VEGF und CNV ergibt sich der therapeutische Ansatz der VEGF-Blockade. Einerseits kann durch die Verringerung der vor allem VEGF-vermittelten Hyperpermeabilität des Gefäßendothels chorioidaler Gefäße bzw. Neovaskularisationen ein antiexsudativer Effekt erzielt werden, andererseits wird eine antiproliferative Wirkung bei chorioidalen Neovaskularisationen beobachtet [1: 271-278].

Mit Pegaptanib wurde eine Substanz entwickelt, die nach intravitrealer Applikation durch die Netzhaut penetrieren kann und freie VEGF-Moleküle bindet, um so die rezeptorvermittelten Reaktionen in den Endothelzellen der Choriokapillaris und der CNV zu verhindern [84: 381-388].

Pegaptanib ist ein Oligonukleotid, das als Aptamer (aptus lat., passen; meros gr., Teil), wie ein Antikörper wirkt und spezifisch die Aktivität der Isoform 165 des VEGF blockiert.

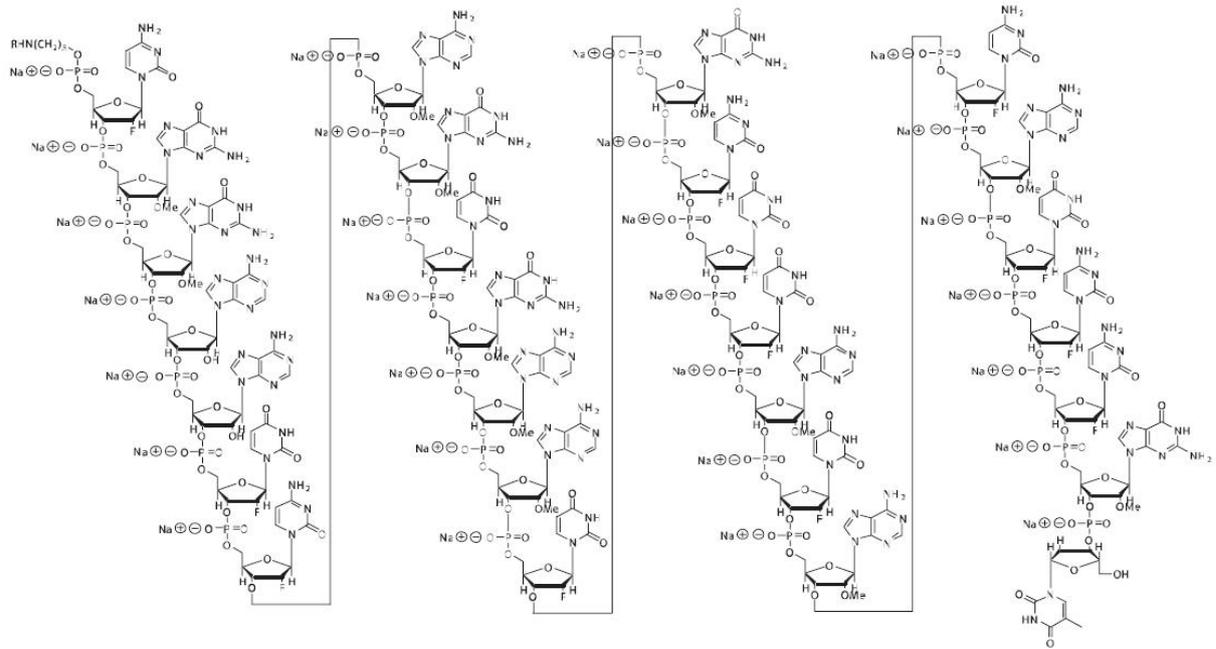


Abbildung 26: Strukturformel von Pegaptanib

Die Isoform 165 des humanen VEGF wird hauptsächlich verantwortlich gemacht für die Entstehung von Neovaskularisationen bei der feuchten, altersabhängigen Makuladegeneration [56: 483-489, 73: 582-587].

Bei intravitrealer Injektion bindet und inaktiviert Pegaptanib VEGF im Auge und hemmt hierdurch das Wachstum und verringert die Permeabilität neu gebildeter Blutgefäße [84: 381-388], die normalerweise zum Fortschreiten der neovaskulären AMD-Erkrankung und zum Verlust des Sehvermögens führen [1: 271-278].

Da die Wirkung von Pegaptanib mit der Zeit im Glaskörper und in der Netzhaut durch natürlichen Abbau nachlässt, ist eine wiederholte Applikation alle 6 Wochen notwendig [84: 381-388].

Zwei große multizentrische Phase-III-Studien: VISION-Studien (VEGF-Inhibition Study in Ocular Neovascularization, USA und Europa) untersuchten die Wirksamkeit von Pegaptanib bei allen Läsionsformen der exsudativen Form der AMD [26: 1508.e1-1508.e25]. Weitere prospektive Phase III Studien zur Pegaptanib-Monotherapie liegen nicht vor. [3: 628-634]

Auf Grund der Ergebnisse dieser Studien wurde Pegaptanib in den USA von der FDA im Dezember 2004 für die Behandlung aller Läsionstypen der neovaskulären AMD zugelassen [48: 815-827]. Durch die EMEA wurde für den Bereich der Europäischen Union Ende Januar 2006 eine Zulassung ausgesprochen, in Deutschland ist Pegaptanib seit Mai 2006 verfügbar [1: 271-278, 68: 36-44].

Eingeschlossen in die Studien waren Patienten mit allen angiographischen Subtypen (überwiegend klassisch, minimal klassisch oder okkult) und einem Visus zwischen 0,063 und 0,5. Es galten breite Einschlusskriterien, auch Läsionsgrößen bis zu 12 Papillenflächen konnten eingeschlossen werden.

Bei den Patienten mit überwiegend klassischen Läsionen konnte nach Einschätzung des behandelnden Arztes zusätzlich eine PDT durchgeführt werden.

Untersucht wurde eine Visusstabilisierung definiert als Visusverlust ≤ 3 Zeilen.

Unter Pegaptanib war dies mit 70% signifikant häufiger der Fall als in der Kontrollgruppe mit 55%.

Pegaptanib war bei allen Formen der exsudativen AMD, d.h. sowohl bei der überwiegend als auch bei der minimal klassischen und okkulten CNV wirksam. Dieser Behandlungsvorteil war nicht erst nach 54 Wochen, sondern auch an allen anderen Untersuchungsintervallen im ersten Jahr und auch im zweiten Jahr sichtbar [33: 992-1001, 49: 2805-2816].

Der Therapieeffekt blieb bei weiterer 6-wöchiger intravitrealer Therapie auch im zweiten Jahr erhalten [32], jedoch zeigte sich, dass bei einer Beendigung der Therapie nach einem Jahr bei zahlreichen Patienten ein erneutes Wachstum der CNV beobachtet wurde, sodass eine kontinuierliche Therapie über 2 Jahre signifikant effektiver war. Patienten, bei denen die intravitreale Pegaptanib Therapie nach einem Jahr nicht fortgeführt wurde, hatten keinen Vorteil gegenüber Patienten mit Scheininjektionen [3: 628-634, 26: 1508.e1-1508.e25].

1.2.8.2.2.4. Intravitreale Injektion von Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab ist ein rekombinantes, monoklonales Antikörperfragment das mit hoher Affinität an VEGF-A und dessen Isoformen bindet. Im Vergleich zu Pegaptanib bindet Ranibizumab an alle Isoformen von VEGF [3: 628-634, 84: 381-388].

Die intravitreale Applikation von 0,5 mg erfolgt alle 4 Wochen erneut, da auch bei dieser Substanz wie bei Pegaptanib die Wirkung durch enzymatischen Abbau mit der Zeit nachlässt [12]. Temporäre entzündliche Nebenwirkungen sind beschrieben worden, in der liquiden Darreichungsform aber sehr selten [73: 582-587, 84: 381-388].

Ende 2006 lagen Daten aus zwei Phase-III-Studien vor, an denen ca. 1200 Patienten teilnahmen [3: 628-634, 23: 1432-1444, 91: 1419-1431]. Zum ersten Mal gelang es bei einer Monotherapie eine signifikante Steigerungen der Sehschärfe herbeizuführen [12].

Die MARINA-Studie an der insgesamt 716 Patienten mit minimal klassischer oder okkulten CNV teilnahmen, zeigte dass mehr als 90% der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden, ihren Visus stabilisieren konnten und sowohl nach 12 Monaten als auch nach 24 Monaten einen Visusverlust von weniger als 3 Zeilen auf der ETDRS-Tafel zeigten. [91: 1419-1431]

Nach einem Jahr wiesen die behandelten Patienten sogar einen durchschnittlichen Visusgewinn von 7,2 Buchstaben auf (5 Buchstaben Gewinn entspricht 1 Zeile Visusgewinn), während in der Gruppe mit Scheinbehandlung ein Visusverlust von 10,4 Buchstaben auftrat. [28: 1460, 91: 1419-1431]

In der ANCHOR-Studie wurde bei 423 Patienten, bei denen eine vorwiegend klassische CNV bestand, die Behandlung mit Ranibizumab mit einer Photodynamische Therapie (PDT) verglichen. Hier zeigte sich dass ca. 95% der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden, nach 12 Monaten einen Visusverlust von weniger als 3 Zeilen zeigten, während dies nur bei 64% der Patienten, die eine Photodynamische Therapie (PDT) erhielten, der Fall war. [23: 1432-1444] Auch hier kam es zu einem durchschnittlichen Anstieg des Visus nach einem Jahr. Mit Ranibizumab stieg der Visus um 11,3 Buchstaben auf der ETDRS Tafel im Vergleich zu einem mittleren Verlust von 9,5 Buchstaben in der Gruppe der Patienten, die mit einer PDT behandelt wurden. Ähnliche Ergebnisse wurden nach zwei Jahren erreicht. [24: 57]

Ranibizumab wurde im Januar 2007 in der Dosierung von 0,5 mg pro Injektion für [3: 628-634] die Behandlung aller Läsionsformen der CNV zugelassen [12].

1.2.8.2.2.5. Intravitreale Injektion von Bevacizumab (Avastin):

Bevacizumab, das „Muttermolekül“ des Ranibizumab, ist der vollständige humanisierte monoklonale Antikörper [12]. Die Bindungsdomäne des Antikörpers wurde ursprünglich aus demselben monoklonalen Mausantikörper entwickelt [29: 865-881]. Zugelassen und in Multicenterstudien untersucht ist Bevacizumab für die Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms [1: 271-278, 80: 997-1005].

Bevacizumab hat durch ein höheres Molekulargewicht (148 kDa gegenüber 48 kDa bei Ranibizumab [3: 628-634]) und durch eine zweifache Bindungsdomäne eine längere Halbwertszeit [1: 271-278]. Vorerst bleibt allerdings unklar, wie sich dies auf die biologische Wirksamkeit auswirkt. In der Zellkultur wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede

zwischen Pegaptanib, Ranibizumab und Bevacizumab auf die Wachstumsaktivität des Gefäßendothels der Aderhaut (vom Schwein) gefunden [3: 628-634, 110: 1837-1842].

Man konnte mittlerweile nachweisen, dass Bevacizumab nach intravitrealer Applikation in die Netzhaut und Aderhaut von Primaten vollständig penetriert [53: 2814-2823].

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigen, dass es selbst im Bereich der neovaskulären Membran zu einer Erholung der Photorezeptoren kommt [79: 37-44].

Zur Injektion wird die unverdünnte Stammlösung (25mg/ml) benutzt. Eine gekühlte Lagerung und die Einhaltung der Kühlkette während des Transports ist bei Bevacizumab sehr wichtig [86: 827-831]. Zudem sollte eine lange Aufbewahrung des eingefrorenen Wirkstoffs vermieden werden, da Auswirkungen auf die Konzentration und biologische Aktivität bei langer Lagerung nachgewiesen wurden [16: 519-522].

Da Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab eine längere Halbwertszeit und eine größere Stabilität besitzt, besteht theoretisch der Vorteil einer geringeren Häufigkeit von Wiederbehandlungen und von längeren Behandlungsintervallen.

Eine Metaanalyse der bisherigen Studien durch Schouten et al. zeigt einen nachweisbar positiven Effekt in der Behandlung der CNV. Die Auswertung der Daten zeigt, dass die intravitreale Injektion von Bevacizumab zu besseren Resultaten als die PDT führt. [4, 99: 1-11]

Bevacizumab ist zurzeit weder für die intravitreale Anwendung noch für die Behandlung der AMD zugelassen.

Bis jetzt liegen aber noch keine Daten aus prospektiven, randomisierten Studie vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab und Ranibizumab miteinander vergleichen. Studien hierfür werden zurzeit in Großbritannien (IVAN Studie), USA (CATT Studie), Österreich (MANTA Studie), Niederlande (EQUAL Studie) und Deutschland (VIBERA Studie) durchgeführt. [98]

1.2.8.2.2.3. Alternative Behandlungsmethoden

Verschiedene chirurgische Techniken, wie subretinale Chirurgie, Makulatranslokation und Makularotation, Strahlentherapie, transpupilläre Thermotherapie und Pigmentepitheltransplantation zeigten keinen visuserhaltenden Effekt und müssen heute als experimentell

angesehen werden. Die Ziele der verschiedenen Operationstechniken sind die chirurgische Extraktion der fibrovaskulären CNVAnteile (submakuläre Chirurgie) mit oder ohne Verlegung der Fovea (Makulatranslokation) bei klassischer oder okkulten CNV unter Erhalt retinaler Strukturen [12]. Da hierbei Pigmentepithel und sensorische Netzhaut weiterhin stark verändert bleiben, ist nur selten eine Verbesserung der Sehschärfe zu erreichen. Es kann aber eine Stabilisierung eintreten, die Sehschärfe verschlechtert sich dann nicht weiter und das zentrale Skotom wird nicht mehr größer. [50] Ein neuerer Ansatz ist die so genannte Patch-OP. Hierbei wird ein Stück Aderhaut mit den darüber liegenden Pigmentzellen aus der Peripherie der Netzhaut nach zentral unter die Makula verpflanzt. Größere Studien hierzu laufen bereits. [115: 349-353]

1.2.8.2.2.4. Neuere Therapieansätze

Neuere viel versprechende Therapieansätze sind: VEGF-Trap (selektive Bindung und Hemmung aller VEGF-Isoformen), small interfering RNA (siRNA, Hemmung der mRNA und somit der Produktion von VEGF), Proteinkinase C Inhibitoren (Hemmung des membranständigen Signalmoleküls) und die Gentransfertherapie zur vermehrten Produktion antiangiogener Faktoren wie PEDF.

Diese Therapien können möglicherweise in Zukunft in Kombination mit anderen Angiogenesehemmern oder zur Prävention bei Risikopatienten eingesetzt werden [12].

1.2.8.2.2.4.1 VEGF-Trap-Eye

VEGF Trap-Eye (Aflibercept) ist ein komplett humanes, lösliches Rezeptorbindungsprotein des Wachstumsfaktors VEGF. VEGF-Trap bindet alle VEGF-Isoformen und zusätzlich den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF). Es hat eine deutlich höhere Bindungsaffinität zu VEGF. Der praktische Unterschied zu Ranibizumab könnte in einer verlängerten Wirkung liegen. Während Ranibizumab monatlich injiziert wird, könnte für VEGF Trap-Eye ein Intervall von zwei Monaten ausreichend sein, was die Therapie für die Patienten angenehmer machen dürfte und die Zahl der Untersuchungen verringern würde. [4, 6]

1.2.8.2.2.4.2 siRNA

„Small interfering RNA“ (siRNA) sind synthetische Moleküle, die die Fähigkeit haben, durch Blockieren oder Abbauen von „messenger RNA“ (mRNA) selektiv das Produkt eines Genabschnitts zu unterdrücken. Mit Hilfe der siRNA könnte so direkt die Produktion von VEGF z.B. in retinalen Pigmentepithel-Zellen verhindert werden. [25: 1077-1080]

Vehikel wie Adenoviren zur Einschleusung der siRNA in die Zelle sind bei der CNV vermutlich nicht nötig, da die Inhibition mittels siRNA bei Neovaskularisationen möglicherweise unspezifisch ist und über sog. „Toll-like Rezeptoren (TLR3)“ an der Oberfläche vermittelt werden. [4, 65: 591-597]

Die unspezifische Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren durch siRNA kann zu Nebenwirkungen führen. Dieser unspezifische Wirkmechanismus muss bei therapeutisch anzuwendender siRNA ausgeschlossen werden. [25: 1077-1080]

1.2.8.2.2.4.3 Proteinkinase-Inhibitoren

Zur Signalinduktion des VEGF-Moleküls in die Zielzelle werden Proteinkinasen benötigt. Mithilfe von Proteinkinase-Inhibitoren wie Vatalanib versucht man diesen Signalweg gezielt zu unterbinden. Entsprechende Phase-1- und Phase-2-Studien wurden bereits initiiert [4]

1.2.9.2.2.5. Beendigung der Therapie

Eine Beendigung der Therapie unter einer Visusgrenze von 0,05 erscheint sinnvoll für alle Strategien, da dann in der Regel von einem irreversiblen Verlust der Foveafunktion auszugehen ist. [12]

2. Zielsetzung und Studienaufbau

2.1. Zielsetzung

Zu Beginn unseres Beobachtungszeitpunktes gab es für die Behandlung von okkulten und minimal klassischen Membranen in Deutschland keine zugelassene Therapieoption. Deshalb haben wir bereits im September 2005, vor der Zulassung von Macugen® in Deutschland im Mai 2006, die Möglichkeit wahrgenommen Patienten im Rahmen eines Compassionate Use Programms mit Macugen® intravitreal zu behandeln.

Dabei wollten wir zeigen, ob unter klinischen Bedingungen, ähnlich gute Ergebnisse wie in den V.I.S.I.O.N. Studien erreicht werden können, bzw. durch eine Beschränkung auf minimal klassische und okkulte Läsionen, die V.I.S.I.O.N. Ergebnisse sogar zu übertreffen sind.

Nach Einzelantrag erhielten zunächst 13 Patienten Macugen®. 11 der 13 Patienten wurden bis Mai 2006 öfter als einmal injiziert.

Insgesamt behandelten wir im Untersuchungszeitraum bis Oktober 2007: 50 Augen von 50 Patienten mit mehrmaligen Injektionen.

2.2. Einschlusskriterien

Alle Patienten gaben eine akute Visusminderung und eine Zunahme der Metamorphopsien zwischen einem Monat und wenigen Tagen vor der ersten Injektion an. An allen Augen zeigte sich eine angiographisch nachgewiesene okkulte oder minimal klassische choroidale Neovaskularisation (CNV).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Makulopathien anderer Genese, sowie Patienten, bei denen sich eine akute Infektion (Konjunktivitis) zeigte.

2.3. Patienten

Von den 50 Patienten, wurde bei 38 Patienten eine okkulte CNV und bei 12 Patienten eine minimal klassische CNV diagnostiziert. 14 Patienten waren im Vorfeld zum Teil multipel vorbehandelt, wobei 6 Patienten eine oder mehrere intravitreale Injektion mit Triamcinolon erhielten, 1 Patient erhielt eine PDT Monotherapie, 4 Patienten erhielten eine Kombination von PDT mit intravitrealer Triamcinolon Injektion, 2 Patienten erhielten eine intravitreale Injektion mit plasminogen Aktivator r-TPA sowie Gas, bei vorausgegangener subretinaler Blutung und 1 Patient hatte sich einer Katarakt Operation unterzogen.

Das Durchschnittsalter unsere Patienten betrug 79 Jahre (60-89 Jahre). Davon waren 36 Frauen und 14 Männer. Der mittlere Ausgangsvisus betrug $0,37 \pm 0,24$ (dezimal).

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug jeweils 6 Monate.

3. Material und Methoden

Zur Zeit unserer Studie gab es keine einheitlichen Empfehlungen zum Umfang der präoperativen Diagnostik, zu den Kontrolluntersuchungen (nur OCT, oder OCT und Fluoreszenzangiographie) und zu den Kontrollintervallen.

Vor der Behandlung wurden bei allen Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt: Visus, Untersuchung der vorderen Augenabschnitte und des Augenhintergrundes, Augeninnendruckmessung und eine OCT Untersuchung.

Jeweils 4-6 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten nach der Behandlung wurden diese Untersuchungen wiederholt.

Eine Angiographie mit Fluorescein erfolgte präoperativ und bei Monat 3 und 6.

Daneben wurden klinische und Augeninnendruckkontrollen am 1. und 2. postoperativen Tag durchgeführt.

