

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar

Intravitreale Therapie mit Ranibizumab als Monotherapie sowie in Kombination mit der Photodynamischen Therapie zur Behandlung der exsudativen AMD

Charlotte Fegert

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

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

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

Die Dissertation wurde am 18.05.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.02.2011 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

<u>EINLEITUNG</u>	4
<u>GRUNDLAGEN</u>	5
ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE VON RETINA, BRUCH-MEMBRAN UND CHOROIDEA	5
ALTERSABHÄNGIGE MAKULADEGENERATION (AMD)	7
DEFINITION	7
EPIDEMIOLOGIE	7
RISIKOFAKTOREN	7
PROPHYLAXE UND PRÄVENTION	9
PATHOPHYSIOLOGIE UND PATHOGENESE	10
DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN	14
KLASSIFIZIERUNG, SYMPTOMATIK UND DIAGNOSTIK	14
PROGNOSE	19
THERAPIEMÖGLICHKEITEN UND THERAPIERICHTLINIEN	20
<u>ZIELSETZUNG UND STUDIENDESIGN</u>	32
ZIELSETZUNG	32
STUDIENAUFBAU	32
EINSCHLUSSKRITERIEN/AUSSCHLUSSKRITERIEN	33
PATIENTENKOLLEKTIV	33
MONOTHERAPIE	33
KOMBINATIONSTHERAPIE	34
GESAMTKOLLEKTIV	36
<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	37
INTRAVITREALE INJEKTION VON RANIBIZUMAB (LUCENTIS®)	37
PHOTODYNAMISCHE THERAPIE (PDT) MIT VERTEPORFIN (VISUDYNE®)	38
SEHSCHÄRFE (VISUS)	39
AUGENINNENDRUCK (TENSIO)	40
OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT)	40
FLUORESZENZANGIOGRAPHIE (FLA) MIT FLUORESZEIN (FLUORESCEIN ALCON®)	40
BEFRAGUNG DER PATIENTEN ZUM SUBJEKTIVEN EINDRUCK	41
STATISTISCHE AUSWERTUNG	41
<u>ERGEBNISSE</u>	43
MONOTHERAPIE	43
SEHSCHÄRFE (VISUS)	43
AUGENINNENDRUCK (TENSIO)	45
OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT)	46
FLUORESZENZANGIOGRAPHIE (FLA)	49
SUBJEKTIVE BEURTEILUNG DURCH DEN PATIENTEN	51
KOMBINATIONSTHERAPIE	53
SEHSCHÄRFE (VISUS)	53
AUGENINNENDRUCK (TENSIO)	55
OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT)	56

FLUORESZENZANGIOGRAPHIE (FLA)	58
SUBJEKTIVE BEURTEILUNG DURCH DEN PATIENTEN	61
VERGLEICH MONOTHERAPIE/KOMBINATIONSTHERAPIE	63
SEHSCHÄRFE (VISUS)	63
AUGENINNENDRUCK (TENSIO)	65
OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT)	65
FLUORESZENZANGIOGRAPHIE (FLA)	68
SUBJEKTIVE BEURTEILUNG DURCH DEN PATIENTEN	69
SUBGRUPPENANALYSE INNERHALB DER KOMBINATIONSTHERAPIE ANHAND DER DIAGNOSE	72
SEHSCHÄRFE (VISUS)	72
OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT)	75
FLUORESZENZANGIOGRAPHIE (FLA)	76
<u>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</u>	<u>79</u>
MONOTHERAPIE.....	79
KOMBINATIONSTHERAPIE	81
VERGLEICH MONOTHERAPIE/KOMBINATIONSTHERAPIE	82
SUBGRUPPENANALYSE INNERHALB DER KOMBINATIONSTHERAPIE ANHAND DER DIAGNOSE	84
VERGLEICH MIT ETABLIERTEN STUDIEN	85
VERGLEICH MIT DER MARINA-STUDIE	85
VERGLEICH MIT DER ANCHOR-STUDIE.....	86
UNERWÜNSCHTE NEBENWIRKUNGEN WÄHREND DER THERAPIE	86
KRITIK DER METHODEN.....	87
MÖGLICHE FEHLERQUELLEN	89
SCHLUSSFOLGERUNGEN	89
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>91</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>93</u>
<u>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>100</u>
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>101</u>
<u>ANHANG</u>	<u>103</u>
<u>ERKLÄRUNG</u>	<u>104</u>
<u>DANKSAGUNG</u>	<u>105</u>

Einleitung

Die visuelle Wahrnehmung ist für den Menschen der wichtigste der 5 Sinne. Über den Sehsinn werden pro Sekunde 10 Millionen Bit ans Gehirn gesendet [33], was ca. 80% aller aufgenommenen Informationen ausmacht. Auch die Phantasie, Denkprozesse und Tätigkeiten, sowie das menschliche Vorstellungs- und Erfahrungsgut beruhen im Grunde auf visuellen Eindrücken. In einer Welt, welche immer kommunikativer wird, hat ein uneingeschränktes Sehvermögen große Bedeutung für die tägliche Arbeit, aber auch für die soziale Gemeinschaft [85].

Eine Visusverschlechterung, welche nicht korrigiert werden kann, hat fatale Folgen für den Betroffenen. So wird beispielsweise das Ausmaß des Verlusts an Lebensqualität durch Sehverschlechterung mit dem durch Schlaganfall verglichen [15]; außerdem korreliert eine Sehbehinderung mit verkürzter Lebenserwartung [56].

Umso wichtiger ist es, Sehverlust beim Patienten vorzubeugen. Diese Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Krankheit, welche die häufigste Erblindungsursache im Sinne des Gesetzes darstellt: Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) [29, 57].

Grundlagen

Anatomie und Physiologie von Retina, Bruch-Membran und Choroidea

Zum besseren Verständnis der Erkrankung „altersabhängige Makuladegeneration“ ist es wichtig, die anatomischen Verhältnisse des hinteren Augenabschnittes und dessen Physiologie zu kennen.

Bei einer Ophthalmoskopie des Auges sieht man durch die Pupille auf die Retina (dt.: Netzhaut) des hinteren Augenabschnittes. Diese besteht mikroskopisch aus mehreren Schichten.

Die basale, äußere Schicht der Netzhaut bildet das retinale Pigmentepithel (RPE). In diesen Zellverband, welcher apikal mikrovillibesetzt ist [28], ragen die lichtempfindlichen äußeren Teile der Photorezeptoren. Es gibt zwei Arten von Photorezeptorzellen: Zapfen und Stäbchen. Die inneren, apikalen Teile der Photorezeptoren sind mit den Bipolarzellen über Synapsen miteinander verschaltet, welche wiederum mit den Ganglienzellen in Verbindung stehen. Die Axone der Ganglienzellen vereinigen sich schlussendlich in der Papille zum Nervus Opticus. Horizontalzellen und Amakrine Zellen bilden Querverknüpfungen zwischen Photorezeptoren, Bipolarzellen und Ganglienzellen; zwischen den Nervenzellen der Retina befinden sich außerdem die sog. Müller-Stützzellen (Gliazellen) [33, 60].

Funktionell erfolgt in der Retina neben der Signalaufnahme (Änderung des Membranpotentials der Photorezeptoren auf Lichtreize) auch schon eine neuronale Verarbeitung optischer Informationen (durch die Verschaltung der verschiedenen Zellen werden rezeptive Felder in der Retina geschaffen). Über den Nervus Opticus wird die optische Information ins Gehirn geleitet [60].

Etwa in der Mitte des funduskopischen Bildes, ca. 3,5 mm lateral der nasal gelegenen Papilla Nervi Optici, befindet sich, grubenartig eingesenkt, die Fovea centralis (Durchmesser ca. 1,5mm), umgeben von der Makula lutea (lat.: gelber Fleck, Durchmesser ca. 5mm). Dieser zentrale Teil der Retina ist der Bezirk des schärfsten Sehens. Ohne ihn wäre der Mensch nicht in der Lage, Details, beispielsweise Gesichter, scharf zu erkennen oder zu lesen. Die avaskuläre Fovea centralis enthält nur Zapfen (welche das Farb-Sehen vermitteln) und weist wegen ihrer hohen Rezeptordichte bei guten Lichtverhältnissen die größte Sehschärfe (0,8 bis 1 Winkelminute) der gesamten Retina auf. Man kann sich gut vorstellen, dass der Untergang von Rezeptorzellen an dieser Stelle in der Retina fatale Folgen für die zentrale Sehschärfe hat. Die Stäbchen, welche in der Netzhautperipherie häufiger vorkommen, sind für das Schwarz-Weiß-Sehen verantwortlich [33], [60] [85].

Die basalen Anteile der Photorezeptor-Zellen erneuern sich physiologischerweise stetig. Ihre Außensegmente gehen daher regelmäßig zugrunde und werden abgestoßen [87].

Das Pigmentepithel, die basale Schicht der Retina, besteht aus einer Schicht postmitotischer [87] hexagonaler Zellen. Sie umschließt die basalen Photorezeptoranteile. Zu seinen Funktionen zählt die Phagozytose der täglich zu mehreren Tausenden anfallenden [28], abgestoßenen Photorezeptoraußensegmente [85]. Dieses lipidreiche Material wird in der RPE-Zelle lysosomal verstoffwechselt und entweder an die Photorezeptorzelle wieder abgegeben (sozusagen recycled) oder, nach Diffusion zur Choroidea, über den Blutweg abtransportiert [45]. Als Nebenprodukt akkumuliert in der RPE-Zelle im Laufe ihres Lebens unverdauliches Lipofuszin [28]. Des Weiteren schützt das melaninhaltige Pigmentepithel die posterioren Anteile des Auges durch die Absorption von Streulicht. Das RPE trägt durch seine enge Verbindung über Zonulae occludentes außerdem zur Aufrechterhaltung der äußeren Blut-Retina-Schranke bei [85].

Direkt unter der Retina befindet sich die Choroidea (dt.: Aderhaut), welche ebenfalls aus mehreren Schichten besteht.

Dem Pigmentepithel liegt basal die Bruch-Membran, auch Lamina elastica genannt, an. Diese ist eine Grenzmembran zwischen der Choroidea und dem retinalen Pigmentepithel, bestehend aus drei Schichten elastischer und kollagener Fasern [33]. Im Laufe der physiologischen Alterung verändert sich die Bruch-Membran. Es kommt zur Veränderung der Proteinzusammensetzung, was letztendlich zu reduzierter Elastizität und zur Verdickung führt [83]. Darüber hinaus entstehen im Grenzbereich zwischen Pigmentepithelschicht und der Bruch-Membran Ablagerungen, so genannte Drusen.

Unter der Bruch-Membran liegt die Choriokapillaris (Lamina chorioidokapillaris), ein Netz aus fenestrierten Kapillaren, welches durch die Bruch-Membran und das Pigmentepithel abgedichtet wird. Gespeist wird dieses Gefäßgeflecht von der Lamina vasculosa, welche der Choriokapillaris basal anliegt [33] [85].

Die Blutversorgung der Retina erfolgt durch zwei voneinander getrennte Gefäßsysteme. Die basale Schicht, die hauptsächlich aus den Photorezeptoren und RPE besteht, wird per diffusionem durch die Lamina chorioidokapillaris der Choroidea gespeist. Diese weist ein hohes Blutminutenvolumen auf und ist daher in der Lage, eine adäquate Nährstoffversorgung und ein Temperaturmilieu zu gewährleisten. Um zu den Photorezeptoren zu gelangen, müssen Nährstoffe und Sauerstoff also durch die Bruch-Membran und das retinale Pigmentepithel transportiert werden. Außerdem entsteht durch die Blutfülle in der Choriokapillaris, welche durch das Pigmentepithel durchschimmert, die typische rote Farbe des Fundus. Die apikale

Schicht, bestehend aus Nerven- und Stützzellen, wird durch die A. centralis retinae versorgt, welche durch den Sehnerv ins Auge eintritt. Deren Verzweigungen kann man, neben dem venösen Abfluss, ebenfalls im Fundusbild erkennen [33]. Wie das RPE besitzen die retinalen Gefäße Zonulae occludentes, welche die innere Blut-Retina-Schranke ausmachen [85].

Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Definition

Die altersabhängige Makuladegeneration ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von einem Visusverlust verbunden mit funduskopischen Veränderungen im Sinne von Drusen und geographischen Atrophien des retinalen Pigmentepithels oder Veränderungen, die mit choroidaler Neovaskularisation assoziiert sind [50], ohne anderweitig visusbeeinträchtigende Augenerkrankungen [4].

Gewöhnlich betrifft die Erkrankung beide Augen eines Patienten, meist in unterschiedlicher Ausprägung [50].

Epidemiologie

In Europa leiden derzeit 3,5% der über 65-jährigen an fortgeschrittener AMD (1,2% atrophische AMD; 2,3% exsudative AMD) [3], in den USA 1,87% der über 40-jährigen (0,85% geographische Atrophie; 1,02% exsudative AMD). Schätzungen, welche unter anderem den gegenwärtigen Trend der demographischen Entwicklung berücksichtigen, gehen davon aus, dass die Prävalenz der AMD im Jahr 2020 um mehr als 50% weiter ansteigen wird [30].

Ein Drittel, genauer 33,7%, aller Neuerblindungen pro Jahr werden der altersabhängigen Makuladegeneration zugeschrieben. Bei den über 75jährigen macht die AMD beinahe die Hälfte aller Neuerblindungen aus [57]. Daher ist die Erkrankung in den Industrienationen die häufigste Ursache von Erblindung der über 65-jährigen nach gesetzlicher Definition [3].

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor der altersabhängigen Makuladegeneration ist, was schon der Name impliziert, das Alter. Die Prävalenz der AMD steigt exponentiell mit dem Alter an; so leiden 1-3% der 60jährigen, 20% der 70jährigen und 30-40% der 80jährigen an der Erkrankung. Studien zeigen, dass bereits mehr als die Hälfte aller über 85jährigen Frühstadien der AMD aufweisen [86].

Als zweiter wichtiger Risikofaktor ist die positive Familienanamnese anzusehen. Erstgradige Verwandte betroffener Patienten haben ein 4fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an der AMD zu erkranken [20].

Das Geschlecht scheint ebenfalls die Inzidenz von AMD zu beeinflussen. So haben einige Studien ergeben, dass Frauen häufiger daran erkranken als Männer, wobei ein möglicher Einfluss der demographischen Entwicklung auf diese Ergebnisse nicht auszuschließen ist [27].

Ob die ethnische Gruppe weißer Menschen häufiger von der altersabhängigen Makuladegeneration betroffen ist als die Gruppe Menschen schwarzer Hautfarbe wurde bisher kontrovers diskutiert. Neue Studien zeigen jedoch, dass dies eindeutig der Fall ist [11].

Kardiovaskuläre Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung der AMD. So ist das Relative Risiko, an exsudativer Makuladegeneration zu erkranken, bei Patienten mit Hypertonus und Atherosklerose erhöht [38].

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen AMD und Fettleibigkeit [38] oder Ernährungsfaktoren, wie der Konsum großer Mengen an gesättigten Fettsäuren und Cholesterin [27] und der Mangel an Antioxidantien (β -Karotin, Vitamin E und C), Zink und Kupfer [51] ist die Studienlage ebenfalls uneinheitlich.

Ein gesicherter exogener Risikofaktor für das Erkranken an AMD ist das Rauchen. Fast alle dazu durchgeführten Studien belegen eine Assoziation zwischen Zigarettenkonsum und der Entstehung von AMD [27]. So wurde beispielsweise in der Physicians' Health Study 1996 herausgefunden, dass Männer, die mehr als 20 Zigaretten am Tag rauchten, im Gegensatz zu denen, die weniger als 20 Zigaretten täglich konsumierten, ein relatives Risiko von 2,46 gegenüber 1,26, an AMD zu erkranken, hatten. Des Weiteren wurde ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Packungsjahren und der Wahrscheinlichkeit der Entstehung der Erkrankung nachgewiesen [16].

Außerdem scheint der Umwelteinfluss der chronischen Lichtexposition mit der Entstehung der altersabhängigen Makuladegeneration positiv zu korrelieren. Patienten der Beaver Dam Eye Study, welche sich im hohen Übermaß im Sommer der Sonne ausgesetzt hatten, waren 2,2fach häufiger an frühen Formen der AMD erkrankt als das Normkollektiv [97].

Das Augenmerk neuester Forschung liegt klar auf genetischen Faktoren, welche für die Entstehung der altersabhängigen Makuladegeneration verantwortlich sein könnten. Wie sich bereits gezeigt hat, ist ein Risikofaktor der AMD die positive Familienanamnese [20]. Auch Zwillingsstudien, welche eindeutig eine höhere Erkrankungsrate unter eineiigen Zwillingen

belegen [90], lassen darauf schließen, dass die altersabhängige Makuladegeneration nicht nur von exogenen Faktoren und vom Lebensalter abhängt.

2005 fanden drei unabhängige Studiengruppen einen Gen-Polymorphismus, der das Risiko für AMD bei der weißen Bevölkerung erhöht. Es handelt sich hierbei um das Komplementfaktor H-Gen auf Chromosom 1 (1q31), mit dem Polymorphismus Tyr402His. Durch diese Mutation, so vermutet man, wird die Aktivität von Komplementfaktor H herabgesetzt, wodurch unter anderem die Elimination von Zelltrümmern des retinalen Pigmentepithels gestört wird. Dies wiederum begünstigt die Entstehung von Drusen und AMD [40] [73].

Eine weitere Mutation, die in Verbindung mit der Entstehung der altersabhängigen Makuladegeneration steht, ist der Ala69Ser Polymorphismus des ARMS2-Gens. Dieses Gen befindet sich auf Chromosom 10 (10q26). ARMS2 kodiert für ein Protein, das in der Retina exprimiert wird, dessen Funktion aber noch unbekannt ist. Bemerkenswert ist, dass durch diese Mutation die Odds Ratio, an AMD zu erkranken, 57,6 beträgt [40].

Prophylaxe und Prävention

Neben den unbeeinflussbaren Risikofaktoren der altersabhängigen Makuladegeneration wie Alter, Geschlecht, Rassenzugehörigkeit und genetische Veranlagung gibt es einige Faktoren, die die Patienten selbst zur Prophylaxe oder zumindest zur Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit beeinflussen können.

An erster Stelle steht der Zigarettenkonsum, einer der Hauptrisikofaktoren für AMD. Es liegen Studienergebnisse vor, dass das relative Risiko der Erkrankung durch den Verzicht auf Rauchen mit der Zeit wieder gesenkt werden kann [95].

Auch die Einstellung des arteriellen Hypertonus auf Normalwerte sowie Gewichtsreduktion minimieren das Fortschreiten früher Formen von AMD [89].

Es wird außerdem diskutiert, dass der Schutz vor starker Sonneneinstrahlung mit Sonnenbrillen und Hüten förderlich sei [97].

Ein weiterer essentieller Baustein der Prophylaxe ist eine ausgewogene Ernährung, die zudem reich an Gemüse, Nüssen und Fisch sein sollte. Eine Supplementation von β -Karotin, Vitamin C und E, Zink und Kupfer wird nur bei Patienten mit fortgeschrittener AMD empfohlen, unter anderem weil eine potentielle Toxizität dieser Nahrungsergänzungen noch nicht durch Studien ausgeschlossen ist. Gesichert ist jedoch eine Assoziation von Lungenkrebs und Einnahme von β -Karotin bei Rauchern; daher ist diese Nahrungsergänzung bei Nikotinabusus kontraindiziert.

Diskutiert werden außerdem die Ergänzung von Lutein und ω -3-Fettsäuren, deren Beeinflussung der Progression der AMD aber noch nicht vollständig geklärt ist [78].

Pathophysiologie und Pathogenese

Das Krankheitsbild der AMD ist ein komplexes, multifaktorielles Geschehen, welches im Ganzen noch nicht geklärt ist. In den letzten Jahren wurde viel auf der Ebene molekularer Mechanismen geforscht, was zum Verständnis der Krankheit beigetragen hat [40].

Man weiß, dass sich die Erkrankung basierend auf den physiologischen Alterungsprozess im Auge entwickelt.

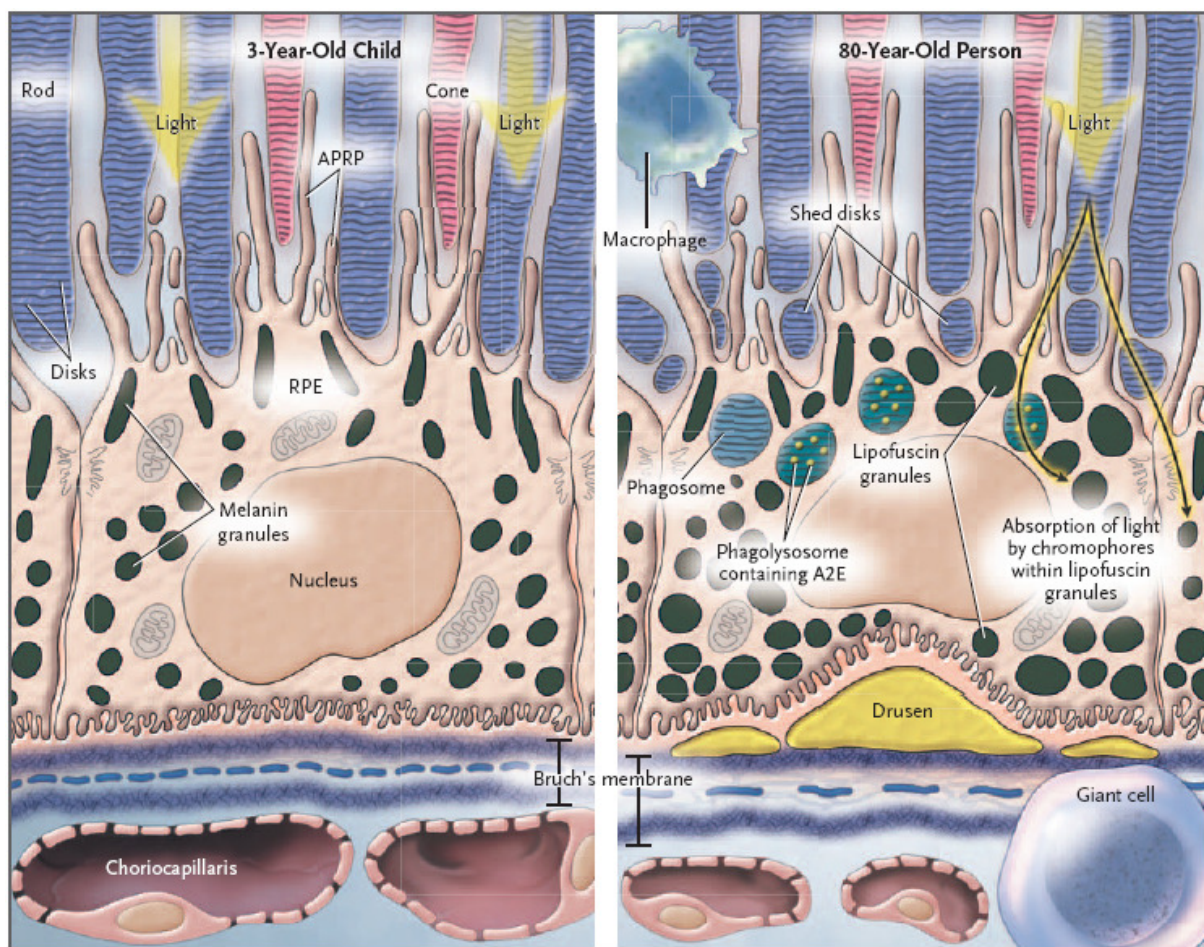
Als zentrales Element der Pathogenese der AMD wird das retinale Pigmentepithel gesehen [21]. Wie oben beschrieben, akkumuliert unverdauliches Lipofuszin in den Pigmentepithelzellen [28]. So wird das funktionale zytoplasmatische Volumen im Laufe des Lebens immer geringer, was wiederum die Funktion des RPEs alteriert [98]. Außerdem wird Lipofuszin toxische Eigenschaften zugeschrieben [83], welche in Kombination mit dem oxidativen Stress des Lichtes kumulative DNA-Schäden des RPEs hervorrufen, gefolgt von einer möglichen Zellatrophie [98]. Hierbei sei noch einmal darauf hingewiesen, dass das RPE für die Integrität der Blut-Retina-Schranke verantwortlich ist [85], welche ebenso in Mitleidenschaft gezogen wird. Es wird spekuliert, dass die Choriokapillaris auf dem selben Wege mitgeschädigt wird [98].

