Tobias Treziak

Intravitreale Injektion von *Bevacizumab* zur Behandlung der serösen Pigmentepithelabhebung. Eine Subgruppenanalyse der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration

Eine retrospektive Fallkontrollstudie

-

Medizinische Fakultät Der Universität Duisburg-Essen

Aus der Augenklinik Universitätsalle Bremen

Intravitreale Injektion von *Bevacizumab* zur Behandlung der serösen Pigmentepithelabhebung. Eine Subgruppenanalyse der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration

Eine retrospektive Fallkontrollstudie

-

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin durch die Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen

> Vorgelegt von **Tobias Treziak** aus Bremen 2008

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Michael Forsting

- 1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Schüler
- 2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Harald Schilling

А.	Einlei	tung	6
	1.	Definition der altersbedingten Makuladegeneration	6
	2.	Pathophysiologie und klinisches Bild	6
		2.1. Nichtexsudative Form2.2. Exsudative Form	7 8
	3.	Epidemiologie	10
	4.	Prävention	10
	5.	Therapie	12
		5.1. Nichtexsudative Form5.2. Exsudative Form	12 12
	6.	Fragestellung	20
B.	Patien	ten und Methode	22
	1.	Patienten	22
	2.	Untersuchungsparameter	23
		2.1. OCT-Messung2.2. Retinologischer Befund	23 24
	3.	intravitreale Medikamenteninjektion	24
		3.1. Bevacizumabinjektion3.2. Folgeinjektionen	24 26
	4.	Auswertung	26
		4.1. Kriterien der serösen PE-Abhebung im OCT4.2. Visus4.3. Komplikationen4.4. Statistik	26 28 28 28
C.	Ergeb	nisse	29
	1.	OCT-Messergebnisse	29
		1.1. Höhe der serösen PE-Abhebung im Verlauf1.2. Dicke der zentralen neurosensorischen NH1.3. Dicke der zentralen neurosensorischen NH-Abhebung1.4. Dicke der gesamten zentralen Netzhaut	29 30 31 32

	2.	Visus	34
		2.1. Fernvisus	34
		2.2. Nahvisus	35
	3.	Bevacizumabinjektionen	36
		3.1. Anzahl der Behandlungen	36
		3.2. Abstand zwischen den Injektionen	37
	4.	Komplikationen	37
		4.1. Pigmentepithelriß	37
		4.2. Frische subretinale Blutung nach Bevacizumabinjektion	40
		4.3. Andere injektionsbedingte Nebenwirkungen	41
D.	Disku	ssion	42
	1.	Auswahl der Methode	42
		1.1. Spontanverlauf der exsudativen altersbedingten MD	42
		1.2. Therapiestandard der exsudativen altersbedingten MD	43
	2.	Ergebnisse der intravitrealen Bevacizumabinjektion	47
		2.1. Kriterien der serösen PE-Abhebung im OCT	47
		2.2. Visus	49
		2.3. Bevacızumabınjektionen	51
		2.4. Komplikationen	52
Е.	Zusan	nmenfassung	54
F.	Verze	ichnisse	56
	1. L	iteraturverzeichnis	56
	2. A	bkürzungsverzeichnis	64
	Da	nksagung	65
	Lebenslauf		

A.Einleitung

1. Definition der altersbedingten Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration ist eine degenerative Erkrankung der Makula bei Personen ab einem Alter von 50 Jahren. Sie ist durch eine oder mehrere der folgenden Veränderungen gekennzeichnet: weiche Drusen mit einem Durchmesser ab 63μ m, Hyper- bzw, Depigmentierung des retinalen Pigmentepithels, eine geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels und der neurosensorischen Netzhaut, intra- und subretinale Blutungen oder eine fibröse Narbe der Netzhaut. Das Auftreten von Drusen oder Pigmentveränderungen charakterisiert die Frühform, die auch als altersbedingte Makulopathie (age related maculopathy=ARM) bezeichnet wird. Bei den übrigen Veränderungen liegt die Spätform vor, für die man den Begriff altersbedingte Makuladegeneration (AMD) verwendet [1].

2. Pathophysiologie und klinisches Bild

Netzhaut, Pigmentepithel und Choriokapillaris bilden eine funktionelle Einheit. Die differenzierte Funktion der Makula ist nur bei Integrität aller drei Strukturen gewährleistet.

Die Ernährung der Netzhaut erfolgt durch zwei getrennte Kreisläufe. Die Arteria centralis retinae aus der Arteria ophthalmica perfundiert die inneren Netzhautschichten bis zur mittleren Grenzmembran, einer zwischen den Photorezeptoren und den Zellen der inneren Körnerschicht angeordneten Serie von nebeneinander angeordneten Synapsen.

Die äußere Netzhaut, welche die Photorezeptoren trägt, wird aus der Choriokapillaris mittels Diffusion ernährt. Das dazwischen liegende Pigmentepithel dient der Phagozytose sowie dem Abbau von verbrauchten Photorezeptoranteilen und besitzt zusätzlich eine optische Filterfunktion. Im Laufe des Lebens erschöpft sich die metabolische Kapazität des retinalen Pigmentepithels. Es ist wahrscheinlich, dass degenerative Veränderungen der Aderhautgefäße zu dieser Dysfunktion beitragen. [2] Phagozytiertes Material kann nicht mehr abgebaut werden und lagert sich in Form von Lipofuszingranula in den Pigmentepithelzellen ab. Nach Überschreiten der intrazellulären Speicherkapazität werden Abbauprodukte ausgeschieden und im Bereich der Bruchschen Membran abgelagert. Diese Ablagerungen gelten als erstes sicheres Zeichen einer altersbedingten Makulopathie. Durch sie wird der Stofftransport zwischen den Photoreteptoren und der sie ernährenden Choriokapillaris gestört und es kommt hypoxiebedingt zu einem sich selbst beschleunigenden Prozess der Schädigung von neurosensorischer Netzhaut und dem Pigmentepithel. Man hat bei der Makuladegeneration eine nichtexsudative von einer exsudativen Verlaufsform zu unterscheiden.

2.1. Nichtexsudative Form

Bei 85% der AMD-Patienten liegt die nichtexsudative Verlaufsform vor. Frühe Kennzeichen sind basallaminare Ablagerungen und Drusen. Bei ersteren handelt es sich histologisch um Ablagerungen von abnormem Basalmembranmaterial und Membranfragmenten der Photorezeptoraußenglieder innerhalb der Basalmembran des retinalen Pigmentepithels. Klinisch sind sie als Pigmentverschiebungen sichtbar, ihr Vorkommen korreliert besser mit dem Grad der Visusbeeinträchtigung als das Vorhandensein von Drusen. Letztere stellen Ablagerungen von abnormem eiweiß- und lipidhaltigem amorphem Material dar, das vom retinalen Pigmentepithel sezerniert wird, die Basalmembran penetriert und sich in der inneren kollagenen Schicht der Bruchschen Membran ansammelt. Liegen ausschließlich basallaminare Ablagerungen und Drusen vor, tritt nur selten ein schwerer Visusverlust auf.



Abb. 1-3: Farbbild (Abb. 1 oben links), Früh- (Abb. 2 oben rechts) und Spätphase (Abb. 3 unten) der Fluoreszenzangiographie einer mäßig ausgeprägte trockene Makuladegeneration mit juxtafoveal gelegenen granulären Pigmentepithedefekte und harten Drusen, Fernvisus 0,5.

Mit fortschreitenender Degeneration des Pigmentepithels kommt es zum Untergang einzelner Pigmentepithelzellen, zur Ausbildung von Atrophiezonen des retinalen Pigmentepithels und zum Konfluieren dieser Atrophiezonen unter Einbeziehung der Fovea. Nachfolgend gehen auch die Photorezeptoren zugrunde, da die Interaktion mit dem intakten Pigmentepithel fehlt. Klinisch liegt im Stadium der geographischen Atrophie ein scharf begrenzter Defekt des retinalen Pigmentepithels mit ausgedünnter Netzhaut und durchscheinenden großen Aderhautgefäßen vor. Die Folge ist ein Zentralskotom mit schwerem Visusverlust.

2.2. Exsudative Form

Bei 15% der AMD-Patienten entwickelt sich eine choroidale Neovaskularisation (CNV). Untergegangene Pigmentepithelzellen und abgelageter Membrandebris initiieren einen Entzündungsprozess, der zur Lyse der Bruchschen Membran führt. Gefäße der Aderhaut proliferieren und breiten sich durch die Bruchsche Membran hindurch in Richtung Pigmentepithel aus. Die Gefäßproliferationen werden von Fibroblasten begleitet. Das destruierende Wachstum und die exsudative Aktivität des fibrovaskulären Komplexes bedingen den lokalisierten, irreversiblen Untergang der chorioretinalen Architektur. Im Endstadium sind Photorezeptoren, Pigmentepithel und Choriokapillaris im Makulabereich zerstört. Die Produktion von membranösem Debris ist rückläufig. Entsprechend nehmen die entzündliche Begleitreaktion und damit der neovaskuläre Reiz wieder ab. Schließlich entsteht eine bindegewebige subretinale Narbe. Beim Auftreten einer chorioidalen Neovaskularisation droht innerhalb eines kurzen Zeitraums der Verlust der zentralen Sehschörfe. Auch primär außerhalb der Foven gelegene chorioidale

Verlust der zentralen Sehschärfe. Auch primär außerhalb der Fovea gelegene chorioidale Neovaskularisationen dehnen sich im Spontanverlauf regelmäßig auf die Fovea aus und hinterlassen ein Zentralskotom. Liegt eine subfoveale Pigmentepithelabhebung vor, beträgt das kumulative Risiko für einen Abfall des Visus unter 0,1 im ersten Jahr 33%, im zweiten Jahr 57% und im dritten Jahr 65% [3].



Abb. 4-6: Farbbild (Abb. 4 oben links), Früh- (Abb. 5 oben rechts) und Spätphase (Abb. 6 unten) der Fluoreszenzangiographie einer schon in der Frühphase größtenteils abgrenzbaren minimal klassischen subretinalen Neovaskularisationsmembran mit in der Spätphase erkennbarer umgebender seröser Pigmentepithelabhebung, Fernvisus 0,2



Abb. 7-9: Farbbilder des weiteren Verlaufs mit zuerst zunehmender exsudativer Aktivität und zusätzlicher Hämorrhagie am Unterrand, Visus 0,05 (Abb. 7 links oben). Anschließend beginnende Fibrosierung und Abnahme der exsudativen Aktivität, Visus 1/20 (Abb. 8 rechts oben). Spontane Fibrosierung und weiterer Funktionsverlust, Visus 1/35 (Abb. 9 unten).

3. Epidemiologie

Die Prävalenz der Spätstadien der altersbedingten Makuladegeneration beträgt in der Gesamtbevölkerung der Industrienationen 2%. Die Altersabhängigkeit der Erkrankung zeigt sich darin, dass deren Häufigkeit bis zum 64. Lebensjahr unter 1% liegt, in der Altersgruppe von 75 bis 84 Jahren auf 5% und nach dem 85. Lebensjahr auf 13% ansteigt. Im einzelnen werden bei der Gruppe der Personen von 85 oder mehr Lebensjahren folgende Prävalenzen beobachtet: 4% für die geographische Atrophie an mindestens einem Auge, 6% für die exsudative Form an mindestens einem Auge und 3% für das kombinierte Auftreten beider Formen an beiden Augen [4].

Ist ein Auge von der exsudativen Form der altersbedingten Makuladegeneration betroffen, beträgt die Inzidenz für das Partnerauge pro Jahr 6%. Sind beide Augen betroffen, resultiert in 49% der Fälle Erblindung im Sinne des Gesetzes [5]. In den Industrienationen ist die altersbedingte Makuladegeneration bei Personen ab dem 50. Lebensjahr die häufigste Ursache für Erblindung im Sinne des Gesetzes [6]. In Deutschland sind 47% der Neuerblindungen nach dem 74. Lebensjahr auf eine AMD zurückzuführen [7]. Setzt sich die derzeitige Entwicklung der Altersstruktur in unserer Gesellschaft fort, so ist mit einer zunehmenden Morbidität zu rechnen.

Erblindung verursacht bei den Betroffenen eine drastische Herabsetzung der Lebensqualität und ist darüber hinaus mit hohen Kosten für die Gesellschaft verbunden. Daraus resultiert die Herausforderung, Strategien zur Prävention und Behandlung zu entwickeln.

4. Prävention

Über die Äthiologie der AMD liegen bevölkerungsbezogene Daten aus drei prospektiven epidemiologischen Studien zwischen 1988 und 1999 vor. Untersucht wurden die amerikanische Bevölkerung in Beaver Dam / Wisconsin [8], die niederländische Bevölkerung in Rotterdam [9] und die australische Bevölkerung im Blue Mountain Gebiet westlich von Sydney [10]. Zusammengefasste Daten aus allen drei Studien zeigen neben dem Alter nur für den Risikofaktor Nikotinabusus eine enge Korrelation zum Entstehen einer AMD. Rauchen verdreifacht das Erkrankungsrisiko [4].

Nach den Ergebnissen der Einzelstudien kommt darüber hinaus weiteren Risikofaktoren eine ätiologische Bedeutung zu. Die wichtigsten Ergebnisse der hier exemplarisch angeführten Beaver Dam Eye Study und der Blue Mountains Eye Study sind folgende: Die genetische Disposition übt einen größeren Einfluss aus als Umweltfaktoren [11-13]. Frauen sind von der Erkrankung 2,2mal häufiger betroffen als Männer [14]. Sonnenexposition ohne Lichtschutz steigert das Risiko [15]. Gegenüber dem phaken Auge ist zehn Jahre nach Kataraktoperation das Risiko einer geographischen Atrophie vervierfacht und das einer exsudativen Makuladegeneration verdreifacht [16]. Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere ein hoher systolischer Blutdruck, stehen ebenfalls im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko [17].

In jüngster Zeit wiesen Arbeiten wie die Münsteraner Altern- und Retinastudie (MARS) einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen erhöhter Blutfettwerte und dem Schweregrad der AMD nach. Ein hoher Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin im Blut, niedriges HDL-Cholesterin und ein hoher Triglyceridwert korrelierten mit der Zunahme des Schweregrades der AMD [18]. Hinsichtlich der genetischen Disposition wurden Mutationen am photorezeptorspezifischen ABCR-Gen untersucht. Eine Arbeitsgruppe fand eine signifikante Häufung von Mutationen in diesem Gen bei AMD-Patienten [19], eine andere Untersuchung konnte diese Assoziation nicht bestätigen [20].

Da die genannten Risikofaktoren nur zum Teil der spezifischen Prävention zugänglich sind, wird nach Möglichkeiten der unspezifischen Prophylaxe gesucht. Die Age Related Eye Disease Study Research (AREDS) Group prüfte den Einfluss von Zink und hochdosierten Antioxidantien aud die Progression der AMD. Augen mit einem Ausgangsvisus von mindestens 0,63 profitierten von dieser medikamentösen Prävention, wenn entweder eine mittelschwere nichtexsudative Makuladegenration am Studienauge (charakterisiert durch multiple intermediäre Drusen mit einem Durchmesser > 63 μ m bis < 125 μ m, eine große Druse mit einem Durchmesser > 125 μ m bzw. eine geographische Atrophie außerhalb der Fovea) oder eine späte AMD mit zentralen großen Drusen $>125\mu$ m bzw. einer zentralen areolären Atrophie am Partnerauge vorlag. Innerhalb des fünfjährigen Kontrollzeitraums reduzierte sich das Risiko für das Entstehen einer fortgeschrittenen AMD am Studienauge um 25%. Die Medikation beinhaltete als Tagesdosis 80mg Zink, 500mg Vitaminn C, 400IU Vitamin E und 15 mg Beta Carotin. Da Beta Carotin angeschuldigt wird, im Zusammenhang mit der Entstehung von Lungentumoren zu stehen, ist die Behandlung bei Rauchern kontraindiziert Die physiologisch vorkommenden Substanzen Lutein und Zeaxantin waren im Studienzeitraum nicht erhältlich und wurden bislang nicht mituntersucht. Möglicherweise kann die Optimierung der Zusammensetzung eine weitere Risikoreduktion bewirken [21].

5.Therapie

5.1. Nichtexsudative Form

Das Ziel der Behandlung besteht darin, das Milieu der Photorezeptoren so zu beeinflussen, dass die zentrale Rezeptordegeneration und damit ein weiterer Visusabfall verhindert wird. Gegenwärtig untersucht die Multicenter Investigation of Rheophoresis for AMD (MIRA-I) Studie den Effekt der Plasmafiltration. Potentiell für eine Mikrozirkulationsstörung verantwortliche Proteine mit hohem Molekulargewicht wie Fibrinogen, LDL-Cholesterin, alpha₂-Makroglobulin, Fibronectin und der von-Willebrand-Faktor werden aus dem Blutplasma eleminiert. Die Verbesserung der Mikrozirkulation resultiert aus der Herabsetzung der Blutviskosität und der Zellaggregation. Bei Augen mit einem Ausgangsvisus zwischen 0,6 und 0,1 sowie dem Vorhandensein weicher Drusen beobachtete man nach einer Serie von acht Behandlungen über einen Zeitraum von zehn Wochen einen Visusanstieg[22]. Nach Auswertung der abschließenden Daten nach 12 Monaten konnte hingegen kein signifikanter Effekt mehr ausgemacht werden und somit wird das Verfahren insbesondere aufgrund von möglichen Nebenwirkungen außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen [23].

In der Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group wurde versucht, den spontanen Verlauf der trockenen Makuladegneration durch die Anwendung von Laserstrahlen niedriger Energie günstig zu beeinflussen. Bei Patienten mit beidseitig ≥ 10 großen Drusen (>125 µm) und einem Visus vor Therapiebeginn von bds. >0,5 wurden bds. zirkulär in einem Bereich 1500 µm – 2500 µm um die Fovea 60 gerade eben sichtbare Laserherde gesetzt. Waren 12 Monate nach der Behandlung noch große Drusen zu erkennen, so wurden nochmals 30 Laserherde zirkulär im Bereich 1000µm – 2000 µm um die Fovea herum gesetzt. Durch diese Therapie konnte allerdings keinerlei klinisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum untherapierten Spontanverlauf erzielt werden, so daß diese Therapie nicht mehr durchgeführt werden sollte[24].