3.1. Intravitreale Pegaptanibinjektion

Alle Patienten erhielten eine intravitreale Injektion von 0,3 mg Pegaptanib Natrium (Macugen®). Diese wurde entsprechend den Empfehlungen der Makulakommission des BVA und der DOG zur intravitrealen Medikamentenapplikation durchgeführt [2]

Vor dem Eingriff wurden alle Patienten ausführlich über mögliche Risiken, wie z.B.: Schmerzen bei der Injektion, Blutungen, Infektionen, Netzhautablösungen, Augeninnendruckanstieg, Katarakt und den möglichen ausbleibenden Erfolg des Eingriffes, einer intravitrealen Wirkstoffinjektion aufgeklärt.

Zu Beginn des Eingriffs wurde das Auge mit Povidon-Jod 5% gespült und die Zilien sowie die Lidregion mit Povidon Jod 5% abgestrichen. Zudem wurden ein bis zwei Tropfen Ophtocain N® Augentropfen als Lokalanästhetikum appliziert. Dann erfolgte die für intraokulare Eingriffe übliche sterile Abdeckung.

Der Zugang zum Glaskörper erfolgte durch die Wand des Augapfels im Bereich der Pars plana, einem Abschnitt, der zwischen dem äußeren Rand der Netzhaut und dem Ziliarkörper liegt (Abb. 27).

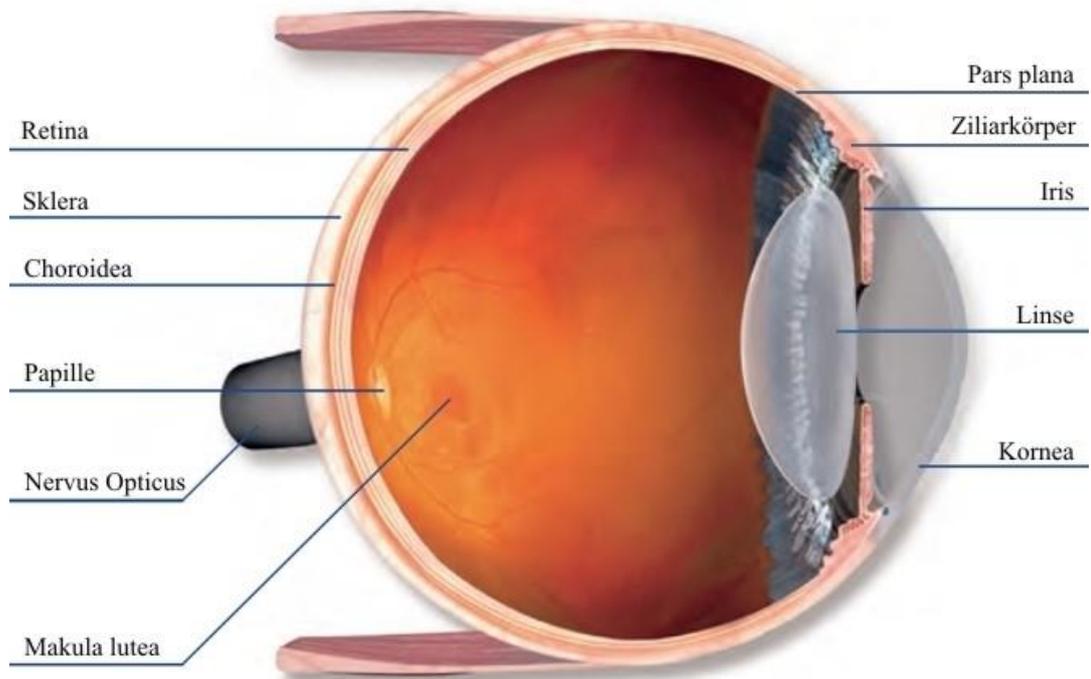


Abbildung 27: Aufbau des menschlichen Auges

Nachdem die Bindehaut nach temporal unten verschoben wurde, folgte das Einstechen der Injektionskanüle den Glaskörper mit 3,5 mm Limbusabstand, sowie die Injektion von 0,09 ml Pegaptanib Natrium (Macugen®) nach intravitreal (Abb. 28).

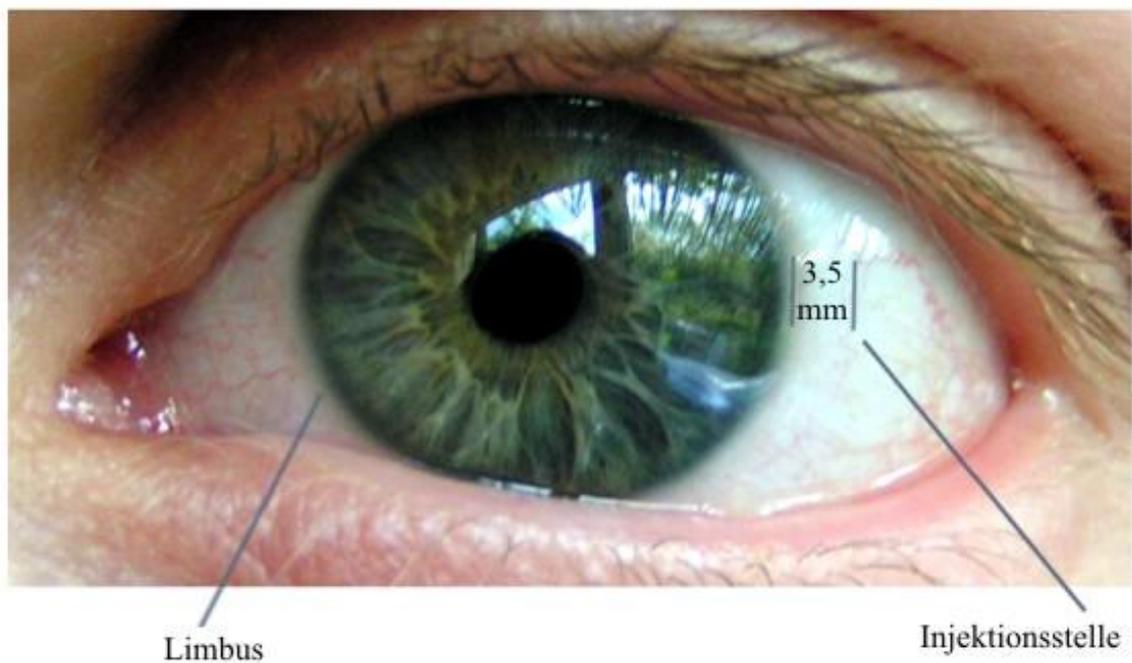


Abbildung 28: Intravitreale Pegaptanibinjektion

Nach Entfernung der Injektionskanüle wurde Druck auf die zurückgeschobene Bindehaut ausgeübt. Je nach Bedarf wurde eine Parazentese durchgeführt, um das intraokulare Volumen zu reduzieren. Anschließend wurden antibiotische Augentropfen appliziert.

Um mögliche postoperative Frühkomplikationen sofort erkennen zu können wurde bei den Patienten die Lichtscheinwahrnehmung geprüft und eine indirekte Ophthalmoskopie durchgeführt. Zusätzlich wurde eine halbe Stunde und zwei Stunden nach der Injektion eine Messung des Augeninnendrucks durch Applanationstonometrie durchgeführt.

Postoperativ wurden die Patienten viermal täglich über eine Woche mit zwei Tropfen eines antiinflammatorischen und antibiotischen Kombinationspräparates behandelt.

Die Indikation zur erneuten Injektion wurde anhand der monatlich durchgeführten OCT Untersuchungen bei Vorliegen von vermehrter intraretinaler Flüssigkeit oder subjektiver wie gemessener Visusverschlechterung, sowie anhand angiographisch nachgewiesener persistierender Exsudation gestellt.

Ein Patient bekam 9 Injektionen, 1 Patient bekam 8 Injektionen, 3 Patienten erhielten 5 Injektionen, 6 Patienten bekamen 4 Injektionen, 10 erhielten 3 Injektionen, 16 bekamen 2 Injektionen die übrigen 13 erhielten 1 Injektion.

Im Durchschnitt wurden 2,6 Injektionen pro Patient verabreicht.

Bei allen Patienten zeigte sich eine gute Verträglichkeit und wir fanden keine schweren Nebenwirkungen wie Endophthalmitis oder Netzhautablösung. Auch wiederholte Injektionen wurden von den Patienten gut toleriert.

Lediglich ein Patient zeigte nach der ersten Injektion erhöhte intraokulare Druckwerte, welche sich aber mit lokaler antiglaukomatöser Tropftherapie schnell beherrschen ließen.

3.2. Visusbestimmung

Wir ermittelten den Dezimalvisus unter bestmöglicher Korrektur beim Ablesen von numerischen Optotypen aus fünf Metern Entfernung unter den vorgeschriebenen Beleuchtungsbedingungen (DIN 58220). Das jeweils andere Auge wurde abgedeckt. War die Sehschärfe des Patienten auf Fingerzählen eingeschränkt, so wurde ihm der Dezimalvisus 0,01 zugeordnet. Konnte er nur noch Handbewegungen erkennen, so erhielt er den Visuswert 0,005.

3.3. Augeninnendruckmessung

Der Augeninnendruck wurde mit Hilfe der Applanationstonometrie nach Goldmann bestimmt, nachdem zuvor ein Kombinationspräparat mit Oxybuprocain-Hydrochlorid als Lokalanästhetikum und Fluorescein-Natrium appliziert wurde.

3.4. Durchführung der Optische Kohärenztomographie

Bei den OCT-Untersuchungen bestimmten wir die retinale Dicke innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis.

Die Patienten bekamen vor der Untersuchung, je einen Tropfen Mydriaticum-Stulln Augentropfen und Neosynephrin-POS ® 5 %.

Die retinale Dicke wurde aus sechs hochauflösenden Querschnittsaufnahmen berechnet, die jeweils um 30° zueinander versetzt waren und deren Zentrum in der Fovea centralis lag. Jede einzelne Querschnittsaufnahme war sechs Millimeter lang.

3.5. Durchführung der Fluoreszenzangiographie

Aufgrund der potentiellen Gefahr einer schweren anaphylaktischen Reaktion wurde die Fluoreszenzangiographie (FLA) grundsätzlich nur unter Notfallbereitschaft durchgeführt. Die FLA wurde mit dem Heidelberg-Retina-Angiograph (HRA) (ein Gerät mit digitalem Bildspeicher) durchgeführt.

Nach Legen eines intravenösen Zugangs und Weitstellung der Pupille durch je einen Tropfen Mydriaticum-Stulln Augentropfen und Neosynephrin-POS 5 % wurde zunächst der Fundus mittels eines farbigen Bildes dokumentiert. Nach Einschwenken des Sperrfilters wurde ein Autofluoreszenz-Bild abgespeichert. Als nächstes wurden 5 ml einer 10%igen Fluorescein-Natrium-Lösung, bei niereninsuffizienten Patienten nur 2,5 ml, als Bolus intravenös appliziert. Durch das HRA-Gerät mit vorgeschaltetem Exzitationsfilter der Wellenlänge 465 – 490 nm wurde dann das Fluoreszin zur Fluoreszenz angeregt und das emittierte Licht durch den Aufnahmefilter, der nur Licht der Wellenlänge 520-530 nm passieren lässt, in Graustufenaufnahmen photographiert. Standardmäßig verwendeten wir eine 30°-Einstellung. Aufnahmen wurden in der arteriellen Phase nach Bolusgabe, in der frühvenösen Phase, der spätvenösen Phase und in der Spätphase angefertigt und digital abgespeichert um anschließend mit der Heidelberger Eye Explorer Software (Version 1.5.12.0) ausgewertet zu werden.

3.6. Unerwünschte Wirkungen der Therapie

Während des gesamten Beobachtungszeitraums traten keine schweren okulären Nebenwirkungen auf. Endophtalmitiden oder eine Kataraktprogression wurden nicht beobachtet.

Insbesondere zeigten sich kein RPE-Einriss, keine Einblutung und keine Netzhautabhebung. Systemische Nebenwirkungen wurden nicht berichtet, allerdings wurden diese nicht systematisch erfasst.

Auch bei der Durchführung der Fluoreszenzangiographie traten keine nennenswerten Nebenwirkungen auf, insbesondere keine anaphylaktische Reaktion.

3.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung einschließlich der Erstellung der statistischen Grafiken wurde mit dem Programm SPSS Version 15.0 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Gesamte Macugengruppe (n=50)

4.1.1. Visus

Die folgenden Grafiken zeigen den Visusverlauf der gesamten Macugengruppe (n=50) dargestellt als Boxplot und dessen Mittelwerte als Bar:

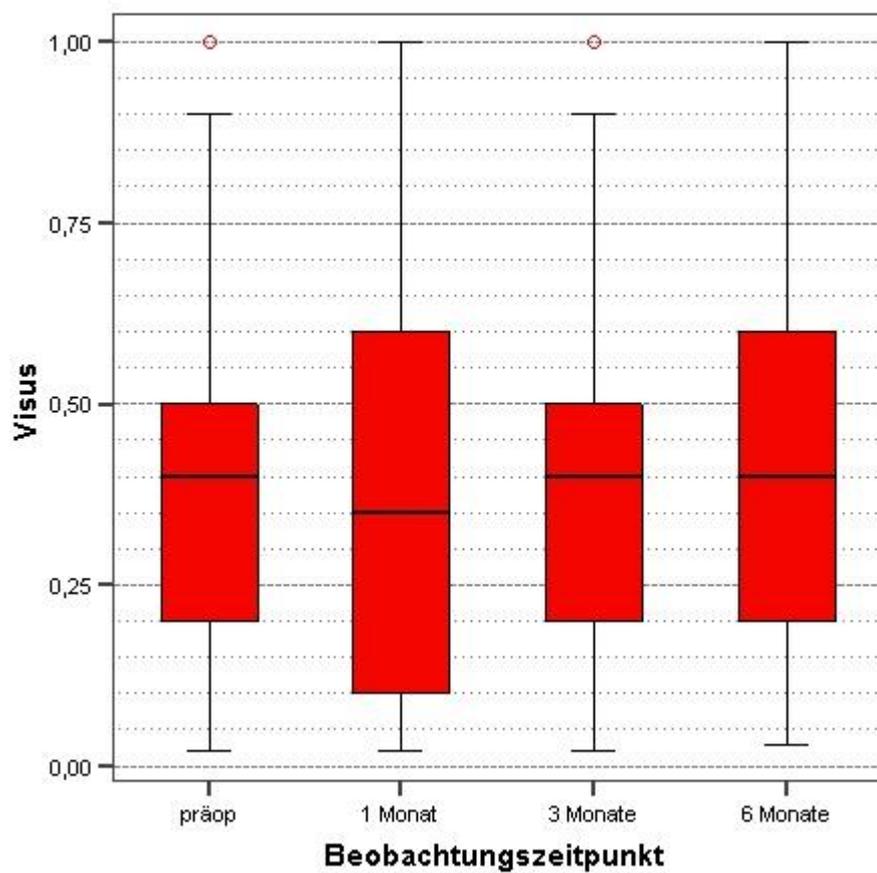


Abbildung 29: Darstellung des Visus im Studienverlauf

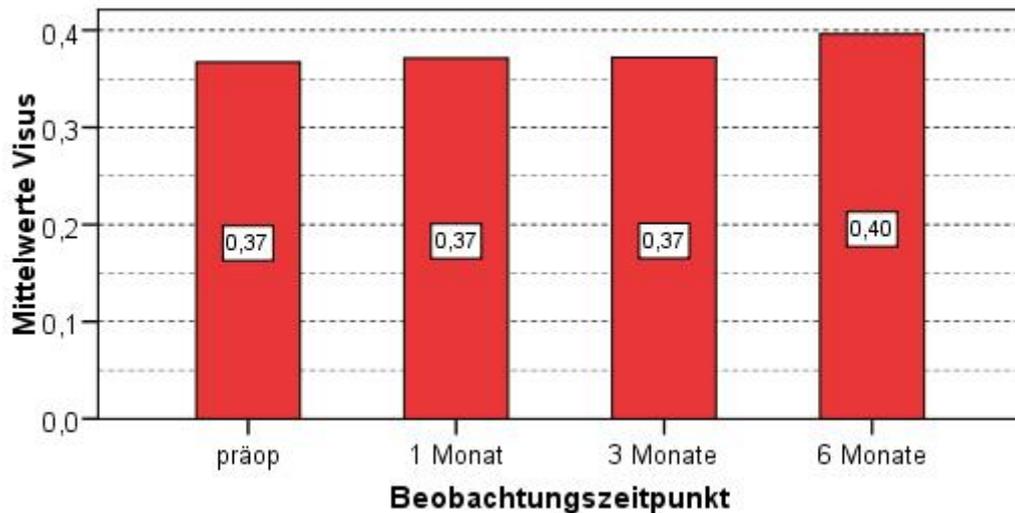


Abbildung 30: Verlauf der Mittelwerte des Visus im Studienverlauf

Zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich eine signifikante Veränderung des Visus gegenüber der Visuserhebung vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,740$ / $p = 0,883$ / $p = 0,220$).

	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	50	50	50	50
Median	0,40	0,35	0,40	0,40
Mittelwert	0,37	0,37	0,37	0,40
Std. Abweichung	0,24	0,25	0,25	0,26
Minimum	0,02	0,02	0,02	0,03
Maximum	1,00	1,00	1,00	1,00
Wilcoxon-Test				
p-Wert		0,740	0,883	0,220

Abbildung 31: tabellarischer Überblick über die Visusveränderung im Studienverlauf

Die folgenden Grafiken zeigen den Visusverlauf der gesamten Macugengruppe (n=50) nach sechs Monaten als Bar:

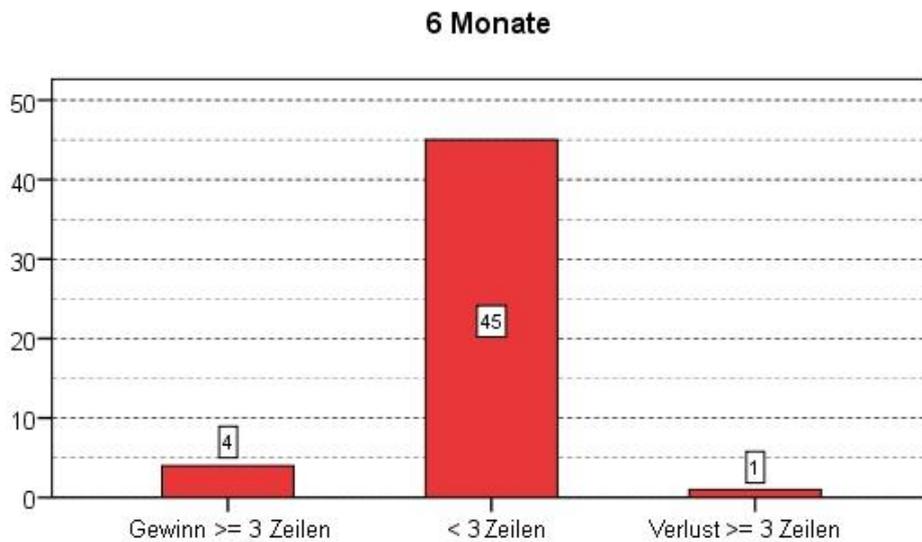


Abbildung 32: Gewinn oder Verlust von mehr oder weniger als drei Zeilen Visus nach sechs Monaten

Innerhalb von sechs Monaten verloren 2% der Studienteilnehmer mehr als 3 Zeilen Visus, 8% steigerten ihren Visus um mehr als 3 Zeilen, 90% der Studienteilnehmer stabilisierten ihren Visus.