Ebenso verändert sich die Bruch-Membran, indem ihre Dicke linear mit dem Altern zunimmt. Auch die molekulare Zusammensetzung der Bruch-Membran ändert sich und Lipidmaterial akkumuliert, was letztendlich in einer verminderten hydraulischen Leitfähigkeit resultiert. Diese wird sogar exponentiell mit dem Alter kleiner [98]. Diese Prozesse verschlechtern ebenso die Diffusion von Metaboliten, Nährstoffen und Sauerstoff [83] zwischen RPE und Choriokapillaris.

Nicht nur in der Bruch-Membran, sondern auch zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruch-Membran lagert sich im Alterungsprozess zytoplasmatisches Material der RPE-Zellen an [98]. Diese komplexen extrazellulären Ansammlungen von Lipiden und Proteinen werden Drusen genannt. Diese können physiologischerweise nicht weiter verstoffwechselt werden [83]. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Drusenentstehung sind nicht genau bekannt [21]. Untersuchungen des Drusenmaterials ergaben, dass dieses viele pro-inflammatorische Proteine wie C-reaktives Protein oder Fibrinogen sowie einige Komplementsystem-Aktivatoren enthält [44]: Es spielt sich in diesem Bereich eine lokal begrenzte Entzündung mit Aktivierung der Komplementkaskade und Immunkomplexbildung

ab [83]. Ein genetischer Polymorphismus des Komplementfaktor H wurde als Verstärker der Entzündung identifiziert [40]. Die produzierten Zytokine vermitteln das Einwandern von dendritischen Zellen, welche als Phagozyten und Immunzellen fungieren [21].

Auch die Choroidea verändert sich physiologischerweise, je älter ein Mensch wird. Sie wird mit dem Alter und wohl auch durch den oxidativen Stress um mehr als die Hälfte dünner und auch die Dichte der Vernetzung der Choriokapillaris wird geringer. Durch diesen Prozess und durch den Rückgang des Lumendurchmessers resultiert ein abnehmender choroidaler Blutfluss mit dem Alter. Inwiefern die Veränderungen der Choroidea und die Verdickung der Bruch-Membran zusammenhängen, wird spekuliert [21].



**Abbildung 1: Vergleich von RPE-Zelle, Bruch-Membran und Choriokapillaris;
links: 3-jähriges Kind rechts: 80-jähriger Mensch**

Basierend auf den oben genannten Veränderungen des retinalen Pigmentepithels, der Bruch-Membran und der Choroidea in Verbindung mit extrazellulären Ablagerungen und der chronischen Entzündung ist die gesamte Integrität und Homöostase der Netzhaut gestört. Der Transport von Zellabfällen und Stoffwechselendprodukten der Photorezeptoren in Richtung

Choroidea sowie die Diffusion von Nährstoffen und Sauerstoff in die andere Richtung sind entscheidend gestört [98].

Von hier kann sich die Erkrankung „altersabhängige Makuladegeneration“ in zwei Richtungen entwickeln:

Zum Einen kommt es zum Untergang von einzelnen retinalen Pigmentepithelzellen, gefolgt vom langsamen Zelltod der darüber liegenden Neuroretina [37]. Dieses Krankheitsbild wird „trockene AMD“ genannt [33]. Sind viele RPE-Zellen betroffen und damit das Areal der betroffenen Photorezeptoren groß genug, spricht man von einer geographischen Atrophie. Studien sprechen dafür, dass sich eine RPE-Atrophie und damit die trockene AMD speziell bei stark erhöhtem Lipofuszingehalt der RPE-Zellen entwickelt [37]. Das klinische Bild ist vor allem vom Vorhandensein von Drusen geprägt sowie von Hyper- und Hypopigmentierungen als Ausdruck der RPE-Schädigung.

Zum Anderen kommt es zur „feuchten AMD“. Dabei kann zunächst, mehr oder weniger ausgeprägt, Flüssigkeit unter das Pigmentepithel eindringen und dieses von der Bruch-Membran abheben; ein Ödem entsteht [33]. Es wird beschrieben, dass die oben genannte Abnahme der hydraulischen Leitfähigkeit der Bruch-Membran den physiologisch stattfindenden Transport von Flüssigkeit in Richtung Choroidea mindert und damit zu dieser Entwicklung führt [37]. Im weiteren Verlauf der feuchten AMD kommt es zu einer so genannten choroidalen Neovaskularisation (CNV): durch Lücken in der Bruch-Membran und im RPE wachsen choroidale Gefäßschlingen ein. Je nachdem, in welche Schicht diese Gefäße eindringen, unterscheidet man zwei Arten der feuchten AMD. Die rein unter dem Pigmentepithel liegende CNV nennt sich okkulte CNV; bis über das RPE und somit in den subretinalen Raum einsprossende Gefäße machen die klassische CNV aus [33]. Diese pathologischen Gefäßneubildungen zeichnen sich durch eine erhöhte Permeabilität und Instabilität aus [40].

Biochemisch geht man davon aus, dass im Bereich des RPEs ein physiologisches Gleichgewicht von pro- und antiangiogenetischen Faktoren besteht, welches für den Erhalt der Choriokapillarisgefäße zuständig ist [71]. In Studien wurden eine Reihe solcher Faktoren identifiziert. So wirken beispielsweise Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Angiopoietin-1 (Ang-1) aktivierend auf die Angiogenese [47] [45]; Pigment Epithelial Derived Factor (PEDF) und Angiopoietin-2 (Ang-2) wirken inhibitorisch auf die Angiogenese [98] [45]. Alle Faktoren werden physiologisch vom RPE exprimiert: auf dessen basalen Seite überwiegt VEGF und apikal PEDF [71].

VEGF, ein dimerisches 36-46 kD großes Protein, spielt bei der Entstehung der CNV [70] wie bei allen anderen Neoangiogenesen, beispielsweise bei Tumoren und in der Embryonalentwicklung [53], eine Schlüsselrolle. Es existieren mindestens fünf VEGF-Isoformen, welche sich, entstanden durch alternatives Spleißen, durch ihre Anzahl an Aminosäuren unterscheiden. Die Isoform VEGF₁₆₅, ein nicht Matrix-gebundenes Protein, kommt dabei am häufigsten in Augen mit AMD vor [70]. VEGF kann an VEGF-Rezeptoren des Choriokapillar endothels binden und eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase-vermittelte intrazelluläre Signalkaskade auslösen [46] [24]. Zu seinen Effekten zählen der Erhalt von physiologischen Gefäßen, sowie die Stimulation von Endothelzellproliferationen, und eine Zunahme von vaskulärer Permeabilität [70], welche 50000 mal stärker ist als selbige durch Histamin [47].

Dass tatsächlich VEGF der Stimulus für choroidale Neovaskularisationen ist, konnte in zahlreichen Studien bewiesen werden. So konnten biohistochemisch in CNV-Membranen von AMD-Patienten erhöhte VEGF-Spiegel nachgewiesen werden [62] [68] [55]. Im Mausmodell konnte durch Injektion von VEGF eine CNV ausgelöst werden [72]. Eine experimentelle Studie an Rattenaugen belegt, dass sogar nur eine temporäre Überexpression von VEGF durch RPE-Zellen eine choroidale Neovaskularisation induziert [93]. Therapeutisch angesetzte Studien an Mäusen, bei welchen monoklonale Antikörper gegen VEGF injiziert wurden, zeigten, dass durch die Elimination von VEGF₁₆₄ (was beim Menschen VEGF₁₆₅ entspricht [39]) pathologische Neovaskularisationen gehemmt werden konnten.

Damit es letztendlich zum Aussprossen von Gefäßen der Choriokapillaris in den subretinalen Raum kommen kann, ist eine Schädigung der Bruch-Membran erforderlich [93] [88].

Die Stimuli, welche zum Ungleichgewicht zwischen pro- und antiangiogenetischen Faktoren führen, sind noch nicht vollständig erforscht. Es wird angenommen, dass Hypoxie, hervorgerufen durch die oben genannten Diffusionseinschränkungen, zur vermehrten Sekretion von VEGF und damit zur choroidalen Neovaskularisation führt [91] [98]. Außerdem könnten Komplementfaktoren und die chronische Entzündung an sich eine VEGF-Expression induzieren [1].

Die CNV an sich kann im weiteren Verlauf zu RPE-Ablösung, sub- oder intraretinalen Blutungen, fibrovaskulären Narben [67] und Exsudation sowie weiterer Drusenbildung führen [40].

Diagnostische Möglichkeiten

Zum einen wird die AMD klinisch diagnostiziert. Neben der Anamnese wird durch die Erhebung des Visuswertes der Grad der Ausprägung im Verlauf abgeschätzt. Durch den Amslergitter-Test werden evtl. auftretende Metamorphopsien für den Patienten visualisiert.

Zum anderen stehen apparative Untersuchungsmöglichkeiten zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der AMD zur Verfügung. Ophthalmoskopisch fallen AMD-typische Fundus-Veränderungen auf. Durch die Fluoreszenzangiographie (FLA) wird die definitive Diagnose gestellt sowie Subtyp und Ausmaß bestimmt und damit die Therapie festgelegt. Ein weiteres Verfahren zur genaueren Diagnostik der AMD ist die optische Kohärenztomographie (OCT) [4].

Klassifizierung, Symptomatik und Diagnostik

Die altersabhängige Makuladegeneration wird oft erst dann symptomatisch, wenn bereits beide Augen davon betroffen sind. Der Patient bemerkt typischerweise ein Zentralskotom in Form eines grauen Schattens oder Flecks, der das zentrale Sehen beeinträchtigt. Begleitend tritt eine schmerzlose Verschlechterung der zentralen Sehschärfe auf [33].

Die ersten klinischen Veränderungen manifestieren sich, in der Funduskopie darstellbar, als gelb-weißliche Ablagerungen zwischen RPE und Bruch-Membran, den so genannten Drusen. Diese beeinflussen anfangs die Sehschärfe nicht und werden als Teil des normalen Alterungsprozesses im Auge verstanden. Funduskopisch unterscheidet man harte von weichen Drusen, nebenbei existieren Mischformen (gemischte Drusen). Außerdem gibt es basal laminäre (noduläre) und verkalkte Drusen [50]. Darüber hinaus stellen sich Pigmentveränderungen der Retina in Form von hypo- und/oder hyperpigmentierten Arealen dar [33].

In der ARED (Age-Related Eye Disease) Study werden 4 Stadien der AMD unterschieden:

Die frühe AMD (AREDS-Stadium 1) ist charakterisiert durch das Vorhandensein von < 20 intermediären Drusen oder Pigmentabnormalitäten im RPE. Bei der intermediären AMD (AREDS-Stadium 2) gibt es mindestens eine große Druse, >20 mittelgroße Drusen oder eine geographische Atrophie, welche außerhalb des Makulazentrums liegt. AREDS-Stadium 3, auch trockene AMD genannt, ist definiert durch das Vorhandensein von Drusen und einer geographischen Atrophie, im Zentrum der Makula. Die fortgeschrittene exsudative AMD wird als AREDS-Stadium 4 klassifiziert: Charakteristikum ist das Vorhandensein von choroidalen Neovaskularisationen und deren Folgen [40].