5.2. Exsudative Form

Die Mehrzahl der Therapiestudien ist auf diese Verlaufsform ausgerichtet. Ziel ist die Inaktivierung des fibrovaskulären Komplexes. Dadurch soll der innerhalb eines kurzen Zeitfensters drohende schwere Visusverlust verhindert werden. Kontrollierte, multizentrische Studien existieren zur Laserkoagulation, zur Strahlentherapie, zur photodynamischen Therapie sowie zur Anwendung von einigen Angiogenesehemmstoffen.

(1) Laserbehandlung

Die Laserkoagulation war die erste wirksame Therapie in der Behandlung der exsudativen Makuladegeneration. Zwischen 1979 und 1994 wies die Macular Photocoagulation Study (MPS) Group nach, dass die Behandlung das Risiko des schweren Sehverlustes reduzieren kann [25-28]. Die MPS-Studiengruppe beschrieb zwei Arten chorioidaler Neovaskularisationen, die ein unterschiedliches Verhalten im Fluoreszenzangiogramm und im Ansprechen auf die Laserbehandlung zeigen.

(a) Klassische chorioidale Neovaskularisation

Die mit dem Begriff klassische CNV bezeichneten Läsionen sind in der Frühphase des Fluoreszenzangiogramms gut abgrenzbar und weisen in der Spätphase einen diffusen Farbstoffaustritt auf. Histopathologische Studien belegen, dass diese Gefäßmembran direkt unter der Netzhaut und noch über dem Pigmentepithel liegt [29-31]. Sie können durch die Laserkoagulation inaktiviert werden [32].

(b) Occulte chorioidale Neovaskularisation

Occulte CNVs weisen im Fluoreszenzangiogramm keine scharfen Grenzen auf. Zu dieser Gruppe gehören fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebungen und Läsionen mit später Leckage von unbestimmter Herkunft. Bei fibrovaskulären Pigmentepithelabhebungen treten ein bis zwei Minuten nach Farbstoffinjektion irreguläre, schlecht abgrenzbare Hyperfluoreszenzen auf, deren Ausdehnung bis zur Spätphase zunimmt. Läsionen mit später Leckage von unbestimmter Herkunft zeigen erst in der späten Phase des Angiogramms eine Hyperfluoreszenz, ohne dass sich die Quelle der Leckage bestimmen lässt. Die Gefäßmembranen sind bei so genannten okkulten CNVs unter dem Pigmentepithel lokalisiert und damit weder der klinischen Beobachtung noch der direkten Behandlung mit dem Argonlaser zugänglich [32].

Die Grenzen der Laserbehandlung bestehen darin, dass behandelbare, klassische CNVs weniger als 20% aller chorioidalen Neovaskularisationen ausmachen. Weiterhin treten innerhalb von fünf Jahren bei mehr als 50% der behandelten Augen Rezidive auf [28]. Schließlich sind 50% der klassischen CNVs bei Erstvorstellung bereits subfoveal lokalisiert und es kommt durch die Behandlung zu einem Visusabfall von drei Zeilen aufgrund der irreversiblen thermischen Schädigung der Netzhaut [33]. Die Laserkoagulation wird daher heute nur noch bei klassischen

chorioidalen Neovaskularisationen empfohlen, die das Zentrum der fovealen avaskulären Zone noch nicht erreicht haben.

(2) Strahlentherapie

Als weitere Alternative wurde die Wirkung der Strahlentherapie auf chorioidale Neovaskularisationen untersucht. Die fraktionierte Bestrahlung subfovealer CNVs mittels Photonen mit 8 x 2 Gy im Rahmen der Radiation Therapy for Age Related Macular Degeneration (RAD) Study zeigte nach einem Jahr keinen Vorteil gegenüber dem natürlichen Verlauf [34]. Die Behandlung wird heute nicht mehr empfohlen.

(3) Transpupilläre Thermotherapie

In Fallbeobachtungsstudien wurde zur Behandlung okkulter chorioidaler Neovaskularisationen die in der Behandlung maligner Aderhautmelanome etablierte transpupilläre Thermotherapie (TTT) mittels Infrarot-Laser eingesetzt. Ihr Ziel ist es, die neovaskuläre Membran unter dem Pigmentepithelselektiv thermisch zu schädigen. Klinisch darf der Lasereffekt nicht sichtbar sein. Dies erschwert die Festlegung der erforderlichen Energie und verhindert vergleichbare Egebnisse [35]. Langfristig kann mit der TTT der zunehmende Visusverlust bei bestehender subretinaler Neovaskularisationsmebran nicht aufgehalten werden [36].

(4) Pneumatische Verlagerung der submakulären Blutung

Ausgedehnte submakuläre Blutungen besitzen im Spontanverlauf die schlechteste Visusprognose, da es durch die toxisch-entzündliche Reaktion zu einer frühen Schädigung der Photorezeptoren kommt. Durch intravitreale Gabe von rekombinantem Gewebs-Plasminogen-Aktivator (r-TPA) zusammen mit einer Gastamponade lässt sich das Blut aus dem Foveabereich heraus nach unten verlagern. Das Verfahren erlaubt eine bessere Diagnostik der chorioidalen Neovaskularisation. Die visuelle Prognose bleibt jedoch von der weiteren Progression der AMD abhängig [37]. Da nach Blutungsverlagerung aus dem Zentrum allerdings eine genauere Diagnose der die Blutung verursachenden CNV möglich ist, kann durch eine pneumatische Blutungsverlagerung die Chance auf das Entdecken von behandelbaren CNVs erhöht werden [38].

(5) Subretinale Membranentfernung

Erstmals berichteten De Juan und Machemer 1988 über eine chirurgische Entfernung von subretinalem Blut bzw. subretinalem Narbengewebe bei exsudativer Makuladegeneration [39]. Ein Visusanstieg auf mehr als 0,1 blieb jedoch häufig aus. Ursache dafür war, dass die Neovaskularisation mit dem retinalen Pigmentepithel, der Bruchschen Membran und der Choriokapillaris verwachsen ist und nur zusammen mit diesen Strukturen entfernt werden kann. Daher kommt es zu einer sekundären Atrophie der Photorezeptoren. Die exsudative Makuladegenration wird in eine trockene, atrophische Form umgewandelt. In einer prospektiven multizentrischen Studie (Submacular Surgery Trials (SST)) konnte gezeigt werden, dass durch die subretinale Membranentfernung keine signifikante Verbesserung gegenüber dem spontanen Verlauf der Erkrankung erzielt werden kann [40]. Die Methode wurde deswegen weitestgehend verlassen.

(6) Endolaserkoagulation der chorioidalen Neovaskularisation

Durch Endolaserkoagulation einer okkulten CNV nach Induktion einer Netzhautablösung über der Läsion lässt sich intraoperativ die thermische Schädigung der neurosensorischen Netzhaut verhindern. Der Verlust des submakulären Pigmentepithels ist jedoch unvermeidbar. Der entstehende Pigmentepitheldefekt führt sekundär ebenfalls zur Atrophie der Photorezeptoren [41].

(7) Transplantation von Pigmentepithel

Ein weiterer Behandlungsansatz besteht darin, den subfovealen Pigmentepitheldefekt mit gesunden Pigmentepithelzellen zu decken. Die zentrale Netzhautfunktion konnte anfangs weder durch autologe retinale Pigmentepithelzellen [42] noch durch autologe Irispigmentepithelzellen [43] erhalten bzw. wiederhergestellt werden. Die Verwendung von fetalen homologen Pigmentepithelzellen führte bisher zu einer Abstoßungsreaktion [44] [45]. Seit der Verwendung von autologem RPE, welches zusammen mit der darunterliegenden Aderhaut transplantiert wird, konnte bei fortgeschrittener trockener AMD mit zentraler geographischer Atrophie in einzelnen Fällen eine Visusstabilisierung erreicht werden und eine Vaskularisierung des Transplantats konnte nachgewiesen werden [46]. Auch bei der Anwendung des Verfahrens bei fortgeschrittener exsudativer CNV konnte nach subretinaler Membranentfernung und anschließender Transplantation des autologen RPE-Aderhautgewebe eine Vaskularisation des Transplantats und eine Fixation im Transplantatareal sowie ein Visusstabilisierung nachgewiesen werden [47]. Daten über eine langfristige Visusentwicklung und die Vitalität des Transplantats im Langzeitverlauf liegen noch nicht vor.

(8) Makulatranslokation

Es bestehen verschiedene operative Techniken zur Verlagerung der fovealen neurosensorischen Netzhaut auf ein Gebiet mit noch nicht durch eine subretinale Neovaskularisationsmembran geschädigtem Pigmentepithel. Insbesondere die erstmals von Machemer und Steinhorst vorgeschlagene Makulatranslokation mit 360° Retinotomie zeigten in Fällen mit ansonsten fehlenden Therapieoptionen, z.B. bei Augen, die sich nicht durch eine PDT stabilisieren ließen, auch noch nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von fast 2 Jahren eine postoperative Visusstabilisierung bzw. eine Visusverbesserung in der Mehrzahl der Fälle [48]. In einer vergleichenden prospektiven Studie zwischen der Makulatranslokation mit 360° Retinotomie und der Photodynamischen Therapie konnte für die mittels Makulatranslokation behandelten Gruppe eine höhere Chance auf eine postoperative Visusverbesserung nachgewiesen werden [49]. Aufgrund der hohen operativen Anforderungen und der hohen Komplikationsrate und der langwierigen postoperative Visusrehabilitation ist das Verfahren allerdings bis heute kein Therapieverfahren der ersten Wahl.

(9) Photodynamische Therapie

Seit 1999 steht mit der photodynamischen Therapie (PDT) ein Verfahren zum selektiven Verschluss neovaskulärer Membranen zur Verfügung. Der thermisch angeregte Photosensibilisator Verteporfin ermöglicht die Thrombosierung klassischer subfovealer CNVs unter Vermeidung eines behandlungsbedürftigen Visusverlustes. Nach PDT treten jedoch häufig Rezidive auf, die wiederholte Behandlungen erfordern. Zwei Jahre nach Behandlungsbeginn zeigt sich, dass der Visusabfall eher verlangsamt als aufgehalten wird [50-52]. Durch eine neuerdings angewandte Kombination der photodynamischen Therapie mit einer intravitrealen Triamcinoloninjektion konnte die Anzahl der notwendigen Behandlungen deutlich auf durchschnittlich 1,21 Behandlungen gegenüber einer durchschnittlichen Behandlungszahl von 5,6 bei einer alleinigen photodynamischen Therapie [53].

(10) Antiangiogenese

(a) Entdeckung der an der Angiogenese beteiligten Stoffe

Seit Folkman im Jahre 1971 die Idee einer Angiogenesehemmung zur Tumortherapie hatte, wurden in Folge bis zum heutigen Tage mehrere an der Angiogenese beteiligte Stoffe ausgemacht. Als Regulatoren wurden bis heute unter anderem der fibroblast growth factor 2, pigment epitheliumderived growth factor, angiopoietin und extracellular matrix molecules, Interferon α -2a und der vascular endothelial growth factor (VEGF) identifiziert [54]. Eine pharmakologische Behandlung subfovealer chorioidaler Neovaskularisationen mittels Interferon α -2a erwies sich als nicht wirksam. In der Behandlungsgruppe, welche drei Injektionen Interferon α -2a wöchentlich über ein Jahr appliziert bekam, fiel der Visus stärker ab als in der Kontrollgruppe. Daher ist eine Behandlung heute obsolet. [55]

(b) VEGF als Mediator okulärer Neovaskularisationen

1992 zeigte eine Arbeitsgruppen erstmals eine hypoxiebedingte Steigerung der VEGF Expression [56]. Seit langem wird bei der Entwicklung von Neovaskularisationen der Retina und der Iris eine Korrelation mit einer retinalen Ischämie angenommen. Somit galt VEGF als ein möglicher Kandidat für eine Schlüsselrolle in der Entstehung von okulären Neovaskularisationen. In den Jahren nach 1992 konnte im Affenmodell gezeigt werden, daß es bei einem ischämischen retinalen Venenverschluss zu einer lokalen Hochregulation von VEGF kommt. [57] Es konnte auch gezeigt werden, dass die intravitreale Injektion von VEGF im Affenmodell zur Ausbildung von Neovaskularisationen auf der Iris, einem Neovaskularisationsglaukom und einer retinalen Mikroangiopathie führt. [58, 59] Eine Hemmung von VEGF durch die Benutzung von Schimärproteinen, welche als lösliche VEGF-Rezeptoren dienten, konnte im Mausmodell retinale Neovaskularisationen unterdrücken. [60] Im Affenmodell konnten Irisneovaskularisationen effektiv durch den Einsatz von neutralisierenden Antikörpern verhindert werden. [61]

Klinische Studien bekräftigten die Assoziation einer VEGF-Expression mit pathologischen okulären Neovaskularisationen. Bei Patienten mit einer aktiven proliferativen diabetischen Retinopathie konnten im Vergleich zu Patienten ohne nachweisbare Proliferationen eine signifikant höhere VEGF-Konzentration gezeigt werden. [62] Eine andere Studie konnte eine eindeutige Abnahme der vitrealen- und der Vorderkammer-VEGF-Konzentration nach panretinaler Laserkoagulation, welche aufgrund von retinalen Neovaskularisationen durchgeführt wurde und zu einer Reduzierung der ischämischen Netzhautareale führt, zeigen. [63]

(c) VEGF bei chorioidalen Neovaskularisationen

Die oben genannten frühen Studien konnten die wichtige Rolle von VEGF bei der Entstehung von retinalen und Irisneovaskularisationen nachweisen. Auch wenn eine Hypoxie nicht eindeutig ein essentieller Stimulus für die Entwicklung einer chorioidalen Neovaskularisationsmembran (CNV) ist, so scheint VEGF an der Ausbildung einer CNV beteiligt zu sein. Eine Überexpression von VEGF durch Gentransfer mittels eines viralen Vektors konnte sowohl im Ratten - als auch im Primatenmodell - eine CNV induzieren [64, 65]. Wurden bei Primaten VEGF enthaltende sogenannte Microspheres in den Subarachnoidalraum implantiert, wurde dadurch die CNV-Bildung gefördert [66]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass im Rattenmodell eine erhöhte VEGF Expression in durch Laser induzierten CNVs besteht [67]. Eine Blockade der VEGF-Wirkung durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern im Affenmodell [68] und durch Kinaseinhibitoren im Mausmodell [69] konnte eine laserinduzierte CNV-Bildung verhindern. Diese experimentellen Daten wurden durch den klinischen Nachweis von VEGF in chirurgisch entfernten neovaskulären Membranen bei Patienten mit exsudativer AMD bestätigt [70, 71].

(d) Anti-VEGF Therapie

Wie oben dargestellt, konnte VEGF als ein vielversprechender therapeutischer Ansatzpunkt für die Behandlung von okulären Erkrankungen, in denen Neovaskularisationen eine funktionelle Erblindung zur Folge haben, angesehen werden. Der Bedarf nach einer verbesserten Therapie der feuchten Makuladegeneration, welche in westlichen Industrienationen immer noch eine der Hauptursachen einer Erblindung im Sinne des Gesetzes bei Patienten über 50 Jahren ist, führte zur Entwicklung von anti-VEGF Agentien für den klinischen Gebrauch. Während es bei der retinalen Laserkoagulation aufgrund von ischämiebedingten Neovaskularisationen bei einer proliferativen diabetischen Retinopahtie oder bei einem retinalen Venenverschluss in den meisten Fällen ein stabiler Zustand erreicht weden kann, führt die laserbedingte Zerstörung der fovealen Retina bei der Behandlung von subfovealen CNVs nur zu einem unbefriedigenden funktionellen Ergebnis. Erst mit der Einführung der photodynamischen Therapie (PDT) im Jahre 2000 gab es erstmals die Möglichkeit einer selektiven Behandlung von CNVs. Durch die Behandlung kommt es, wie erläutert, zu einem Verschluss der chorioidalen neovaskulären Membranen unter weitestgehender Schonung der darüberliegenden neurosensorischen Netzhaut. Die Visusergebnisse nach einer PDT lassen allerdings Raum für Verbesserungen [50].

Mit Pegabtanib konnte als erstes antiangiogenese Agens der Nachweis einer Wirksamkeit bei der Behandlung von neovaskulären AMDs in klinischen Studien erbracht werden. Pegabtanib ist ein modifiziertes 28-basiges RNA Aptamer, welches selektiv an die VEGF-Isounterform 165 bindet. Die Effektivität von Pegabtanib bei der Verhinderung eines moderaten Visusverlustes durch subfoveal gelegene CNV auf dem Boden einer AMD konnte durch die VEGF Inhibition Study in Ocular Neovaskularisation (VISION) gezeigt werden. Eine Wirksamkeit konnte bei allen Läsionssubtypen und Läsionsgrößen nachgewiesen werden [72]. Der Anteil an Patienten, bei denen ein moderater Visusverlust 1 Jahr nach Behandlungsbeginn verhindert werden konnte, betrug 70% im Vergleich zu 55% in der Kontrollgruppe. Die Anzahl an Patienten mit einem Visusanstieg von drei oder mehr Linien war hingegen gering: lediglich 6% in der Pegabtanibgruppe und 2% in der Kontrollgruppe. Auch wenn die Behandlung mit Pegabtanib eine regelmäßige Wiederholung der intravitrealen Injektion im sechswöchentlichem Abstand über das gesamte Jahr der Studiendauer erforderte, zeigten sich keine signifikanten Sicherheitsbedenken bezüglich der Therapienebenwirkungen. Eine Endophthalmitis entwickelte sich in 1,3%, eine traumatische Linsenverletzung und eine Netzhautablösung in 0,6%. Dies führte schließlich zu einer Zulassung von Pegabtinab bei der Behandlung der exsudativen AMD durch die US Food and Drug Administration im Dezember 2004 und dies markierte gewissermaßen den Anfang der Anti-VEGF Therapie für okuläre Erkrankungen. Das Zeitalter der Antiangiogenesetherapie zur Krebstherapie hatte nur wenige Monate vorher im Februar 2004 mit der Zulassung von Bevacizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen VEGF, zur Therapie des metastasierten Coloncarcinom begonnen. Bevacizumab bindet im Gegensatz zu Pegabtanib an alle Isoformen des VEGF.