Die folgenden Grafiken zeigen diesen Sachverhalt noch einmal in anderer grafischer Darstellung:

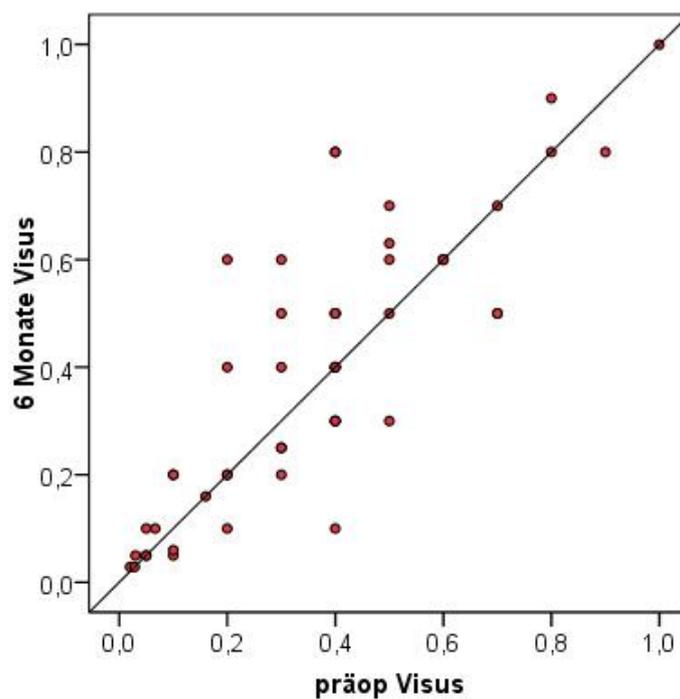


Abbildung 33: Visusverlauf nach sechs Monaten

4.1.2. Optische Kohärenztomographie (OCT)

4.1.2.1. Zentrale Netzhautdicke

Die folgende Grafik gibt die mittlere Netzhautdicke in Mikrometern innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis im Studienverlauf an. Dargestellt als Boxplot:

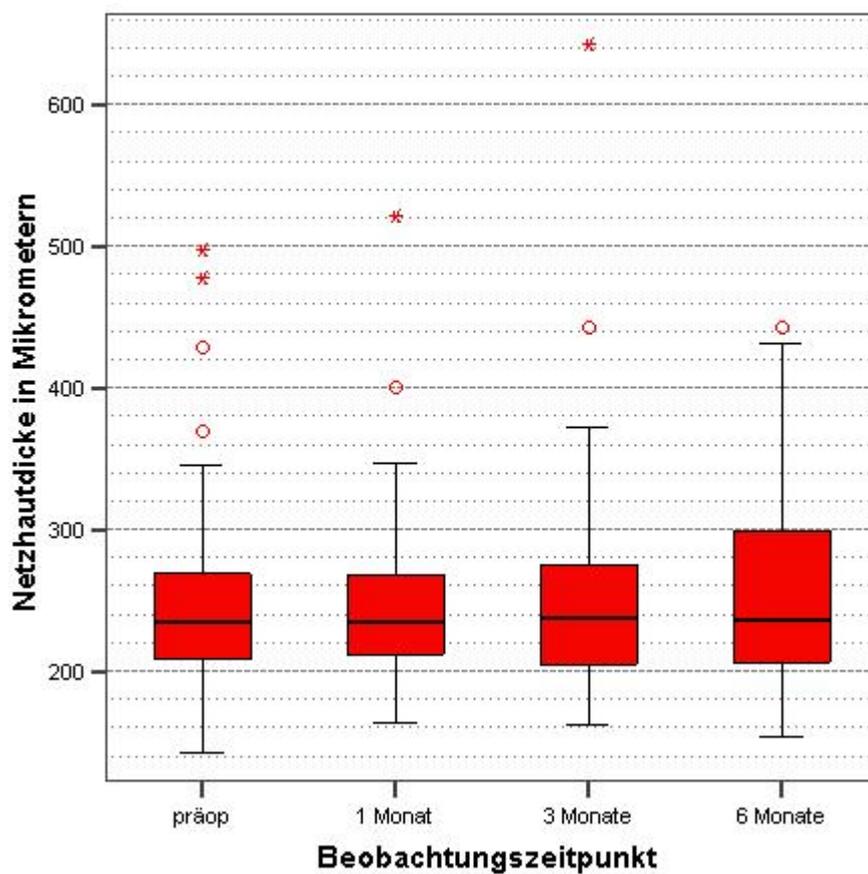


Abbildung 34: Veränderung der retinalen Dicke des zentralen Millimeters der Fovea centralis (angegeben in Mikrometern) im Studienverlauf

	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	45	29	35	34
Median	235	235	238	237
Mean	254	253	256	251
Std. Deviation	77	71	89	69
Minimum	142	163	162	153
Maximum	498	521	643	443
Wilcoxon p-Wert		0,891	0,830	0,477

Abbildung 35: tabellarischer Überblick über die Veränderung der retinalen Dicke des zentralen Millimeters der Fovea centralis (angegeben in Mikrometern) im Studienverlauf

Zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich eine signifikante Veränderung der Netzhautdicke gegenüber der Netzhautdicke vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,891$ / $p = 0,830$ / $p = 0,477$).

4.1.2.2. Volumen

Die folgende Grafik gibt das Volumen im Studienverlauf an. Dargestellt als Boxplot:

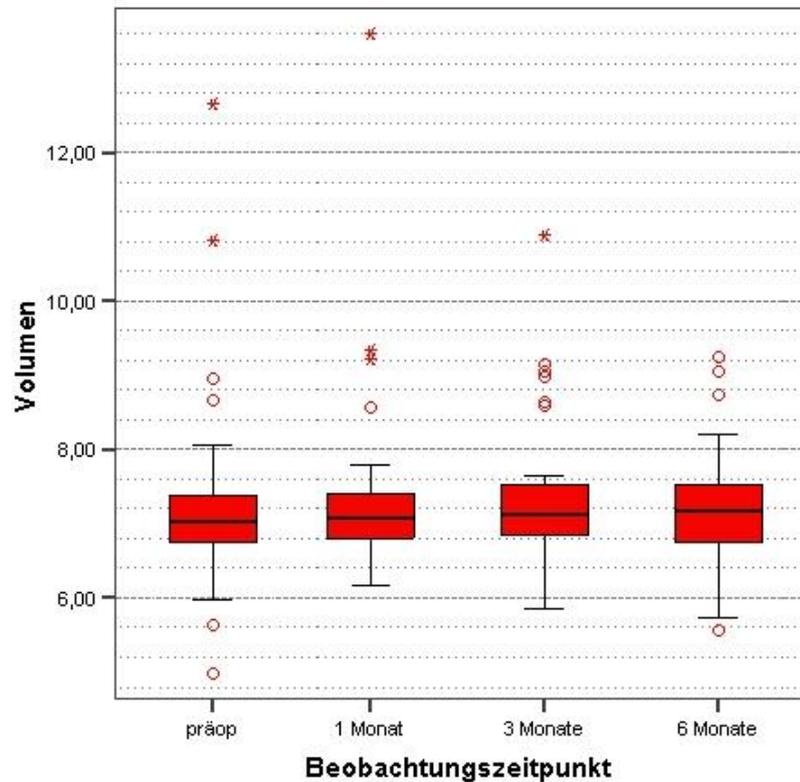


Abbildung 36: Volumenveränderung während des Studienverlaufs

	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	45	29	35	34
Median	7,04	7,07	7,13	7,17
Mean	7,23	7,44	7,33	7,20
Std. Deviation	1,24	1,40	1,02	0,83
Minimum	4,99	6,18	5,85	5,56
Maximum	12,65	13,60	10,88	9,25
Wilcoxon.Test				
p-Wert		0,214	0,751	0,187

Abbildung 37: tabellarischer Überblick über die Veränderung des Volumens im Studienverlauf

Zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich eine signifikante Veränderung des Volumens gegenüber dem Volumen vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,214$ / $p = 0,751$ / $p = 0,187$).

4.1.3. Veränderungen des Augeninnendrucks

Die folgende Grafik zeigt den Verlauf des Augeninnendrucks in mmHg im Studienverlauf. Dargestellt als Boxplot:

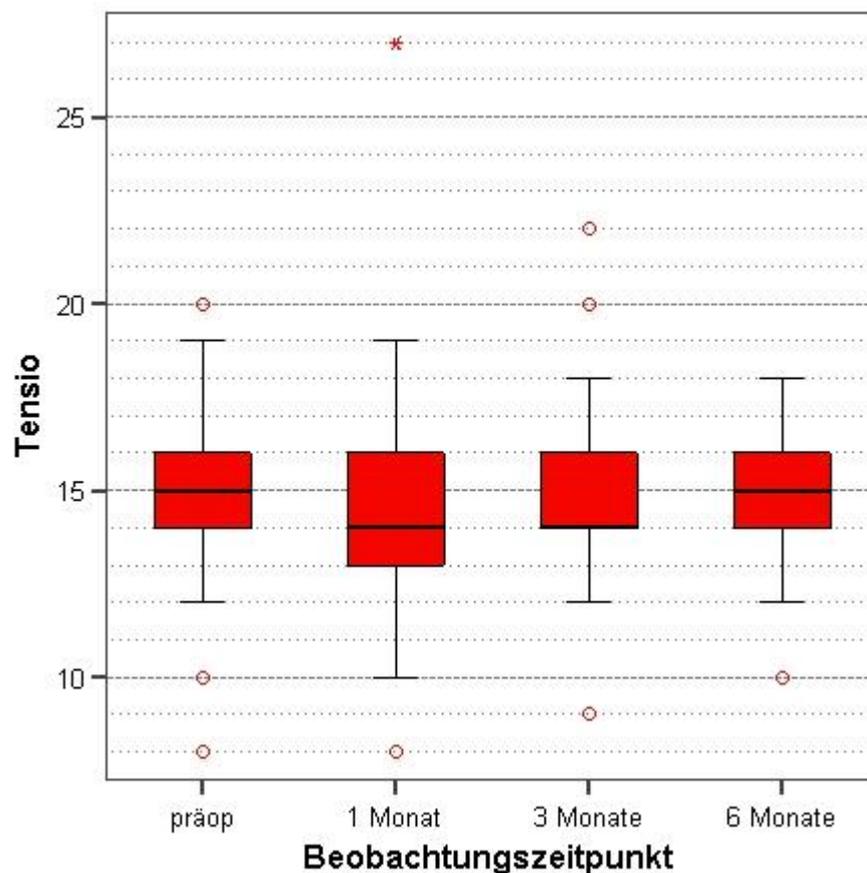


Abbildung 38: Veränderungen des Augeninnendrucks in mmHg im Studienverlauf

	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	50	50	47	49
Median	15	14	14	15
Mean	15	14	15	15
Std. Deviation	2	3	2	2
Minimum	8	8	9	10
Maximum	20	27	22	18
Wilcoxon.Test p-Wert		0,379	0,700	0,347

Abbildung 39: tabellarischer Überblick über die Veränderung des Augeninnendrucks in mmHg

Die Messung des Augeninnendrucks ergab während des gesamten Beobachtungszeitraums Werte zwischen 8 mmHg und 27 mmHg.

Zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich eine signifikante Veränderung des Augeninnendrucks gegenüber dem Augeninnendruck vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,379$ / $p = 0,700$ / $p = 0,347$).

4.1.4. Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie (FLA)

Die folgende Grafik zeigt die Veränderung der Leckage der CNV in der Fluoreszenzangiographie. Eine Veränderung in den positiven Bereich bedeutet dabei eine Zunahme der Leckage, eine Veränderung in den negativen Bereich eine Abnahme der Leckage. Die Ausgangssituation in der FLA definierten wir bei allen Patienten als 0. Zu den beiden Kontrollzeitpunkten (3 und 6 Monate post injectionem) wurden die Leckageveränderung gegenüber dem Ausgangszeitpunkt semiquantitativ als unverändert (0), vergrößert (+1) oder vermindert (-1) erfasst.

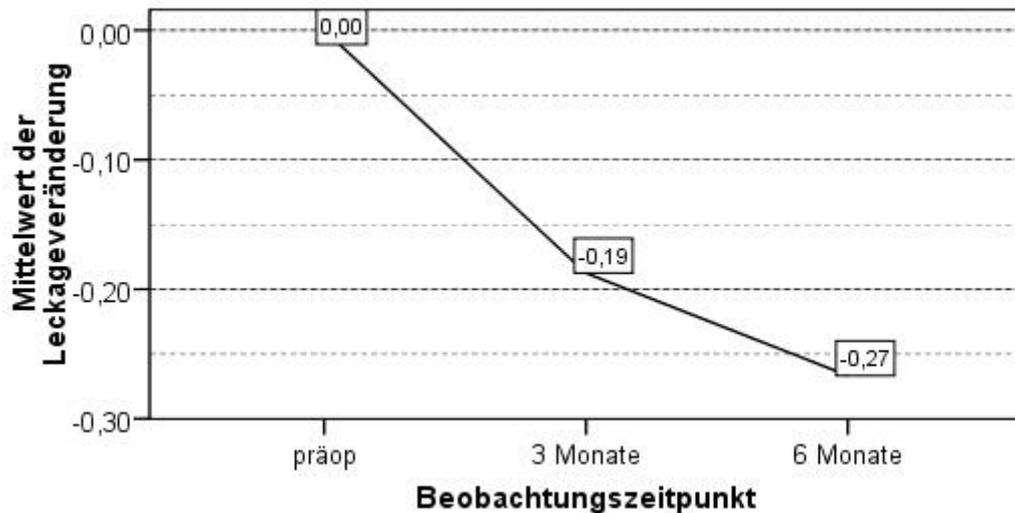


Abbildung 40: Darstellung der Mittelwerte der Leckageveränderung im Studienverlauf

Zur 3-Monats-Kontrolle beträgt der Mittelwert der Leckageveränderung -0,19, zur 6-Monats-Kontrolle -0,27. Zu beiden Kontrollzeitpunkten zeigt sich also eine durchschnittliche Verringerung der Leckage.

	3 Monate	6 Monate
N	16	30
Mean	-0,19	-0,27
Std. Deviation	0,66	0,74
verkleinerte Leckage	5 (31%)	13 (43%)
unveränderte Leckage	9 (56%)	12 (40%)
vergrößerte Leckage	2 (13%)	5 (17%)

Abbildung 41: tabellarischer Überblick über die Leckageveränderung im Studienverlauf

Zur 6-Monats-Kontrolle zeigen 40 % der Patienten eine unveränderte und 43 % eine verkleinerte Leckage.

Die folgende Grafik zeigt die Läsionsgröße in der FLA als maximal möglichen Durchmesser in mm im Studienverlauf dargestellt als Boxplot:

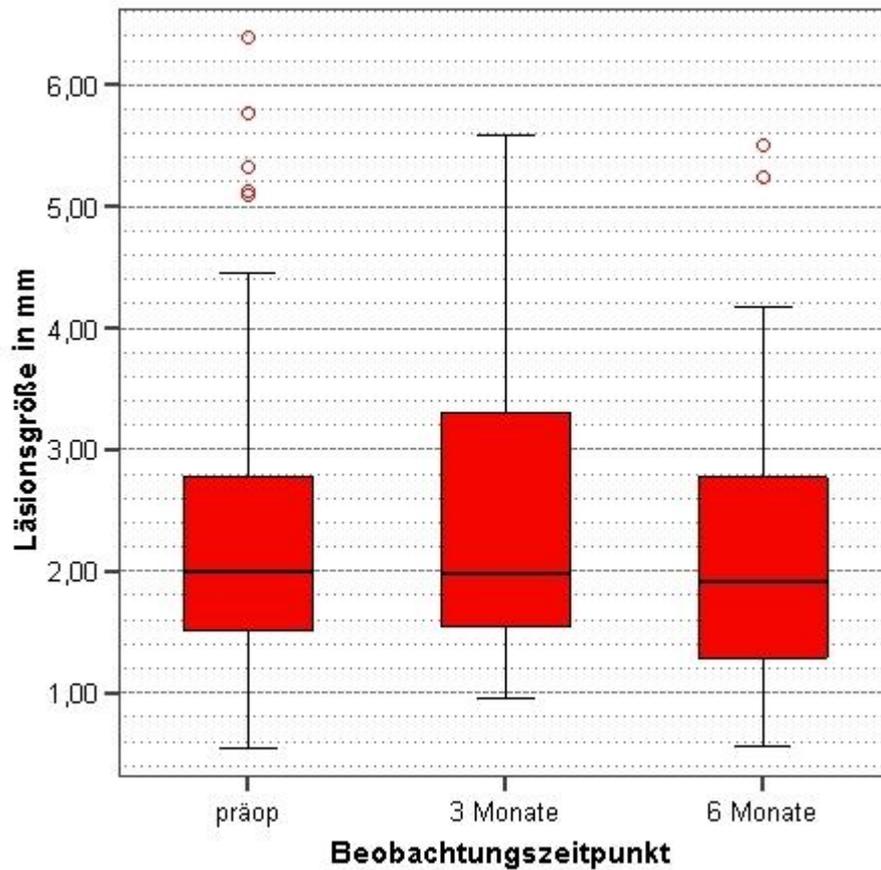


Abbildung 42: Darstellung der Läsionsgröße in mm im Studienverlauf

Zu keinem der zwei Kontrollzeitpunkte (3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich eine signifikante Veränderung der Läsionsgröße gegenüber der Läsionsgröße vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,426$ / $p = 0,296$).

	präop	3 Monate	6 Monate
N	43	16	30
Median	1,99	1,98	1,91
Mean	2,46	2,48	2,18
Std. Deviation	1,43	1,39	1,25
Minimum	0,55	0,96	0,56
Maximum	6,39	5,58	5,50
Wilcoxon.Test			
p-Wert		0,426	0,296

Abbildung 43: tabellarischer Überblick über die Veränderung der Läsionsgröße im Studienverlauf

4.2. Subgruppenanalyse

4.2.1. Subgruppe nach Alter älter oder jünger 75 Jahre

Wir bildeten zwei Subgruppen nach dem Alter unserer Patienten. Als Trennwert für die Einteilung in beide Subgruppen verwendeten wir ein Alter von 75 Jahren.

4.2.1.1. Visusveränderung

Die nächsten Grafiken zeigen die Veränderungen des Visus in den Subgruppen jünger oder gleich und älter als 75 Jahre als Boxplot und den Mittelwert als Bar:

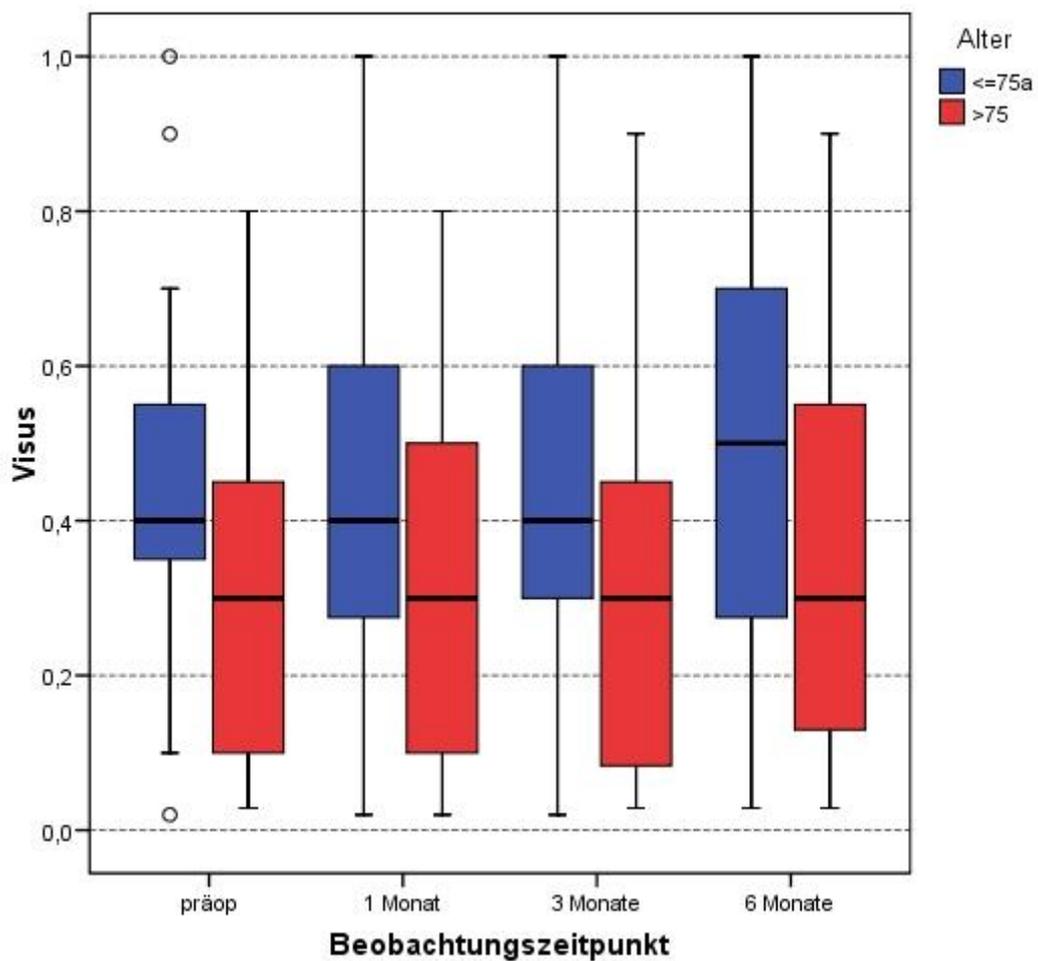


Abbildung 44: Veränderungen des Visus im Studienverlauf in den Subgruppen nach Alter