Eine Anzahl an Patienten mit Drusen (AREDS-Stadium 1 und 2) entwickelt im Verlauf eine Visusverschlechterung [50]. Gemäß der Pathogenese unterscheidet man zwei Formen der AMD: die trockene und die feuchte Form.

Trockene altersabhängige Makuladegeneration

Symptomatik

Die trockene AMD, auch nichtneovaskuläre („atrophische“) AMD genannt, ist mit 85-90% betroffenen Patienten die häufigere Variante. Klinisch geht sie meist nur mit einer sich über mehrere Monate bis Jahre hinziehenden, geringen bis mittelgradigen Visusbeeinträchtigung einher. Sie führt selten zu Erblindung im Sinne des Gesetzes. So genannte Metamorphopsien treten nicht auf [4]. In der ARED-Studie wird die fortgeschrittene nicht-neovaskuläre AMD als AREDS-Stadium 3 bezeichnet: dieses Stadium ist charakterisiert durch das Vorhandensein von Drusen und einer geographischen Atrophie, welche das Zentrum der Makula betrifft [40].

Diagnostik

Führt man beim gesunden Menschen eine Ophthalmoskopie durch, kann man im Fundus die Papille, Netzhautarterien und -venen sehen. Die Choroidea lässt sich nur erahnen, da sie vom intakten Pigmentepithel überdeckt wird [33].

Bei der trockenen AMD ist das Frühstadium ophthalmoskopisch durch das Vorhandensein von Drusen geprägt. Man unterscheidet kleine ($<64\mu\text{m}$), intermediäre ($65-125\mu\text{m}$) und große ($>125\mu\text{m}$) Drusen [4]. Vor allem die weichen Drusen können im Verlauf konfluieren und zu drusenoiden Pigmentepithelabhebungen führen. Des Weiteren sieht man Hypo- und Hyperpigmentierungen (als Ausdruck von RPE-Veränderungen) im Fundusbild. Im Endstadium der trockenen AMD fällt eine geographische chorioretinale Atrophie im Zentrum der Netzhaut auf. Diese spiegelt einen umschriebenen, scharf begrenzten Verlust von RPE-Zellen, der darunter liegenden Choriokapillaris und den korrespondierenden Photorezeptoren wider [26]. Die zentrale geographische Atrophie ist die Hauptursache eines schweren, zentralen Visusverlustes bei der trockenen AMD; durchschnittlich vergehen bei der geographischen Atrophie vom Beginn einer RPE-Atrophie bis zum Zeitpunkt der gesetzlichen Erblindung 9 Jahre [4].

Die Gefahr bei der klinisch relativ harmlosen Form der trockenen AMD besteht darin, dass diese im Verlauf auch in die feuchte Form konvertieren kann [21]. Als Risikofaktoren dafür gelten das Vorhandensein von mehr als fünf großen Drusen, sowie deren Konfluieren und Hyperpigmentierungen in der Funduskopie [4].

Feuchte altersabhängige Makuladegeneration

Symptomatik

10-15% der betroffenen Patienten leiden an der feuchten oder neovaskulären („exsudativen“) AMD. Klinisch können als charakteristisches Frühsymptom Metamorphopsien, also eine Verzerrung fixierter Objekte, auffallen [4]. Diese Symptomatik wird durch Abhebungen des retinalen Pigmentepithels, und damit der Neuroretina, durch Flüssigkeit hervorgerufen. Am deutlichsten wahrnehmen kann der Patient solche Metamorphopsien, wenn er ein Netz von Gitterlinien (Prüfkarte nach Amsler) jeweils mit einem Auge fixiert [33].

Die Progredienz der Krankheit verläuft üblicherweise sehr rasch; im Gegensatz zur allmählichen Visusverschlechterung bei der trockenen Form können Patienten mit feuchter AMD die zentrale Sehschärfe innerhalb sehr kurzer Zeit verlieren. Bei 70% aller betroffenen Augen verschlechtert sich der zentrale Visus innerhalb von zwei Jahren auf 0,1 oder schlechter [4]. Zentrale Blutungen führen oft zur plötzlich auftretenden Reduktion des Sehvermögens auf die Fähigkeit, gerade einmal noch Handbewegungen wahrnehmen zu können [33].

In der ARED-Studie wird die fortgeschrittene exsudative AMD als AREDS-Stadium 4 klassifiziert: Charakteristikum ist das Vorhandensein choroidaler Neovaskularisationen und deren Folgen [40].

Diagnostik

Wie bei der trockenen AMD lässt sich die neovaskuläre Form ophthalmoskopisch beurteilen. Zusätzliche apparative Untersuchungen mittels FLA und OCT liefern wichtige Aufschlüsse über die Erkrankung.

Ophthalmoskopie

Oft kann ein eleviertes RPE, welches als gräuliche Prominenz unterhalb der makulären Retina auffällt, das einzig ophthalmoskopisch sichtbare Zeichen einer CNV sein. Der Befund kann aber auch in Form einer areolären, transluzenten RPE-Blase mit scharf begrenzten Rändern (im Sinne einer RPE-Abhebung) vorliegen oder als subretinaler Blutsaum imponieren. Des Weiteren werden vorliegende Exsudationen als zystische Netzhautveränderungen sichtbar [4]. Eine disziforme Narbe, die sog. Junius-Kuhnt-Makulopathie, ist das Endstadium einer neovaskulären AMD [26] und zeigt sich ophthalmoskopisch als großer, zentraler, ödematöser und prominenter Herd mit Randblutungen [85].

Fluoreszenzangiographie (FLA)

Choroidale Neovaskularisationen machen die feuchte Form der AMD aus. Da diese Gefäßneubildungen ophthalmoskopisch nur indirekt darstellbar sind, und dabei keinesfalls ihre genaue Lokalisation eruierbar ist, bedarf es weiterer Diagnostik wie beispielsweise der Fluoreszenzangiographie (FLA), welche den diagnostischen GOLD-Standard darstellt [26].

Mittels der Fluoreszenzangiographie können die Gefäße des hinteren Augenabschnittes beurteilt werden. Das Gerät besteht im Prinzip aus einer Blitzlampe, welche weißes Licht durch einen nachgeschalteten Blaufilter („Erregungsfilter“) ins Auge sendet. An der Retina wird das nun blaue Licht reflektiert und in Richtung des Kamerafilms zurückgeworfen. Auf diesem Wege gelangt das Licht durch einen Sperrfilter, wodurch komplett alle blauen Wellenlängen absorbiert werden und somit nichts mehr vom ursprünglich ausgesendeten Licht an der Kamera ankommt. Bei der Durchführung der FLA wird dem Patienten 10%iges Fluorescein intravenös injiziert [85]. Dieses kleine Molekül, das zu 30-70% an Plasmaproteine gebunden wird [23], wird mit dem Blutfluss schließlich in die retinalen Gefäßen transportiert. Dort wird der Farbstoff durch das blaue Licht zur Fluoreszenz angeregt. Diese Lichtwellen können auf ihrem Weg zur Kamera den Sperrfilter passieren und werden somit auf dem Film als Hyperfluoreszenz sichtbar. Das Melanin im RPE fungiert als Lichtfilter und lässt damit das Licht der Lichtquelle nicht durch. Daher sind in der Fluoreszenzangiographie choroidale Gefäße nicht gut darstellbar; der Kontrast zwischen retinalen Blutgefäßen und dem Pigmentepithel ist hingegen so stark erhöht, dass sogar die Kapillaren in der Makula dargestellt werden [85].

Neben der alleinigen fotografischen Aufnahme der Fluoreszenz ist eine verbesserte Darstellung der angiographischen Bilder durch das Prinzip der Scanning-Laser-Angiographie möglich, welche heutzutage überwiegend angewandt wird. Hierbei wird durch einen optisch gepumpten Halbleiterlaserstrahl die Retina abgetastet. Fluoresceinmoleküle im Laserfokus werden durch Absorption von Photonen in einen höheren elektronischen Zustand gebracht. Beim spontanen Rückgang in den elektronischen Grundzustand werden Lichtquanten emittiert, welche von der Kamera detektiert werden [22]. Die hierbei entstehenden Bilder sind von besserer Qualität [49].

Im zeitlichen Verlauf unterscheidet man zwischen arterieller, frühvenöser und spätvenöser Phase.

Ist das Endothel der Gefäße intakt, bleibt Fluorescein intravasal [85]. Aufgrund der variablen Bindung an Plasmaproteine [23] kann Fluorescein schnell aus Gefäßen ohne intakte Endothelschicht hinausdiffundieren [85], wie es bei CNV der Fall ist. Man kann also die

physiologisch nicht vorhandenen choroidalen Neovaskularisationen und deren Fluoreszeinleckage in der FLA darstellen. Gut sichtbar wird ebenfalls, ob diese sich über oder unter dem RPE, befinden: CNV über dem RPE, also subretinal, sind eindeutig darstellbar wohingegen CNV unter dem RPE wegen dessen Lichtabsorptionskapazität schwieriger darstellbar sind [33]. Andere Pathologien wie foveoläres Xanthophyll, Hämorrhagien oder Exsudationen mindern ebenfalls die Fluoreszenz auf dem Film [23] wohingegen eine RPE-Atrophie eine Hyperfluoreszenz bedingt [85].

Eine okkulte neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (dieser Typ macht ca. 80-90% der CNV aus), stellt sich in der FLA folgendermaßen dar: In der Frühphase erkennt man keine präzise Hyperfluoreszenz. In der Spätphase erkennt man entweder, bei seröser RPE-Abhebung, eine homogene, scharf begrenzte Hyperfluoreszenz ohne Randleckage, oder, bei fibrovaskulärer RPE-Abhebung, diffuse Exsudationen [4].

Bei der klassischen feuchten AMD (ca. 5-10% der CNV) sieht man in der Frühphase der Fluoreszenzangiographie ein gut abgegrenztes Areal von früher choroidaler Hyperfluoreszenz mit oder ohne Darstellung eines kapillaren Netzwerkes. In der Spätphase erkennt man eine Farbstoffleckage in die darüber liegende Neuroretina; die Ränder der CNV können davon bedeckt sein [4] [23].

Die feuchte AMD wird also in der FLA nach dem Exsudationsmuster in klassische und okkulte CNV unterteilt. Mischtypen mit sowohl klassischen als auch okkulten Anteilen im selben Auge werden ebenfalls beschrieben: so bezeichnet man choroidale Neovaskularisationen mit weniger als 50% klassischem Anteil als „minimal klassische CNV“ und Läsionen mit mehr als 50% klassischem Anteil als „überwiegend klassische CNV“ [4]. Des Weiteren kann die exsudative AMD angiographisch nach der Lokalisation der CNV unterteilt werden. So werden in Abhängigkeit vom Abstand zum Zentrum der fovealen avaskulären Zone (FAZ) extrafoveale (>200µm; 5-10% aller CNV) und subfoveale (0-199µm; 90-95% aller CNV) Formen unterschieden [4] [23]. Außerdem wird das Ausmaß der Neovaskularisationen anhand deren Größe differenziert (kleiner/größer als 4 Papillenflächen) [6].