Eine präklinische Studie an Rhesusaffen zeigte, dass dort eine Penetration von intravitreal verabreichten kompletten Antikörpern (Molekulargewicht 148kD) in die Retina aufgrund einer Blockade durch die Lamina limitans interna (ILM) nur geringgradig erfolgte. Ebenfalls in der Studie intravitreal injizierte monoklonale Fab-Fragmente (Molekulargewicht 48,3kD) hingegen penetrierten in sämtliche Netzhautschichten [73]. Auch durch dieses Ergebnis kam es in der Folge zu der Entwcklung von Ranibizumab, einem Fab-Fragment von Bevacizumab, welches wie Bevacizumab an alle Isoformen von VEGF bindet. Aufgrund der beim Rhesusaffen gewonnenen Erkenntnisse wurde dem Bevacizumab eine Wirksamkeit bei der lokalen intravitrealen Anwendung abgesprochen[73]. Bei der systemischen Anwendung von Bevacizumab konnte allerdings eine Wirksamkeit bei der Behandlung einer subretinalen Neovaskularisation bei hoher Myopie nachgewiesen werden [74]. Bei der systemischen Anwendung wurde allerdings ein signifikantes

Risiko des Auftretens eines thromboembolischen Geschehens im Sinne eines Apoplexes oder eines Herzinfarktes beschrieben [75].

Die Einjahresergebnisse einer klinischen Phase-3 Studie von der Behandlung subfovealer minimal klassischer und occulter CNVs bei altersbedingter Makuladegeneration zeigten eindeutig eine Wirksamkeit von intravitreal injiziertem Ranibizumab. Nach einem Jahr trat bei 95% der mit Ranibizumab behandelten Probanten kein moderater Visusverlust ein, in der Kontrollgruppe war dies nur bei 62% der Fall. Die interessanteste Beobachtung der Studie war der Visusanstieg von drei oder mehr Linien bei 25-34% in der Ranibizumabgruppe im Vergleich zu 5% in der Kontrollgruppe nach einem Jahr. In einer anderen Studie scheint Ranibizumab bei überwiegend klassischen Läsionen ähnlich effektiv und der Behandlung mittels PDT überlegen. Die Einjahresergebnisse zeigen, dass bei 94% (0,3mg) bzw. 96% (0,5mg) der mit Ranibizumab therapierten Patienten im Vergleich zu 64% der Patienten, welche mittels PDT behandelt wurden, ein moderater Visusverlust verhindert werden konnte.

Da eine FDA Zulassung für das Ranibizumab zur Behandlung der feuchten Makuladegeneration im Sommer 2005 noch nicht vorlag, injizierte Rosenfeld im Sommer 2005 bei einem Patienten aufgrund mangelnder Therapiealternativen intravitreal Bevacizumab. Es bestand bei dem Patienten eine subretinale Neovaskularisationsmembran aufgrund einer altersbedingten Makuladegeneration. Auf eine vorher durchgeführte intravitreale Pegabtanibinjektion hat der Patient nicht angesprochen. Den unerwarteten Therapieerfolg [76] bei dem Patienten berichtetet Rosenfeld im Juli 2005 in Montreal, Canada auf dem ASRS 23rd Annual Meeting.

5 Fragestellung

Da nach den ersten Publikationen [76] eine Wirksamkeit ohne relevante Nebenwirkungen bei der intravitrealen Anwendung von Bevacizumab anzunehmen war, wurde in der Augenklinik Universitätsallee in Bremen seit August 2005 nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung des Patienten Bevacizumab intravitreal angewandt. Voraussetzung war immer, dass alternativ keine etablierte Therapieform zur Verfügung stand und ansonsten eine funktionelle Erblindung des Auges mit hoher Wahrscheinlichkeit eingetreten wäre. Es handelte sich also um einen individuellen Heilversuch mit der off-label Anwendung eines Medikamentes. Die Anwendung wurde dementsprechend exakt klinisch engmaschig kontrolliert und dokumentiert. Die Daten wurden in der hier vorliegenden Analyse als retrospektive Fall-Kontroll-Studie ausgewertet. Die seröse Pigmentepithelabhebung ist eine Untergruppe der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration. Hierbei kommt es beim Vorhandensein einer subretinalen Neovaskularisationsmembran zum Austritt seröser Flüssigkeit aus den neovaskulären Gefäßen. Dies führt zu einer Abhebung des Pigmentepithels von der Bruchschen Membran. Die Barrierefunktion des Pigmentepithels und seine feste Verbindung zur Bruchschen Membran in den nicht von einer subretinalen Neovaskularisationsmembran geschädigten Netzhautanteilen führen zu einer typischerweise kuppelförmigen, blasenartigen, relativ scharf begrenzten Konfiguration der Pigmentepithelabhebung. Für die Untergruppe der Pigmentepithelabhebung gab es zu dem Zeitpunkt, in dem die in dieser Studie untersuchten Patienten behandelt wurden, kein in einem Phase III Studie etabliertes Therapieverfahren [77]. Wie oben bereits beschrieben beträgt das kumulative Risiko für einen Abfall des Visus unter 0,1 bei der Untergruppe der subfovealen Pigmentepithelabhebung im ersten Jahr 33%, im zweiten Jahr 57% und im dritten Jahr 65% [3]. Eine Besserung des natürlichen Verlaufs war bisher weder durch thermische Laserkoagulation noch durch die Photodynamische Therapie zu erreichen [77]. Der Hauptuntersuchungsparameter in dieser Fallkontrollstudie war somit die Entwicklung der serösen Pigmentepithelabhebung unter der Therapie mit intravitrealer Bevacizumabgabe. Nebenparameter waren der Visusverlauf sowie die Entwicklung der zentralen Dicke der neurosensorischen Netzhaut, der zentrale Dicke der neurosensorischen Netzhautabhebung sowie die Dicke der gesamten zentralen Netzhaut. Zusätzlich wurden die therapiebedingten Komplikationen erfasst.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen erörtert werden:

- 1. Wie entwickelt sich nach einer intravitrealen Injektion von Bevacizumab die gemessene Höhe der serösen Pigmentepithelabhebung?
- Wie entwickeln sich nach einer intravitrealen Injektion die übrigen spezifische Netzhautparameter wie zentrale Netzhautdicke, neurosensorische Netzahautabhebung und die Gesamtdicke der Netzhaut?
- 3. Kann eine intravitreale Bevacizumabinjektion den im Spontanverlauf zu erwartenden Visusabfall über die Zeit der Beobachtungsdauer verhindern?
- 4. Wie hoch ist die Anzahl der Injektionen im Beobachtungszeitraum, wenn nach klinischen Kriterien über die Notwendigkeit einer Reinjektion entschieden wird?
- 5. Welche Komplikationen treten nach einer intravitrealen Bevacizumabinjektion auf?

B. Patienten und Methode

1. Patienten

Zwischen dem 29.08.05 und dem 21.04.06 wurde bei 70 Augen von 65 Patienten eine Therapie mittels intravitrealer Bevacizumabinjektion aufgrund einer serösen Pigmentepithelabhebung bei alterbedingter Makuladegenreation in der Augenklinik Universitätsallee in Bremen begonnen. Einschlußkriterien zur intravitrealen Bevacizumabtherapie waren eine mittels Optischer Kohärenztomographie nachgewiesene seröse Pigmentepithelabhebung, ein bestkorrigierter Fernvisus an dem zu therapierenden Auge von ≥ 0,05 sowie klare optische Medien zu Therapiebeginn und keine im Therapieverlauf zu erwartende Katarakt, um eine sichere Verlaufsbeobachtung sowohl klinisch als auch in der optischen Kohärenztomographie zu gewährleisten. Ebenso musste ein nachgewiesener Visusverlust von mindestens einer Zeile in den letzten vier Wochen vor Therapiebeginn vorhanden sein.

Ausschlußkriterien waren ein Visus von <0.05 oder >0.8. Weitere Ausschlusskriterien waren eine klinisch bereits eingetretene zentrale Fibrosierung im Sinne eines Junius Kuhnts sowie eine zentrale subretinale Massenblutung, ein Pigmentepithelriss vor Therapiebeginn sowie retinale Erkrankungen wie eine diabetische Retinopathie und das Bestehen einer Ablatio retinae. Die jeweiligen individuellen Verläufe wurden bis zum 05.10.2006 im Rahmen dieser retrospektiven Studie verfolgt, um die visuelle Funktion, die auftretenden Komplikationen und das Verhalten der zentralen Netzhaut in der Optischen Kohärenztomographie zu bewerten. Behandelt wurden 70 Augen von 65 Patienten mit seröser Pigmentepithelabhebung bei altersbedingter Makuladegeneration. Bei fünf Augen wurde schon das erste Auge mitbehandelt. Die zweiten behandelten Augen des Patienten wurden statistisch als unabhängige Ereignisse behandelt. Alle Patienten hatten am betroffenen Auge einen Visusabfall durch die AMD erlitten. Bei neun Augen (13%) wurde aufgrund der AMD vor Therapiebeginn mit Bevacizumab eine andere Behandlung durchgeführt: Bei acht Augen (11%) wurde vor der ersten Bevacizumabinjektion eine intravitreale Triamcinoloninjektion durchgeführt, bei einem Auge (1%) ein kombinierte intravitreale Triamcinoloninjektion mit anschließender Photodynamischer Therapie mit Verteporfin.

Behandelt wurden 36 Frauen (55%) und 29 Männer (45%). In 33 Fällen (47%) war das rechte und in 37 Fällen (53%) das linke Auge betroffen. Am Tag der ersten Bevacizumabinjektion waren die Patienten 56 bis 85 Jahre alt (Median 76 Jahre, Mittelwert 74,3 Jahre, Standardabweichung 7,16 Jahre).

In dem Beobachtungszeitraum wurden die Patienten zwischen 1 und 7 Mal mittels intravitrealer Bevacizumabinjektion behandelt. (Median 3 Injektionen, Mittelwert 3,21 Injektionen, Standardabweichung 1,71 Injektionen).

Die Nachbeobachtungszeit nach erster Injektion betrug im Median 176 Tage (25% Perzentile (PZ): 77,75 Tage; 75% Perzentile (PZ): 257 Tage, im Mittelwert 171 ,5 Tage, die Standardabweichung betrug 98,9 Tage.

2. Untersuchungparameter

2.1. OCT-Messung

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren zur Beurteilung der Netzhaut und von pathologischen Veränderungen selbiger. Die optische Kohärenztomographie stellt derzeit wohl die genaueste Methode zur quasi histologischen Beurteilung von retinalen Veränderungen dar und erlaubt zumindest im zweidimensionalen Bild die exakteste quantitative Ausmessung.

Technisch basiert die OCT auf dem Prinzip der sogenannten "Michelson-Interferometrie". Niedrigkohärentes Infrarotlicht wird dabei durch einen Strahlenteiler gleichermaßen auf die Netzhaut und auf einen Referenzspiegel projiziert. Dieses Licht wird von den verschiedenen Schichten der Retina unterschiedlich reflektiert. Die Distanz zwischen dem Strahlenteiler und dem Referenzspiegel verändert sich kontinuierlich. Ist der Abstand zwischen Lichtquelle und retinalem Gewebe gleich dem Abstand zwischen Lichtquelle und Referenzspiegel, interagiert das vom Netzhautgewebe reflektierte mit dem vom Referenzspiegel reflektierten Licht und produziert ein Interferenzmuster. Dieses wird von der Fotodiode detektiert und als Signal elektronisch verarbeitet. Die in den kommerziell verfügbaren Geräten verwendete Lichtquelle mit einer Wellenlänge von 830 nm ermöglicht eine logitudinale Auflösung von 14 μ m in Luft, woraus sich zumindest unter optimalen Bedingungen eine Auflösung in der Retina von 10 μ m errechnen lässt (die Geräte nehmen einen refraktiven Index von 1,38 an [78]).

Die Darstellung mittels OCT basiert auf der unterschiedlichen Reflektivität der Netzhautschichten. Strukturen unterschiedlicher Reflektivität können bei der OCT entweder in Graustufen oder, wie es im klinischen Alltag üblich ist, Falschfarben kodiert wiedergegeben werden. Bei letzterem korrespondieren unterschiedliche Farben mit einem unterschiedlichen Grad der Reflektivität. Höherreflektive Strukturen zeigen so hellere Farben (rot und weiß), während niedrigreflektierende Strukturen in dunkleren Farben (schwarz und blau) dargestellt werden. So erscheint z.B. der normale Glaskörper, aber auch die in dieser Studie untersuchte seröse Pigmentepithelabhebung, schwarz. Strukturen mit niedriger Reflexion, wie z.B. die Fotorezeptoraußensegmente, erscheinen blaugrün, die Nervenfaserschicht gelb und Strukturen mit höchster Reflektivität, wie z.B. das retinale Pigmentepithel und die Choriokapillaris, erscheinen rot. Die hohe Lichtadsorption des retinalen Pigmentepithels durch Melanin verhindert eine Darstellung von tieferen Choroidea- und Sklerastrukturen [79]. Die optischen Schnitte ähneln dabei einem histologischen Schnitt durch die Netzhaut, es muß jedoch darauf hingewiesen werden, dass ein direkter Vergleich nicht erlaubt ist, da völlig verschiedene Strukturen (Zellverband vs. optische Reflexion) dargestellt werden. In dieser Studie wurde in allen Fällen dasselbe "Stratus" OCT (Carl Zeiss Meditech, Jena) verwendet. Es ist das derzeit am häufigsten angewandte OCT im klinischen Alltag [80]. Die damit erzeugten zweidimensionalen B-Scans, setzen sich beim Stratus OCT aus 500 vertikalen A-Scans zusammen. Die Auswertung der OCT-Bilder wird in 4.1 erläutert.

2.2. Retinologischer Befund

Die Untersuchung vor den jeweiligen Injektionen umfasst beiderseits die bestkorrigierte Sehschärfe in der Ferne (Sehzeichen und Zahlen, Abbruchkriterium nach DIN 58220), den Nahvisus (geprüft mit der Birkhäusertafel in 33cm Entfernung und Nahkorrektur), Augendruckmessung mittels Tonometrie, Biomikroskopie der vorderen und hinteren Augenabschnitte, digitale Fundusphotographie und ein OCT-Untersuchung. Das Einverständnis der Patienten zur Injektion wurde nach ausführlicher Information schriftlich dokumentiert.

Kontrolluntersuchungen erfolgten 1 Woche sowie 4,8 und 12 Wochen nach der erstmaligen intravitrealen Bevacizumabinjektion. Im Folgenden wurden regelmäßige Verlaufskontrollen im Abstand von 6 Wochen durchgeführt. Zu jeder Kontrolle wurde der präoperative Untersuchungsablauf wiederholt.

3. Intravitreale Medikamenteninjektion

3.1. Bevacizumabinjektion

Alle intravitrealen Bevacizumabinjektionen werden nach einem standadisierten Schema in einem sterilen Operationssaal durchgeführt. Nach einer Pupillenerweiterung mit 0,5% Tropicamid-Augentropfen und 5% Neosynephrin-Augentropfen an dem zu injizierenden Auge erfolgt eine Tropfanästhesie durch mehrmalige Gabe von Oxybuprocain Augentropfen (AT 1 ml = 4 mg, Conjucain-EDO sine Augentropfen). Begonnen wurde hiermit ca. 10 Minuten vor der intravitrealen

Injektion selbst. Der systemische Blutdruck und der Puls werden gemessen und dokumentiert. Nach einer chirurgischen Händedesinfektion und Lagerung des Patienten erfolgt die Spülung des Bindehautsackes mit einer 1:1 Mischung aus 0.9% Isotone Natriumchloridlösung (B.Braun, Melsungen) und Braunol, einer gebrauchsfertigen, wässrigen Polyvidon-Jod-Lösung (B. Braun, Melsungen). Mit dieser Lösung wird nun auch eine Desinfektion der Lidhaut und der Lidränder durchgeführt. Anschließend wird 0,05ml des Medikaments nach dem Anziehen von sterilen Handschuhen steril in einer 1ml Spritze vom Typ BD Plastipak (Becton Dickinson S.A., Franklin Lakes, NJ USA) unter Verwendung einer sterilen Filterkanüle "BD Blunt Fill Needle – Filter" (Becton Dickinson S.A., Franklin Lakes, NJ USA) aufgezogen. Dies entspricht einer Wirkstoffmenge von 1,25mg Bevacizumab. Der OP-Bereich wird nun mit einem sterilen Einmal-Lochtuch "Steri-Drape" (3M Health Care, Neuss) abgedeckt, anschließend wird ein steriler Lidsperrer mit geschlossenen Branchen in das Auge eingesetzt. Jetzt wird mittels eines sterilen Zirkels in einem Abstand von 3,5mm vom Limbus, wenn möglich im temporal unteren Quadranten, die Injektionsstelle festgelegt. Dort erfolgt der transconjuktivale Einstich und die anschließende Injektion von 0,05ml Bevacizumab mittels einer 30 Gauge Einmalkanüle vom Typ BD Microlance 3 (Becton Dickinson S.A., Franklin Lakes, NJ USA) in den Glaskörper unter indirekter ophthalmoskopischer Kontrolle. Nach dem Entfernen der Kanüle wird die Punktionsstelle mittels sterilem Wattestäbchen "kleiner Kopf" (Karl Beese GmbH & Co., Barsbüttel) tamponiert, um ein Abfließen des Medikamentes zu unterbinden. Es erfolgt nun eine nochmalige Desinfektion mit der NaCl-Braunol-Lösung direkt an der Einstichstelle. Eine palpatorische Augendruckkontrolle zum Ausschluss eines stark erhöhten Drucks wird nun durchgeführt, anschließend erfolgt eine indirekte Ophthalmoskopie, um die Papillenperfusion zu beurteilen und eine Blutung, eine Ablatio und eine Linsenverletzung auszuschließen. Der Patient wird auf Lichtscheinwahrnehmung geprüft. Wenn eine verminderte Perfusion der Papille oder zusätzlich eine Visusminderung aufgrund einer injektionsbedingten starken Tensioerhöhung festgestellt wird, erfogt eine Vorderkammerpunktion mit einer sterilen 30 G Einmalkanüle vom Typ BD Microlance 3 (Becton Dickinson S.A., Franklin Lakes, NJ USA) und das Ablassen von Kammerwasser. Anschließend wird eine erneute indirekte Verlaufskontrolle und eine Prüfung der Lichtscheinwahrnehmung durchgeführt. Es wird nun ein Dexagentamicin-AS-Verband unter Verwendung von "Dexa-Gentamicin, Augensalbe" (Ursapharm, Saarbrücken) und eines sterilen Augenkissens "Pro-ophtha" 6,2x7,2 cm (Lohmann & Rauscher, Neuwied am Rhein) angelegt, der Patient wird angehalten, diesen am nächsten Morgen selbstständig zu entfernen. Anschließend wird das Lochtuch abgenommen und der Blutdruck wird erneut gemessen und dokumentiert. Nun wird der Patient mit allen für die postoperative Kontrolle am Folgetag bei seinem Augenarzt notwendigen Unterlagen ausgestattet. Eine Nachbehandlung erfolgt mit Ofloxacin Augentropfen (AT 1ml = 3mg Ofloxacin, Floxal EDO AT) 5xtgl. für drei Tage.