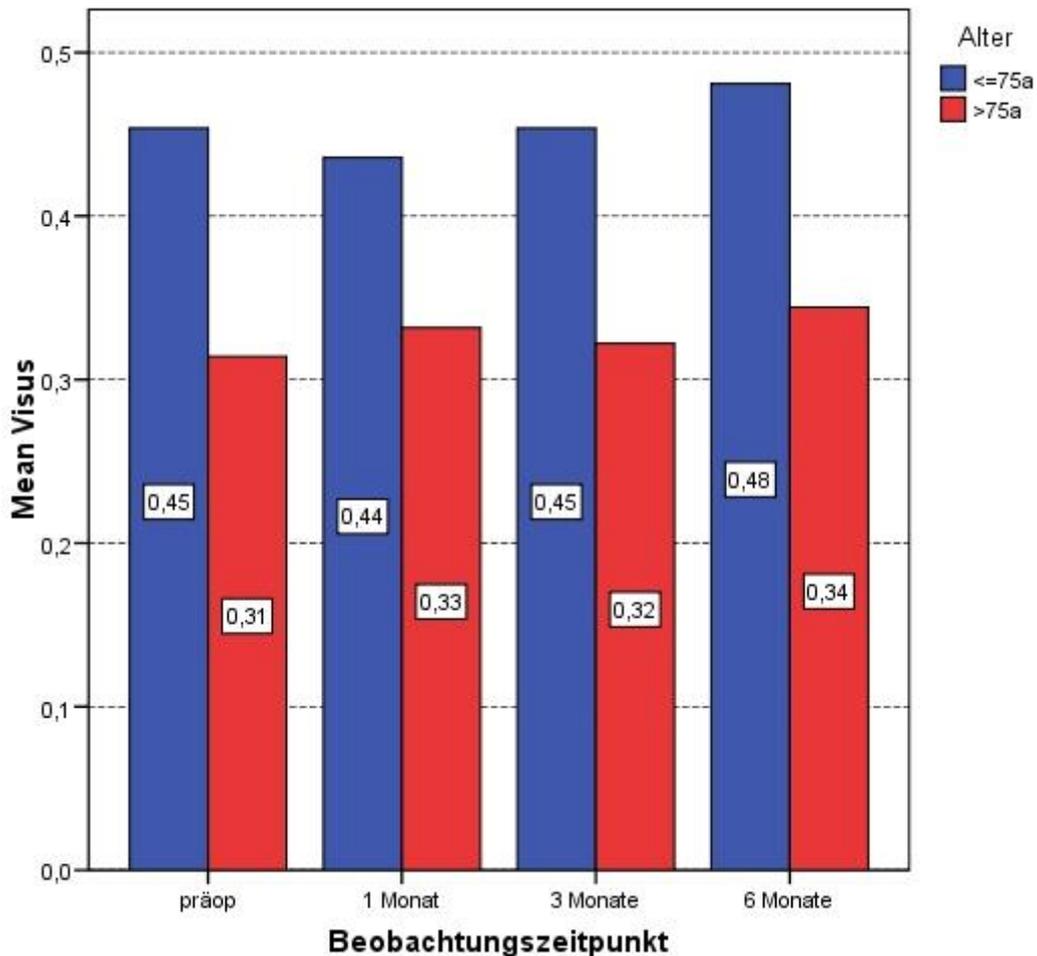


Abbildung 45: Verlauf der Mittelwerte des Visus im Studienverlauf in den Subgruppen nach Alter

Zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich in der jeweiligen Subgruppe eine signifikante Veränderung des Visus gegenüber der Visuserhebung vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,602$ / $p = 0,943$ / $p = 0,574$ und $p = 0,431$ / $0,919$ / $0,254$).

	Alter ≤75a				Alter >75a			
	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	19	19	19	19	31	31	31	31
Median	0,40	0,40	0,40	0,50	0,30	0,30	0,30	0,30
Mean	0,45	0,44	0,45	0,48	0,31	0,33	0,32	0,34
Std. Deviation	0,25	0,28	0,26	0,28	0,23	0,22	0,23	0,24
Minimum	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03
Maximum	1,00	1,00	1,00	1,00	0,80	0,80	0,90	0,90
Wilcoxon.Test p-Wert		0,602	0,943	0,574		0,431	0,919	0,254

Abbildung 46: tabellarischer Überblick über die Visusveränderung im Studienverlauf in den Subgruppen nach Alter

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte zu allen vier Messzeitpunkten keine signifikant unterschiedliche Verteilung der Visuswerte beider Gruppen an ($p = 0,054$ / $p = 0,220$ / $p = 0,068$ / $p = 0,094$).

Im sechsten Monat des Beobachtungszeitraums, innerhalb der Gruppe jünger oder gleich 75 Jahre, verloren 5,3% der Studienteilnehmer mehr als 3 Zeilen Visus, 10,5% steigerten ihren Visus um mehr als 3 Zeilen und 84,2% der Studienteilnehmer stabilisierten ihren Visus. Innerhalb der Gruppe älter als 75 Jahre verlor keiner der Studienteilnehmer mehr als 3 Zeilen Visus, 6,5% steigerten ihren Visus um mehr als 3 Zeilen und 93,5% der Studienteilnehmer stabilisierten ihren Visus.

4.2.1.2. Zentrale Netzhautdicke

Die folgende Grafik gibt die mittlere Netzhautdicke in Mikrometern innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis im Studienverlauf in den Subgruppen jünger oder gleich und älter als 75 Jahre an dargestellt als Boxplot:

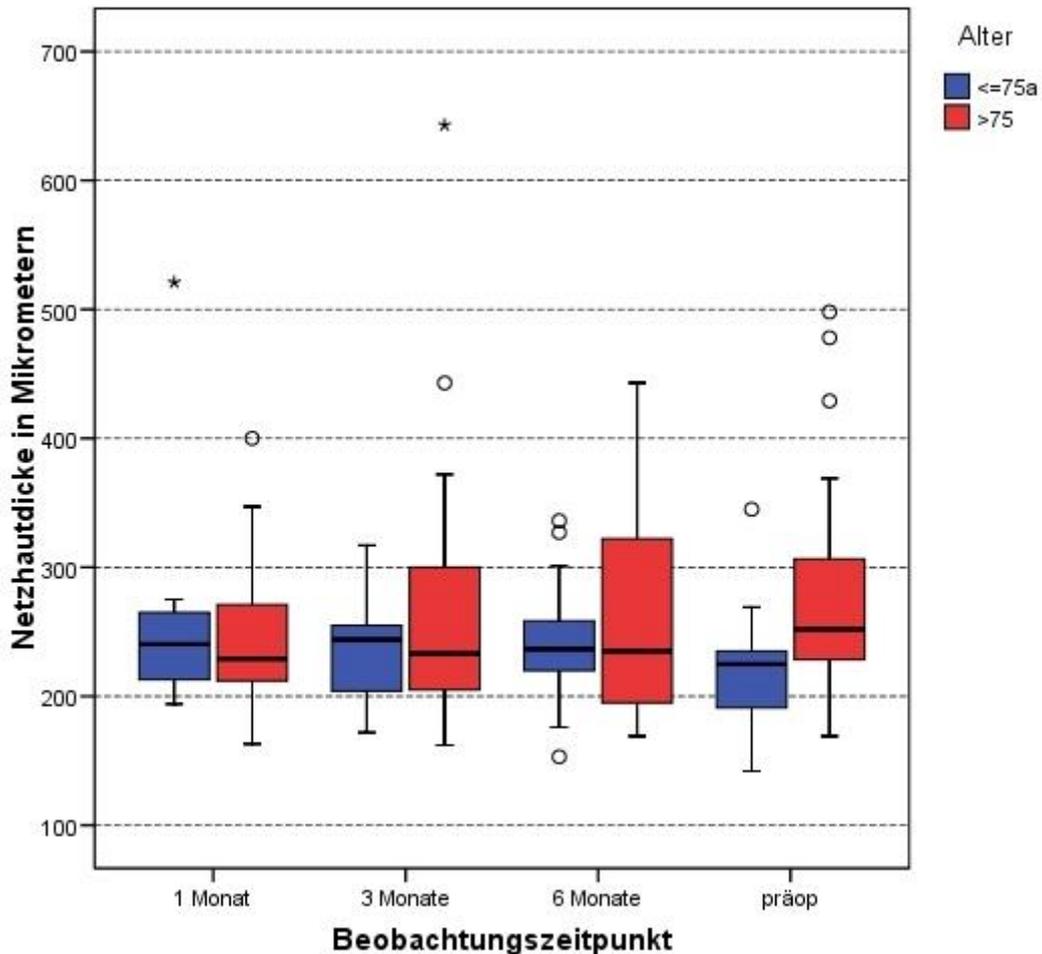


Abbildung 47: Veränderung der retinalen Dicke des zentralen Millimeters der Fovea centralis in den Subgruppen nach Alter

In der Gruppe jünger oder gleich 75 Jahre, ergab sich zum Kontrollzeitpunkt 3 Monate post injectionem im Wilcoxon-Test eine signifikante Veränderung der zentralen Netzhautdicke gegenüber der zentralen Netzhautdicke vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,012$). Zu den Kontrollzeitpunkten 1 Monat und 6 Monate post injectionem ergab der Wilcoxon-Test aber keine signifikante Veränderung der Läsionsgröße gegenüber der Läsionsgröße vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,132$ und $p = 0,115$).

In der Gruppe älter als 75 Jahre, ergab sich zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) eine signifikante Veränderung der Läsionsgröße gegenüber der Läsionsgröße vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,132$ / $p = 0,135$ / $p = 0,569$).

	Alter <=75a				Alter >75a			
	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	18	14	13	16	27	15	22	18
Median	225	241	244	237	252	229	233	235
Mean	222	255	237	240	275	251	268	261
Std. Deviation	45	81	41	50	86	64	108	82
Minimum	142	194	172	153	169	163	162	169
Maximum	345	521	317	336	498	400	643	443
Wilcoxon.Test p-Wert		0,132	0,012	0,115		0,132	0,135	0,569

Abbildung 48: Veränderung der retinalen Dicke des zentralen Millimeters der Fovea centralis in den Subgruppen nach Alter

Der Mann-Whitney-U-Test zeigt zu keinem der vier Messzeitpunkte eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Dicke der zentralen Netzhaut beider Gruppen ($p = 0,15$ / $p = 0,983$ / $p = 0,853$ / $p = 0,825$).

4.2.1.3. Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie (FLA)

Zur 3-Monats-Kontrolle beträgt der Mittelwert der Leckageveränderung in der Gruppe jünger oder gleich 75 Jahre 0,67, zur 6-Monats-Kontrolle 0,00. Dabei ist zu bemerken, dass eine Aussagekraft der 3-Monats-Kontrolle hier bei viel zu geringer Stichprobenzahl der Subgruppe nicht möglich ist.

Zur 3-Monats-Kontrolle beträgt der Mittelwert der Leckageveränderung in der Gruppe älter als 75 Jahre -0,38, zur 6-Monats-Kontrolle -0,47. Zu beiden Kontrollzeitpunkten zeigt sich also eine durchschnittliche Verkleinerung der Leckage.

	Alter <=75a		Alter >75a	
	3 Monate	6 Monate	3 Monate	6 Monate
N	3	13	13	17
Mean	0,67	0,00	-0,38	-0,47
Std. Deviation	0,58	0,82	0,51	0,62
verkleinerte Leckage	0	4 (30,8%)	5 (38,4%)	9 (53%)
unveränderte Leckage	1 (33,3%)	5 (38,4%)	8 (61,6%)	7 (41,1%)
vergrößerte Leckage	2 (66,7%)	4 (30,8%)	0	1 (5,9%)

Abbildung 49: tabellarischer Überblick über die Leckageveränderung im Studienverlauf in den Subgruppen nach Alter

33 % der Patienten in der Gruppe jünger oder gleich 75 Jahre zeigen zur 3-Monats-Kontrolle eine unveränderte und 66,7% eine vergrößerte Leckage. Zur 6-Monats-Kontrolle zeigen 38,5% der Patienten eine unveränderte Leckage, 30,8% eine verkleinerte und 30,8% eine vergrößerte Leckage.

61,6% der Patienten in der Gruppe älter als 75 Jahre zeigen zur 3-Monats-Kontrolle eine unveränderte und 38,8% eine verkleinerte Leckage. Zur 6-Monats-Kontrolle zeigen 41,1% der Patienten eine unveränderte Leckage, 53% eine verkleinerte und 5,9% eine vergrößerte Leckage.

Zu keinem der zwei Kontrollzeitpunkte (3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich in der jeweiligen Subgruppe eine signifikante Veränderung der Läsionsgröße gegenüber der Läsionsgröße vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,593$ / $p = 0,724$ und $p = 0,158$ / $0,156$).

	Alter <=75a			Alter >75a		
	präop	3 Monate	6 Monate	präop	3 Monate	6 Monate
N	16	3	13	27	13	17
Median	1,86	1,38	1,63	2,26	2,06	1,93
Mean	1,83	2,04	2,03	2,83	2,58	2,30
Std. Deviation	0,76	1,14	1,11	1,61	1,46	1,37
Minimum	0,55	1,38	0,56	0,60	0,96	0,60
Maximum	3,23	3,35	4,18	6,39	5,58	5,50
Wilcoxon.Test p-Wert		0,593	0,724		0,158	0,156

Abbildung 50: tabellarischer Überblick über die Veränderung der Läsionsgröße im Studienverlauf in den Subgruppen nach Alter

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte zu allen drei Messzeitpunkten keine signifikant unterschiedliche Verteilung der Läsionsgröße beider Gruppen an (($p = 0,067$ / $p = 0,611$ / $p = 0,563$).

4.2.2. Subgruppe nach Ausgangsvisus größer oder kleiner 0,4

Wir bildeten zwei Subgruppen nach dem Ausgangsvisus unserer Patienten. Als Trennwert für die Einteilung in beide Subgruppen verwendeten wir den Visus 0,4.

4.2.2.1. Visusveränderung

Die nächsten Grafiken zeigen die Veränderungen des Visus in den Subgruppen. Visus größer oder gleich und kleiner 0,4 als Boxplot und als Bar:

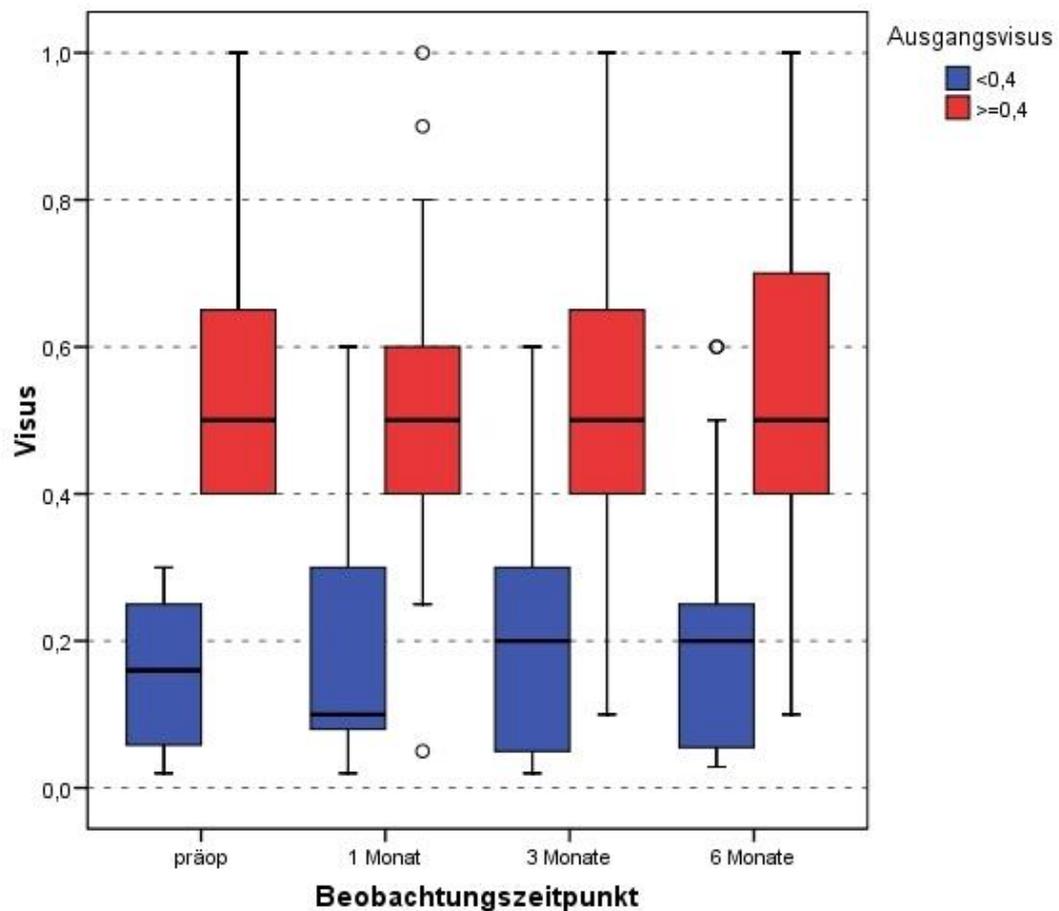


Abbildung 51: Veränderungen des Visus im Studienverlauf in den Subgruppen nach Ausgangsvisus

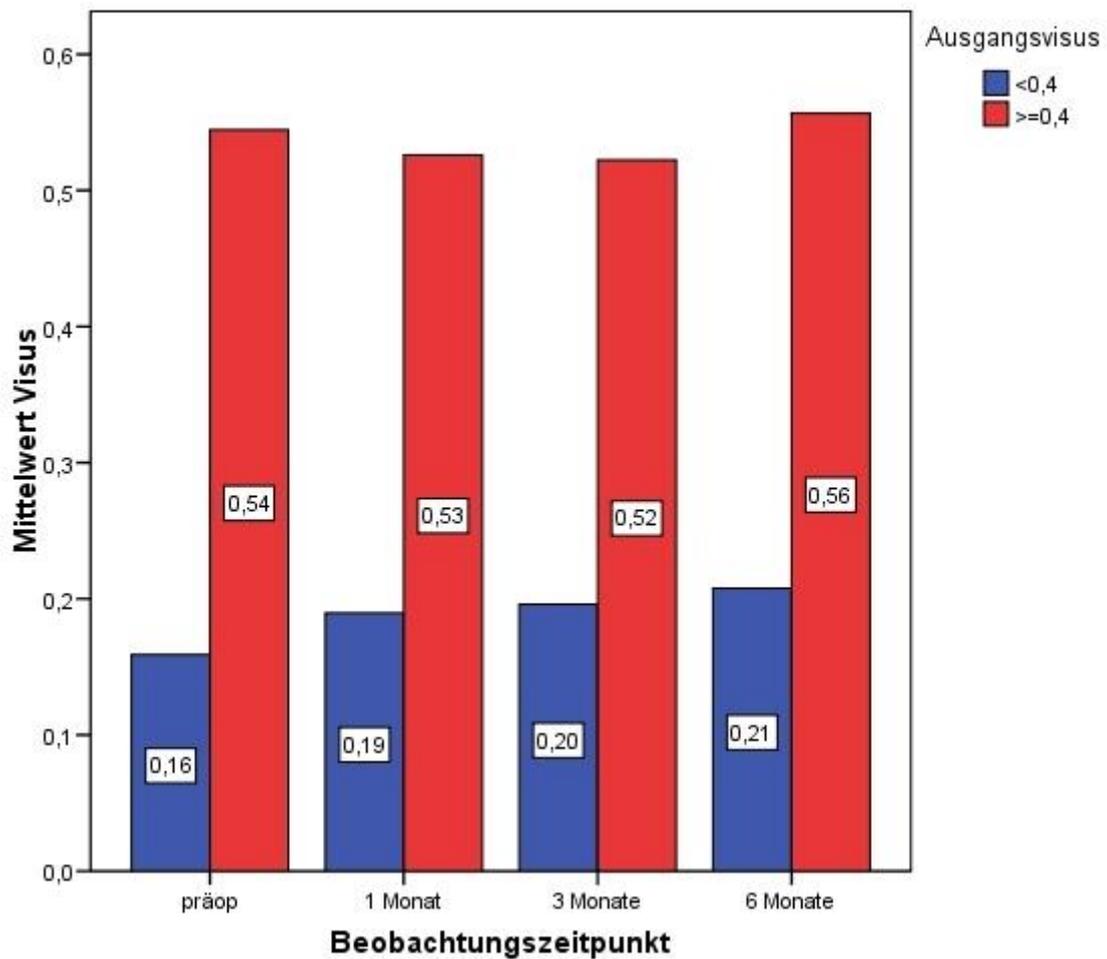


Abbildung 52: Verlauf der Mittelwerte des Visus im Studienverlauf in den Subgruppen nach Ausgangsvisus

Zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich in der jeweiligen Subgruppe eine signifikante Veränderung des Visus gegenüber der Visuserhebung vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,32$ / $p = 0,207$ / $p = 0,141$ und $p = 0,659$ / $0,293$ / $0,847$).