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Neben der Fluoreszenzangiographie bietet die optische Kohärenztomographie (OCT) differentialdiagnostisch und in der Verlaufsbeobachtung weiteren Aufschluss über die feuchte AMD [25]. Mit diesem diagnostischen Gerät ist eine nichtinvasive Schnittbilduntersuchung der Netzhaut möglich, ähnlich dem Ultraschall-B-Bild [49]. Anstelle eines Ultraschallsignals

wird niedrigkohärentes Infrarotlicht durch einen Strahlenteiler auf die Retina und auf einen Referenzspiegel projiziert. Das Licht wird in der Netzhaut in ihren unterschiedlichen Schichten auf verschiedene Arten reflektiert. Die Interferenz beider Strahlengänge gibt dem Gerät Aufschluss auf die Tiefenlokalisierung der reflektierenden Struktur. Die neueste OCT-Technik erlaubt eine axiale Auflösung von $<10\mu\text{m}$. Strukturen unterschiedlicher Reflektivität werden verrechnet und visuell in Falschfarben kodiert: so erscheinen der Glaskörper und nicht-reflektierende Retina-Schichten schwarz; die Fotorezeptoraußensegmente blau-grün, die Nervenfaserschicht gelb und das retinale Pigmentepithel rot. Analog der FLA kann auch beim OCT das Laser-Licht das melaninhaltige Pigmentepithel nicht durchdringen und somit ist eine Differenzierung zwischen RPE und Choriokapillaris nicht möglich [25] [49].

Beim OCT gibt es einige Untersuchungsprogramme. Bei der Diagnostik der altersabhängigen Makuladegeneration bieten sich zwei Einstellungen an. Zum einen die „Single Line“, bei welcher ein Schnitt einer variablen Länge durch die Makulaläsion gelegt wird. In diesem Modus kann die zentrale Netzhautdicke manuell gemessen werden. Zum anderen findet der Modus „Retinal Map“ Anwendung. Hier werden sechs radiäre Scans um das Zentrum der Fovea aufgezeichnet. In diesem Programm errechnet der Computer automatisch unter anderem die zentrale Netzhautdicke und das Volumen der Makula [26].

Neben den quantitativen Messungen des Programms kann man die farbcodierten Bilder auch qualitativ beurteilen.

Prognose

Die trockene AMD ist prognostisch günstiger einzuschätzen als die feuchte Form. So wird der zentrale Visus meist nur gering beeinträchtigt und eine Erblindung ist wenig wahrscheinlich. Trotzdem erblinden einige Patienten aufgrund von geographischer Atrophie im Sinne des Gesetzes (entspricht einer Visusminderung auf $\leq 1/50$ Metertafel), jedoch erst nach mehreren Jahren [4]. Wie oben erwähnt, kann eine atrophische AMD auch im Verlauf in eine neovaskuläre Form übergehen [21].

Die feuchte AMD hingegen zeichnet sich durch ihre infauste Visusprognose aus. Das kumulative 5-Jahres-Risiko für einen schweren Visusverlust bei exsudativer AMD beträgt 12.5%. Unbehandelt führt sie meist innerhalb von kurzer Zeit zum beinahe kompletten zentralen Visusverlust, was einer Erblindung im Sinne des Gesetzes gleichkommt. Okkulte CNV kann über längere Zeit stabil bleiben, die klassische CNV zeichnet sich durch raschere und massivere Progredienz aus [4].

Umso wichtiger für den betroffenen Patienten ist es, ihm eine adäquate Therapie zukommen zu lassen, welche den drohenden Visusverlust mindert oder aufhält und vielleicht sogar zu einer Besserung der Sehschärfe führt.

Therapiemöglichkeiten und Therapierichtlinien

Therapeutisch unterscheiden sich die beiden Formen der altersabhängigen Makuladegeneration ebenfalls.

Trockene AMD

Für die nicht-neovaskuläre AMD gibt es bis heute keine medikamentöse Therapie. Abgesehen von den oben genannten präventiven Maßnahmen wie Einstellen des Nikotinkonsums, Normalisierung der Blutdruckwerte und des Gewichts sowie Schutz der Augen vor Sonnenlicht und Nahrungsergänzungsmitteln bietet das therapeutische Repertoire nur vergrößernde Sehhilfen, elektronische Vorlesegeräte und psychologische Betreuung [33].

Feuchte AMD

Anders gestalten sich die therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären AMD. Noch zu Beginn der 1990er-Jahre stellte die Photokoagulation die einzige therapeutische Möglichkeit dar [35]. Aber schon Ende der 90er und gerade in den letzten Jahren wurden die Therapierichtlinien immer wieder aufgrund neuester Forschungsergebnisse überholt.

Behandlungsprinzipien

Aufgrund der bis dato recht fundierten Kenntnisse der pathophysiologischen Zusammenhänge der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration stehen folgende verschiedene Behandlungsprinzipien der feuchten AMD zu Verfügung:

Thermische Laserkoagulation

Falls die CNV ausreichend weit von der Fovea entfernt ist ($>200\mu\text{m}$), können die Gefäßschlingen mit einem Argon-Grün-Laser verödet werden [33]. Dieses chirurgische destruktive Verfahren zerstört die Netzhaut im behandelten Bereich [94]. Klinisch bleibt an der verödeten Stelle der Retina ein Skotom, jedoch besteht die Möglichkeit eines Rezidivs an anderer Stelle. Bei der zentralen subfovealen CNV ist die Therapie mit der thermischen Laserkoagulation nicht möglich, da sonst ein Zentralskotom entsteht [33].

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin (Visudyne®)

Eine im Vergleich zur Laserkoagulation schonendere Methode der Behandlung der exsudativen AMD, bei welcher die retinalen Strukturen nicht geschädigt werden, stellt die photodynamische Therapie dar. Diese Kombination aus medikamentösem und chirurgischem Verfahren [94] wurde 1987 zum ersten Mal an Affen getestet [96] und besitzt seit 2001 die Zulassung zur Behandlung von exsudativer AMD in Deutschland. Bei der PDT wird ein Photosensitizer appliziert, welcher primär keine toxischen Eigenschaften besitzt, jedoch nach der Aktivierung mit einem Licht spezieller Energie und Wellenlänge in ein aktives Stadium umgewandelt wird. Die zur Behandlung der CNV injizierte Substanz sammelt sich in den Endothelien der pathologischen Gefäße rasch an. Die Aktivierung durch den nichtthermischen Laser führt in der Regel zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen, welche eine massive, lokal toxische Wirkung z.B. auf Gefäßendothelien haben und somit in einem Zeitraum von Tagen eine Vasookklusion (Photothrombose) hervorrufen. Es existieren eine Reihe von Photosensitizern, welche topisch oder systemisch eingebracht werden können. Je nach Dosierung und Licht kommt es dabei auch zu einer Nekrose von umliegenden Gewebeanteilen. Für die Behandlung der feuchten AMD hat sich die Applikation des Wirkstoffes Verteporfin (Visudyne®) intravenös über eine Kurzinfusion etabliert [94] [75] [74] [33].

Das Nebenwirkungsprofil der PDT zeigt sich begrenzt. Die durch i.v.-Applikation des Photosensitizers auftretende generelle Photosensibilität ist zeitlich begrenzt und im Falle von Verteporfin, dessen Halbwertszeit 4-6 Stunden beträgt [94], nach spätestens 48 Stunden verschwunden [33]. Seltene Nebenwirkungen wie Alterationen des RPEs, choroidale Ischämien und injektionsbedingte Komplikationen werden ebenfalls beschrieben. Immunhistopathologisch nachweisbar ist jedoch im Bereich des Pigmentepithels eine vermehrte Freisetzung von Entzündungsmediatoren und VEGF nach einer PDT-Behandlung. Es zeigt sich normalerweise eine erneute Gefäßeinsprossung und Rekanalisation der okkludierten CNV [34].

Abgeschlossene Phase-III-Studien zeigen positive Behandlungsergebnisse der feuchten AMD mit photodynamischer Therapie [94]:

In der Treatment of neovascular Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP)-Studie wurden über 609 Patienten mit feuchter AMD doppelblind und randomisiert mit Verteporfin-PDT oder Placebo behandelt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) von 15% der beiden Behandlungsgruppen bezüglich auf den Verlust von 3 Zeilen auf der ETDRS-Tafel sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten.

Patienten mit rein klassischer und vorwiegend klassischer CNV wiesen den größten Behandlungserfolg auf (28% Unterschied bzgl. des 3-Zeilen-Visusverlusts) [9] [10].

Im Rahmen der Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP)-Studie erlangte man ähnliche Ergebnisse: hier wurden 339 Patienten mit okkulten CNV und beginnender klassischer CNV in Europa und Nordamerika randomisiert mit PDT oder Placebo behandelt. Die Auswertung nach 24 Monaten ergab ein statistisch signifikant besseres Outcome bei den mit PDT behandelten Patienten: in der PDT-Gruppe zeigte sich bei 54% der Patienten ≥ 15 Buchstaben Visusverlust, in der Placebogruppe bei 67% der Patienten ($p=0,023$). Subgruppenanalysen ergaben wesentlich bessere Therapieergebnisse bei Patienten mit kleinen Läsionen und schlechterem Ausgangsvisus. Allerdings zeigten die 2-Jahres-Ergebnisse auch, dass die PDT bei okkulten CNV nicht indiziert ist [81].

Steroide

Ein anderer Therapieansatz, der bei der Behandlung der exsudativen AMD Anklang gefunden hat, ist die Therapie mit Kortikosteroid-Derivaten [74].

Triamcinolon

Ein intravitreal injizierbares synthetisches Glucokortikoid ist Triamcinolon. Dieses kristalloide Steroid besitzt anti-angiogenetische und Gefäßpermeabilität-vermindernde Eigenschaften [24]. Des Weiteren zeigt es ein steroidtypisches anti-entzündliches Wirkprofil in Form von Inhibition der Aktivierung von Entzündungsmediatoren sowie entzündlicher Zellen [74]. Nebenwirkungen durch intravitreales Triamcinolon wie Augeninnendruckanstieg, Katarakt-Progression und Endophthalmitis sind beschrieben [24].

Über die Wirksamkeit von Triamcinolon bei exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration gibt es kontroverse Studien. Im Rattenmodell erwies sich Triamcinolon als potentes antiangiogenetisches Medikament [17], in klinischen Studien jedoch war der Therapieeffekt von Triamcinolon als Monotherapie nicht nachweisbar [31].

Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und des relativ geringen Therapieerfolgs wird die Monotherapie mit Triamcinolon bei neovaskulärer AMD nicht mehr empfohlen [6].

Anecortave Acetat (Retaane®)

Anecortave Acetat ist ein modifiziertes synthetisches Kortikosteroid-Derivat, welches lediglich antiangiogenetische Eigenschaften besitzt. In vivo inhibiert dieses als periokuläres posteriores juxtasklerales Depot (PJD) applizierte Medikament Plasminogen-Aktivatoren und

Matrixmetalloproteasen (MMP-3), welche als Teil der proteolytischen Kaskade unerlässlich für die Neoangiogenese sind. Die typischen Steroid-assoziierten antientzündlichen Eigenschaften sowie Nebenwirkungen wie die Augeninnendruckerhöhung fehlen bei Anecortave Acetat [18] [48].

Klinische Studien belegen einen ähnlichen Effekt durch Retaane® auf choroidale Neovaskularisationen wie durch die PDT-Behandlung [84] [92]. In Deutschland ist das Medikament nicht zugelassen und wird daher auch nicht zu Therapie der feuchten AMD empfohlen [6].

Anti-VEGF-Wirkstoffe

Wie im Pathogenese-Teil dieser Arbeit beschrieben, ist der Wachstumsfaktor VEGF das Schlüsselprotein, welches choroidale Neovaskularisationen induziert. Die Überlegung, VEGF und die damit verbundene Angiogenese und erhöhte Gefäßpermeabilität, zu blockieren, resultierte in der Entwicklung von VEGF-bindenden Strukturen. Ihr Prinzip besteht in der kompetitiven Hemmung der Rezeptorantagonisten. Zunächst im Bereich der Tumor-Neoangiogenese angewandt, konnten gute therapeutische Ergebnisse erzielt werden. Besonderes Augenmerk wurde dabei darauf gelegt, dass verstärkt pathologische Mechanismen abgestellt werden sollten, ohne mit den physiologischen Mechanismen zu interferieren. Dieses Prinzip konnte schon bald auf CNV bei exsudativer AMD im Auge angewandt werden. Im derzeitigen klinischen Gebrauch befinden sich drei Anti-VEGF-Wirkstoffe, die intravitreal appliziert werden [76] [99]:

Pegaptanib (Macugen®)

Pegaptanib wurde als erstes Anti-VEGF-Medikament zur Therapie der neovaskulären AMD zugelassen. Bei dieser Substanz handelt es sich um ein Oligonukleotid-Aptamer, das wie ein Antikörper wirkt. Wegen seines geringen Molekulargewichts von 49 kDa kann es von intravitreal durch die Retina diffundieren. Dort wird spezifisch die Isoform VEGF₁₆₅ gebunden und neutralisiert. Die Halbwertszeit von Pegaptanib im Glaskörper beträgt nur 4 Tage. Daher ist eine wiederholte intravitreale Applikation von 0,3mg alle 6 Wochen notwendig. Das Nebenwirkungsprofil ist im Wesentlichen auf injektionsbedingte Endophthalmitiden beschränkt [19] [74] [76] [99].