3.2. Folgeinjektionen

Ob eine erneute intravitreale Injektion von Bevacizumab erfolgte, wurde am vorher festgelegten Verlaufskontrolltag je nach Befund individuell entschieden. Maßgeblich für die Entscheidung waren der klinische Fundusbefund in der Biomikroskopie und das Ergebnis der OCT-Untersuchung. Solange noch eine exsudative Aktivität nachgewiesen werden konnte, wurde dem Patienten geraten mit der Injektionstherapie weiterzumachen. Als Nachweis einer persistierenden exudativen Aktivität wurde das Auftreten einer Flüssigkeitseinlagerung in der neurosensorischen Netzhaut, eine neurosensorische Netzhautabhebung sowie eine seröse Pigmentepithelabhebung in der Bildgebung mittels OCT gewertet. Ebenso ein klinsch eindeutiger Exsudationsnachweis in der Biomikroskopie. War hingegen bei den Verlaufskontrollen sowohl der klinische Fundusbefund in der Biomikroskopie als auch der OCT-Befund trocken und ohne nachweisbare exsudative Aktivität, so wurde keine weitere Injektion durchgeführt, sondern ein Auslassversuch unternommen. Die routinemäßige Verlaufskontrolle im oben beschriebenen Intervall wurde auch bei einem Auslassversuch beibehalten.

4. Auswertung

4.1. Kriterien der serösen Pigmentepithelabhebung im OCT

Zur Klassifikation der serösen Pigmentepithelabhebung und deren Verlauf wurde vor Beginn der Bevacizumabtherapie und direkt vor den jeweiligen Nachinjektionen ein OCT-Untersuchung mit dem Stratus OCT von Zeiss durchgeführt. Hierbei wurde das Programm "Macula Thickness", welches 6 Schnitte um die Netzhautmitte im 30°-Abstand erzeugt, verwendet. Es wurde bei der Auswertung der OCT-Bilder diejenige Schnittebene untersucht, die vor Beginn der Therapie die höchste seröse Pigmentepithelabhebung zeigte. Bei allen Folge-OCT des jeweiligen Patienten wurde die gleiche Schnittebene ausgewertet um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Zur Auswertung wurde das Programm "OCT-viewer" (Datamedical Consulting, Hamburg) in der Version 4.0.2 verwendet. Dieses Programm ermöglicht es einem, in den einzelnen zweidimensionalen B-Bildern der OCT selbst frei gewählte Strecken auszumessen. Somit ist es möglich, gezielt verschiedene Strukturen und ihre Größenausprägung in den einzelnen OCT B-Bildern zu bestimmen. Im Einzelnen wurden folgende Parameter bestimmt:

- 1. Maximale Höhe der serösen Pigmentepithelabhebung in μ m (blauer senkrechter Balken in Abb.10). Gemessen wurde hier die Strecke von der interpolierten ursprünglichen Lage des Pigmentepithels bis zum Reflexband des abgehobenen Pigmentepithels.
- 2. Zentrale Dicke der neurosensorischen Netzhaut in µm (grüner senkrechter Balken in Abb.10). Gemessen wurde hier die Strecke von der tiefsten Stelle der fovealen Grube als dem zentralen Punkt und Fixationsort der Netzhaut bis zum Beginn des Reflexbandes des Pigmentepithels. Bestand eine neurosensorische Abhebung unter der Foveola, so wurde von der tiefsten Stelle der fovealen Impression bis zur neurosensorischen Abhebung gemessen.
- 3. Höhe der zentralen neurosensorischen Netzhautabhebung in μ m (roter senkrechter Balken in Abb.10). War eine zentrale neurosensorische Netzhautabhebung unterhalb der Foveola vorhanden, so wurde hier die Strecke vom Reflexband des Pigmentepithels bis zum Beginn der neurosensorischen Netzhaut gemessen.
- 4. Zentrale Dicke der gesamten Netzhaut in µm (gelber senkrechter Balken in Abb.10). Bei diesem Parameter wurde die Gesamtstrecke von der normalen Lage des Reflexbandes des Pigmentepithels bis zur tiefsten Stelle der fovealen Impression gemessen. Bestand eine seröse PE-Abhebung, so floss also der zentrale Anteil der PE-Abhebung mit in den Wert "zentrale Dicke der gesamten Netzhaut" mit ein.



Abb. 10: Bildschirmfoto einer Ausmessung der Netzhautparameter vor Therapiebeginn. Zur Veranschaulichung ist die anzunehmende ursprüngliche Lage des Pigmentepithels, wäre die seröse Pigmentepithelabhebung nicht vorhanden, durch die waagerecht verlaufende rote Linie markiert.

Die Messbalken wurden immer streng senkrecht ausgerichtet, da es sich bei den OCT-Bilder technisch gesehen um eine Aneinanderreihung von A-Scans handelt und somit eine nicht streng senkrechte Ausrichtung methodenbedingt zu einer Fehlmessung und zu einer fehlenden Vergleichbarkeit unterschiedlicher Messungen miteinander führen würde. Alle gemessenen Werte wurden in μ m angegeben.

4.2. Visus

Es wurde die Änderung der Sehschärfe der behandelten Augen im Vergleich zurAusgangsuntersuchung betrachtet. Für die Berechnung wurde der Dezimalvisus in logMAR Einheiten (negative logarithm of the minimal angle of resolution) umgewandelt. Auf der logMAR Skala entspricht die Änderung um 0,3 Einheiten einer Verdopplung bzw. Halbierung des Auflösungsvermögens. In vorliegender Studie galt die Sehschärfe als stabil, wenn sie zur letzten Kontrolle innerhalb von +/- 0,2 logMAR Einheiten um den Ausgangsvisus lag. Eine Veränderung von mehr als 0,2 logMAR Einheiten wurde als signifikant definiert. Visusstabilisierung und signifikanter Anstieg wurden als Visuserfolg zusammengefasst.

4.3. Komplikationen

Alle dokumentierten Komplikationen wurden erfasst. Als Komplikationen wurden Ereignisse gewertet, die die Funktion des Auges bedrohten oder aus anderem Grunde eine Behandlung erforderten. Dafür wurden die Patienten bei jeder Kontrolluntersuchung nach folgenden Punkten befragt und untersucht: Auftreten einer Endophthalmitis, Schmerzen nach der Injektion und im Verlauf, Glaskörperblutung, Linsenverletzung, Sehbeeinträchtigung im Verlauf nach der Injektion und auffällige Blutdruckschwankungen sowie das Auftreten von Pigmentepitherissen nach einer Injektion.

4.4. Statistik

Die Deskription der Daten erfolgt durch Medianwerte mit 25% und 75% Perzentile (PZ) sowie Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD). Zum detaillierten Vergleich von Stichproben diente der Wilcoxon-Test bei zwei abhängigen Variablen. Das Signifikanzniveau wurde jeweils bei einem p-Wert kleiner 0,05 festgelegt. Sämtliche Berechnungen zu Visusergebnissen erfolgte auf der Basis des LogMar-Visus.

Die Erfassung der Daten erfolgte in FileMaker Pro 4.0. Zur statistischen Auswertung wurden sie nach einer Konvertierung in eine Exel-Tabelle in das Statistikprogramm JMP Version 5.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina USA) überführt. Zur Manuskripterstellung wurde Microsoft Word X für mac (Microsoft Corporation, Redmond, Washington USA) genutzt. Für die graphische Darstellung wurde PowerPoint (Microsoft Corporation, Redmond, Washington USA) genutzt.

C. Ergebnisse

1. OCT-Messergebnisse

1.1. Höhe der serösen Pigmentepithelabhebung

Die Höhe der serösen Pigmentepithelabhebung reichte vor der ersten Bevacizumabinjektion von 39μ m bis 730μ m. Im Median betrug sie 275μ m (25 PZ: 200μ m; 75 PZ: 363μ m). Der Mittelwert lag mit 296μ m bei einer Standardabweichung von 140 μ m etwas höher. Bereits eine Woche nach der ersten Injektion kam es zu einer messbaren Abnahme der serösen PE-Abhebung auf einen Mittelwert von 264 μ m mit einer Standardabweichung von 130 μ m. Diese Abnahme zeigte im Wilcoxon signed-rank test mit einem p-Wert von 0,228 keine statistische Signifikanz. Nach vier Wochen sank die Höhe der Pigmentepithelabhebung im Mittelwert auf 209 μ m, Standardabweichung 125 μ m. Diese Abnahme der Höhe der PE-Abhebung ist bei einem p-Wert von weiteren Verlauf der PE-Abhebung ist bei einem p-Wert von 0,228 keine statistische Signifikanz. Nach vier Wochen sank die Höhe der Pigmentepithelabhebung im Mittelwert auf 209 μ m, Standardabweichung 125 μ m. Diese Abnahme der Höhe der PE-Abhebung ist bei einem p-Wert von

und deren statistische Signifikanz bis zur letzen Kontrolle des jeweiligen Auges nach der ersten Injektion dar. 6 Monate nach der ersten Injektion kommt es zu einer maximalen Abnahme des Mittelwertes auf $185\mu m \pm 115 \mu m$

Die Abnahme der PE-Höhe bleibt bis zum Wert 9 Monate nach der ersten Injektion statistisch signifikant. Nach 12 Monaten kann aufgrund der geringen Fallzahl keine sichere Aussage erfolgen. Bei einer Fallzahl von 5 ist die Abnahme des Mittelwerts der PE-Abhebungshöhe bei einem p-Wert von 0,312 statistisch nicht signifikant. Bei der jeweils letzten Kontrolle der einzelnen Augen nach im Mittelwert 171 ± 99 Tagen ergab sich eine Abnahme der PE-Abhebungshöhe auf im Mittelwert 208 μ m ± 123 μ m, p<0,0001. Dies entspricht einer Abnahme des Mittelwertes um 29,4%. Der Medianwert betrug an diesem Zeitpunkt 177 μ m (25 PZ: 138 μ m; 75 PZ: 220 μ m).

Zeitpunkt zur	Höhe PE-	p-Wert (Wilcoxon signend-Rank test)	N= Anzahl der
Erstinjektion	Abhebung	Vergleich zu dem Ausgangswert der PE-	Fälle
	(MW und	Abhebungshöhe	
	SD) in μ m		
Prä-Injektionem	296 ± 140		60
1 Woche	264 ± 130	0,228	25
1 Monat	210 ± 125	<0,001	56
2 Monate	209 ± 127	<0,001	40
3 Monate	213 ± 123	<0,001	49
6 Monate	185 ± 115	<0,001	41
9 Monate	203 ± 137	0,013	20
12 Monate	192 ± 189	0,312	5
Letzte Kontrolle	209 ± 123	<0,001	61
(MW 5,6 ±3,3			
Monate)			

Tab. 1: Verlauf der Höhe der Pigmentepithelabhebung im zeitlichen Verlauf nach Beginn der intravitrealan Bevacizumabinjektion und deren statistisches Signifikanzniveau. (Werte auf ganze Zahlen gerundet)

1.2. Dicke der zentralen neurosensorischen Netzhaut

Die Dicke der zentralen neurosensorischen Netzhaut betrug vor der ersten intravitrealen Bevacizumabinjektion zwischen 50 μ m und 568 μ m. Der Medianwert lag bei 242 μ m (25 PZ: 152 μ m; 75 PZ: 320 μ m). Der Mittelwert lag mit 251 μ m ± 116 μ m geringfügig darüber. In der ersten Woche nach der ersten Injektion kommt es bereits zu einer statistisch signifikanten Abnahme der mittleren zentralen Netzhautdicke auf 209 μ m ± 73 μ m (p= 0,006). Sie fällt im Verlauf weiter bis auf ein Minimum drei Monate nach der ersten Injektion von 192 μ m ± 101 μ m, und lag bei der jeweils letzten Kontrolle nach im Mittelwert 171 ± 99 Tagen bei einem Wert von 205,00 μ m ± 98,12 μ m (p<0,001). Bis auf die Mittelwerte der Netzhautdicke 9 (Fallzahl 20, p= 0,068) und 12 Monate (Fallzahl 6, p= 0,438) nach der ersten Injektion ist die Abnahme der Netzhautdicke statistisch signifikant. (Siehe Tabelle 2 unten). Bei der letzten Kontrolle der jeweiligen neurosensorischen Netzhautdicke nach im Mittelwert 171 ± 99 Tagen kam es zu einer Abnahme des Mittelwertes um 18,35%.

Zeitpunkt zur Erstinjektion	Dicke der ns NH	p-Wert (Wilcoxon signend-Rank	N= Anzahl der
	in µm	test)	Fälle
		Vergleich zum Ausgangswert der	
		ns NH	
Prä-Injektionem	251 ± 116		60
1 Woche	209 ± 73	0,006	26
1 Monat	202 ± 89	<0,001	57
2 Monate	198 ± 81	<0,001	41
3 Monate	192 ± 101	<0,001	52
6 Monate	203 ± 98	0,001	42
9 Monate	205 ± 108	0,068	20
12 Monate	198 ± 158	0,438	6
Letzte Kontrolle	205 ± 104	<0,0001	64
(MW 5,6 ± 3,3Monate)			

Tab. 2: Verlauf der Dicke der zentralen neurosensorischen Netzhaut im zeitlichen Verlauf nach Beginn der intravitrealan Bevacizumabinjektion und deren statistisches Signifikanzniveau. . (Werte auf ganze Zahlen gerundet)

1.3. Dicke der zentralen neurosensorischen Netzhautabhebung

Bei 34 Augen konnte im OCT vor Therapiebeginn eine zentrale neurosensorische Netzhautabhebung nachgewiesen werden. Diese war zentral zwischen 5 μ m und 371 μ m dick. Im Median war ihre Dicke 95 μ m (25 PZ: 58 μ m; 75 PZ: 174 μ m) Der Mittelwert lag mit 122 μ m ± 89 μ m etwas höher. Der weitere Verlauf ist in Tabelle 3 dargestellt. Lediglich einen Monat nach der ersten Injektion kommt es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der neurosensorischen Netzhautabhebungshöhe auf einen Mittelwert von 84 μ m ± 49 μ m, p=0,008. Zu allen anderen Zeitpunkten konnte keine relevante Änderung festgestellt werden. Bei der letzten Kontrolle wurde nur noch bei 20 Augen eine Netzhautabhebung beobachtet. Somit ist es im Beobachtungszeitraum bei 14 Augen zu einem vollständigen Verschwinden der Netzhautabhebung gekommen. Nach 9 und 12 Monaten kannn aufgrund der geringen Fallzahl keine sichere Aussage mehr gemacht werden.

Zeitpunkt zur Erstinjektion	Dicke der ns NH-	p-Wert (Wilcoxon	N= Anzahl der
	Abhebung in μ m	signend-Rank test)	Fälle
		Vergleich zum	
		Ausgangswert der ns	
		NH-Abhebung	
Prä-Injektionem	122 ± 89		34
1 Woche	109 ± 52	0,424	12
1 Monat	84 ± 49	0,008	18
2 Monate	189 ± 191	0,426	16
3 Monate	137 ± 161	0,318	14
6 Monate	103 ± 74	0,331	13
9 Monate	118 ± 134	0,461	8
12 Monate	210	1,0	1
Letzte Kontrolle	118 ± 99	0,641	20
(MW 5,6 ± 3,3 Monate)			

Tab. 3: Verlauf der Dicke der zentralen neurosensorischen Netzhautabhebung im zeitlichen Verlauf nach Beginn der intravitrealan Bevacizumabinjektion und deren statistisches Signifikanzniveau. (Werte auf ganze Zahlen gerundet)

1.4. Dicke der gesamten zentralen Netzhaut

Die Dicke der gesamten Netzhaut reichte vor Theapiebeginn von $102 \,\mu$ m bis 1003μ m. Der Median war 544 μ m (25 PZ: 415 μ m; 75 PZ: 666 μ m). Der Mittelwert war mit 545 μ m ± 196 μ m praktisch mit dem Medianwert identisch. Wie in Tabelle 4 unten dargestellt, kommt bereits eine Woche nach der ersten Injektion zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Dicke der gesamten zentralen Netzhaut auf einen Mittelwert von 447 μ m ± 136 μ m, p=0,002. Nach einem Monat kommt es zu der im Verlauf höchsten Abnahme auf 391 μ m ± 137 μ m. Im gesamten Verlauf ist die gemessene Dickenabnahme statistisch signifikant, lediglich bei dem Wert 12 Monate nach der ersten Injektion ist dies bei einer Fallzahl von 6 mit einem p-Wert von 0,438 nicht der Fall. Bei der jeweils letzten Kontrolle der einzelnen Augen betrug die Dicke der gesamten Netzhaut im Mittelwert 413 μ m ± 169 μ m, p<0,001. Dies entspricht einer Abnahme um 23,93% im Vergleich zur Netzhautdicke vor Beginn der Bevacizumabtherapie.