	Ausgangsvisus <0,4				Ausgangsvisus >=0,4			
	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	23	23	23	23	27	27	27	27
Median	0,16	0,10	0,20	0,20	0,50	0,50	0,50	0,50
Mean	0,16	0,19	0,20	0,21	0,54	0,53	0,52	0,56
Std. Deviation	0,10	0,16	0,17	0,18	0,18	0,21	0,21	0,21
Minimum	0,02	0,02	0,02	0,03	0,40	0,05	0,10	0,10
Maximum	0,30	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00	1,00	1,00
Wilcoxon.Test p-Wert		0,320	0,207	0,141		0,659	0,293	0,847

Abbildung 53: tabellarischer Überblick über die Visusveränderung im Studienverlauf in den Subgruppen nach Ausgangsvisus

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte zu allen vier Messzeitpunkten eine hoch signifikant unterschiedliche Verteilung der Visuswerte beider Gruppen an ($p < 0,001$).

Im sechsten Monat des Beobachtungszeitraums innerhalb der Gruppe Ausgangsvisus kleiner 0,4 verlor keiner der Studienteilnehmer mehr als 3 Zeilen Visus, 8,7 % steigerten ihren Visus um mehr als 3 Zeilen und 91,3% der Studienteilnehmer stabilisierten ihren Visus.

Innerhalb der Gruppe Ausgangsvisus größer oder gleich 0,4, verloren 3,7% der Studienteilnehmer mehr als 3 Zeilen Visus, 7,4% steigerten ihren Visus um mehr als 3 Zeilen und 88,9% der Studienteilnehmer stabilisierten ihren Visus.

4.2.2.2. Zentrale Netzhautdicke

Die folgende Grafik gibt die mittlere Netzhautdicke in Mikrometern innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis im Studienverlauf in den Subgruppen Visus größer oder gleich und kleiner gleich 0,4 an. Dargestellt als Boxplot:

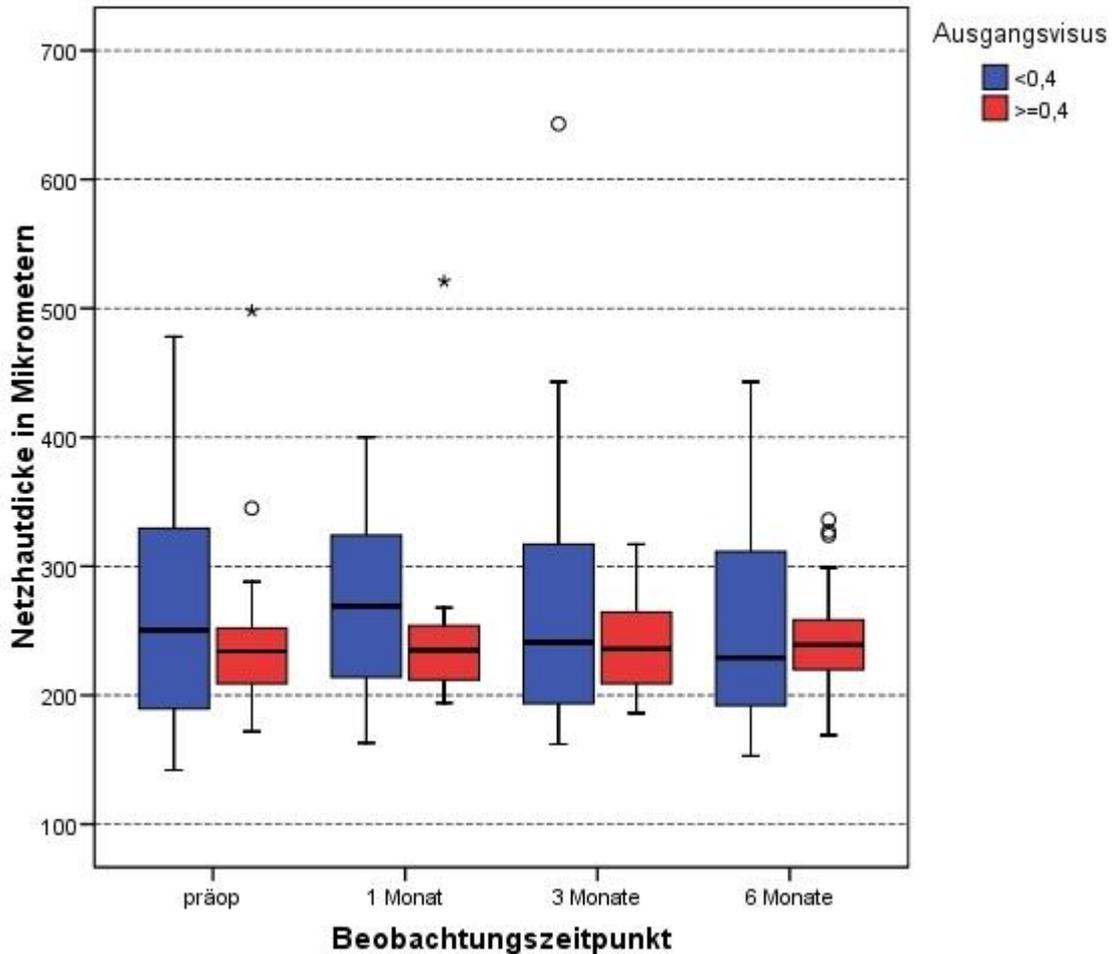


Abbildung 54: Veränderung der retinalen Dicke des zentralen Millimeters der Fovea centralis in den Subgruppen nach Ausgangsvisus

Zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich in der jeweiligen Subgruppe eine signifikante Veränderung der zentralen Netzhautdicke gegenüber der zentralen Netzhautdicke vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,359 / p = 0,529 / p = 0,778$ und $p = 0,486 / 0,37 / 0,248$).

	Ausgangsvisus <0,4				Ausgangsvisus >=0,4			
	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	20	10	15	15	25	19	20	19
Median	251	269	241	229	234	235	236	239
Mean	265	269	278	262	245	245	240	243
Std. Deviation	90	73	129	89	65	71	37	49
Minimum	142	163	162	153	172	194	186	169
Maximum	478	400	643	443	498	521	317	336
Wilcoxon.Test p-Wert		0,359	0,529	0,778		0,486	0,37	0,248

Abbildung 55: Veränderung der retinalen Dicke des zentralen Millimeters der Fovea centralis in den Subgruppen nach Ausgangsvisus

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte zu allen vier Messzeitpunkten keine signifikant unterschiedliche Verteilung der Dicke der zentralen Netzhaut beider Gruppen an ($p = 0,479$ / $p = 0,211$ / $p = 0,882$ / $p = 0,891$).

4.2.2.3. Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie (FLA)

Zur 3-Monats-Kontrolle beträgt der Mittelwert der Leckageveränderung in der Gruppe Ausgangsvisus kleiner 0,4 -0,17, zur 6-Monats-Kontrolle -0,54. Zu beiden Kontrollzeitpunkten zeigt sich also eine durchschnittliche Verkleinerung der Leckage.

Zur 3-Monats-Kontrolle beträgt der Mittelwert der Leckageveränderung in der Gruppe Ausgangsvisus größer oder gleich 0,4 -0,20, zur 6-Monats-Kontrolle -0,06. Zu beiden Kontrollzeitpunkten zeigt sich also eine durchschnittliche, wenn auch bei der 6-Monats-Kontrolle minimale, Verkleinerung der Leckage.

	Ausgangsvisus <0,4		Ausgangsvisus \geq 0,4	
	3 Monate	6 Monate	3 Monate	6 Monate
N	6	13	10	17
Mean	-0,17	-0,54	-0,20	-0,06
Std. Deviation	0,75	0,66	0,63	0,75
verkleinerte Leckage	2 (33,3%)	8 (61,5%)	1 (10%)	5 (29,4%)
unveränderte Leckage	3 (50,0%)	4 (30,8%)	6 (60%)	8 (47,0%)
vergrößerte Leckage	1 (16,7%)	1 (7,7%)	3 (30%)	4 (23,6%)

Abbildung 56: tabellarischer Überblick über die Leckageveränderung im Studienverlauf in den Subgruppen nach Ausgangsvisus

50% der Patienten in der Gruppe Ausgangsvisus kleiner 0,4 zeigen zur 3-Monats-Kontrolle eine unveränderte, 33,3% eine verkleinerte und 16,7% eine vergrößerte Leckage. Zur 6-Monats-Kontrolle zeigen 30,8% der Patienten eine unveränderte Leckage, 61,5% eine verkleinerte und 7,7% eine vergrößerte Leckage.

60% der Patienten in der Gruppe Ausgangsvisus größer oder gleich 0,4 zeigen zur 3-Monats-Kontrolle eine unveränderte, 10 % eine verkleinerte und 30% eine vergrößerte Leckage. Zur 6-Monats-Kontrolle zeigen 47 % der Patienten eine unveränderte Leckage, 29,4% eine verkleinerte und 23,6% eine vergrößerte Leckage.

In der Gruppe Ausgangsvisus kleiner 0,4 ergab sich zum Kontrollzeitpunkt 3 Monate post injectionem im Wilcoxon-Test keine signifikante Veränderung der Läsionsgröße gegenüber der Läsionsgröße vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,249$). Zum Kontrollzeitpunkt 6 Monate post injectionem ergab der Wilcoxon-Test eine signifikante Veränderung der Läsionsgröße gegenüber der Läsionsgröße vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,050$).

In der Gruppe Ausgangsvisus größer oder gleich 0,4 ergab sich zu keinem der zwei Kontrollzeitpunkte (3 Monate / 6 Monate post injectionem) im Wilcoxon-Test eine signifikante Veränderung der Läsionsgröße gegenüber der Läsionsgröße vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,953$ / $p = 0,513$).

.	Ausgangsvisus <0,4			Ausgangsvisus >=0,4		
	präop	3 Monate	6 Monate	präop	3 Monate	6 Monate
N	19	6	13	24	10	17
Median	2,52	2,74	1,81	1,98	1,87	1,92
Mean	3,00	2,88	2,35	2,03	2,24	2,05
Std. Deviation	1,74	1,47	1,55	0,97	1,36	1,00
Minimum	0,60	1,38	0,60	0,55	0,96	0,56
Maximum	6,39	5,39	5,50	5,32	5,58	4,18
Wilcoxon-Test p-Wert		0,249	0,050		0,953	0,513

Abbildung 57: tabellarischer Überblick über die Veränderung der Läsionsgröße im Studienverlauf in den Subgruppen nach Ausgangsvisus

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte zu allen drei Messzeitpunkten keine signifikant unterschiedliche Verteilung der Läsionsgröße beider Gruppen an ($p = 0,16$ / $p = 0,428$ / $p = 0,967$).

4.2.3. Subgruppe nach Läsionsgröße zu Beginn der Studie

Wir bildeten zwei Subgruppen nach Läsionsgröße zu Beginn der Studie. Als Trennwert für die Einteilung in beide Subgruppen verwendeten wir eine Läsionsgröße von 2mm

4.2.3.1. Visusveränderung

Die nächsten Grafiken zeigen die Veränderungen des Visus in den Subgruppen Ausgangsläsionsgröße kleiner oder gleich 2mm und größer 2mm als Boxplot und als Bar:

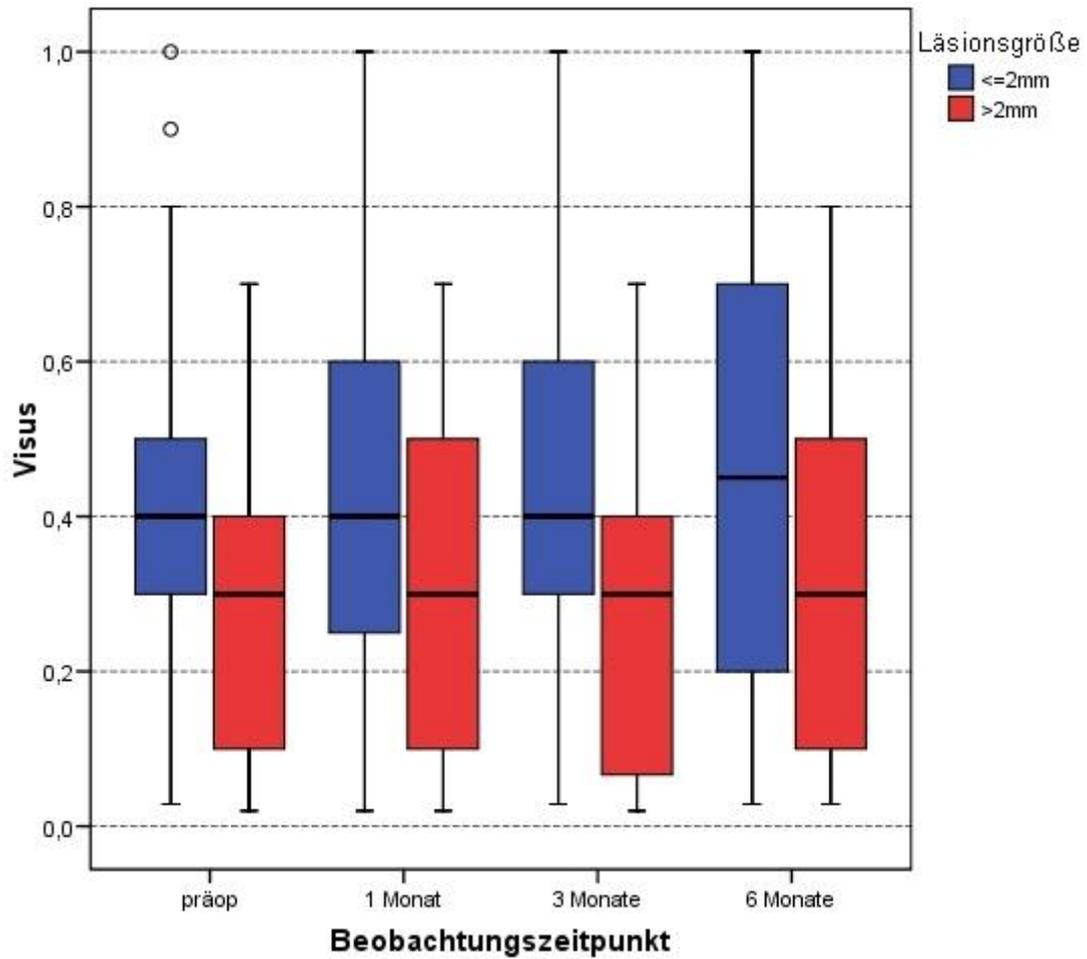


Abbildung 58: Veränderungen des Visus im Studienverlauf in den Subgruppen nach Läsionsgröße zum Ausgangszeitpunkt

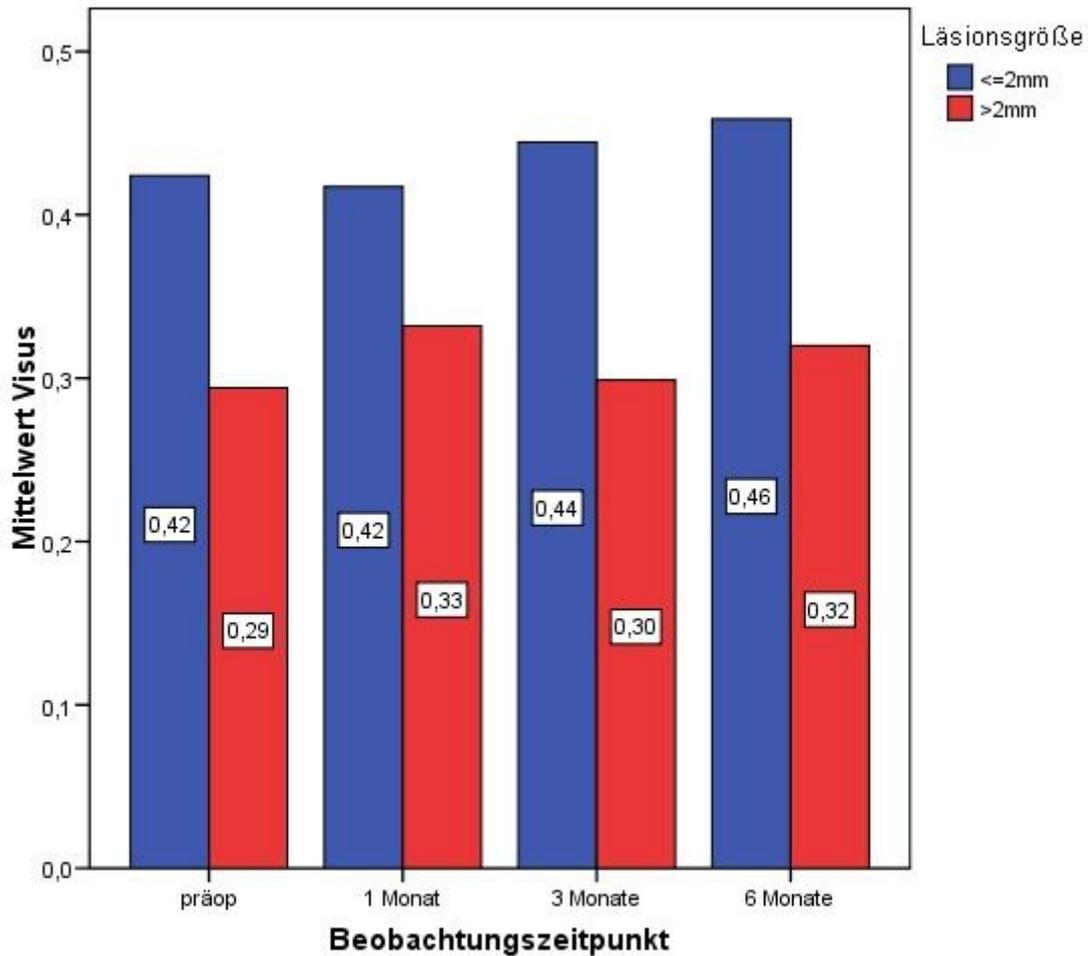


Abbildung 59: Verlauf der Mittelwerte des Visus im Studienverlauf in den Subgruppen nach Läsionsgröße zum Ausgangszeitpunkt

Zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich im Wilcoxon-Test der jeweiligen Subgruppe eine signifikante Veränderung des Visus gegenüber der Visuserhebung vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,968$ / $p = 0,480$ / $p = 0,285$ und $p = 0,149$ / $0,858$ / $0,392$).

	Ausgangsläsionsgröße ≤2mm				Ausgangsläsionsgröße >2mm			
	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	22	22	22	22	21	21	21	21
Median	0,40	0,40	0,40	0,45	0,30	0,30	0,30	0,30
Mean	0,42	0,42	0,44	0,46	0,29	0,33	0,30	0,32
Std. Deviation	0,26	0,27	0,28	0,29	0,20	0,23	0,21	0,24
Minimum	0,03	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03
Maximum	1,00	1,00	1,00	1,00	0,70	0,70	0,70	0,80
Wilcoxon.Test p-Wert		0,968	0,480	0,285		0,149	0,858	0,392

Abbildung 60: tabellarischer Überblick über die Visusveränderung im Studienverlauf in den Subgruppen nach der Größe der Läsion zum Ausgangszeitpunkt

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte zu allen vier Messzeitpunkten keine signifikant unterschiedliche Verteilung der Visuswerte beider Gruppen an ($p = 0,143$ / $p = 0,427$ / $p = 0,105$ / $p = 0,122$).