Der Stellenwert der Monotherapie mit Pegaptanib beruht im Wesentlichen auf den Ergebnissen der VEGF-Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION-Studie) [6]:

In dieser multizentrischen Dosisfindungsstudie erhielten über 1200 Patienten aller angiographischen AMD-Subtypen alle 6 Wochen eine intravitreale Pegaptanib-Injektion in einer Dosis von 0,3 mg, 1,0 mg oder 3,0 mg bzw. eine Scheininjektion. Die Ein-Jahres-Ergebnisse zeigten auf, dass der Anteil der mit Macugen® behandelten Patienten zu allen Zeitpunkten signifikant häufiger weniger als drei Zeilen Visusverlust hatten als die in der Kontrollgruppe (70% gegenüber 55%, $p < 0,001$). Auch im Bezug auf schweren Visusverlust und Visusgewinn von mehr als 3 Zeilen waren die Ergebnisse bei den mit Pegaptanib behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant besser. Weitere Erkenntnisse der VISION-Studie waren, dass Pegaptanib bei allen Formen der exsudativen AMD eine vergleichbare Wirksamkeit besitzt, wobei sich höhere Dosierungen als 3 mg nicht als wirksamer erwiesen [32].

Nach einem Jahr wurden Patienten der VISION-Studie erneut randomisiert. Die Hälfte der Patienten aus den drei Verumgruppen erhielt anschließend ein weiteres Jahr Pegaptanib. Dabei zeigte sich, dass nur in der Patientengruppe, bei der die intravitreale Therapie mit Pegaptanib (eine Injektion alle 6 Wochen) über zwei Jahre fortgeführt wurde ein therapeutischer Effekt aufrechterhalten werden konnte. Patienten, bei denen die intravitreale Pegaptanib-Therapie nach einem Jahr nicht fortgeführt wurde, hatten keinen Vorteil gegenüber Patienten mit Scheininjektionen. Der Therapieeffekt von Macugen® blieb also auch während des zweiten Jahres erhalten [14].

In einer nicht randomisierten klinischen Anwendungsbeobachtung konnte bei Patienten mit exsudativer AMD unter Pegaptanib-Therapie lediglich im OCT eine Verringerung der zentralen retinalen Dicke nachgewiesen werden. Die zentrale Sehschärfe besserte sich im Mittel nicht, konnte aber mit statistischer Signifikanz stabilisiert werden [65].

Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab wurde ursprünglich als Anti-VEGF-Medikament zur intravenösen Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms entwickelt. Ohne Zulassung bzw. ohne Phase-III-Studien-Ergebnisse findet die Substanz jedoch auch als Off-Label-Medikament intravitreal Anwendung bei der exsudativen AMD. Bevacizumab, ein 148 kDa großes Protein, ist ein vollständiger, humanisierter monoklonaler Antikörper. Es besitzt eine zweifache Bindungsdomäne und zeichnet sich durch eine Halbwertszeit im Glaskörper von 5-6 Tagen aus. Auch Avastin® kann trotz seiner Molekülgröße die Retina durchdringen und bindet unselektiv alle Isoformen von VEGF [5] [6] [19] [40] [70] [74] [99]. Applikationen von 1,25 oder 1,5 mg alle 6 Wochen haben sich in der klinischen Anwendung bisher bewährt [59].

Studien belegen keine Toxizität der Substanz auf das RPE in der angewandten Dosierung [52]; als Nebenwirkungen von Bevacizumab werden neben Endophthalmitis auch die kurzfristige Erhöhung der mittleren Blutdruckwerte beschrieben; mögliche weitere Nebenwirkungen sind derzeit nicht bekannt [99].

Bisher existieren keine Daten aus klinisch kontrollierten randomisierten Studien zum therapeutischen Effekt oder zur Sicherheit des Präparates Bevacizumab. Jedoch wurden in Fallserien, z.B. aus Tübingen und Bonn, viel versprechende Ergebnisse präsentiert: Bei 80 Patienten mit neovaskulärer CNV wurden 1,25 mg oder 1,5 mg Avastin® intravitreal injiziert; der Nachbeobachtungszeitraum betrug 12 Wochen. Es zeigte sich nach 12 Wochen ein statistisch signifikanter Visusanstieg und die foveale Netzhautdicke nahm sogar schon nach einer Woche statistisch signifikant ab, welches sich im 12-Wochen-Zeitraum stabilisierte. Nebenbei wurden keine relevanten okulären Nebenwirkungen oder systemische Komplikationen beobachtet [59].

In München wurde im Rahmen einer klinischen Studie 93 Patienten mit okkulten oder minimal klassischer CNV 1,25 mg Bevacizumab in 8-wöchigen Abständen intravitreal injiziert. In einer retrospektiven Auswertung nach 6 Monaten wurde neben der guten Verträglichkeit bei 75% der Patienten angiographisch ein Rückgang der Leckage dokumentiert. Auch im OCT wurde eine statistisch signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke nachgewiesen. Allerdings wurde auch hier keine Visussteigerung erreicht, sondern lediglich eine Visusstabilisierung [64].

Offene Fragen bzgl. Bevacizumab bestehen aber noch hinsichtlich Dosierung, biologischer Halbwertszeit, Applikationsintervallen und Langzeitsicherheit sowohl in okulärer als auch in systemischer Applikation [59].

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab (rhuFab V2 = recombinantly produced humanized Fab fragment antibody V2 – Version 2) ist ein humanisiertes, therapeutisches Antikörperfragment (Fab). Abgeleitet vom antigenbindenden Arm des vollständigen Antikörpers Bevacizumab hat Lucentis lediglich ein Molekulargewicht von 48 kDa. Dadurch wird die Retina nach intravitrealer Injektion besser penetriert. Durch eine Modifizierung wurde die Affinität zu VEGF erhöht; es werden nicht-selektiv alle VEGF-Isoformen blockiert. Die Halbwertszeit im Glaskörper ist jedoch mit 2-4 Tagen kürzer, sodass eine häufigere Behandlung mit jeweils maximal 0,5 mg alle 4 Wochen notwendig ist. Seit Januar 2007 ist Ranibizumab in Deutschland zur Behandlung der neovaskulären Makuladegeneration zugelassen [19] [40] [70] [74].

Im Gegensatz zu Bevacizumab wurden mit Ranibizumab zur Behandlung der feuchten AMD mehrere Phase-III-Studien abgeschlossen. Darin wurde jeweils in monatlichen Abständen Lucentis® intravitreal appliziert.

Im Rahmen der MARINA (Minimally Classic/Occult trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD)-Studie wurden 716 Patienten mit minimal klassischer und okkult CNV multizentrisch, doppelblind und randomisiert mit 0,3 mg oder 0,5 mg intravitrealem Ranibizumab oder einer Placeboinjektion behandelt. Nach 12 Monaten wiesen 94,5% der mit 0,3 mg Lucentis, 94,6% der mit 0,5 mg Lucentis behandelten im Gegensatz von 62,2% der mit Scheininjektionen behandelten Patienten einen Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel auf (5 Buchstaben Gewinn entspricht 1 Zeile Visusgewinn). Eine Visusverbesserung von 15 oder mehr Buchstaben erzielten 24,8% (0,3 mg) und 33,3% (0,5 mg) der mit Ranibizumab behandelten Patienten, bei den Placebo-Behandelten jedoch nur 5,0%. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant (jeweils $p < 0,001$). Die mittlere Visusänderung betrug +6,5 Buchstaben (0,3 mg Lucentis), +7,2 Buchstaben (0,5 mg Lucentis) und -10,4 Buchstaben (Scheininjektionen) auf der ETDRS-Tafel. Der Vergleich Verum vs. Placebo zeigt hier ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse konnten auch nach 2 Jahren aufrechterhalten werden. Nebenwirkungen wie Endophthalmitis und Uveitis wurden nur mit einer geringen Häufigkeit (1,0% und 1,3%) beobachtet [79].

In der ANCHOR (Anti-VEGF-Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in AMD)-Studie wurden an 423 Patienten mit vorwiegend klassischer CNV die beiden Therapiemöglichkeiten der intravitrealen Ranibizumabinjektion und der PDT verglichen. Multizentrisch wurde randomisiert und doppelblind jeweils ein Drittel der Patienten monatlich mit 0,3 mg bzw. 0,5 mg Ranibizumab und einer Schein-PDT oder Scheininjektion und PDT mit Verteporfin behandelt. Nach einem Jahr hatten rund 95% der Patienten beider mit Lucentis® behandelten Patientengruppen weniger als 15 Buchstaben Visusverlust auf der ETDRS-Tafel. In der PDT-Gruppe waren dies nur 64,3%. 15 Buchstaben Visusgewinn erlangten 37,7% der mit 0,3 mg und 40,3% der mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patienten, wohingegen in der PDT-Gruppe nur 5,6% dieses Ziel erreichten. Die mittlere Visusveränderung betrug in der 0,3 mg-Gruppe +8,5 Buchstaben, in der 0,5 mg-Gruppe +11,3 Buchstaben und in der PDT-Gruppe -9,5 Buchstaben. Jeder dieser Vergleiche war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Nebenwirkungen wurden selten beobachtet (Endophthalmitis in 1,4% und Uveitis in 0,7% der Patienten) [12].

Vergleichbare Ergebnisse konnten in der ANCHOR-Studie auch nach zwei Jahren nachgewiesen werden: bei 89,9% bzw. 90,0% der mit Lucentis® behandelten Patienten stabilisierte sich der Visus (<15 ETDRS-Buchstaben Visusverlust) (in der PDT-Gruppe 65,7%); ≥15 Buchstaben Visusgewinn erreichten 34% bzw. 41% (in der PDT-Gruppe 6,3%). Die mittlere Visusveränderung betrug nach 2 Jahren +2,6 Buchstaben in den beiden Ranibizumab-Gruppen und -9,8 Buchstaben in der PDT-Gruppe. Auch nach 24 Monaten war jeder dieser Vergleiche statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Endophthalmitisrate lag bei 1,1% (bezogen auf die Patienten) [13].

Schlussfolgerung der ANCHOR-Studie war, neben der guten Verträglichkeit von Ranibizumab, auch der bessere therapeutische Effekt der Ranibizumab-Therapie im Gegensatz zur Photodynamischen Therapie mit Verteporfin bei Patienten mit klassischer CNV. Das angewandte Behandlungsregime der monatlichen intravitrealen Applikation von Ranibizumab wird als Durchbruch in der Behandlung der klassischen CNV erachtet [12] [13]. Die FOCUS (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to evaluate Safety)-Studie evaluierte ebenfalls die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ranibizumab. Es wurde die Kombinationstherapie mit Ranibizumab + Verteporfin-PDT mit der Monotherapie durch PDT mit Verteporfin verglichen, wobei nach 12 Monaten deutlich bessere Therapieerfolge in der Kombinationstherapie-Gruppe erzielt wurden [36]. Nach 24 Monaten hatten 88% der Patienten mit Kombitherapie weniger als 15 ETDRS-Buchstaben verloren; bei den Patienten, die nur mit PDT behandelt worden waren erreichten 75% dieses Ergebnis. 25% der Patienten, welche mit Ranibizumab und PDT behandelt worden waren, hatten einen Visusgewinn von >15 Buchstaben, in der Monotherapiegruppe waren dies 7% der Patienten (jeweils $p < 0,05$). Die guten 12 Monatsergebnisse der FOCUS-Studie konnten also weitere 12 Monate stabilisiert werden. Weitere Ergebnisse nach 24 Monaten waren ein geringeres Läsionswachstum und eine bessere Reduktion der CNV-Leckage und des subretinalen Ödems bei den Patienten der Kombinationstherapie im Vergleich zu denen der Monotherapiegruppe bei einer geringen Rate an Nebenwirkungen [2].