Zeitpunkt zur Erstinjektion	Dicke der ges. zentralen	p-Wert (Wilcoxon	N=Anzahl
	NH in μ m	signend-Rank test)	der Fälle
		Vergleich zum	
		Ausgangswert der Dicke	
		der ges. zentralen NH	
Prä-Injektionem	545 ± 196		61
1 Woche	447 ± 136	0,002	26
1 Monat	391 ± 137	<0,001	57
2 Monate	421 ± 176	<0,001	41
3 Monate	400 ± 182	<0,001	52
6 Monate	395 ± 161	<0,001	42
9 Monate	445 ± 207	0,026	20
12 Monate	381 ± 333	0,438	6
Letzte Kontrolle	414 ± 169	<0,001	64
(MW 5,6 ± 3,3 Monate)			

 Tab. 4: Verlauf der Dicke der gesamten zentralen Netzhaut im zeitlichen Verlauf nach Beginn der intravitrealan Bevacizumabinjektion und deren statistisches Signifikanzniveau. Nach 9 und 12 Monaten kann aufgrund der geringen Fallzahl keine sichere Aussage mehr gemacht werden. (Werte auf ganze Zahlen gerundet)

2. Visus

2.1. Fernvisus

Der bestkorrigierte Visus in der Ferne reichte präoperativ von 0,05 bis 0,8. Der Medianwert betrug 0,4 (25 PZ: 0,25; 75 PZ: 0,575).

Umgerechnet in LogMar reichte der Visus somit von minimal 1,3 bis maximal 0,1. Der Medianwert lag bei 0,4 (25 PZ: 0,26; 75 PZ: 0,60). Der Mittelwert war mit 0,47 etwas schlechter. Wie die unten aufgeführte Tabelle 5 darstellt, kommt es unter der Behandlung mit Bevacizumab bereits eine Woche nach der ersten Injektion zu einer bis zur letzten Kontrolle anhaltenden Sehverbesserung, lediglich 12 Monate nach der ersten Injektion kommt es bei einer geringen Fallzahl von sechs Augen zu einem statistisch nicht signifikanten Visusabfall auf 0,55 \pm 0,34 LogMar. Der ansonsten beobachtete Visusanstieg ist allerdings nur nach einem, zwei und drei sowie nach neun Monaten statistisch signifikant.

Zeitpunkt zur Erstinjektion	Fernvisus	p-Wert (Wilcoxon	N= Anzahl
	logMAR	signend-Rank test)	der Fälle
		Vergleich zum	
		Mittelwert des Fernvisus	
		vor Therapiebeginn	
Prä-Injektionem	0,47 ± 0,29		69
1 Woche	$0,45 \pm 0,26$	0,344	31
1 Monat	0,37 ± 0,29	0,002	59
2 Monate	0,38 ± 0,23	0,016	42
3 Monate	0,36 ± 0,29	0,005	57
6 Monate	$0,39 \pm 0,32$	0,130	42
9 Monate	0,39 ± 0,31	0,047	20
12 Monate	$0,55 \pm 0,34$	0,688	6
Letzte Kontrolle	0,41 ± 0,31	0,078	67
(MW 5,6 ± 3,3 Monate)			

Tab. 5: Entwicklung des bestkorrigierten Fernvisus in LogMar-Einheiten im Verlauf (Mittelwert und Standardabweichung)

2.2. Nahvisus

Der bestkorrigierte Nahvisus reichte präoperativ von 1,0 logMar bis 0,14 logMar. Der Medianwert betrug 0,4 (25 PZ: 0,3; 75 PZ: 0,7). Der Mittelwert lag mit 0,50 \pm 0,26 darunter.

Auch beim Nahvisus kommt es bereits eine Woche nach Therapiebeginn und über die gesamte Nachbeobachtungszeit bis zur jeweils letzten Kontrolle zu einem anhaltenden Visusanstieg. Dies ist im Einzelnen unten in Tabelle 6 aufgeführt. Eine statistische Signifikanz besitzt dieser Visusanstieg allerdings nur nach einem Monat (p=0,014), zu allen anderen Zeitpunkten ist hingegen eine statistische Signifikanz nicht gegeben.

Zeitpunkt zur	Nahvisus	p-Wert (Wilcoxon	N= Anzahl der
Erstinjektion	logMAR	signend-Rank test)	Fälle
		Vergleich zum Mittelwert	
		des Nahvisus vor	
		Therapiebeginn	
Prä-Injektionem	$0,50 \pm 0,26$		66
1 Woche	0,47 ± 0,21	0,560	29
1 Monat	0,41 ± 0,27	0,014	56
2 Monate	$0,43 \pm 0,29$	0,165	39
3 Monate	$0,43 \pm 0,32$	0,285	56
6 Monate	$0,47 \pm 0,34$	0,897	42
9 Monate	$0,44 \pm 0,29$	0,448	20
12 Monate			
Letzte Kontrolle	$0,48 \pm 0,32$	0,921	67
$(MW 5, 6 \pm 3, 3)$			
Monate)			

Tab. 6: Entwicklung des bestkorrigierten Nahvisus in LogMar-Einheiten im Verlauf (Mittelwert und Standardabweichung)

3. Bevacizumabinjektionen

3.1. Anzahl der Behandlungen

Die Anzahl der Behandlungen mittels intravitrealer Avasininjektion reichten im Beobachtungszeitraum von einer Injektion bis zu 7 Injektionen. Der Medianwert lag bei 3,00 Injektionen (25 PZ: 2,00; 75 PZ: 4,25). Der Mittelwert lag mit 3,21± 1,71 Injektionen geringfügig höher.



Tab. 7: Verteilung der Behandlungsanzahl im Beobachtungszeitraum auf die behandelten Augen.

3.2. Abstand zwischen den Injektionen

Der Abstand zwischen den einzelnen Reinjektionen reichte von 26 bis 289 Tagen. Der Abstand zwischen den Reinjektionen betrug im Mittelwert 52,47 Tage. Eine Aufschlüsselung des mittleren Abstands zwischen den einzelen Injektionen ist unten in Tabelle 8 aufgeführt.

	Zeit in Tagen (MW und	n= Anzahl der Fälle
	SD)	
Tage zwischen Injektion 1 und 2	57,83 ± 31,09	55
Tage zwischen Injektion 2 und 3	54,25 ± 27,90	40
Tage zwischen Injektion 3 und 4	55,80 ± 22,42	27
Tage zwischen Injektion 4 und 5	54,11 ± 23,70	15
Tage zwischen Injektion 5 und 6	42,51 ± 5,77	8
Tage zwischen Injektion 6 und 7	50,30 ± 15,37	3

Tab. 8: Zeitraum zwischen den einzelnen Reinjektionen in Tagen (Mittelwert mit Standardabweichung)

4. Komplikationen

4.1. Pigmentepithelriss

Bei zwei Augen (2,9%) kam es nach der ersten Bevacizumabinjektion zu einem Einriss des Pigmentepithels. Dies wurde mittels Ophthalmoskopie und Fluoreszenzangiographie 32 bzw. 28 Tage (Mittelwert 30 Tage) nach der ersten Avasininjektion diagnostiziert. Im ersten Fall fiel der Fernvisus trotz dreimaliger Nachinjektion von präoperativ 0,4 auf 0,1 zwölf Monate nach der ersten Injektion ab. Der Nahvisus sank von 0,3 präoperativ auf 0,1 zwölf Monate nach der ersten Injektion. Im zweiten Fall fiel der Fernvisus von 0,32 präoperativ auf 0,25 sechs Monate nach der ersten Injektion. Der Nahvisus blieb mit 0,2 präoperativ und 6 Monate nach der ersten Injektion unverändert. In diesem Falle wurde einmal nachinjiziert. Beide Augen hatten vor der ersten Avasininjektion keine anderweitige Theapie erhalten.

Fall 1



Abb. 11 und 12: Colorbild (Abb. 11 links) und Spätphase (Abb. 12 rechts) der Fluoreszenzangiographie einer subfovealen serösen Pigmentepithelabhebung vor dem Therapiebeginn mit einer intravitrealer Bevacizumabinjektion. Fernvisus 0,4



Abb. 13 und 14: Colorbild und Spätphase des eingetretenen Pigmentepithelrisses unterhalb der Fovea 32 Tage nach der ersten intravitrealen Bevacizumabinjektion. Die Fovea selbst ist noch gerade mit intaktem Pigmentepithel unterlegt. Fernvisus 0,4.



Abb. 15: Colorbild 12 Monate nach der ersten Bevacizumabinjektion mit deutlicher Vergrößerung des Pigmentepitheldefektes, Fernvisus 0,1

Fall 2



Abb. 16 und 17: Colorbild (Abb. 16 links) und Spätphase (Abb. 17 rechts) der Fluoreszenzangiographie einer subfovealen serösen Pigmentepithelabhebung vor dem Therapiebeginn mit einer intravitrealer Bevacizumabinjektion. Fernvisus 0,32.



Abb.18 und 19: Colorbilder des frischen Pigmentepitherisses 28 Tage nach der ersten Avasininjektion (Abb.18 links) temporal unterhalb der Fovea am Rande der serösen Pigmentepithelabhebung mit begleitender Blutung am Unterrand, Visus 0,25. Abb. 19 rechts zeigt das selbe Auge 6 Monate nach der ersten Bevacizumabinjektion. Der Pigmentepitheldefekt zeigt sich deutlich vergrößert mit nach zentral hin aufgerolltem Pigmentepithel. Die Fovea ist gerade noch von Pigmentepithel unterlegt, Fernvisus unverändert 0,25.

4.2. Frische subretinale Blutung nach Bevacizumabinjektion

Bei einem Auge (1,4%) kam es 46 Tage nach der ersten Bevacizumabinjektion zu einer ausgeprägten subretinalen Blutung, welche von temporal genau bis an die Fovea heranreichte. Der Visus betrug vor der ersten Bevacizumabinjektion 0,32 in der Ferne und 0,4 in der Nähe. 4 Wochen nach der ersten Injektion war es zu einem Visusanstieg auf 0,63 in der Ferne und 0,4 in der Nähe gekommen. Nach Eintreten der subretinalen Blutung fiel der Visus auf 0,32 in der Ferne und 0,2 in der Nähe. Es wurde vier Tage nach Eintreten der Blutung eine Operation mittels Vitrektomie, subretinaler rTPA-Eingabe, intravitrealer Triamcinoloninjektion sowie SF6-Gastamponade zur Blutungsverlagerung durchgeführt. 8 Wochen nach der Operation wurde ein Pigmentepithelriss temporal der Fovea diagnostiziert. Ob er die ausgeprägte subretinale Blutung begleitet hat oder erst im postoperativen Verlauf aufgetreten ist, lässt sich nicht sagen. Es wurde postoperativ bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit dreimal mit Bevacizumab nachinjiziert. Der Visus betrug 6 Monate nach der ersten Bevacizumabinjektion und 4,5 Monate nach der eingetretenen subretinalen Blutung 0,5 in der Ferne und 0,4 in der Nähe.



Abb. 20 und 21: Das linke Colorbild (Abb. 20) zeigt den Ausgangsbefund vor der ersten Bevacizumabinjektion mit zentraler seröser Pigmentepithabhebung und begleitender Randblutung temporal sowie Drusen und granuläre Pigmentepitheldefekte am Oberrand der Pigmentepithelabhebung. Das rechte Colorbild (Abb. 21) zeigt die 46 Tage nach der ersten Bevacizumabinjektion aufgetretene subretinale Blutung.



Abb. 22 und 23: Das linke Colorbild (Abb. 22) zeigt den postoperativen Befund 8 Wochen nach aufgrund der subretinalen Blutung erfolgten Vitrektomie mit subretinaler rTPA-Injektion sowie SF6-Gasinstillation und intravitrealer Triamcinolon injektion. Es ist nur noch ein geringer subretinaler Blutungsrest unterhalb der Fovea zu sehen, es zeigt sich ein Pigmentepithelriss der von temporal an die Fovea heranreicht. Vier Monate nach der operativen Intervention zeigt sich die subretinale Blutung resorbiert und der Pigmentepithelriss größenstabil.

4.3. Andere injektionsbedingte Nebenwirkungen

Bei keinem der therapierten Augen kam es im Beobachtungszeitraum zu einer Endophthalmitis. Es wurde bei keiner Folgeuntersuchung ein intraokularer Reizzustand beobachtet. Ebenso wurde bei keiner Folgeuntersuchung eine Amotio retinae, eine Glaskörperblutung und auch keine signifikante Linsentrübung beobachtet. Keiner der behandelten Patienten gab auffällige Blutdruckveränderungen im Beobachtungszeitraum an.

Bei allen Patienten kam es direkt nach der Injektion und dem Anlegen des Dexagentamicin-Salbenverband zu einem unterschiedlich ausgeprägten Brennen am Auge, welches für einige Minuten anhielt. Nachdem der Salbenverband am nächsten Tag von den Patienten abgenommen wurde, wurde von keinem Patienten eine Sehminderung im Vergleich zum präoperativen Seheindruck wahrgenommen.

D. Diskussion

1. Auswahl der Methode

1.1. Spontanverlauf der exsudativen alterbedingten Makuladegeneration

Die MPS-Studien dokumentieren den natürlichen Verlauf der exsudativen AMD über längere Zeiträume anhand der unbehandelten Augen in den jeweiligen Kontrollgruppen. Bei primär extrafovealer Lage der CNV wiesen 60% der Augen fünf Jahre nach Studienbeginn einen Visus von 0,1 und schlechter auf, im Durchschnitt betrug die Sehschärfe 0,1 [28]. War die CNV juxtafoveal lokalisiert, fiel der Visus bei 69% der Augen innerhalb von fünf Jahren auf 0,1 und schlechter ab, im Median betrug die Sehschärfe 0,08 [26]. Bei unbehandelten Augen mit subfovealer klassischer CNV betrug die Sehschärfe am Ende des vierjährigen Studienzeitraums durchschnittlich 0,04 [81].

Augen mit okkulter subfovealer CNV, die nach MPS-Kriterien nicht behandelbar waren, wiesen nach einer Krankheitsdauer zwischen 9 und 12 Monaten in 50% der Fälle einen Visusabfall auf \leq 0,1 auf. Den stärksten Visusverlust in dieser prospektiven Untersuchung erlitten okkulte chorioidale Neovaskularisationen mit subretinaler Blutung oder klassischem Anteil. Sie entwickelten eine ausgedehnte subretinale Fibrose [82]. Die in dieser Arbeit betrachtete Untergruppe der serösen Pigmentepithelabhebung besaßen nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 2,2 Jahren in 75% der Fälle einen Visus < 0,1. Bereits nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr war der Visus in 65% der Fälle < 0,1 uns in 26% der Fälle <<0,025. Es wurde mittels Life table Methode errechnet, dass der Zeitraum, in dem der Visus aller betroffenen Augen unter 0,1 abfällt, maximal 60 bis 72 Monate beträgt [83].

Alle Untersuchungen über den Spontanverlauf der AMD zeigen, dass die Erkrankung nach dem Auftreten einer chorioidalen Neovaskularisation zu einem raschen Abfall der zentralen Sehschärfe führt. Stillstand tritt erst ein, wenn die Photorezeptoren der Makula irreversibel verloren gegeangen sind. Dies korreliert mit einer Sehschärfe von 0,1 und schlechter.

1.2.Therapiestandard der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration

1.2.1. Extrafoveale CNV

Bei der Behandlung von klassischen extrafovealen klassischen subretinalen Neovaskularisationsmembranen ist die thermische Laserkoagulation bisher als einzige Therapieoption in Phase III Studien untersucht. Die Laserkoagulation der klassischen extrafovealen chorioidalen Neovaskularisationsmembranen war dem Spontanverlauf im fünfjährigen Studienzeitraum hochsignifikant überlegen. Augen mit extrafovealer CNV, bei denen der Abstand zwischen der CNV und dem geometrischen Zentrum der fovealen avaskulären Zone definitionsgemäß ≥ 200µm beträgt, erlitten in der Behandlungsgruppe in 46%, in der Kontrollgruppe dagegen in 64% einen schweren Visusverlust. Behandelte Augen wiesen jedoch in 54% eine persisitierende CNV oder ein Rezidiv auf. Zum Studienabschluss erreichten die Augen ohne Rezidiv eine durchschnittliche Sehschärfe von 0,4. Beim Auftreten eines Rezidivs betrug die Sehschärfe 0,08. Die Kontrollgruppe lag bei 0,1 [28]. Die Wirksamkeit der PDT bei extrafoveal überwiegend klassischer CNV konnte bisher nur in Fallserien aufgezeigt werden [84]. Die Ergebnisse waren allerdings nicht eindeutig besser als das etablierte Therapieverfahren der thermischen Laserkoagulation.

1.2.2. Subfoveale CNV

Auch beim Vorliegen einer subfovealen klassischen CNV reduzierte die Laserkoagulation den Anteil schwerer Visusverluste signifikant [32]. In der Praxis war der Erfolg jedoch bescheiden. Im Durchschnitt lag der Visus in der Behandlungsgruppe mit neu aufgetretener CNV 4 Jahre nach Studienbeginn bei 0,06 [81]. Seit dem Vorliegen der PDT-Studien wird die Laserkoagulation subfovealer klassischer CNVs nicht mehr empfohlen. In der TAP-Studie wurden subfoveale chorioidale Neovaskularisationen mit klassischem Anteil und einem Fernvisus zwischen 0,5 und 0,1 eingeschlossen. In der Behandlungsgruppe fiel der mittlere Fernvisus innerhalb des ersten Jahres von 0,25 auf 0,13 ab. Innerhalb des zweiten Jahres blieb er stabil.