Im sechsten Monat des Beobachtungszeitraums innerhalb der Gruppe Ausgangsläsionsgröße kleiner oder gleich 2mm verloren 4,5% der Studienteilnehmer mehr als 3 Zeilen Visus, 9,1 % steigerten ihren Visus um mehr als 3 Zeilen und 86,4% der Studienteilnehmer stabilisierten ihren Visus.

Innerhalb der Gruppe Ausgangsläsionsgröße größer 2mm, verlor keiner der Studienteilnehmer mehr als 3 Zeilen Visus, 4,8% steigerten ihren Visus um mehr als 3 Zeilen und 95,2% der Studienteilnehmer stabilisierten ihren Visus.

4.2.3.2. Zentrale Netzhautdicke

Die folgende Grafik gibt die mittlere Netzhautdicke in Mikrometern innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis im Studienverlauf in den Subgruppen Ausgangsläsionsgröße kleiner oder gleich 2mm und größer 2mm an. Dargestellt als Boxplot:

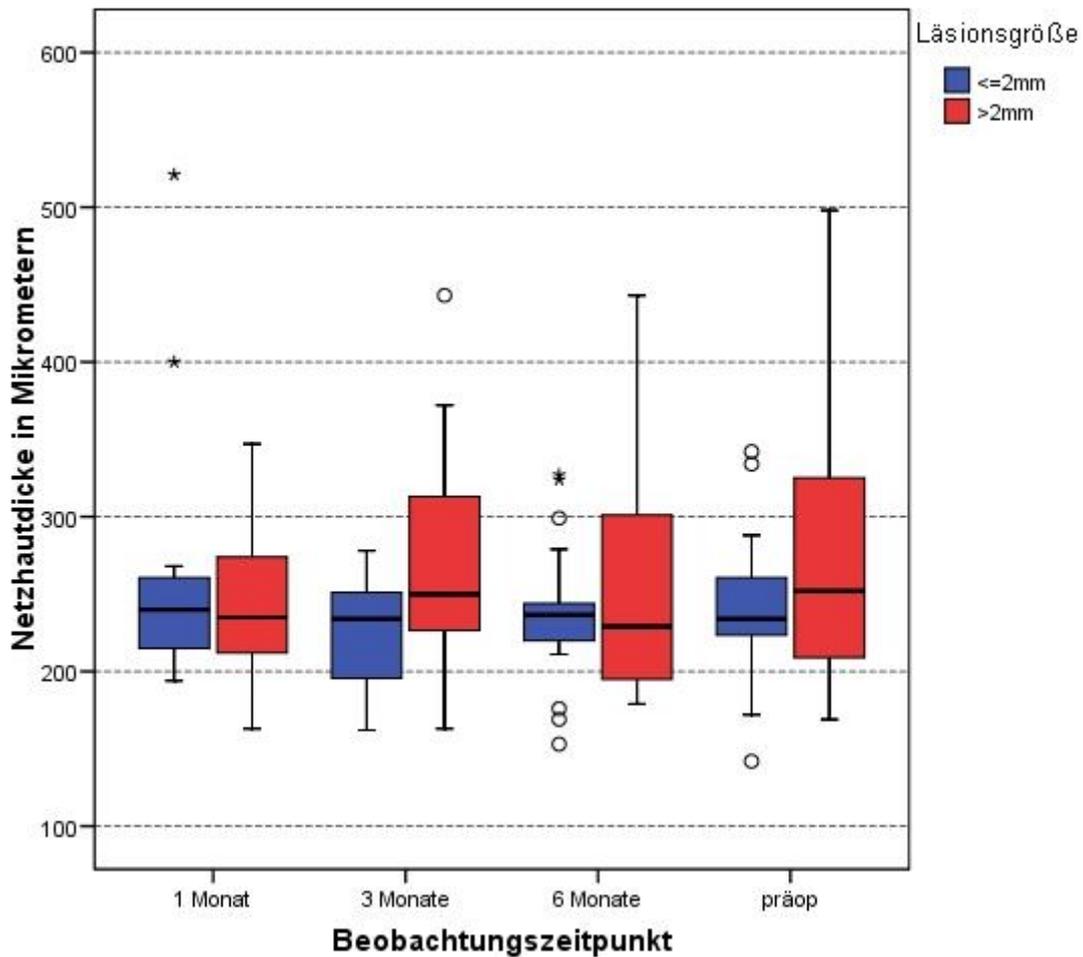


Abbildung 61: Veränderung der retinalen Dicke des zentralen Millimeters der Fovea centralis in den Subgruppen nach der Größe der Läsion zum Ausgangszeitpunkt

Zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte (1 Monat / 3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich im Wilcoxon-Test der jeweiligen Subgruppe eine signifikante Veränderung der zentralen Netzhautdicke gegenüber der zentralen Netzhautdicke vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,530 / p = 0,755 / p = 0,193$ und $p = 0,294 / 0,691 / 0,382$).

	Ausgangsläsionsgröße ≤2mm				Ausgangsläsionsgröße >2mm			
	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate
N	20	15	15	18	21	13	15	13
Median	234	240	234	237	252	235	250	229
Mean	239	262	225	237	279	246	273	263
Std. Deviation	49	87	37	47	95	52	74	89
Minimum	142	194	162	153	169	163	163	179
Maximum	342	521	278	327	498	347	443	443
Wilcoxon.Test p-Wert		0,530	0,755	0,193		0,294	0,691	0,382

Abbildung 62: Veränderung der retinalen Dicke des zentralen Millimeters der Fovea centralis in den Subgruppen nach der Größe der Läsion zum Ausgangszeitpunkt

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte zu allen vier Messzeitpunkten keine signifikant unterschiedliche Verteilung der Dicke der zentralen Netzhaut beider Gruppen an ($p = 0,256$ / $p = 1,000$ / $p = 0,089$ / $p = 0,737$).

4.2.3.3. Veränderungen in der Fluoreszenzangiographie (FLA)

Zur 3-Monats-Kontrolle beträgt der Mittelwert der Leckageveränderung in der Gruppe Ausgangsläsionsgröße kleiner oder gleich 2mm -0,11, zur 6-Monats-Kontrolle -0,12. Zu beiden Kontrollzeitpunkten zeigt sich also eine durchschnittliche Verkleinerung der Leckage.

Zur 3-Monats-Kontrolle beträgt der Mittelwert der Leckageveränderung in der Gruppe Ausgangsläsionsgröße größer 2mm -0,29, zur 6-Monats-Kontrolle -0,46. Zu beiden Kontrollzeitpunkten zeigt sich also eine deutliche Verkleinerung der Leckage.

	Ausgangsläsionsgröße ≤2mm		Ausgangsläsionsgröße >2mm	
	3 Monate	6 Monate	3 Monate	6 Monate
N	9	17	7	13
Mean	-0,11	-0,12	-0,29	-0,46
Std. Deviation	0,78	0,78	0,49	0,66
verkleinerte Leckage	3 (33,3%)	6 (35,3%)	2 (28,6%)	7 (53,9%)
unveränderte Leckage	4 (44,4%)	7 (41,2%)	5 (71,4%)	5 (38,4%)
vergrößerte Leckage	2 (22,2%)	4 (23,5%)	0 (0%)	1 (7,7%)

Abbildung 63: tabellarischer Überblick über die Leckageveränderung im Studienverlauf in den Subgruppen nach Ausgangsläsionsgröße

44,4% der Patienten in der Gruppe Ausgangsläsionsgröße kleiner oder gleich 2mm zeigen zur 3-Monats-Kontrolle eine unveränderte, 33,3% eine verkleinerte und 22,2% eine vergrößerte Leckage. Zur 6-Monats-Kontrolle zeigen 41,2% der Patienten eine unveränderte Leckage, 35,3% eine verkleinerte und 23,5% ein vergrößerte Leckage.

71,4% der Patienten in der Gruppe Ausgangsläsionsgröße größer 2mm zeigen zur 3-Monats-Kontrolle eine unveränderte, 28,6% eine verkleinerte und niemand eine vergrößerte Leckage. Zur 6-Monats-Kontrolle zeigen 38,4 % der Patienten eine unveränderte Leckage, 53,9% eine verkleinerte und 7,7% ein vergrößerte Leckage.

Zu keinem der zwei Kontrollzeitpunkte (3 Monate / 6 Monate post injectionem) ergab sich im Wilcoxon-Test der jeweiligen Subgruppe eine signifikante Veränderung der Läsionsgröße gegenüber der Läsionsgröße vor Beginn des Beobachtungszeitraums ($p = 0,779$ / $p = 0,977$ und $p = 0,128$ / $p = 0,117$).

	Ausgangsläsionsgröße ≤2mm			Ausgangsläsionsgröße >2mm		
	präop	3 Monate	6 Monate	präop	3 Monate	6 Monate
N	22	9	17	21	7	13
Median	1,52	1,70	1,47	2,79	3,30	2,52
Mean	1,47	1,71	1,61	3,50	3,47	2,93
Std. Deviation	0,48	0,69	0,97	1,36	1,46	1,21
Minimum	0,55	0,96	0,56	2,19	2,06	1,63
Maximum	1,99	3,35	4,18	6,39	5,58	5,50
Wilcoxon.Test p-Wert		0,779	0,977		0,128	0,117

Abbildung 64: tabellarischer Überblick über die Veränderung der Läsionsgröße im Studienverlauf in den Subgruppen nach Ausgangsläsionsgröße

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte zu allen drei Messzeitpunkten eine hoch signifikant unterschiedliche Verteilung der Läsionsgröße beider Gruppen an ($p < 0,001$ / $p = 0,003$ / $p < 0,001$).

5. Diskussion

5.1. Kommentierung unserer Ergebnisse

Wir konnten zeigen, dass es bei der großen Mehrzahl unserer Patienten (90%) nach 6 Monaten zu einer Visusstabilisierung (≤ 3 Zeilen Visusveränderung) kam. In einigen Fällen (8%) wurde sogar eine Visussteigerung von mehr als 3 Zeilen beobachtet. Bei nur 2% der Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Visusabfall von mehr als 3 Zeilen.

Vermutlich ist die Visusstabilisierung direkt auf die Verringerung der Hyperpermeabilität des Gefäßendothels der chorioidalen Gefäße und dem damit verbundenen antiexsudativen Effekt des Pegabtanibs zurückzuführen.

Dafür spricht, dass wir bei der semiquantitativen Beurteilung der angiographischen Bilder eine Stabilisierung bzw. eine Abnahme von Läsionsgröße und Leckage beobachten.

Nach 6 Monaten zeigten 43% der Patienten eine verkleinerte und zumindest 40% der Patienten wiesen eine unveränderte Leckage auf.

Dieses Ergebnis wollen wir im Folgenden anhand einer Patientenvorstellung nochmals verdeutlichen:

Unser Patient klagte am besseren linken Auge über einen Visusabfall und Metamorphopsien.

Das rechte Auge zeigte einen Visus von 1/35 Metertafel und eine Makulanarbe bei exsudativer AMD. Am linken Auge war der Visus auf 0,2 abgefallen. Der Ausgangsbefund im Fundusbild ist in Abb. 65 dargestellt.



Abbildung 65: LA Visus 0,2

Nach der ersten Injektion stieg der Visus auf 0,4. Nach der dritten Injektion verbesserte sich der Visus weiter auf 0,63 und blieb auch nach 5 Injektionen stabil bei 0,63.

Bereits nach der zweiten Injektion berichtete der Patient, wieder lesen und Auto fahren zu können.

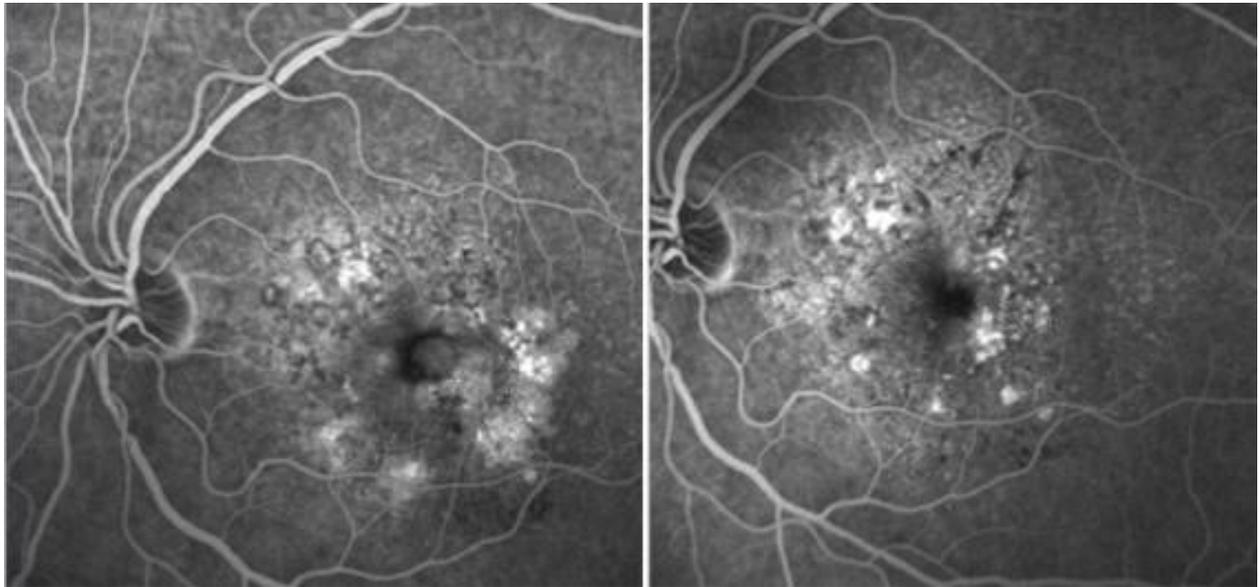


Abbildung 66: links: FLA Ausgangsbefund; rechts: nach 6 Monaten

Abb. 66 zeigt den fluoreszenzangiographischen Befund vor der ersten intravitrealen Pegaptanibinjektion und nach 6 Monaten nach der Behandlung mit 5 Injektionen.

Nach 6 Monaten und 5 Injektionen zeigen sich ein deutlicher Rückgang der Leckage und eine Stabilisierung der Membran.

Eine signifikante Veränderung der Läsionsgröße gegenüber der Läsionsgröße vor Beginn des Beobachtungszeitraums ergab sich in unserer klinischen Studie zwar nicht, aber dennoch spricht die Konstanz der durchschnittlichen Läsionsgröße für eine antiproliferative Wirkung des Pegaptanibs bei chorioidalen Neovaskularisationen, ein weiteres Wachstum der CNV konnte anscheinend wirksam verhindert werden.

Innerhalb der ersten 6 Monate nach intravitrealer Pegaptanib-Eingabe kam es bei keinem Auge zu einer Konversion einer okkulten zu einer überwiegend klassischen CVN.

Während der gesamten Beobachtungszeit blieben sowohl das Volumen als auch die Netzhautdicke im OCT in der Gesamtgruppe relativ konstant, obwohl anzunehmen war, dass bei

geringerer Exsudation die Netzhautdicke und auch das Volumen sinken müssten. Eine Erklärung hierfür fanden wir nicht.

Einen Zusammenhang zwischen der zentralen Netzhautdicke und Visus konnte, ebenso wie ein Zusammenhang zwischen Visus und Volumen, nicht gefunden werden.

Der Augennendruck blieb während der gesamten Beobachtungszeit konstant zwischen 8 mmHg und 27 mmHg.

5.2. Kritik unserer Ergebnisse

Hauptkritikpunkt unserer Ergebnisse ist die relativ geringe Fallzahl, die sich leider bei einer monozentrisch klinischen Studie nicht vermeiden lässt. Hinzu kommt, dass wir im Gegensatz zur VISION Studie unter klinischen Bedingungen keine Kontrollgruppe schaffen konnten.

So ist die Aussagekraft unserer Studie, im Vergleich zu einer multizentrisch, doppelblind und randomisiert durchgeführten Studie natürlich limitiert und daraus getroffene statistische Aussagen sind vorsichtig zu beurteilen.

Ein Teil unserer Patienten (28%) wurde bereits im Vorfeld anderweitig therapiert. So wäre zum Beispiel der Vergleich einer unbehandelten Gruppe mit einer Gruppe die mit PDT und Triamcinolon oder nur mit Triamcinolon behandelt wurde durchaus interessant. Größere Fallzahlen wären hierfür notwendig gewesen, um statistisch gesicherte Aussagen treffen zu können

5.3. Vergleich mit der VISION Studie

Mit unserer Studie konnten wir zeigen, dass wir unter klinischen Bedingungen nicht nur ähnlich gute Ergebnisse erzielen wie die VISION Studie, sondern mit unseren Ergebnissen von 90% Visusstabilisierung und nur 2% Visusverlust in den 6 Monaten des Beobachtungszeitraums, sogar über den Erwartungen aus der VISION Studie liegen (70% Visusstabilisierung [33: 992-1001, 49: 2805-2816]).

Dieses Ergebnis erklären wir uns dadurch, dass in der VISION Studie Patienten mit allen angiographischen Subtypen (überwiegend klassisch, minimal klassisch und okkult) eingeschlossen waren [33: 992-1001, 49: 2805-2816], wogegen wir nur minimal klassische und okkulte Subtypen einschlossen. Zudem galten in der VISION Studie breite Einschlusskriterien, auch Läsionsgrößen bis zu 12 Papillenflächen konnten eingeschlossen werden.

Besonders effektiv war in der VISION Studie eine kontinuierliche Therapie mit Pegaptanib bei Patienten mit „frühen Läsionen“ einer exsudativen AMD.

Hierbei wurden in einer Subgruppe (n = 34) alle Läsionstypen, ein Visus größer als 0,4, eine Läsionsgröße kleiner als 2 Papillendurchmesser, keine Vorbehandlung und keine Vernarbung zusammengefasst.

Dabei trat ein Visusverlust von unter 3 Zeilen in der Pegaptanibgruppe in 76% der Fälle und in der Kontrollgruppe in 50% der Fälle auf (p = 0,03) [1: 271-278, 48: 815-827, 49: 2805-2816].

Diese Ergebnisse konnten wir nicht bestätigen, vielmehr fiel auf, dass im sechsten Monat des Beobachtungszeitraums innerhalb der Gruppe Ausgangsvisus kleiner 0,4 keiner der Studienteilnehmer mehr als 3 Zeilen Visus verlor, 8,7 % ihren Visus um mehr als 3 Zeilen steigerten und 91,3% der Studienteilnehmer ihren Visus stabilisierten.

Wohingegen innerhalb der Gruppe Ausgangsvisus größer oder gleich 0,4 zur 6-Monatskontrolle 3,7% der Studienteilnehmer mehr als 3 Zeilen Visus verloren, nur 7,4% ihren Visus um mehr als 3 Zeilen steigerten und nur 88,9% der Studienteilnehmer ihren Visus stabilisierten.

Hinzu kommt, dass in der Gruppe Ausgangsvisus kleiner 0,4 zur 6-Monats-Kontrolle 30,8% der Patienten eine unveränderte Leckage, 61,5% eine verkleinerte und nur 7,7% ein vergrößerte Leckage zeigten.

Wohingegen in der Gruppe Ausgangsvisus größer oder gleich 0,4, zur 6-Monats-Kontrolle 47% der Patienten eine unveränderte Leckage, 29,4% eine verkleinerte und 23,6% eine vergrößerte Leckage zeigten.

In den Subgruppen, bei denen zu Beginn der Studie die Läsionsgröße größer oder kleiner 2mm war, konnte kein statistisch signifikant unterschiedlicher Verlauf des Visus beobachtet werden.

Auch in den Subgruppen nach Alter älter oder jünger als 75 Jahre konnte kein statistisch signifikant unterschiedlicher Verlauf des Visus beobachtet werden.

Zurzeit ist in der Literatur unklar, ob man nach Therapiebeginn alle 6 Wochen erneut injizieren muss, ob man diese Intervalle verlängern könnte, und ob man nach Therapiebeginn immer für 2 Jahre oder sogar länger behandeln sollte.

Im Gegensatz zum Therapieregime der VISION Studien mit strikter sechswöchiger Injektion stellten wir für jeden Patienten individuell anhand der monatlich durchgeführten OCT Untersuchungen eine Indikation zur erneuten Injektion. Dabei entschieden wir uns bei Vorliegen von vermehrter intraretinaler Flüssigkeit oder subjektiver wie gemessener

Visusverschlechterung, sowie anhand angiographisch nachgewiesener persistierender Exsudation für eine erneute Injektion.