Im Gegensatz zu den amerikanischen Therapieempfehlungen mit monatlicher Gabe von Ranibizumab wird in der Fachinformation für die europäische Zulassung, basierend auf den Ergebnissen der PIER- und der PrONTO-Studien, eine initiale Aufsättigung von drei Injektionen gefolgt von einer individuellen, visusabhängigen Erhaltungstherapie empfohlen [82].

Nebenwirkungen der Anti-VEGF-Wirkstoffe

Generell zeigen die drei Medikamente Pegaptanib, Ranibizumab und Bevacizumab klinisch bei intravitrealer Applikation eine gute Verträglichkeit. Lokale Nebenwirkungen (Endophthalmitis, Uveitis, Augenninnendruckanstieg, Netzhautablösungen oder Verletzung der Linse [43] [69]) entstehen selten. Jedoch sind Spät komplikationen durch die bis dato kurze Zeit der klinischen Anwendung als auch durch die nur rudimentär verstandenen physiologischen Wirkungen von VEGF durchaus möglich. Trotz der lokalen Anwendung gelangen die Medikamente durch die gestörte Integrität der Blut-Hirn-Schranke auch in den Körperkreislauf, was systemische Wirkungen hervorrufen kann [40]. Avastin beispielsweise erhöht intravitreal appliziert kurzfristig die mittleren arteriellen Blutdruckwerte [69]; außerdem wurde über vereinzelte Thromboembolien und Todesfälle berichtet [40]. Im Tierexperiment wurden negative Einflüsse durch Anti-VEGF-Medikamente auf physiologische Gefäße, Glomeruloendothelzellen, pulmonale Alveolarendothelzellen und neuronale Störungen nachgewiesen [6] [99] [40].

In der SAILOR (Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD)-Studie wurde die Sicherheit von Ranibizumab bei intravitrealer Applikation evaluiert. Es wurden insbesondere die Inzidenzen für Schlaganfall, Myokardinfarkt, nicht-okuläre Blutung, Sterblichkeit (vaskulär und nicht vaskulär bedingt) und okuläre Hypertension untersucht. Nach einem Jahr Nachbeobachtung konnte keine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz an okulären Nebenwirkungen unter Ranibizumab-Therapie nachgewiesen werden. An nicht okulären Nebenwirkungen wurde keine statistisch signifikant erhöhte Schlaganfallrate bei Patienten, welche 0,5mg Ranibizumab erhalten hatten, detektiert, verglichen mit Patienten unter 0,3mg Therapie. Für Myokardinfarkt und Sterblichkeit wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Allerdings wurde im Rahmen der Sailor-Studie seltener intravitreal injiziert als in den Phase-III-Studien ANCHOR und MARINA, und es gab keine Kontrollgruppe. Trotzdem spricht aufgrund der Ergebnisse vieles für die Sicherheit des Medikaments Ranibizumab bezüglich seiner möglichen systemischen Nebenwirkungen [7].

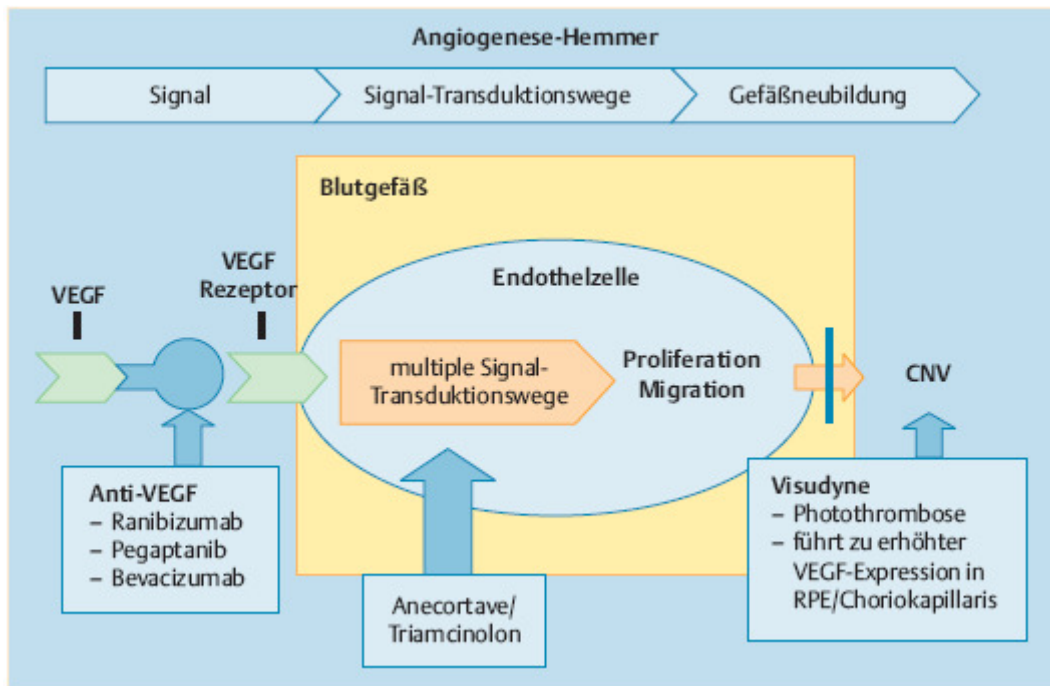


Abbildung 2: schematische Angriffspunkte der einzelnen Therapiemöglichkeiten

Chirurgische therapeutische Möglichkeiten

Bei weit fortgeschrittener CNV kann diese auch über eine Vitrektomie und eine Retinotomie chirurgisch von subretinal exzidiert werden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die gesamte Netzhaut an der Ora serrata abzutrennen und um 30° rotiert wieder anzubringen. Die hierdurch entstandene Verdrehung des Netzhautbildes muss durch eine entsprechende Augenmuskuloperation ausgeglichen werden [33]. Die chirurgische Therapie der exsudativen AMD hat nach der Einführung von intravitrealen Anti-VEGF-Wirkstoffen an Bedeutung verloren und wird nur noch bei wenigen Indikationen empfohlen wie bei großen subretinalen Blutungen und bestimmten juxtafovealen Membranen [8].

Therapieausblick

VEGF Trap ist ein lösliches Protein, ähnelt im Aufbau den VEGF-Rezeptoren und bindet alle Isoformen von VEGF-A und PLGF (Placental Growth Factor). Die intravitreale Applikation der Substanz zur Therapie der neovaskulären AMD wird momentan evaluiert [24] [76].

Der Therapieansatz der Small Interfering RNA (siRNA) beruht darauf, dass durch Blockade der mRNA spezifische Gene inhibiert werden und damit die Synthese ihrer Genprodukte ausbleibt. Entsprechende siRNA hemmt also auf intrazellulärem Niveau die Produktion von VEGF, also auf höherer Ebene als die oben beschriebenen Anti-VEGF-Medikamente. Diese

Substanzen werden intravitreal verabreicht und gegenwärtig in klinischen Phase-I/II-Studien getestet [24] [76].

Aktuelle Therapierichtlinien

Im Februar 2007, als die ersten Patienten für unsere Studie rekrutiert wurden, galten die Therapierichtlinien der Retinologischen Gesellschaft, der DOG und des Berufsverbandes der Augenärzte vom 01.04.2006 [5].

Darin wird bei nichtsubfovealer CNV eine thermische Laserkoagulation empfohlen.

Bei subfovealer CNV wird folgendermaßen therapiert: vorwiegend klassische subfoveale CNV sollen laut der Empfehlung mittels PDT mit Verteporfin behandelt werden. Alle anderen Typen, also die minimal klassische CNV und die okkulte CNV können entweder mit PDT oder intravitrealem Pegaptanib (Macugen®), Bevacizumab (Avastin®) oder Ranibizumab (Lucentis®) therapiert werden. Erwogen wird ebenfalls eine Kombinationsbehandlung mit PDT und Triamcinolon oder VEGF-Inhibitoren.

Bei okkulten CNV mit Pigmentepithelabhebungen lagen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung keine adäquaten Phase-III-Studien-Ergebnisse vor, sodass keine Therapieempfehlung ausgegeben wurde [5].

Während der Datenerhebungsphase unserer Studie veröffentlichte die DOG im Juni 2007 aktuelle Therapieempfehlungen für die unterschiedlichen Typen der AMD [6], welche noch bis zum Ende der Datenerhebung im August 2008 ihre Aktualität besaßen.

Weiterhin wird bei extrafovealer, rein klassischer CNV die thermische Laserkoagulation empfohlen. Hinzugefügt wurde, dass bei extrafovealen Membranen mit okkulten subfovealen Anteilen die Therapie mit VEGF-Inhibitoren indiziert ist.

Bei subfovealer, überwiegend klassischer CNV, minimal klassischer CNV und okkulten CNV mit recent disease progression wird jetzt die Therapie mit intravitrealem Ranibizumab (Lucentis®) als first-line-Therapie empfohlen. Bei fehlendem Ansprechen einer Ranibizumab-Therapie kann eine second-line-Behandlung mit PDT oder Pegaptanib erfolgen; Bevacizumab kann als Alternative erwogen werden.

Okkulte CNV mit Abhebung des retinalen Pigmentepithels erscheint am sinnvollsten durch Anti-VEGF-Therapie behandelt zu werden [6].

Verlaufsuntersuchungen

In den Richtlinien der DOG wird empfohlen, vor jeder Therapie und in den ersten sechs Monaten nach Beendigung alle 4 bis 8 Wochen den bestkorrigierten Visus und den

Fundusbefund zu erheben. Des Weiteren sollte vor der ersten, nach der vierten Injektionsbehandlung und bei Krankheitsprogredienz eine FLA durchgeführt werden. Außerdem müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, sich bei subjektiver Verschlechterung frühzeitig wieder vorzustellen [6].

Beendigung der Therapie

Generell lauten die Richtlinien der DOG folgendermaßen:

Die Therapie sollte abgesetzt werden, wenn die klinischen Kriterien der Krankheitsprogression (Visusabfall, neue Blutungen in der Makula, Zunahme des Makulaödems und Progression oder Reaktivierung der exsudativen Komponente in der Fluoreszenzangiographie) nicht erneut auftreten.

Eine Anti-VEGF-Medikation sollte bei Absinken des Visus unter 0,05, bei ausgedehnter Fibrose oder Atrophie und/oder bei morphologischem bzw. funktionellem Endstadium der AMD beendet werden. Eine PDT sollte nicht mehr erfolgen bei stabilem Befund, bei fibrovaskulärer Narbe mit oder ohne minimaler subretinaler Flüssigkeit und bei Fehlen einer Fluoreszein-Leckage in der Angiographie. Ebenfalls soll von einer weiteren PDT bei einem Visus unter 0,05, bei deutlichem Weiterwachsen der CNV oder bei ausgedehnter subretinaler Blutung abgesehen werden [6].

Therapiewechsel

Die DOG erachtet einen Wechsel der Therapie im Falle eines fehlenden Ansprechens einer Therapie für sinnvoll, wenn keines der oben genannten Kriterien für das Therapieende vorliegt [6].