Betrug der klassische Anteil der CNV mindestens 50%, resultierte nach der Behandlung signifikant häufiger eine Visusstabilisierung als im Spontanverlauf. Die Verteporfingruppe erreichte in 67% nach 12 Monaten und in 59% nach 24 Monaten eine Visusstabilisierung. Diese wurde definiert als Verlust von weniger als 3 Zeilen bzw. 15 Buchstaben im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung. In der Kontrollgruppe wurde dies nur in 39% nach 12 Monaten bzw. 31% nach 24 Monaten erreicht. Auch 2 Jahre nach Studienbeginn zeigten allerdings 55% der behandelten überwiegend klassischen CNVs in der Fluoreszenzangiographie immer noch eine Leckage in der Spätphase [52] [50]. Die Wirksamkeit der PDT auf okkulte subfoveale CNVs wurde in der VIP-Studie untersucht [51]. Sie schloss Augen mit okkulter subfovealer CNV und einem Fernvisus von mindestens 0,2 ein. Bei ausschließlich okkulter CNV war eine anatomische oder funktionelle Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate vor Aufnahme in die Studie nachzuweisen. Dies bedeutete, dass a) die Läsion zur Basisuntersuchung mit einer Blutung einherging oder b) innerhalb von 3 Monaten der größte angiographisch bestimmte Durchmesser um 10% zugenommen hatte oder c) der Visus auf der EDTRS-Tafel um eine Zeile abgefallen war. Bestand ein klassischer Anteil, musste er kleiner als 50% sein, und die Sehschärfe sollte mindestens 0,5 betragen.

Der Fernvisus lag zu Studienbeginn im Durchschnitt bei 0,4. Er fiel auch in der Behandlungsgruppe über den Gesamtzeitraum kontinuierlich ab. Innerhalb des ersten Jahres war kein Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe nachweisbar. Erst nach zwei Jahren erreichte die Behandlungsgruppe signifikant häufiger den primären Endpunkt, welcher ebenso wie in der TAP-Studie eine Visusstabilisierung, definiert als Verlust von weniger als 3 Zeilen bzw. 15 Buchstaben im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung war. Gleichzeitig war die initiale PDT in 4% der Fälle mit einem schweren Visusverlust, z.B. durch das Auftreten einer subretinalen Blutung, verbunden. Innerhalb von 2 Jahren wurde in der VIP-Studie durchschnittlich fünfmal behandelt. Einen Vorteil zeigte die PDT bei ausschließlich okkulter CNV. Die Verteprofingruppe erreichte den primären Endpunkt in 49% bzw. 46% nach 12 bzw. 24 Monaten, die Kontrollgruppe nur in 45% bzw. 32%. Der mittlere Fernvisus lag in der Behandlungsgruppe nach 12 Monaten bei 0,2 und nach 24 Monaten bei 0,16. Nach zweijähriger Behandlung mit Verteprofin wiesen 65% der Augen immer noch eine Leckage im Fluoreszenzangiogramm auf. Damit war auch hier kein Stillstand in der Erkrankung eingetreten [85] [51].

Eine Subgruppenanalyse ausschließlich okkulter CNVs zeigte, dass der primäre Endpunkt mit höherer Wahrscheinlichkeit erreicht wurde, wenn die Läsion zu Studienbeginn eine Ausdehnung von maximal 4,0 disc areas (Papillenflächen) aufwies oder der Visus bei maximal 0,4 lag. Entsprechend wurde die PDT passager auch bei einer ausschließlich okkulten CNV angewendet, sofern a) die Läsionsgröße maximal 4,0 DA beträgt und eine anatomische oder funktionelle Progression innerhalb der letzten drei Monate nachweisbar ist oder b) die Läsion größer als 4,0 DA ist und der Visus bei maximal 0,4 liegt. In einer konfirmatorischen Phase III Studie (VIO-Studie) konnte dies jedoch nicht bestätigt werden, so dass aktuell eine PDT bei rein occulter CNV nicht empfohlen wird[86].

1.2.3. Pigmentepithelabhebung

Für die okkulte CNV oder retinale angiomatöse Proliferationen (RAP), d.h. chorioretinale Shuntgefäße als Ursache der Exsudation, die mit einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels assoziert sind, gibt es derzeit kein in Phase III Studien etabliertes Therapieverfahren [77]. Sowohl die thermische Laserkoagulation als auch die PDT-Monotherapie gingen mit Pigmentepitheleinrissen und Rezidiven der CNV einher, wodurch eine Besserung des natürlichen Verlaufs nicht zu erreichen war.

1.2.4. VEGF-Inhibitoren

Nach Ende des Beginns der Behandlung der in der hier vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten ist es in Deutschland mittlerweile zur Zulassung von Pegabtanib im Juli 2006 und von Ranibizumab im Februar 2007 bei der Behandlung der exsudativen Makuladegeneration gekommen.

Der Stellenwert der Monotherapie mit Pegabtanib beruht im wesentlichen auf den Ergebnissen der V.I.S.I.O.N. Studie (siehe Kapitel A.Einleitung 5.2 (d)). 2006 wurden die Ergebnisse nach Re-Randomisierung veröffentlicht. Es zeigt sich, dass ein therapeutischer Effekt nur in der Patientengruppe aufrecht erhalten werden konnte, in der die intravitreale Injektion mit Pegaptanib alle 6 Wochen über 2 Jahre fortgeführt wurde. Patienten, bei denen die Pagabtanib-Therapie nach einem Jahr nicht fortgeführt wurde, hatten gegenüber den Patienten mit Scheininjektion keinen Vorteil. Neben der V.I.S.I.O.N. Studie liegen keine weiteren Phase III Studien zur Pegabtanib-Therapie vor.

Die Wirksamkeit von Ranibizumab konnte mittlerweile in zwei Phase III-Studien gezeigt werden [87, 88]. Die MARINA-Studie an 716 Patienten mit minimal klassischer oder okkulter CNV konnte zeigen, dass mehr als 90% der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden, sowohl nach 12 Monaten als auch nach 24 Monaten einen Visusverlust von weniger als 3 Zeilen auf der EDTRS-Tafel zeigten. Nach einen Jahr wiesen die mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patienten einen mittleren Visusgewinn von 7,2 Buchstaben auf (5 Buchstaben Gewinn entspricht 1 Zeile Visusgewinn), während in der Gruppe mit Scheinbehandlungen ein Visusverlust von 10,4 Buchstaben auftrat.

In der ANCHOR-Studie an 423 Patienten mit vorwiegend klassischer CNV wurde die Wirksamkeit der PDT mit der der intravitrealen Ranibizumabinjektion verglichen [88]. Die Daten zeigten, dass 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 PDT erhielten, der Fall war. Der durchschnittliche Anstieg des Visus nach 12 Monaten betrug in der mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Patienengruppe 11,3 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zu einem mittleren Verlust von 9,5 Buchstaben in der Gruppe der Patienten, mit mit Verteporfin (PDT) behandelt wurden.

Daten zur Wirksamkeit von Bevazizumab bei der AMD liegen bisher nur für kurze Beobachtungszeiträume kleiner Fallserien und ohne Kontrollgruppen vor [89]. Die Ergebnisse dieser Daten sind mit den positiven Ergebnissen in den ersten Monaten der MARINA- Studie und der ANCHOR-Studie nach der Gabe von Ranibizumab vergleichbar [90] [91]. In den Fallserien gibt es keinen Hinweis auf nennenswerte Wirkungunterschiede zwischen verschiedenen angiographischen Membrantypen [92].

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

2. Ergebnisse der intravitrealen Bevacizumabinjetion bei seröser Pigmentepithelabhebung

2.1. Kriterien der serösen Pigmentepithelabhebung in der optischen Kohärenztomographie (OCT)

2.1.1. Höhe der serösen Pigmentepithelabhebung

Es gibt bisher keine Arbeiten, die eine quantitative Auswertung der Höhe der Pigmentepithel(PE)-Abhebung nach intravitrealer Bevacizumabinjektion vornehmen. Dies wurde in dieser Arbeit mittels Auswertung der Bilder der vor jeder Bevacizumabinjektion durchgeführten OCT-Untersuchung durchgeführt. Eine exakte Vergleichbarkeit der einzelnen Messwerte eines jeden Patienten setzt einen immer identischen Fixationsort voraus. Nur so wäre bei jeweils gleicher Schnittebene eine völlige Vergleichbarkeit der einzelnen Messungen gegeben. Bedingt durch die dem verwendeten OCT-Gerät eigene Auslöseverzögerug und aufgrund von Mikrosakkaden kann dies in der Praxis nicht immer der Fall sein. Somit besteht keine vollständige Übereinstimmung der einzelnen Schnittbilder hinsichtlich Ihrer Lokalisation auf der Netzhaut.

Die Standardsoftware des von uns verwendeten Zeiss OCT 3 Gerätes bietet keine Möglichkeit, frei definierte Messpunkte in den OCT-Bildern zu setzen und somit gezielt Strecken in den OCT-Bildern auszumessen. Dies ist durch das zusätzlich von uns verwendete Programm OCT-viewer 4.0.2 der Firma Datamedical Consulting Hamburg erstmals möglich.

Betrachtet man die Ergebnisse der Pigmentepithelabhebungshöhe, so zeigt sich bereits eine Woche nach der ersten Injektion eine elfprozentige Abnahme des Mittelwertes der PE-Abhebungshöhe. Somit ist bereits in der ersten Woche von einer Wirksamkeit der intravitrealen Bevacizumabinjektion auf die seröse Aktivität der subretinalen Neovaskularisationsmembran auszugehen. Im weiteren Verlauf kommt es zwar zu einer weiteren Abnahme der durchschnittlichen PE-Abhebungshöhe, eine kontinuierliche Abnahme lässt sich allerdings nicht beobachten. Vielmehr schwankt die Abnahme im Vergleich zum Ausgangswert prozentual zwischen minimal 28% nach 3 Monaten und maximal 38% nach 6 Monaten. Bei der jeweils letzten Kontrolle ist es zu einer Abnahme um 30% gekommen. Das heißt, im Beobachtungszeitraum kann nicht von einer Heilung der subretinalen Pathologie ausgegangen werden. Vielmehr scheint es lediglich zu einer Stabilisierung der Aktivität unter der Therapie zu kommen. Betrachtet man die Auswirkung der Abnahme der PE-Abhebungshöhe auf den Visus, so zeigt sich lediglich vom ersten bis dritten Monat nach Injektionsbeginn ein statistisch signifikanter Visusanstieg in der Ferne und nur im ersten Monat nach Therapiebeginn in der Nähe. Andererseits zeigt die chronische Persistenz der serösen Pigmentepithelabhebung über den gesamten Beobachtungszeitraum keinen negativen Einfluss auf den Fern- und Nahvisus. Ob eine anhaltende PE-Abhebung einen Aktivitätsparameter darstellt oder ob bei ansonsten normal konfigurierter Netzhaut ohne nachweisbare Exsudation in der neurosensorischen Netzhaut ein Therapieauslassversuch oder eine Verlängerung der Injektionsintervalle unternommen werden kann, lässt sich anhand dieser Daten nicht sagen.

Grundsätzlich ist die Aussagekraft des verwendeten OCTs im subpigmentepithelialen Raum zu gering und es lässt sich oftmals qualitativ nicht sicher zwischen einer exsudativ bedingten serösen PE-Abhebung und einer evtl. schon fibrosierten, inaktiven Neovaskularisationsmembran unterscheiden.

2.1.2. Dicke der zentralen neurosensorischen Netzhaut

Betrachtet man die Daten der durchschnittlichen zentralen Netzhautdicke, so fällt bereits nach einer Woche eine statistisch signifikante Abnahme um 17% von 251,07 μ m auf 208,58 μ m auf. Im weiteren Verlauf bleibt die mittlere Dicke der zentralen neurosensorischen Netzhaut im gesamten Beobachtungszeitraum zwischen 191,9 μ m und 205 μ m weitestgehend konstant. Dies entspricht weitestgehend der zentralen mit dem OCT3 gemessenen Netzhautdicke von gesunden Augen. Diese entspricht 182 μ m ± 23 μ m im Kreuzungspunkt der 6 radialen Scans, welche im Programm "Macular thickness" ausgeführt werden und durchschnittlich 212 μ m ± 20 μ m in den zentralen 500 μ m um den Kreuzungspunkt der radialen Scans herum [93]. Da bei den OCT-Scans der in dieser Arbeit untersuchten Augen nicht immer eindeutig eine foveale Grube als zentrale Netzhautstelle auszumachen war und somit nicht immer exakt die Dicke an der tatsächlichen Foveola gemessen werden konnte, ist der Mittelwert der zentralen neurosensorischen Netzhautdicke in sämtlichen Verlaufskontrollen als normal zu bewerten. Dies wird unterstützt durch die unter 2.2. diskutierte Visusstabilisierung über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum sowohl in der Ferne als auch in der Nähe.

2.1.3. Höhe der zentralen neurosensorischen Netzhautabhebung

Von den 34 Fällen einer neurosensorischen Netzhautabhebung vor Therapiebeginn war in 20 Fällen noch eine neurosensorische Abhebung bei der letzen Nachkontrolle nachweisbar. In den persistierenden Fällen kam es zu keiner signifikanten Abnahme der Höhe der neurosensorischen Abhebung. Da eine neurosensorische Netzhautabhebung als ein exsudativer Aktivitätsparameter aufgefasst werden kann, ist dies ein Hinweis auf eine in diesen Fällen auch unter fortgeführter Bevacizumabinjektion persistierende Aktivität der subretinalen Neovaskularisationsmembran über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum.

2.1.4. Dicke der gesamten zentralen Netzhaut

Auch bei der gesamten zentralen Netzhautdicke kommt es über den Beobachtungszeitraum zu einer Abnahme der durchschnittlichen Dicke der gesamten Netzhaut zwischen 18% und 30%. Eine Normalisierung der mittleren gesamten Netzhautdicke auf den Wert einer gesunden Netzhaut $(182\mu m \pm 23\mu m bzw. 212 \ \mu m \pm 20\mu m, s.o.)$, gemessen mit Standardsoftware des Stratus OCT Gerätes selbst, bei der nicht genau bestimmt werden kann, wo die Messgrenzen, insbesondere im Pereich des Reflexbandes des Pigmentepithels liegen, wird nicht erreicht. Unter Bevacizumabtherapie kommt es also lediglich zu einer Stabilisierung der gesamten Netzhautdicke, eine Normalisierung hingegen lässt sich über den Beobachtungszeitraum nicht erzielen. Ob dies durch eine längerfristige, evtl. dauerhaft wiederholte Bevacizumabinjektion langfristig zu erreichen wäre, muss offen bleiben.

2.2. Visus

2.2.1. Fernvisus

Aufgrund der fehlenden Herstellerzulassung von Bevacizumab für die Anwendung am Auge gibt es bisher keine prospektiven, randomisierten Studien, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit der intravitrealen Bevacizumabanwendung untersucht wird. Die Subgruppe der Pigmentepithelabhebung wurde bisher nur in einer einzelnen Fallserie mit 10 Patienten gesondert untersucht [94]. Um die Visusentwicklung im Verlauf dieser kleinen Fallserie bewerten zu können, soll zunächst die Ausgangssehschärfe betrachtet werden. Diese liegt hier bei 20/404 (maximal 20/50, minimal 1/200). Alle Patienten dieser Fallserie waren im Vergleich zu unserer Fallserie vor Beginn der ersten intravitrealen Bevacizumabinjektion mit Pegaptanib, thermalem Laser oder PDT mit Triamcinolon erfolglos vorbehandelt. Eine Vorbehandlung mit diesen Verfahren scheint allerdings keinen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen einer intravitrealen Bevacizumabgabe zu haben [95].

Unsere Fallserie hat im Vergleich einen deutlich höheren Ausgangsvisus vor Therapiebeginn von im Mittel 0,47 logMar (maximal 0,1 logMar, minimal 1,3 logMar). Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die in unserer Fallserie untersuchten Augen in 87% der Fälle keine anderweitige Vorbehandlung hatten und somit von einem kürzeren Bestehen des Befundes zu Therapiebeginn auszugehen ist.

Im Verlauf der Therapie geben die Autoren der oben erwähnten Fallserie einen bis zur letzten Kontrolle 4 Monate nach Therapiebeginn anhaltenden Visusanstieg auf im Mittel 20/199 an. In unserer eigenen Fallserie kam es vom ersten Monat bis zur Neunmonatskontrolle zu einem anhaltenden Anstieg des mittleren Visus auf maximal 0,36 logMar nach 3 Monaten. Nach 9 Monaten betrug der mittlere Visus immer noch 0,39 logMar. Nach 12 Monaten hingegen kam es zu einem Visusabfall im Vergleich zum Visus vor Therapiebeginn auf 0,55 logMar im Mittel. Es wurden aber nur 6 Augen von den 70 Augen zwölf Monate nachbeobachtet, so dass die Aussagekraft sicherlich begrenzt ist.

Der beste Visus unserer Fallserie betrug bei der letzten Kontrolle 1,25, die andere Fallserie beschreibt einen maximalen Visusanstig unter Therapie auf 20/40 [94]. Bei der jeweils letzten Kontrolle in unserer Fallserie war im Mittel ein Visusanstieg auf 0,41 logMar zu beobachten. Dies zeigt, dass unter fortgeführter Bevacizumabinjektion zumindest für die mittlere Nachbeobachtungszeit unserer Fallserie von 171,5 Tagen die im Spontanverlauf zu erwartende Visusverschlechterung[83] reduziert werden kann. Ob sich der Visus durch wiederholte Bevacizumabinjektionen auch über einen längeren Zeitraum anhaltend bessern lässt, bzw. eine Visusverschlechterung auf lange Sicht verhindert werden kann, lässt sich mit den Daten dieser Fallserie nicht beantworten.