Interessant ist, dass viele unserer Patienten nur 1 oder 2 Injektionen bekamen, statt der nach dem VISION Regime vorgesehenen 4, was nicht nur an unserer strengeren Indikationsstellung, sondern leider auch daran lag, dass für jede einzelne Injektion separat eine Rückerstattung der Kosten bei der jeweiligen Krankenkasse des Patienten beantragt werden musste. Umso erstaunlicher ist eben auch unter diesem Gesichtspunkt die hohe Stabilisierungsrate unserer Patienten nach 6 Monaten.

Die Pronto-Studie zeigte, dass eine Behandlungsstrategie mit 3-maliger Injektion zur Aufsättigung und anschließend eine Bedarfsbehandlung eine mögliche Strategie darstellt, die der Aufsättigung und dann Reinjektion an fix verlängerten Intervallen überlegen ist [92].

So wird beispielsweise in der Fachinformation für die europäische Zulassung von Ranibizumab, im Gegensatz zu den amerikanischen Therapieempfehlungen mit monatlicher Gabe, eine initiale Aufsättigung von drei Injektionen, gefolgt von einer individuellen, visusabhängigen Erhaltungstherapie empfohlen [81].

Die Ergebnisse der PIER-Studie haben allerdings gezeigt, dass eine generelle Streckung der Injektionsintervalle auf eine dreimonatige Applikation zu einem durchschnittlichen Visusabfall führt [87: 239-248]. Die Retinologische Gesellschaft, die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte gehen in ihrer aktuellen Stellungnahme 2010 weiterhin davon aus, dass in der Mehrzahl der Fälle mehr als 3 Injektionen in monatlichen Abständen notwendig sind und dass die individuelle Behandlungshäufigkeit und Behandlungsdauer nur durch eine engmaschige Kontrolle der Patienten festgelegt werden kann. Statische Behandlungsintervalle von 3 Monaten erwiesen sich danach als ungeeignet, den durchschnittlich in der Initialphase erreichten Visusgewinn über die Zeit von 9 Monaten zu erhalten. [5]

5.4. Vergleich mit Ranibizumab und Bevacizumab

Die Ergebnisse der VISION Studie in Bezug auf die zentrale Sehschärfe sind den Ergebnissen der Zulassungsstudien für Ranibizumab unterlegen.

Einen deutlichen Visusgewinn, wie es Ranibizumab in der MARINA Studie und ANCHOR Studie, sowie Bevacizumab in den bereits vorliegenden Daten und Metaanalysen erreicht haben, konnten wir nicht feststellen.

5.5. Sicherheitsprofile

Betrachtet man das Sicherheitsprofil, wurden in der VISION Studie keine relevanten systemischen oder okulären Probleme festgestellt.

Kardiovaskuläre Zwischenfälle und die Gesamtsterblichkeit waren in der Pegaptanib Gruppe vergleichbar mit der Scheininjektionsgruppe. Es konnte außerdem kein klinisch oder angiographisch retinaler oder choroidaler Schaden nach 2-jähriger Pegaptanib Injektion nachgewiesen werden [49: 2805-2816]. Systemische Nebenwirkungen konnten auch bei zehnfach höheren Dosen nicht festgestellt werden [11: 1702-12].

Auch in den seit 2008 vorliegenden 3 Jahres-Ergebnissen zur Sicherheit der intravitrealen Injektion von Pegaptanib konnten keine relevanten systemischen Nebenwirkungen erfasst werden. [105: 1606-1611]

Die Rate der Endophthalmitiden sank von 0.16% pro Injektion (12/7545) im ersten Jahr auf 0.10% pro Injektion (4/4091) im zweiten Jahr und auf 0.06% pro Injektion (2/3227) im dritten Jahr. Dies wurde vor allem auf ein strengeres Protokoll zurückgeführt, welches ein aseptischeres Vorgehen bei der intravitrealen Injektion vorschrieb. Ein weiterer möglicher Faktor hierbei ist die Tatsache, dass bei dreijähriger Anwendung und damit erfahreneren Ärzten die ärztliche Fehlerrate sinkt. [105: 1606-1611]. So wurden während unseres Studienverlaufs, wie bereits im Abschnitt 3.6 erwähnt, keine Endophthalmitiden beobachtet.

In der SAILOR Studie, die das Sicherheitsprofil der intravitrealen Ranibizumab Applikation in unterschiedlichen Dosierungen untersuchte, wurde nach einem Follow-up von 230 Tagen in der Gruppe, die 0,5 mg Ranibizumab intravitreal erhielt, im Vergleich mit der Gruppe, die 0,3 mg erhielt, eine erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen festgestellt..

Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall in der Anamnese schienen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko zu haben. Für Myokardinfarkt oder Sterblichkeit konnte kein Unterschied gefunden werden [34: 201-204.].

In einer Stellungnahme der FDA im Februar 2007 wurde bemerkt, dass die Rate von Schlaganfällen in beiden Dosis-Armen der SAILOR Studie niedriger war als in den Zulassungsstudien. Deswegen sah die FDA keine Notwendigkeit, die zugelassene Dosierung zu ändern oder einen entsprechenden Hinweis einer besonderen Gefährdung in die Fachinformation aufzunehmen. [3: 628-634, 71: 747-750]. Trotzdem muss man mögliche systemische Nebenwirkungen von Ranibizumab weiter kritisch betrachten und diskutieren.

Für Bevacizumab liegen bis jetzt keine Untersuchungen des Sicherheitsprofils bei okulärer Anwendung vor. Insbesondere bei der Therapie von ausgedehnten Pigmentepithelabhebungen kam es zu Rissen des Pigmentepithels [3: 628-634, 45: 833-834, 76: 207-208].

Zwar scheint sich Bevacizumab in Bezug auf lokale Nebenwirkungen nicht von anderen Medikamenten zu unterscheiden [8: 408-409], eine standardisierte und kontrollierte Erfassung systemischer Nebenwirkungen für Bevacizumab hat aber noch nicht stattgefunden [75: 689-690]. Bei der systemischen Gabe in der zugelassenen Anwendungsform beim kolorektalen Karzinom führte Bevacizumab zu einem erhöhten Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sowie gastrointestinalen Perforationen [46: 36-38, 89].

Obwohl bisher keine Hinweise darauf bestehen, dass die zu erwartenden systemischen Komplikationen höher als bei der intravitrealen Anwendung von Ranibzumab sind [44: 1344-1349, 64: 119-120], ist weiterhin unklar, ob ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse in der wiederholten okulären Anwendung besteht.

Interessant ist, dass im Tierversuch nach intravitrealer Applikation systemische Spiegel der applizierten Substanzen nachgewiesen werden konnten [37: 1503-1510]. In der Literatur wurden zudem Fälle beschrieben, bei welchen auch am nicht behandelten Auge Effekte festgestellt wurden [75: 689-690]. Dies deutet darauf hin, dass die systemische Konzentration relevante Veränderungen in Geweben außerhalb des ursprünglichen Applikationsortes hervorrufen kann [15: 1695 - 1705, 75: 689-690] und dass von einer systemischen Bioverfügbarkeit mit möglichen systemischen Nebenwirkungen ausgegangen werden muss [37: 1503-1510].

5.6. Schlussfolgerung

Die aktuelle Studienlage in der CNV Therapie zeigt klar, dass multiple Injektionen über einen prolongierten Zeitraum notwendig sind, um die Wirksamkeit einer Therapie zu erhalten.

Die Effekte einer dauerhaften okulären bzw. systemischen Blockade aller VEGF-A Isoformen über viele Jahre sind derzeit noch vollkommen unbekannt.

In der klinischen Praxis sollte daher eine unselektive VEGF Inhibition, vor allem bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil oder thromboembolischem Ereignis in der Anamnese, kritisch überlegt werden. Hierfür kann Pegabtanib als selektiver Antikörper der Isoform 165 des humanen VEGF eine sichere Alternative darstellen.

Durchaus denkbar wäre die initiale Therapie mit Ranibizumab oder Bevacizumab und ein Umstellen der Behandlung, nach Eintritt einer Besserung oder deutlicher Stabilisierung, auf eine Erhaltungstherapie mit Pegaptanib. So wäre eine langfristige Gabe von nicht selektiven VEGF Inhibitoren nicht nötig und mögliche systemische Nebenwirkungen würden minimiert.

Im Rahmen der LEVEL Studie wurden 2010 Ergebnisse veröffentlicht, die diese Idee unterstützen und als durchaus sinnvolle Therapiestrategie ansehen [43: 1611-7].

Weitere Studien, inwieweit die Kombination von Pegaptanib mit anderen VEGF-Inhibitoren möglicherweise bessere Ergebnisse erbringt, wären äußerst interessant.

Spannend bleibt zu verfolgen, wie vielversprechende neuere Methoden wie VEGF Trap-Eye und siRNA der Therapie der CNV in den nächsten Jahren eine neue Richtung geben könnten.

Zusammenfassung

In den Industrienationen ist die AMD die häufigste Ursache für eine Erblindung, nach gesetzlicher Definition bei über 65-jährigen Patienten.

Die neovaskuläre Form, bei der es zu choroidalen Neovaskularisation (CNV) kommt, macht 10-15% aller AMD Fälle aus, ist aber mit 85–90% die häufigste Ursache für einen schweren und irreversiblen Sehverlust in den Industriestaaten [12].

Bei der Induzierung einer CNV sind angiogenetische Faktoren wie der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) entscheidend beteiligt [12, 55: 504-510].

Aus der engen Beziehung von VEGF und CNV ergibt sich der therapeutische Ansatz der VEGF-Blockade. Einerseits kann durch die Verringerung der vor allem VEGF-vermittelten Hyperpermeabilität des Gefäßendothels chorioidaler Gefäße bzw. Neovaskularisationen ein antiexsudativer Effekt erzielt werden, andererseits wird eine antiproliferative Wirkung bei chorioidalen Neovaskularisationen beobachtet [1: 271-278].

Mit Pegaptanib wurde eine Substanz entwickelt, die nach intravitrealer Applikation durch die Netzhaut penetrieren kann und freie VEGF-Moleküle bindet, um so die rezeptorvermittelten Reaktionen in den Endothelzellen der Choriokapillaris und der CNV zu verhindern [84: 381-388]. Pegaptanib ist ein Oligonukleotid, das als Aptamer, wie ein Antikörper wirkt und spezifisch die Aktivität der Isoform 165 des VEGF blockiert.

Bereits im September 2005, vor der Zulassung von Pegaptanib in Deutschland im Mai 2006, wurde von uns die Möglichkeit wahrgenommen, Patienten im Rahmen eines Compassionate Use Programms mit Pegaptanib intravitreal zu behandeln.

Dabei wollten wir zeigen, ob unter klinischen Bedingungen ähnlich gute Ergebnisse wie in den VISION Studien erreicht werden können, bzw. durch eine Beschränkung auf minimal klassische und okkulte Läsionen, die VISION Ergebnisse sogar zu übertreffen sind.

Nach Einzelantrag erhielten zunächst 13 Patienten Pegaptanib. 11 der 13 Patienten wurden bis Mai 2006 öfter als einmal injiziert.

Insgesamt behandelten wir im Untersuchungszeitraum bis Oktober 2007: 50 Augen von 50 Patienten mit mehrmaligen Injektionen.

Wir konnten zeigen, dass es bei der großen Mehrzahl unserer Patienten (90%) nach 6 Monaten zu einer Visusstabilisierung (≤ 3 Zeilen Visusveränderung) kam. In einigen Fällen (8%) wurde sogar eine Visussteigerung von mehr als 3 Zeilen beobachtet. Bei nur 2% der Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Visusabfall von mehr als 3 Zeilen.

Unsere Ergebnisse lagen damit über den Erwartungen aus der VISION Studie (70% Visusstabilisierung [33: 992-1001, 49: 2805-2816]).

Einen deutlichen Visusgewinn, wie es Ranibizumab in der MARINA Studie [28: 1460, 91: 1419-1431] und ANCHOR Studie [23: 1432-1444], sowie Bevacizumab in den bereits vorliegenden Daten und Metaanalysen [99: 1-11] erreicht haben, konnten wir nicht feststellen.

Die aktuelle Studienlage in der CNV Therapie zeigt klar, dass multiple Injektionen über einen prolongierten Zeitraum notwendig sind, um die Wirksamkeit einer Therapie zu erhalten.

Die Effekte einer dauerhaften okulären bzw. systemischen Blockade aller VEGF-A Isoformen über viele Jahre sind derzeit noch vollkommen unbekannt.

Im Tierversuch wurden nach intravitrealer Applikation systemische Spiegel der applizierten Substanzen nachgewiesen [37: 1503-1510]. In der Literatur wurden zudem Fälle beschrieben, bei welchen Effekte am nicht behandelten Auge festgestellt wurden [75: 689-690]. Dies deutet darauf hin, dass die systemische Konzentration relevante Veränderungen in Geweben außerhalb des ursprünglichen Applikationsortes hervorrufen kann [15: 1695 - 1705, 75: 689-690] und dass von einer systemischen Bioverfügbarkeit mit möglichen systemischen Nebenwirkungen ausgegangen werden muss [37: 1503-1510].

In der klinischen Praxis sollte daher eine unselektive VEGF Inhibition vor allem bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil oder thromboembolischem Ereignis in der Anamnese kritisch überlegt werden. Hierfür kann Pegaptanib als selektiver Antikörper der Isoform 165 des humanen VEGF eine sichere Alternative darstellen.

Durchaus denkbar wäre die initiale Therapie mit Ranibizumab oder Bevacizumab und ein Umstellen der Behandlung, nach Eintritt einer Besserung oder deutlichen Stabilisierung, auf eine Erhaltungstherapie mit Pegaptanib. So wäre eine langfristige Gabe von nicht selektiven VEGF Inhibitoren nicht nötig und mögliche systemische Nebenwirkungen würden minimiert.

Im Rahmen der LEVEL Studie wurden 2010 Ergebnisse veröffentlicht, die diese Idee unterstützen und als durchaus sinnvolle Therapiestrategie ansehen [43: 1611-7].

Literaturverzeichnis

1. *Aktualisiertes Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte, Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2006. 223: p. 271-278.*
2. *Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI). 2007.*
3. *Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologe, 2007. 104: p. 628-634.*
4. *Stellungnahme von DOG, BVA und Retinologischer Gesellschaft Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration Stand März 2009. 2009.*
5. *Aktuelle Ergänzungsstellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. Stand: Dezember 2010. 2010.*
6. *Makuladegeneration: Eine Lucentis-Alternative und eine Stammzelltherapie 2010 [cited 2010 22.12.]; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/43617/>*
7. *Age-Related Eye Disease Study Research Group, A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. Archives of Ophthalmology, 2001. 119: p. 1417-1436.*
8. *Aggio, F.B., M.E. Farah, G.B. de Melo, P.A. d'Azevedo, A.C. Pignatari, and A.L. Hofling-Lima, Acute endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. Eye, 2007. 21: p. 408-409.*

9. Aktualisiertes Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte, *Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2006. **223**: p. 271-278.
10. Ambati, J., B.K. Ambati, S.H. Yoo, S. Ianchulev, and A.P. Adamis, *Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis and Therapeutic Strategies*. *Survey of Ophthalmology*, 2003. **18**(3): p. 257–293.
11. Apte, R.S., M. Modi, H. Masonson, M. Patel, L. Whitfield, and A.P. Adamis, *Pegaptanib 1-year systemic safety results from a safety-pharmacokinetic trial in patients with neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2007. **114**(9): p. 1702-12.
12. Augustin, A.J., *Augenheilkunde*. 2007, Berlin: Springer.
13. Augustin, A.J. and U. Schmidt-Erfurth, *Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetone combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. *American Journal of Ophthalmology*, 2006. **141**: p. 638-649.
14. Augustin, A.J. and U. Schmidt-Erfurth, *Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2006. **113**: p. 14-22.
15. Avery, R.L., J. Pearlman, and D.J. Pieramici, *Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy*. *Ophthalmology*, 2006. **113**: p. 1695 - 1705.
16. Bakri, S.J., M.R. Snyder, J.S. Pulido, C.A. McCannel, W.T. Weiss, and R.J. Singh, *Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing*. *Retina*, 2006. **26**: p. 519-522.
17. Beaumont, P.E. and H.K. Kang, *Lesion Morphology in Age-Related Macular Degeneration and Its Therapeutic Significance*. *Archives of Ophthalmology*, 2006. **124**: p. 807-812.

18. Benninghoff, A., *Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. 1993, München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg.
19. Bernatchez, P.N., S. Rollin, S. Soker, and M.G. Sirois, *Relative effects of VEGF-A and VEGF-C on endothelial cell proliferation, migration and PAF synthesis: Role of neuropilin-1*. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2002. **85**: p. 629-639.
20. Bommas-Ebert, U., P. Teubner, and R. Voß, *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie*. 2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
21. Bressler, N.M., *Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin: One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 1*. *Archives of Ophthalmology*, 1999. **117**(10): p. 1329 - 1345.
22. Bressler, N.M., *Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin: Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 2*. *Archives of Ophthalmology*, 2001. **119**(2): p. 198-207.
23. Brown, D.M., P.K. Kaiser, M. Michels, G. Soubrane, J.S. Heier, R.Y. Kim, J.P. Sy, and S. Schneider, *Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**: p. 1432-1444.
24. Brown, D.M., Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, and Ianchulev T, *Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study*. *Ophthalmology*, 2009. **116**: p. 57.
25. Callizo, J. and H.T. Agostini, *siRNA bei Makuladegeneration*. *Ophthalmologe*, 2010. **107**(11): p. 1077-1080.
26. Chakravarthy, U., A.P. Adamis, and E.T. Cunningham, *Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*, 2006. **113**(9): p. 1508.e1-1508.e25.
27. Chan, W.M., T.Y. Lai, and A.L. Wong, *Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in*

- age related macular degeneration: a comparative study*. British Journal of Ophthalmology, 2006. **90**: p. 337-341.
28. Chang, T.S., N.M. Bressler, J.T. Fine, C.M. Dolan, J. Ward, and T.R. Klesert, *Improved Vision-Related Function After Ranibizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. Archives of Ophthalmology, 2007. **125**: p. 1460.
 29. Chen, C.Y., C. Wiesmann, G. Fuh, B. Li, H.W. Christinger, P. McKay, A.M. de Vos, and H.B. Lowman, *Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen*. Journal of Molecular Biology, 1999. **293**: p. 865-881.
 30. Chia, E.-M., J.J. Wang, E. Rohtchina, W. Smith, R.R. Cumming, and P. Mitchell, *Impact of Bilateral Visual Impairment on Health-Related Quality of Life: the Blue Mountains Eye Study*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2004. **45**: p. 71-76.
 31. Cohen, S.Y., C. Creuzot-Garcher, J. Darmon, T. Desmettre, J.F. Korobelnik, F. Levrat, G. Quentel, S. Paliès, A. Sanchez, A.S.d. Gendre, H. Schluep, M. Weber, and C. Delcourt, *Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration*. British Journal of Ophthalmology, 2007. **91**: p. 1173-1176.
 32. D'Amico, D.J., *Results of the second year of Macugen for the treatment of neovascular AMD (V.I.S.I.O.N.)*, in *Abstract presented at the American Society of Retina Specialists 23rd Annual Meeting*. 2005: Montreal, Canada.
 33. D'Amico, D.J., H.N. Masonson, M. Patel, A.P. Adamis, E.T. Cunningham, and D.R. Guyer, *Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials*. Ophthalmology, 2006. **113**(6): p. 992-1001.
 34. Dafer, R.M., M. Schneck, T.R. Friberg, and W.M. Jay, *Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: a review of risk*. Seminars in Ophthalmology, 2007. **22**(3): p. 201-204.
 35. Danis, R.P., T.A. Ciulla, and L.M. Pratt, *Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration*. Retina, 2000. **20**: p. 244-250.

36. Dobberstein, H., A.W.A.Weinberger, and S.Wolf, *Fluoreszenzangiographie bei altersabhängiger Makuladegeneration*. Ophthalmologe, 1998. **95**: p. 581-596.
37. Drolet, D.W., J. Nelson, C.E. Tucker, P.M. Zack, K. Nixon, and R. Bolin, *Pharmacokinetics and safety of an anti-vascular endothelial growth factor aptamer (NX1838) following injection into the vitreous humor of rhesus monkeys*. Pharmaceutical Research, 2000. **17**(12): p. 1503-1510.
38. Eter, N., *Optische Kohärenztomographie*. Ophthalmologe, 2004. **101**: p. 775-776.
39. Eter, N., A. Bindewald, F. Roth, and F.G. Holz, *OCT bei altersabhängiger Makuladegeneration*. Ophthalmologe, 2004. **101**: p. 794-803.
40. Evans, J.R., *Risk Factors for Age-related Macular Degeneration*. Progress in Retinal and Eye Research, 2001. **20**(2): p. 227-253.
41. Fauser, S., K.Engelmann, T.U. Krohne, A.Lappas, B.Kirchhof, and A.M.Joussen, *Pathogenesis of choroidal neovascularisation. Old concepts, new questions*. Ophthalmologe, 2003. **100**: p. 300-305.
42. Fiebig, B.S. and B.H.F. Weber, *Altersabhängige Makuladegeneration: Neue Einblicke in Genetik und Pathogenese einer komplexen Erkrankung*. Medizinische Genetik, 2007. **19**: p. 300-305.
43. Friberg, T.R. and M. Tolentino, *Pegaptanib sodium as maintenance therapy in neovascular age-related macular degeneration: the LEVEL study*. British Journal of Ophthalmology, 2010. **94**(12): p. 1611-7.
44. Fung, A.E., P.J. Rosenfeld, and E. Reichel, *The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide*. British Journal of Ophthalmology, 2006. **90**: p. 1344-1349.
45. Gelisken, F., F. Ziemssen, M. Voelker, and K.U. Bartz-Schmidt, *Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration*. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 2006. **84**: p. 833-834.
46. Gillessen, S., *Onkologische Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom*. Journal für Urologie und Urogynäkologie, 2008. **15**(1): p. 36-38.

47. Gillies, M.C., J.M. Simpson, and W. Luo, *A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results*. Archives of Ophthalmology, 2003. **121**: p. 667–673.
48. Gonzales, C.R., *Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis*. Retina, 2005. **25**: p. 815-827.
49. Gragoudas, E.S., A.P. Adamis, E.T. Cunningham, M. Feinsod, and D.R. Guyer, *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**: p. 2805-2816.
50. Grehn, F., *Augenheilkunde*. 2006, Berlin, Heidelberg: Springer.
51. Grisanti, S., O. Tatar, S. Canbek, B. Lafaut, F. Gelisken, W. Inhoffen, P. Szurman, S. Aisenbrey, J. Oficjalska-Mlynczak, and K. Bartz-Schmidt, *Immunohistopathologic evaluation of choroidal neovascular membranes following Verteporfin-photodynamic therapy*. American Journal of Ophthalmology, 2004. **137**(5): p. 914-23.
52. Haan, M.N., R. Klein, B.E. Klein, Y. Deng, L.K. Blythe, J.M. Seddon, D.C. Musch, L.H. Kuller, L.G. Hyman, and R.B. Wallace, *Hormone Therapy and Age-Related Macular Degeneration The Women's Health Initiative Sight Exam Study*. Archives of Ophthalmology, 2006. **124**: p. 988-992.
53. Heiduschka, P., H. Fietz, and S. Hofmeister, *Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in monkey*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2007. **48**: p. 2814-2823
54. Holz, F.G., H.M. Helb, A. Bindewald-Wittich, and H.P.N. Scholl, *Moderne Arzneimitteltherapie der altersabhängigen Makuladegeneration*. Internist, 2006. **47**: p. 192–198.
55. Holz, F.G., D. Pauleikhoff, R. Klein, and A.C. Bird, *Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease*. American Journal of Ophthalmology 2004. **137**(3): p. 504-510.
56. Ishida, S., T. Usui, K. Yamashiro, Y. Kaji, S. Amano, Y. Ogura, T. Hida, Y. Oguchi, J. Ambati, J.W. Miller, E.S. Gragoudas, Y.-S. Ng, P.A. D'Amore, D.T. Shima, and A.P.

- Adamis, *VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization*. *Journal of Experimental Medicine*, 2003. **198**(3): p. 483-489.
57. Issa, P.C.b., H.P.N. Scholl, F.G. Holz, P.K. le, and C. Kurts, *Das Komplementsystem und dessen mögliche Beteiligung an der Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)*. *Ophthalmologie*, 2005. **102**: p. 1036-1042.
58. Jonas, J.B., R.F. Degenring, and I. Kreissig, *Exudative age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone acetonide. A prospective comparative nonrandomized study*. *Eye*, 2004. **19**: p. 163-170.
59. Jonas, J.B., I. Kreissig, and U.H. Spandau, *Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal highdosage triamcinolone acetonide*. *American Journal of Ophthalmology*, 2006. **141**: p. 579-580.
60. Jonas, J.B., U.H. Spandau, B.A. Kampeter, and B. Harder, *Follow-up after intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration*. *Eye*, 2007. **21**: p. 387-394.
61. Jonas, J.B., U.H. Spandau, B.A. Kampeter, U. Vossmerbaeumer, and B. Harder, *Repeated intravitreal injection of triamcinolone for exudative agerelated macular degeneration*. *Ophthalmic Research*, 2006. **38**: p. 324-328.
62. Jonas, J.B., U.H.M. Spandau, B.A. Kampeter, R.F. Degenring, I. Kreissig, I. Akkoyun, and U. Vossmerbaeumer, *Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with exudative age-related macular degeneration*. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2006. **22**(3): p. 194-199.
63. Kanski, J.J., *Klinische Ophthalmologie: Atlas für die Tasche*. 2004, München: Urban und Fischer.
64. Kernt, M., A.S. Neubauer, and A. Kampik, *Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure*. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2007. **85**: p. 119-120.
65. Kleinman, M.E., K. Yamada, A. Takeda, V. Chandrasekaran, M. Nozaki, J.Z. Baffi, R.J.C. Albuquerque, S. Yamasaki, M. Itaya, Y. Pan, B. Appukuttan, D. Gibbs, Z. Yang,

- K. Karikó, B.K. Ambati, T.A. Wilgus, L.A. DiPietro, E. Sakurai, K. Zhang, J.R. Smith, E.W. Taylor, and J. Ambat, *Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3*. *Nature*, 2008. **452**: p. 591-597.
66. Knudtson, M.D., B.E.K. Klein, and R. Klein, *Age-related eye disease, visual impairment, and survival*. *Archives of Ophthalmology*, 2006. **124**: p. 243–249.
67. Knudtson, M.D., R. Klein, and B.E.K. Klein, *Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study*. *British Journal of Ophthalmology*, 2006. **90**: p. 1461-1463.
68. Kourlas, H. and D.S. Schiller, *Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review*. *Clinical Therapeutics*, 2006. **28**: p. 36-44.
69. Krott, R. and K. Heimann, *Altersabhängige Makuladegeneration*. *Deutsches Ärzteblatt*, 1996. **93**(16): p. 1039-1042.
70. Lafaut, B.A., K.U. Bartz-Schmidt, C.V. Broecke, S. Aisenbrey, J.J.D. Laey, and K. Heimann, *Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation*. *British Journal of Ophthalmology*, 2000. **84**(3): p. 239-243.
71. Liew, G., P. Mitchell, M.C. Gillies, T.Y. Wong, P.J. Rosenfeld, D.M. Brown, and S. Schneider, *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. *New England Journal of Medicine*, 2007. **356**: p. 747-750.
72. Macular Photocoagulation Study Group, *Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration*. *Archives of Ophthalmology*, 1996. **114**: p. 400-412.
73. Maier, M.M., N. Feucht, M. Huebner, and C. Lohmann, *Klinische Erfahrungen in der Anwendung von Pegaptanib bei der Behandlung der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2008. **225**: p. 582-587.
74. Matsuoka, Ogata, and Otsuji, *Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy*. *British Journal of Ophthalmology*, 2004. **88**: p. 809-815.

75. Mennel, S., J. Callizo, J.C. Schmidt, and C.H. Meyer, *Acute retinal pigment epithelial tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab (Avastin) injections*. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2007. **85**: p. 689-690.
76. Meyer, C.H., S. Mennel, J.C. Schmidt, and P. Kroll, *Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration*. *British Journal of Ophthalmology*, 2006. **90**: p. 207-208.
77. Mitchell, J. and C. Bradley, *Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature*. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2006. **21**(4): p. 97.
78. Moeller, S.M., N. Parekh, L. Tinker, C. Ritenbaugh, B. Blodi, R.B. Wallace, and J.A. Mares, *Associations Between Intermediate Age-Related Macular Degeneration and Lutein and Zeaxanthin in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): Ancillary Study of the Women's Health Initiative*. *Archives of Ophthalmology*, 2006. **124**: p. 1151-1162.
79. Moschos, M.M., D. Brouzas, M. Apostolopoulos, C. Koutsandrea, and E. Loukianou, *Intravitreal use of bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization due to ARMD: a preliminary multifocal-ERG and OCT study : Multifocal-ERG after use of bevacizumab in ARMD*. *Documenta ophthalmologica*, 2007. **114**: p. 37-44.
80. Mulcahy, M.F. and A.B. Benson, *Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer*. *Expert opinion on biological therapy*, 2005. **5**: p. 997-1005.
81. Novartis Pharma GmbH, *Fachinformation Lucentis®: Rote Liste GmbH*. 2007.
82. Omenn, G., Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J., Cullen M.R., Glass A., Keogh J.P., Meyskens F.L. Jr., Valanis B., Williams J.H. Jr., Barnhart S., Cherniack M.G., Brodtkin C.A., and Hammar S., *Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial*. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996. **88**(21): p. 1550-9.
83. Parekh, N., R.J. Chappell, A.E. Millen, D.M. Albert, and J.A. Mares, *Association Between Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Archives of Ophthalmology*, 2007. **125**: p. 661-669.

84. Pauleikhoff, D., Bornfeld, V.-P. Gabel, F. Holz, and H. Roider, *Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Stellungnahme zur aktuellen Therapie der neovaskulären AMD*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2005. **222**: p. 381-388.
85. Pauleikhoff, D., D. Löffert, G. Spital, M. Radermacher, J. Dohrmann, A. Lommatzsch, and A.C. Bird, *Pigment epithelial detachment in the elderly*. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2002. **240**(7): p. 533–538.
86. Peters, S., S. Julien, P. Heiduschka, S. Grisanti, F. Ziemssen, M. Adler, U. Schraermeyer, and K.-U. Bartz-Schmidt, *Anti-permeability and anti-proliferative effects of standard and frozen bevacizumab on choroidal endothelial cells*. *British Journal of Ophthalmology*, 2007. **91**: p. 827-831.
87. Regillo C.D., Brown D.M., and Abraham P., *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1*. *American Journal of Ophthalmology*, 2008. **145**: p. 239-248.
88. Reichenbach, A. and S.R. Robinson, *The involvement of Müller cells in the outer retina*, in *Neurobiology and clinical aspects of the outer retina* M.B.A. Djamgoz, S.N. Archer, and S. Vallergera, Editors. 2005, Chapman and Hall: London. p. 395-415.
89. Roche Products Limited, *Summary of Product Characteristics: Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion*. Last updated 12 November 2007.
90. Rosenfeld, P.J., *Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2*. *American Journal of Ophthalmology*, 2001. **131**(5): p. 541-560.
91. Rosenfeld, P.J., D.M. Brown, J.S. Heier, D.S. Boyer, P.K. Kaiser, C.Y. Chung, and R.Y. Kim, *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**: p. 1419-1431.
92. Rosenfeld, P.J., A.E. Fung, and G.A. Lalwani, *Visual acuity outcomes following a variable-dosing regimen for ranibizumab (Lucentis) in neovascular AMD: the PrONTO*

- Study*. Abstract presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, 30 April - 4 May 2006, Abstract 2958., 2006.
93. Roth, F., A. Bindewald, and F.G. Holz, *Keypathophysiologic pathways in age-related macular disease*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2004. **242**: p. 710-716.
 94. Sachsenweger, M., *Duale Reihe - Augenheilkunde*. 2003, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
 95. Sauer, C., *Die Positionsklonierung als Strategie zur Isolierung und Charakterisierung retinaler Gene*, in *Fakultät für Biologie*. 2001, Bayerischen Julius-Maximilians-Universität: Würzburg. p. 10-13.
 96. Schaumberg, D.A., S.E. Hankinson, Q. Guo, E. Rimm, and D.J. Hunter, *A Prospective Study of 2 Major Age-Related Macular Degeneration Susceptibility Alleles and Interactions With Modifiable Risk Factors*. Archives of Ophthalmology, 2007. **125**(1): p. 55-62.
 97. Schlote, T., M. Grüb, J. Mielke, and M. Rohrbach, *Taschenatlas Augenheilkunde*. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
 98. Schmucker, C., G. Antes, M. Lelgemann, N. Schmacke, C. Ehlken, H.-J. Agostini, and L. Hansen, *Therapie der Altersabhängigen Makuladegeneration, Evidenzbericht*. 2009.
 99. Schouten, J., E. La Heij, and C. Webers, *A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2009. **247**: p. 1-11.
 100. Schrader, W.F., *Altersbedingte Makuladegeneration: Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft*. Ophthalmologie, 2006. **103**: p. 742-748.
 101. Seddon, J.M., *Progression of Age-related Macular Degeneration: Association with Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-Hip Ratio*. Archives of Ophthalmology, 2003. **121**: p. 785-792.
 102. Seddon, J.M., *C-reactive protein and homocysteine are associated with dietary and behavioral risk factors for age-related macular degeneration*. Nutrition, 2006. **22**(4): p. 441-443.

103. Sharks, S.H., *Drusen patterns predisposing to geographic atrophy of the retinal pigment epithelium*. Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology, 1982. **10**(2): p. 91-97.
104. Shuler, R.K., M.A. Hauser, J. Caldwell, P. Gallins, S. Schmidt, W.K. Scott, A. Agarwal, J.L. Haines, M.A. Pericak-Vance, and E.A. Postel, *Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Its Association with LOC387715 and Complement Factor H Polymorphism*. Archives of Ophthalmology, 2007. **125**(1): p. 63-67.
105. Singerman, L.J., H. Masonson, M. Patel, A.P. Adamis, R. Buggage, E. Cunningham, M. Goldbaum, B. Katz, and D. Guyer, *Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial* British Journal of Ophthalmology, 2008. **92**: p. 1606-1611.
106. Smith, W., J. Assink, R. Klein, and P. Mitchell, *Risk Factors for Age-related Macular Degeneration: Pooled Findings from three Continents*. Ophthalmology, 2001. **108**: p. 697-704.
107. Spaide, R.F., *Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization*. American Journal of Ophthalmology, 2006. **141**: p. 149-156.
108. Spaide, R.F., J. Sorenson, and L. Maranan, *Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization*. Ophthalmology, 2003. **110**(8): p. 1517-25.
109. Spaide, R.F., J. Sorenson, and L. Maranan, *Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for nonsubfoveal choroidal neovascularization*. Retina, 2005. **25**: p. 685-690.
110. Spitzer, M.S., E. Yoeurck, and A. Sierra, *Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2007. **245**: p. 1837-1842.
111. Strauss, O., *The retinal pigment epithelium in visual function*. Physiological Reviews, 2005. **85**(3): p. 845-881.

112. Thakker, G.D., D.P. Hajjar, W.A. Muller, and T.K. Rosengart, *The role of phosphatidylinositol 3-kinase in vascular endothelial growth factor signaling*. Journal of Biological Chemistry, 1999. **274**: p. 10002-10007.
113. Tilton, R., K. Chang, W. LeJeune, C. Stephan, T. Brock, and J. Williamson, *Role for nitric oxide in the hyperpermeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1999. **40**: p. 689-696.
114. Tomany, S.C., K.J. Cruickshanks, R. Klein, B.E.K. Klein, and M.D. Knudtson, *Sunlight and the 10-Year Incidence of Age-Related Maculopathy The Beaver Dam Eye Study*. Archives of Ophthalmology, 2004. **122**: p. 750-757.
115. Treumer, F., A. Bunse, C. Klatt, and J. Roeder, *Autologous retinal pigment epithelium–choroid sheet transplantation in age related macular degeneration: morphological and functional results*. British Journal of Ophthalmology, 2007. **91**: p. 349-353.
116. Witmer, A.N., G.F.J.M. Vrensen, C.J.F.V. Noorden, and R.O. Schlingemann, *Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease*. Progress in Retinal and Eye Research, 2003. **22**: p. 1-29.

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Dürr, I., Verblasst, verzerrt, verschwommen: Ursachen, Diagnose und Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). 2006, Marburg: Deutsches Grünes Kreuz e.V. p.5
- Abb. 2: Benninghoff, A., Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. 1993, München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg. Abb.: 16.24-33 p.731
- Abb. 3: Hartmann, Peter, 2007, GNU Free Documentation License
- Abb. 4: Dürr, I., Verblasst, verzerrt, verschwommen: Ursachen, Diagnose und Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). 2006, Marburg: Deutsches Grünes Kreuz e.V. p.6
- Abb. 5: Augustin, A.J., Augenheilkunde. 2007, Berlin: Springer. Abb.: 43.15 p. 1219
- Abb. 6: Benninghoff, A., Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. 1993, München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg. Abb.: 16.24-35 p.733
- Abb. 7: Hübner, Matthias, 2007
- Abb. 8: Hübner, Matthias, 2007
- Abb. 9: Dürr, I., Verblasst, verzerrt, verschwommen: Ursachen, Diagnose und Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). 2006, Marburg: Deutsches Grünes Kreuz e.V. p.14
- Abb. 10: Schlote, T., et al., Taschenatlas Augenheilkunde. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. Abb.: B.a p.191

- Abb. 11: Schlote, T., et al., Taschenatlas Augenheilkunde. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. Abb.: B.b p.191
- Abb. 12: Dürr, I., Verblasst, verzerrt, verschwommen: Ursachen, Diagnose und Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). 2006, Marburg: Deutsches Grünes Kreuz e.V. p.15
- Abb. 13: Grehn, F., Augenheilkunde. 2006, Berlin, Heidelberg: Springer. Abb. 13.36a p.266
- Abb. 14: Dürr, I., Verblasst, verzerrt, verschwommen: Ursachen, Diagnose und Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). 2006, Marburg: Deutsches Grünes Kreuz e.V. p.15
- Abb. 15: Grehn, F., Augenheilkunde. 2006, Berlin, Heidelberg: Springer. Abb. 13.38 p.267
- Abb. 16: Augustin, A.J., Augenheilkunde. 2007, Berlin: Springer. Abb. 13.7 p.345
- Abb. 17: Augustin, A.J., Augenheilkunde. 2007, Berlin: Springer. Abb. 33.1 a-c p.965
- Abb. 18: Augustin, A.J., Augenheilkunde. 2007, Berlin: Springer. Abb. 33.1 d-f p.965
- Abb. 19: Dürr, I., Verblasst, verzerrt, verschwommen: Ursachen, Diagnose und Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). 2006, Marburg: Deutsches Grünes Kreuz e.V. p.15
- Abb. 20: Grehn, F., Augenheilkunde. 2006, Berlin, Heidelberg: Springer. Abb. 13.39 b+c p.268
- Abb. 21: Augustin, A.J., Augenheilkunde. 2007, Berlin: Springer. Abb. 33.12 und Abb. 13.13 p.347
- Abb. 22: Augustin, A.J., Augenheilkunde. 2007, Berlin: Springer. Abb. 33.14 p.348

- Abb. 23: Augustin, A.J., Augenheilkunde. 2007, Berlin: Springer. Abb. 34.11a p.1032
- Abb. 24: Eter, N., et al., OCT bei altersabhängiger Makuladegeneration. Ophthalmologe, 2004. 101: p. 798 Abb.: 6
- Abb.25: Eter, N., et al., OCT bei altersabhängiger Makuladegeneration Ophthalmologe, 2004. 101: p. 797 Abb.: 4
- Abb. 26: (OSI)Eyetechn, Inc., Macugen USPI, Revised July 2006
- Abb. 27: Dürr, I., Verblasst, verzerrt, verschwommen: Ursachen, Diagnose und Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). 2006, Marburg: Deutsches Grünes Kreuz e.V. p.5
- Abb. 28: Hübner, Matthias, 2008
- Abb. 29-64: Hübner, Matthias, 2008, mit SPSS Version 15.0
- Abb. 65-66: Hübner, Matthias, 2008, Augenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, der Technischen Universität München

Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel: **Klinische Erfahrungen in der Anwendung von Pegaptanib bei der Behandlung der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration** in der Augenklinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar unter der Anleitung und Betreuung durch: Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe die Dissertation in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in
..... veröffentlicht. Die Fakultät für
..... hat der
Vorveröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe bereits am bei der
Fakultät für
der Hochschule
unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema
.....
die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis:
.....

Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

München, den 08.06.2011

Unterschrift