2.2.2. Nahvisus

In den bisher veröffentlichten Arbeiten über die intravitreale Bevacizumabinjektion bei Pigmentepithelabhebung wurde der Nahvisus nicht gesondert untersucht. Bei den Daten dieser Arbeit fällt auf, dass sich der Nahvisus über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum verbessert, eine statistische Relevanz besteht aber beim Nahvisus nur einen Monat nach der erstmaligen Injektion. Beim Fernvisus hingegen bestand für die ersten 3 Monate eine statistische Signifikanz der beobachteten Visusverbesserung. Möglicherweise liegt dieses an der oben beschriebenen Persistenz der serösen Pigmentepithelabhebung unter Therapie mit Bevacizumab bei gleichzeitiger Normalisierung der zentralen neurosensorischen Netzhaut. Denkbar wäre, dass sich die damit verbundende Hyperopisierung und die anhaltenden Metamorphopsien in der Nähe etwas stärker störend bemerkbar machen könnten.

2.3. Bevacizumabinjektionen

2.3.1. Anzahl der Bevacizumabinjektionen

Die Anzahl der Bevacizumabinjektionen, die jedes Auge erhalten hat, liegt in unserer Fallserie zwischen einer und sieben Injektionen. Dies hängt mit der unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauer der einzelnen Patienten zusammen. Diese schwankt zwischen Null und 367 Tagen. Geht man von einem Injektionsintervall von 42 Tagen (sechs Wochen) aus, so würde man bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 171,5 Tagen eine durchschnittliche Anzahl von Injektionen je Auge von 4,08 erwarten, wenn jedes Auge ausnahmslos bei jeder Kontrolluntersuchung eine Bevacizumabinjektion erhalten hätte. Die tatsächliche mittlere Anzahl an Bevacizumabinjektionen pro Auge beträgt in unserer Fallserie allerdings nur 3,21. Dies erklärt sich aus verschiedenen Gründen. So mussten die Patienten die Injektionen selber bezahlen und dies mag mit dazu beigetragen haben, dass der Patient nicht bei jeder Kontrolluntersuchung zu einer erneuten Injektion bereit war, insbesondere, wenn er subjektiv über längere Zeit einen stabilen Visus hat. Zum Anderen ist es z.B. in den beiden von uns beobachteten Fällen eines Pigmentepithelrisses in der Folge zu einer Unterbrechung der Bevacizumabinjektionen gekommen. Eine andere Fallserie kommt auf ein ähnliches Ergebnis. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 210 Tagen wurden hier im Mittel 3,4 Bevacizumabinjektionen pro Auge appliziert [94]. Somit scheint die in dieser Studie verwendete Anzahl der Injektionen in einem üblichen Rahmen gelegen zu haben und könnte somit repräsentativ für eine im klinischen Alltag durchgeführte Therapie sein.

2.3.2. Injektionsintervall

Die mittleren Injektionsintervalle in unserer Fallserie zeigen sich im Verlauf weitestgehend konstant und schwanken zwischen $42,51 \pm 5,77$ (zwischen der fünften und sechsten Injektion) und $57,83 \pm 39,09$ (zwischen der ersten und zweiten Injektion). Es ist im Verlauf nicht zu einer Verlängerung der Injektionsintervalle gekommen. Dies ist ein weiteres Anzeichen dafür, dass sich, zumindest für den mittleren Nachbeobachtungszeitraum in dieser Fallstudie von 171,5 Tagen, die Pigmentepithelabhebung unter Therapie mit Bevacizumab nicht heilen, sondern lediglich stabilisieren lässt und somit eine längerfristige regelmäßige Reinjektion in gleichbleibenden Injektionsintervallen notwendig zu sein scheint, sofern man eine Persistenz der serösen Pigmentepithelabhebung als anhaltende Aktivität wertet und somit eine Fortführung der Therapie für notwendig hält.

Vergleichbare Angaben zu der Entwicklung der Injektionsintervalle im Verlauf der Bevacizumabtherapie bei der serösen Pigmentepithelabhebung finden sich in der Literatur bisher nicht.

2.4. Komplikationen

2.4.1. Pigmentepithelriss

Ein spontaner Pigmentepithelriss in Folge einer serösen Pigmentepithelabhebung ist schon seit langem bekannt [96, 97]. Auch vor dem Beginn der intravirealen anti VEGF-Therapie wurden unter Therapie mit thermischer Laserkoagulation und insbesondere mittels Photodynamischer Therapie Pigmentepithelrisse beschrieben [98]. Dies führte unter Anderem dazu, dass das Vorliegen einer serösen Pigmentepithelabhebung in Deutschland eine Kontraindikation für die Durchführung einer Photodynamischen Therapie ist, da hierbei der natürlich zu erwartende Visusverlauf nicht positiv beeinflusst werden kann.

Auch unter Therapie mittels intravitrealer Bevacizumab- und Ranibizumabtherapie wird in anderen Arbeiten von Pigmentepithelrissen berichtet [99] [100]. Bei allen beschriebenen Fällen trat der Pigmentepithelriss innerhalb von einer bis acht Wochen nach der ersten bzw. zweiten anti-VEGF-Injektion auf.

Eine größere retrospektiv ausgewertete Fallserie von Pigmentepitherissen nach intravitrealer Bevacizumabinjektion gibt eine Häufigkeit von 17,1% bei Vorliegen einer serösen Pigmentepithelabhebung an. Das mittlere Intervall zwischen erster Bevacizumabinjektion und Auftreten des PE-risses betrug 37,3 Tage [101]. Diese Zeitintervalle decken sich weitestgehend mit den zwei von uns beobachteten Fällen von Pigmentepithelrissen, bei denen die Pigmentepithelrisse 28 bzw. 32 Tage nach der ersten Bevacizumabinjektion beobachtet wurden.

Der Visus zeigte sich in der o.g. Arbeit, in der 22 Fälle von Pigmentepithelrissen nach Bevacizumabinjektion ausgewertet wurden, über den Nachbeobachtungszeitraum von im Mittel 124,9 Tagen stabil. Vor Injektionsbeginn mit Bevacizumab betrug er im Mittel 20/162 Snellen und nach Auftreten des PE-Risses 20/160 [101].

Bei den in dieser Arbeit aufgetretenen Fällen zeigte sich anfangs ebenfalls keine Visusminderung. In einem Fall kam es bis zur letzen Kontrolluntersuchung 152 Tage nach dem Pigmentepithriss zu einer konstanten geringen Visusminderung von 0,32 vor dem Pigmentepithelriss auf 0,25. In diesem Fall reichte der Einriss nicht bis in die Foveola. Im anderen Fall zeigte sich zuerst auch nur ein moderater Visusverlust von 0,4 vor dem PE-Riss auf 0,3 (58 Tage nach dem PE-Riss). Im weiteren Verlauf sank der Visus allerdings auf 0,1 bis zur letzten Kontrolle 328 Tage nach dem PE-Riss ab. Dies ging in diesem Fall mit einem Fortschreiten des Pigmentepitheldefektes bis nach subfoveolär einher. Die Visusentwicklung scheint somit von der Lage des PE-Defektes und der Einbeziehung der Foveola mitbestimmt zu werden. Ob die beobachteten Fälle trotz oder wegen der Therapie mit Bevacizumab aufgetreten sind, kann anhand unserer Daten nicht beurteilt werden.

Unter Berücksichtigung der anderen Arbeiten scheint diese Komplikation allerdings durchaus relevant und sollte explizit vor Therapiebeginn mit dem Patienten erörtert werden und in der Nachbeobachtung sollte gerade zu Therapiebeginn auf diese mögliche Komplikation geachtet werden, zumal sie im langfristigen Verlauf durchaus visuslimitierend sein kann.

2.4.2. Subretinale Blutung

Die in unserer Fallserie 46 Tage nach der ersten Bevacizumabinjektion beobachtete subretinale Blutung ist auch von Anderen unter der Anwendung von Bevacizumab beschrieben worden. Eine Übersichtsarbeit über die aufgetretenen Komplikationen nach intravitrealer Bevacizumabinjektion auf der Grundlage von 7113 Bevacizumabjektionen an 5228 Augen gibt eine Wahrscheinlichkeit von <0,21% an [102]. Auch wennn es sich hierbei um Patienten mit feuchter Makuladeneration im Allgemeinen und nicht nur um Patienten mit seröser Pigmentepithelabhebung handelt, dürfte es sich bei der Komplikation einer subretinalen Blutung unter Therapie mit Bevacizumab um ein seltenes Ereignis handeln.

Nachdem in unserem Fall nach operativer Intervention mittels Vitrektomie rTPA-Lyse und Gasinjektion eine Verlagerung der subretinalen Blutanteile nach unten erreicht wurde, konnte ein temporal der Fovea gelegener halbmondförmiger Pigmentepithelriss diagnostiziert werden. Somit könnte es sich bei der subretinalen Blutung um eine Begleiterscheinung bei aufgetretenem Pigmentepithelriss handeln.

E. Zusammenfassung

Die altersbedingte Makuladegeneration ist die Hauptursache für Erblindungen nach dem 50. Lebensjahr in den Industrienationen. Bei dieser multifaktoriellen Erkrankung führen degenerative Veränderungen im retinalen Pigmentepithel (PE), der Bruchschen Membran und der Choriokapillaris zum Photorezeptorverlust im Makulabereich. Ziel der Behandlung muss es sein, das Milieu der Photorezeptoren so zu beeinflussen, dass die zentrale Rezeptordegeneration verhindert wird. Im Vordergrund steht die Therapie der exsudativen Form, da sie 90% der schweren Visusverluste verursacht. Für die Untergruppe der serösen PE-Abhebung gibt es gegenwärtig kein in Phase III Studien etabliertes Therapieverfahren. Sowohl die thermische Laserkoagulation als auch die Photodynamische Therapie (PDT) gehen mit PE-Einrissen und Rezidiven der chorioidalen Neovaskularisation (CNV) einher, wodurch eine Besserung des natürlichen Verlaufs nicht zu erreichen ist. Seit Einführung der anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) Therapie mittels Pegabtanib, Ranibizumab und Bevacizumab scheint erstmalig eine Stabilisierung möglich.

In einer retrospektiven Fallserie wurden funktionelle Parameter, optische Kohärenztomographie (OCT)-Kriterien und auftretende Komplikationen bei 70 Augen von 65 Patienten mit seröser PE-Abhebung an der Augenklinik Universitätsallee in Bremen untersucht. Die Therapie wurde zwischen August 2005 und April 2006 begonnen. Bei Behandlungsbeginn betrug das Durchschnittsalter 74,3 Jahre. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 171,5 Tage. Die mittlere Injektionsanzahl je Auge betrug 3,21. Der mittlere Injektionsabstand zwischen den einzelnen Injektionen lag bei 52,47 Tagen.

1.) Sämtliche OCT-Parameter zeigten sich bereits eine Woche nach Therapiebeginn und anhaltend bis zur letzten Kontrolle gebessert. Bei der letzten Kontrolle hatte sich im Mittel die PE-Abhebungshöhe um 29,6%, die zentrale neurosensorische Netzhautdicke um 18,3%, und die gesamte zentrale Netzhautdicke um 23,9% verringert.

2.) Es zeigte sich ein bis zur letzten Kontrolle anhaltender Visusanstieg von im Mittel in der Ferne
0,47 log Mar vor Therapiebeginn auf 0,41 logMar bei der letzten Kontrolle. Der Nahvisus stieg von
0,50 logMAR pr\u00e4operativ auf 0,48 logMAR bei der letzten Kontrolle.

3.) Als Komplikationen traten bei zwei Augen (2,9%) ein PE-Riss und bei einem Auge (1,4%) eine zentrale subretinale Blutung auf.

4.) Eine komplette Regression der PE-Abhebung konnte in keinem Fall erreicht werden.

5.) Eine Stabilisierung der PE-Abhebung konnte in allen Fällen erreicht werden.

Die vorliegende Untersuchung stellt mit 70 Augen die bisher größte untersuchte Fallserie dar. Die dabei gewonnenen Daten weisen darauf hin, dass die Bevacizumabtherapie zu einer Besserung sämtlicher OCT-Parameter führt und eine Visusstabilisierung erreicht werden kann. Es scheint hierfür allerdings eine langfristige und regelmäßige Wiederholungsbehandlung nötig zu sein. Ihr künftiger Stellenwert, der langfristige Verlauf und die Wirksamkeit im Vergleich zu den anderen intravitreal angewandten Anti-VEGF Substanzen Ranibizumab und Pegabtanib sollte in kontrollierten, multizentrischen Studien evaluiert werden.

F. Verzeichnissse

1. Literaturverzeichnis

- Bird, A.C., N.M. Bressler, S.B. Bressler, I.H. Chisholm, G. Coscas, M.D. Davis, P.T. de Jong, C.C. Klaver, B.E. Klein, R. Klein, An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol, 1995. 39(5): p. 367-74.
- 2. Fauser, S., K. Engelmann, T.U. Krohne, A. Lappas, B. Kirchhof, and A.M. Joussen, *[Pathogenesis of choroidal neovascularization. Old concepts, new questions]*. Ophthalmologe, 2003. **100**(4): p. 300-5.
- 3. Lewis, M., Pautler, S., *Retinal pigment epithelial detachments with choroidal neovascularmembranes in age-related macular degeneration: natural history versus laser photocoagulation.*, in *Laser photocoagulation of retinal disease*. 1988, Gitter, K., Schatz, H., Yannuzzi, L., McDonald, H.: San Francisco.
- Smith, W., J. Assink, R. Klein, P. Mitchell, C.C. Klaver, B.E. Klein, A. Hofman, S. Jensen, J.J. Wang, and P.T. de Jong, *Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents*. Ophthalmology, 2001. 108(4): p. 697-704.
- 5. *Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. Macular Photocoagulation Study Group.* Arch Ophthalmol, 1993. **111**(9): p. 1189-99.
- 6. Leibowitz, H.M., D.E. Krueger, L.R. Maunder, R.C. Milton, M.M. Kini, H.A. Kahn, R.J. Nickerson, J. Pool, T.L. Colton, J.P. Ganley, J.I. Loewenstein, and T.R. Dawber, *The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975.* Surv Ophthalmol, 1980. **24**(Suppl): p. 335-610.
- 7. Krumpaszky, H.G., A. Haas, V. Klauss, and H.K. Selbmann, *[New blindness incidents in Wurttemberg-Hohenzollern]*. Ophthalmologe, 1997. **94**(3): p. 234-6.
- 8. Klein, R., B.E. Klein, and K.L. Linton, *Prevalence of age-related maculopathy*. *The Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 1992. **99**(6): p. 933-43.
- 9. Vingerling, J.R., I. Dielemans, A. Hofman, D.E. Grobbee, M. Hijmering, C.F. Kramer, and P.T. de Jong, *The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study*. Ophthalmology, 1995. **102**(2): p. 205-10.
- Mitchell, P., W. Smith, K. Attebo, and J.J. Wang, *Prevalence of age-related maculopathy in Australia*. *The Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology, 1995. 102(10): p. 1450-60.
- 11. Smith, W. and P. Mitchell, *Family history and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study*. Aust N Z J Ophthalmol, 1998. **26**(3): p. 203-6.
- 12. Heiba, I.M., R.C. Elston, B.E. Klein, and R. Klein, *Sibling correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study.* Genet Epidemiol, 1994. **11**(1): p. 51-67.
- 13. Schick, J.H., S.K. Iyengar, B.E. Klein, R. Klein, K. Reading, R. Liptak, C. Millard, K.E. Lee, S.C. Tomany, E.L. Moore, B.A. Fijal, and R.C. Elston, *A whole-genome*

screen of a quantitative trait of age-related maculopathy in sibships from the Beaver Dam Eye Study. Am J Hum Genet, 2003. **72**(6): p. 1412-24.

- 14. Smith, W., P. Mitchell, and J.J. Wang, *Gender*, *oestrogen*, *hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study*. Aust N Z J Ophthalmol, 1997. **25 Suppl 1**: p. S13-5.
- Cruickshanks, K.J., R. Klein, and B.E. Klein, Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol, 1993. 111(4): p. 514-8.
- 16. Klein, R., B.E. Klein, T.Y. Wong, S.C. Tomany, and K.J. Cruickshanks, *The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of agerelated maculopathy: the Beaver Dam eye study*. Arch Ophthalmol, 2002. **120**(11): p. 1551-8.
- 17. Klein, R., B.E. Klein, S.C. Tomany, and K.J. Cruickshanks, *The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 2003. **110**(6): p. 1273-80.
- Wachter, A., Y. Sun, B. Dasch, K. Krause, D. Pauleikhoff, and H.W. Hense, [Munster age- and retina study (MARS). Association between risk factors for arteriosclerosis and age-related macular degeneration]. Ophthalmologe, 2004. 101(1): p. 50-3.
- 19. Allikmets, R., *Further evidence for an association of ABCR alleles with agerelated macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium.* Am J Hum Genet, 2000. **67**(2): p. 487-91.
- De La Paz, M.A., V.K. Guy, S. Abou-Donia, R. Heinis, B. Bracken, J.M. Vance, J.R. Gilbert, J.D. Gass, J.L. Haines, and M.A. Pericak-Vance, *Analysis of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 1999. **106**(8): p. 1531-6.
- 21. 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. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(10): p. 1417-36.
- 22. Klingel, R., C. Fassbender, T. Fassbender, and B. Gohlen, *Clinical studies to implement Rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based-medicine*. Transfus Apher Sci, 2003. **29**(1): p. 71-84.
- 23. Pulido, J.S., J.L. Winters, and D. Boyer, *Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheopheresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results.* Trans Am Ophthalmol Soc, 2006. **104**: p. 221-31.
- 24. Laser treatment in patients with bilateral large drusen: the complications of agerelated macular degeneration prevention trial. Ophthalmology, 2006. **113**(11): p. 1974-86.
- 25. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Macular Photocoagulation Study Group*. Arch Ophthalmol, 1994. **112**(4): p. 489-99.
- 26. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol, 1994. **112**(4): p. 500-9.
- 27. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(9): p. 1220-31.

- 28. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(8): p. 1109-14.
- 29. Grossniklaus, H.E., A.K. Hutchinson, A. Capone, Jr., J. Woolfson, and H.M. Lambert, *Clinicopathologic features of surgically excised choroidal neovascular membranes*. Ophthalmology, 1994. **101**(6): p. 1099-111.
- 30. Hermans, P., A. Lommatzsch, N. Bomfeld, and D. Pauleikhoff, [Angiographichistological correlation of late exudative age-related macular degeneration]. Ophthalmologe, 2003. **100**(5): p. 378-83.
- 31. Lafaut, B.A., K.U. Bartz-Schmidt, C. Vanden Broecke, S. Aisenbrey, J.J. De Laey, and K. Heimann, *Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(3): p. 239-43.
- 32. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular *Photocoagulation Study Group*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(9): p. 1242-57.
- 33. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol, 1994. **112**(4): p. 480-8.
- 34. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology, 1999. **106**(12): p. 2239-47.
- 35. Reichel, E., A.M. Berrocal, M. Ip, A.J. Kroll, V. Desai, J.S. Duker, and C.A. Puliafito, *Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 1999. **106**(10): p. 1908-14.
- 36. Stolba, U., I. Krebs, P.D. Lamar, T. Aggermann, D. Gruber, and S. Binder, *Long term results after transpupillary thermotherapy in eyes with occult choroidal neovascularisation associated with age related macular degeneration: a prospective trial.* Br J Ophthalmol, 2006. **90**(2): p. 158-61.
- Hassan, A.S., M.W. Johnson, T.E. Schneiderman, C.D. Regillo, P.E. Tornambe, L.S. Poliner, B.A. Blodi, and S.G. Elner, *Management of submacular hemorrhage with intravitreous tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement*. Ophthalmology, 1999. **106**(10): p. 1900-6; discussion 1906-7.
- 38. Yang, P.M., H.K. Kuo, M.L. Kao, Y.J. Chen, and H.H. Tsai, *Pneumatic displacement of a dense submacular hemorrhage with or without tissue plasminogen activator*. Chang Gung Med J, 2005. **28**(12): p. 852-9.
- 39. de Juan, E., Jr. and R. Machemer, *Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol, 1988. **105**(1): p. 25-9.
- Hawkins, B.S., N.M. Bressler, P.H. Miskala, S.B. Bressler, N.M. Holekamp, M.J. Marsh, M. Redford, S.D. Schwartz, P. Sternberg, Jr., M.A. Thomas, and D.J. Wilson, *Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11*. Ophthalmology, 2004. 111(11): p. 1967-80.
- 41. Roider, J., *Retina-sparing laser treatment of occult CNV by vitrectomy and localised detachment of the macula*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2001.
 239(7): p. 496-500.

- 42. Peyman, G.A., K.J. Blinder, C.L. Paris, W. Alturki, N.C. Nelson, Jr., and U. Desai, A technique for retinal pigment epithelium transplantation for age-related macular degeneration secondary to extensive subfoveal scarring. Ophthalmic Surg, 1991.
 22(2): p. 102-8.
- 43. Lappas, A., A.W. Weinberger, A.M. Foerster, T. Kube, K.A. Rezai, and B. Kirchhof, *Iris pigment epithelial cell translocation in exudative age-related macular degeneration. A pilot study in patients*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000. **238**(8): p. 631-41.
- 44. Algvere, P.V., L. Berglin, P. Gouras, and Y. Sheng, *Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neovascularization*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1994. **232**(12): p. 707-16.
- 45. Gullapalli, V.K., I.K. Sugino, Y. Van Patten, S. Shah, and M.A. Zarbin, *Retinal pigment epithelium resurfacing of aged submacular human Bruch's membrane*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2004. **102**: p. 123-37; discussion 137-8.
- 46. Joussen, A.M., S. Joeres, N. Fawzy, F.M. Heussen, H. Llacer, J.C. van Meurs, and B. Kirchhof, *Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in patients with geographic atrophy*. Ophthalmology, 2007. **114**(3): p. 551-60.
- 47. Treumer, F., A. Bunse, C. Klatt, and J. Roider, *Autologous retinal pigment* epithelium-choroid sheet transplantation in age related macular degeneration: morphological and functional results. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(3): p. 349-53.
- 48. Suesskind, D., M. Voelker, K.U. Bartz-Schmidt, and F. Gelisken, *Full macular translocation following photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration*. Eye, 2007.
- 49. Gelisken, F., M. Voelker, R. Schwabe, D. Besch, S. Aisenbrey, P. Szurman, S. Grisanti, V. Herzau, and K.U. Bartz-Schmidt, *Full macular translocation versus photodynamic therapy with verteporfin in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: 1-year results of a prospective, controlled, randomised pilot trial (FMT-PDT).* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007.
- 50. 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*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(2): p. 198-207.
- 51. 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. Am J Ophthalmol, 2001. **131**(5): p. 541-60.
- 52. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol, 1999. **117**(10): p. 1329-45.
- 53. Augustin, A.J. and U. Schmidt-Erfurth, *Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to agerelated macular degeneration*. Ophthalmology, 2006. **113**(1): p. 14-22.
- 54. Ng, E.W. and A.P. Adamis, *Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneratio*. Can J Ophthalmol, 2005. **40**(3): p. 352-68.
- 55. Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective

randomized placebo-controlled clinical trial. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Arch Ophthalmol, 1997. **115**(7): p. 865-72.

- 56. Shweiki, D., A. Itin, D. Soffer, and E. Keshet, Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature, 1992. 359(6398): p. 843-5.
- 57. Miller, J.W., A.P. Adamis, D.T. Shima, P.A. D'Amore, R.S. Moulton, M.S. O'Reilly, J. Folkman, H.F. Dvorak, L.F. Brown, B. Berse, and et al., *Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model*. Am J Pathol, 1994. 145(3): p. 574-84.
- 58. Tolentino, M.J., J.W. Miller, E.S. Gragoudas, K. Chatzistefanou, N. Ferrara, and A.P. Adamis, *Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate*. Arch Ophthalmol, 1996. **114**(8): p. 964-70.
- 59. Tolentino, M.J., J.W. Miller, E.S. Gragoudas, F.A. Jakobiec, E. Flynn, K. Chatzistefanou, N. Ferrara, and A.P. Adamis, *Intravitreous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate*. Ophthalmology, 1996. **103**(11): p. 1820-8.
- 60. Aiello, L.P., E.A. Pierce, E.D. Foley, H. Takagi, H. Chen, L. Riddle, N. Ferrara, G.L. King, and L.E. Smith, *Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(23): p. 10457-61.
- 61. Adamis, A.P., D.T. Shima, M.J. Tolentino, E.S. Gragoudas, N. Ferrara, J. Folkman, P.A. D'Amore, and J.W. Miller, *Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate*. Arch Ophthalmol, 1996. **114**(1): p. 66-71.
- 62. Adamis, A.P., J.W. Miller, M.T. Bernal, D.J. D'Amico, J. Folkman, T.K. Yeo, and K.T. Yeo, *Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol, 1994. **118**(4): p. 445-50.
- 63. Aiello, L.P., R.L. Avery, P.G. Arrigg, B.A. Keyt, H.D. Jampel, S.T. Shah, L.R. Pasquale, H. Thieme, M.A. Iwamoto, J.E. Park, and et al., *Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders*. N Engl J Med, 1994. **331**(22): p. 1480-7.
- 64. Lebherz, C., A.M. Maguire, A. Auricchio, W. Tang, T.S. Aleman, Z. Wei, R. Grant, A.V. Cideciyan, S.G. Jacobson, J.M. Wilson, and J. Bennett, *Nonhuman primate models for diabetic ocular neovascularization using AAV2-mediated overexpression of vascular endothelial growth factor*. Diabetes, 2005. **54**(4): p. 1141-9.
- 65. Baffi, J., G. Byrnes, C.C. Chan, and K.G. Csaky, *Choroidal neovascularization in the rat induced by adenovirus mediated expression of vascular endothelial growth factor*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(11): p. 3582-9.
- 66. Cui, J.Z., H. Kimura, C. Spee, G. Thumann, D.R. Hinton, and S.J. Ryan, *Natural history of choroidal neovascularization induced by vascular endothelial growth factor in the primate*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000. **238**(4): p. 326-33.
- 67. Yi, X., N. Ogata, M. Komada, C. Yamamoto, K. Takahashi, K. Omori, and M. Uyama, *Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1997. **235**(5): p. 313-9.

- 68. Krzystolik, M.G., M.A. Afshari, A.P. Adamis, J. Gaudreault, E.S. Gragoudas, N.A. Michaud, W. Li, E. Connolly, C.A. O'Neill, and J.W. Miller, *Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment*. Arch Ophthalmol, 2002. **120**(3): p. 338-46.
- 69. Kwak, N., N. Okamoto, J.M. Wood, and P.A. Campochiaro, *VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(10): p. 3158-64.
- 70. Frank, R.N., R.H. Amin, D. Eliott, J.E. Puklin, and G.W. Abrams, *Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes*. Am J Ophthalmol, 1996. **122**(3): p. 393-403.
- 71. Lopez, P.F., B.D. Sippy, H.M. Lambert, A.B. Thach, and D.R. Hinton, *Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degenerationrelated choroidal neovascular membranes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996. **37**(5): p. 855-68.
- 72. Gragoudas, E.S., A.P. Adamis, E.T. Cunningham, Jr., M. Feinsod, and D.R. Guyer, *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med, 2004. **351**(27): p. 2805-16.
- 73. Mordenti, J., R.A. Cuthbertson, N. Ferrara, K. Thomsen, L. Berleau, V. Licko, P.C. Allen, C.R. Valverde, Y.G. Meng, D.T. Fei, K.M. Fourre, and A.M. Ryan, *Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration*. Toxicol Pathol, 1999. **27**(5): p. 536-44.
- 74. Nguyen, Q.D., S. Shah, S. Tatlipinar, D.V. Do, E.V. Anden, and P.A. Campochiaro, *Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(10): p. 1368-70.
- 75. van Wijngaarden, P., D.J. Coster, and K.A. Williams, *Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems*. Jama, 2005. **293**(12): p. 1509-13.
- Rosenfeld, P.J., A.A. Moshfeghi, and C.A. Puliafito, *Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2005. 36(4): p. 331-5.
- 77. Axer-Siegel, R., R. Ehrlich, I. Rosenblatt, M. Kramer, E. Priel, Y. Yassur, and D. Weinberger, *Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(4): p. 453-9.
- 78. Hee, M.R., C.A. Puliafito, C. Wong, J.S. Duker, E. Reichel, B. Rutledge, J.S. Schuman, E.A. Swanson, and J.G. Fujimoto, *Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(8): p. 1019-29.
- 79. Schaudig, U., *[Optical coherence tomography]*. Ophthalmologe, 2001. **98**(1): p. 26-34.
- 80. Strauss, R.W., F. Scholz, M.W. Ulbig, A. Kampik, and A.S. Neubauer, [Artifacts in optical coherence tomography (OCT) imaging of the retina]. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2007. **224**(1): p. 47-51.
- 81. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol, 1993. **111**(9): p. 1200-9.

- 82. Stevens, T.S., N.M. Bressler, M.G. Maguire, S.B. Bressler, S.L. Fine, J. Alexander, D.A. Phillips, R.R. Margherio, P.L. Murphy, and A.P. Schachat, *Occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. *A natural history study*. Arch Ophthalmol, 1997. **115**(3): p. 345-50.
- 83. Singerman, L.J. and J.H. Stockfish, *Natural history of subfoveal pigment epithelial detachments associated with subfoveal or unidentifiable choroidal neovascularization complicating age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1989. **227**(6): p. 501-7.
- Voelker, M., F. Gelisken, F. Ziemssen, J. Wachtlin, and S. Grisanti, *Verteporfin photodynamic therapy for extrafoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005. 243(12): p. 1241-6.
- 85. Blinder, K.J., S. Bradley, N.M. Bressler, S.B. Bressler, G. Donati, Y. Hao, C. Ma, U. Menchini, J. Miller, M.J. Potter, C. Pournaras, A. Reaves, P.J. Rosenfeld, H.A. Strong, M. Stur, X.Y. Su, and G. Virgili, *Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1.* Am J Ophthalmol, 2003. **136**(3): p. 407-18.
- 86. Wickens, J. and K.J. Blinder, *A preliminary benefit-risk assessment of verteporfin in age-related macular degeneration*. Drug Saf, 2006. **29**(3): p. 189-99.
- 87. 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*. N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1419-31.
- 88. 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*. N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1432-44.
- 89. Chen, C.Y., T.Y. Wong, and W.J. Heriot, *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(3): p. 510-2.
- 90. Aisenbrey, S., F. Ziemssen, M. Volker, F. Gelisken, P. Szurman, G. Jaissle, S. Grisanti, and K.U. Bartz-Schmidt, *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007. **245**(7): p. 941-8.
- 91. Yoganathan, P., V.A. Deramo, J.C. Lai, R.K. Tibrewala, and D.M. Fastenberg, Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative agerelated macular degeneration. Retina, 2006. **26**(9): p. 994-8.
- 92. Jonas, J.B., T. Libondi, A.K. Ihloff, B. Harder, I. Kreissig, F. Schlichtenbrede, G. Sauder, and U.H. Spandau, *Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type*. Acta Ophthalmol Scand, 2007.
- 93. Chan, A., J.S. Duker, T.H. Ko, J.G. Fujimoto, and J.S. Schuman, *Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**(2): p. 193-8.
- 94. Chen, E., R.S. Kaiser, and J.F. Vander, *Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in agerelated macular degeneration*. Retina, 2007. **27**(4): p. 445-50.
- 95. Avery, R.L., D.J. Pieramici, M.D. Rabena, A.A. Castellarin, M.A. Nasir, and M.J. Giust, *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2006. **113**(3): p. 363-372 e5.

- 96. Bottoni, F.G., G. Staurenghi, and N. Orzalesi, *Rip of the retinal pigment epithelium: report of an atypical case*. Int Ophthalmol, 1987. **10**(3): p. 167-73.
- 97. Bressler, N.M., D. Finklestein, J.S. Sunness, A.M. Maguire, and D. Yarian, *Retinal pigment epithelial tears through the fovea with preservation of good visual acuity*. Arch Ophthalmol, 1990. **108**(12): p. 1694-7.
- 98. Apte, R.S., *Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab for subfoveal CNV secondary to AMD*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(1): p. 59-61.
- 99. Gamulescu, M.A., C. Framme, and H. Sachs, *RPE-rip after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment for vascularised PED secondary to AMD*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007. **245**(7): p. 1037-40.
- 100. Chang, L.K. and D. Sarraf, *Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era*. Retina, 2007. **27**(5): p. 523-34.
- 101. Chan, C.K., C.H. Meyer, J.G. Gross, P. Abraham, A.S. Nuthi, G.T. Kokame, S.G. Lin, M.E. Rauser, and P.K. Kaiser, *Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration*. Retina, 2007. 27(5): p. 541-51.
- 102. Fung, A.E., P.J. Rosenfeld, and E. Reichel, *The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide*. Br J Ophthalmol, 2006. **90**(11): p. 1344-9.

3. Abkürzungsverzeichnis

ARM	altersbedingte Makulopathie
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
AREDS	Age related Eye Disease Study
CNV	chorioidale Neovaskularisation
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
evtl.	eventuell
FDA	Food and Drug Administration
HDL	High density lipoproteins
LDL	Low density lipoproteins
MPS	Macular Photocoagulation study
MW	Mittelwert
MT	Metertafel
NH	Netzhaut
OCT	optische Kohärenztomographie
OP	Operation
PDT	photodynamische Therapie
PE	Pigmentepithel
PZ	Perzentile
r-TPA	recombinant – tissue plasminogen activator
RNA	Ribonukleinsäure
RPE	retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichuung
Tab.	Tabelle
TAP	treatment of AMD with photodynamic therapy study
TTT	transpupilläre Thermotherapie
VEGF	vascular endothelial growth factor
VIP	Verteporfin in Photodynamic Therapy Study
VISION	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation

Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere Herrn Privatdozenten Dr. med. Andreas Otto Schüler für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Bei Herrn Privatdozenten Dr. med. Klaus Lucke bedanke ich mich für die Vorarbeit und die Bereitstellung der Infrastruktur zur Datenerhebung.

Zum Schluss gilt ganz besonders meiner Frau Svenja Rondell und meinem Sohn Levi Ben Rondell für den stetigen Ansporn und die dauernde Hilfsbereitschaft ein herzlicher Dank.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name:	Tobias Treziak
Geburtsdatum:	06.03.1974
Geburtsort/ Wohnort:	Bremen
Familienstand:	verheiratet mit Svenja Rondell seit dem 09.06.05
Kinder:	Levi Rondell, geboren am 11.03.04

Schulausbildung:

1980 – 1984	Grundschule Bürgermeister-Schmidt Straße,
	Bremen
1984 – 1986	Orientierungsstufe Brokstraße, Bremen
1986 – 1993	Altes Gymnasium Bremen
Juni 1993	Allgemeine Hochulreife (Abitur)

Zivildienst:

09/1993 – 12/1994	Zivildienst im AK St. Georg, Hamburg
	(Onkologie)

Studium:

04/1995 - 11/2001	Studium der Humanmedizin am
	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
03/1997	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
03/1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2000	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2001	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2001	Erlaubnis zur Ausübung des ärztlichen Berufes als
	Arzt im Praktikum
11/2003	Approbation als Arzt

Facharztausbildung:

01.05.2002 - 31.10.2003	Augenklinik des Klinikum Nord, Betriebsteil
	Heidberg in Hamburg
ab 01.11.2003 bis 21.12.2007	Tagesklinik (ab 01.02.2004 Augenklinik)
	Universitätsallee in Bremen
Ab 01.01.2008	Niedergelassen als Augenarzt in der
	Gemeinschaftspraxis Buchholz & Treziak in
	Bremen