Zielsetzung und Studiendesign

Zielsetzung

Im Rahmen unserer Studie, die wir in der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchführten, untersuchten wir die Entwicklung von Visus-, Tensio-, OCT- und Fluoreszenzangiographiewerten bei Patienten mit feuchter AMD unter intravitrealer Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®) als Monotherapie sowie in Kombination mit PDT mit Verteporfin (Visudyne®). Uns interessierte, ob bei der klinischen Anwendung mit den MARINA- und ANCHOR-Studien vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

Studienaufbau

Zunächst wurden die Patienten mit dem Krankheitsbild „feuchte AMD“ klinisch untersucht. Neben der Erhebung von Visus- und Tensiowerten wurde der Fundus fotografisch festgehalten, eine Fluoreszenzangiographie und eine OCT-Messung durchgeführt. Des Weiteren wurden Daten über eine eventuelle Vorbehandlung der AMD erhoben.

Wir unterteilten daraufhin unsere Studienteilnehmer in 2 Therapiegruppen: ein Patientenkollektiv wurde im Rahmen der Monotherapie mit intravitrealen Injektionen von Ranibizumab (Lucentis®) im jeweils 1-monatigen Abstand behandelt, das andere Patientenkollektiv bekam zunächst eine photodynamische Therapie und ab dem folgenden Tag intravitreale Injektionen von Ranibizumab (Lucentis®) im jeweils 1-monatigen Abstand. Wir legten 3 Kontrollzeitpunkte fest: ein Monat nach dem Behandlungsbeginn führten wir bei beiden Therapiegruppen eine Visusprüfung, eine Augeninnendruckmessung und ein OCT durch; zusätzlich wurden die Patienten um eine subjektive Beurteilung der Sehschärfenentwicklung gebeten. Jeweils 3 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn wurden dieselben Parameter erhoben und zusätzlich jeweils eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt.

Das folgende Schema verdeutlicht das Behandlungs- und Untersuchungsprotokoll beider Therapiearme unserer Studie:

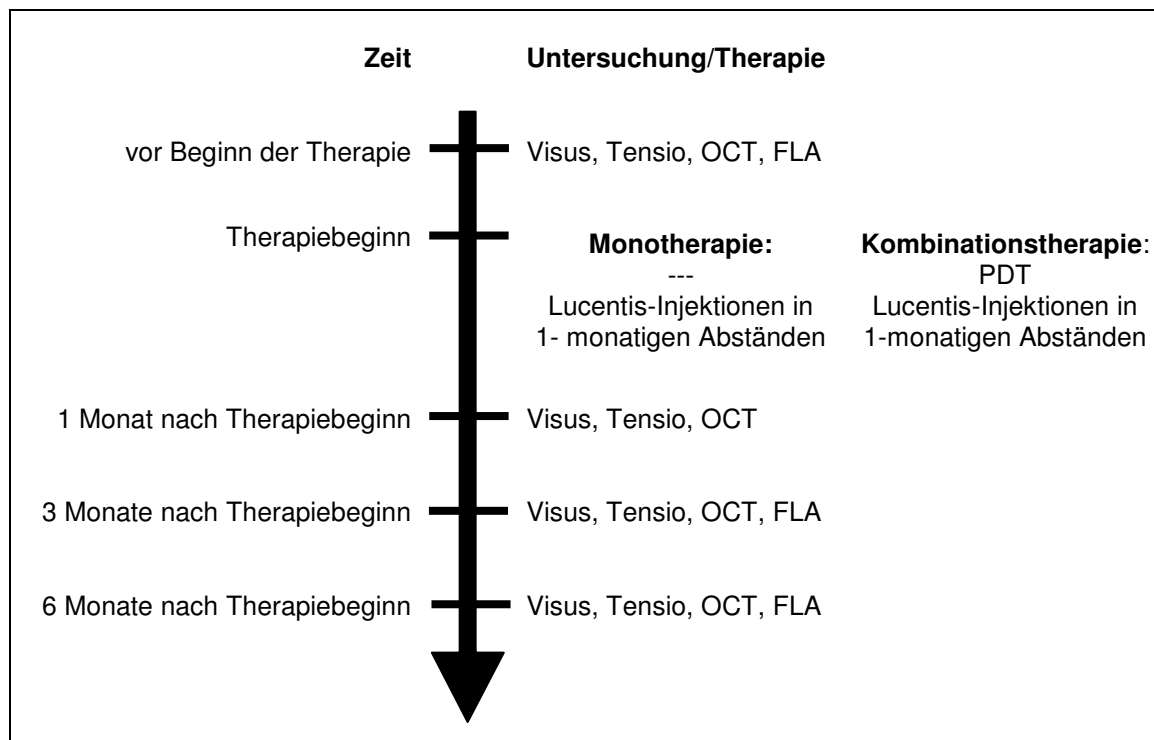


Abbildung 3: Behandlungs- und Untersuchungsprotokoll

Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien

Wir schlossen Patientenaugen, die mit okkultur, minimal klassischer oder klassischer subfovealer CNV in unserer Augenklinik vorstellig wurden, in die Monotherapiegruppe ein. In die Kombinationstherapiegruppe schlossen wir Patientenaugen mit klassischer subfovealer CNV und Patienten mit okkultur subfovealer CNV mit Zeichen einer recent disease progression ein.

Ausschlusskriterien waren akute Infektionen des Auges, der äußeren Augenabschnitte und der Tränenwege. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Makulopathie anderer Genese oder einem Visusausgangswert $<0,05$. Des Weiteren mussten wir Patienten, die im Verlauf mehr als eine Kontrolluntersuchung verpassten, ebenfalls aus der Studie ausschließen.

Patientenkollektiv

Monotherapie

Für die alleinige Therapie mit intravitrealen Injektionen von Ranibizumab (Lucentis®) wählten wir ab Februar 2007 91 Augen von 82 konsekutiven Patienten aus, welche bis zum

Ende des 6-monatigen Beobachtungszeitraums nach deren erster Behandlung regelmäßig in der Klinik für Augenheilkunde im Klinikum rechts der Isar München untersucht wurden.

Die folgende Tabelle beschreibt die Patienten der Monotherapiegruppe genauer:

Monotherapie				
Augen	rechtes Auge		linkes Auge	
	48	52,7%	43	47,3%
Diagnose	klassische CNV		okkulte CNV	
	5	5,5%	86	94,5%
Geschlecht	männlich		weiblich	
	37	40,7%	54	59,3%
Alter	Minimum	Maximum	arithm. Mittel	SD
	49,0	87,8	75,6	8,19
Vorbehandlung	vorbehandelte Augen			
	58,0	63,7%		
	vorbehandelte Augen < 3 Monate vor Therapiebeginn			
	14,0	15,4%		
Injektionen in 6 Monaten	Minimum	Maximum	arithm. Mittel	SD
	1	7	3,27	1,23
	Augen mit > 3 Injektionen			
	27	29,7%		

Tabelle 1: Monotherapiegruppe

Kombinationstherapie

Für die Kombinationstherapie mit PDT und intravitrealen Injektionen von Ranibizumab (Lucentis®) wählten wir ab Februar 2007 28 Augen von 27 konsekutiven Patienten aus, welche bis zum Ende des 6-monatigen Beobachtungszeitraums nach deren primärer Behandlung regelmäßig in der Klinik für Augenheilkunde im Klinikum Rechts der Isar München untersucht wurden.

Der folgenden Tabelle ist eine genauere Beschreibung der Patienten der Kombinationstherapiegruppe zu entnehmen:

Kombinationstherapie				
Augen	rechtes Auge		linkes Auge	
	14	50,0%	14	50,0%
Diagnose	klassische CNV		okkulte CNV	
	18	64,3%	10	35,7%
Geschlecht	männlich		weiblich	
	14	50,0%	14	50,0%
Alter	Minimum	Maximum	arithm. Mittel	SD
	46,6	85,6	74,2	10,33
Vorbehandlung	vorbehandelte Augen			
	17,0	60,7%		
	vorbehandelte Augen < 3 Monate vor Therapiebeginn			
	3,0	10,7%		
Injektionen in 6 Monaten	Minimum	Maximum	arithm. Mittel	SD
	2	6	3,71	1,21
	Augen mit > 3 Injektionen			
	9	32,1%		
PDT in 6 Monaten	Minimum	Maximum	arithm. Mittel	SD
	1	2	1,04	0,19
	Augen mit > 1 PDT			
	1	3,6%		

Tabelle 2: Kombinationstherapiegruppe

Innerhalb der Kombinationstherapiegruppe führten wir eine Subgruppenanalyse anhand der Diagnosen „okkulte CNV“ und „klassische CNV“ durch. Das Patientenkollektiv setzte sich wie folgt zusammen:

Kombinationstherapie	klassische CNV				okkulte CNV			
	rechtes Auge		linkes Auge		rechtes Auge		linkes Auge	
Augen	10	55,6%	8	44,4%	4	40,0%	6	60,0%
Geschlecht	männlich		weiblich		männlich		weiblich	
	9	50,0%	9	50,0%	5	50,0%	5	50,0%
Alter	Minimum		Maximum		Minimum		Maximum	
	46,6		85,6		68,0		85,4	
	arithm. Mittel		SD		arithm. Mittel		SD	
	71,0		11,01		80,0		5,80	
Vorbehandlung	vorbehandelte Augen				vorbehandelte Augen			
	9	50,0%			8	80,0%		
	< 3 Monate vor Therapiebeginn				< 3 Monate vor Therapiebeginn			
	1	5,6%			2	20,0%		
Injektionen in 6 Monaten	Minimum		Maximum		Minimum		Maximum	
	2		6		3		5	
	arithm. Mittel		SD		arithm. Mittel		SD	
	3,94		1,39		3,30		0,67	
	Augen mit > 3 Injektionen				Augen mit > 3 Injektionen			
	2	20,0%			2	20,0%		
PDT in 6 Monaten	Minimum		Maximum		Minimum		Maximum	
	1		1		1		2	
	arithm. Mittel		SD		arithm. Mittel		SD	
	1		0,00		1,10		0,32	
	Augen mit > 1 PDT				Augen mit > 1 PDT			
	0	0,0%			1	10,0%		

Tabelle 3: Kombinationstherapie; Subgruppen nach Diagnose

Gesamtkollektiv

In unserer kompletten Studie untersuchten wir 119 Augen von 110 Patienten.

Material und Methoden

Intravitreale Injektion von Ranibizumab (Lucentis®)

Obwohl sich die intravitreale Injektion mittlerweile als minimalinvasiver Eingriff etabliert hat [42], können schwerwiegende Komplikationen auftreten: Es wird beschrieben, dass es zu Endophthalmitis, intraokulären Entzündungen, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogener traumatischer Katarakt kommen kann [82]. Gerade bei einem elektiven Eingriff, sollte man, um das Komplikationsrisiko zu minimieren, das in Deutschland gängige Injektionsprotokoll einhalten [41].

Wir führten bei unseren Patienten die intravitreale Injektion gemäß der Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes für Augenärzte in Deutschland für die intravitreale Injektion (IVI) aus dem Jahr 2007 durch. Grundsätzlich erfolgten die Injektionen als ambulanter Eingriff. Nach Aufklärung über das Komplikationsprofil (Gefahr von Endophthalmitis, Augeninnendruckanstieg, Netzhautablösung und intraokulärer Blutung) erhielten alle Patienten jeweils 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis®) in einem injizierten Gesamtvolumen von 0,05 ml. Die IVI wurde nur von erfahrenen Ärzten, welche über genaue Kenntnisse bezüglich der Indikationsstellung, Injektionstechniken und dem Komplikationsmanagement verfügten, vorgenommen. Alle intravitrealen Injektionen fanden im Operationssaal statt, welcher die räumliche Ausstattung nach Abschnitt C, §6.4 und 5 gemäß der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen bei ambulanten Operationen erfüllt.

Nach medikamentöser Mydriasis mit je einem Tropfen Tropicamid (Mydriaticum-Stulln®) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS® 5 %) und topischer Anästhesie mit 1-2 Tropfen des Lokalanästhetikums Thilorbin® (Oxybuprocain 4mg/ml + Fluoreszein 0,8mg/ml) wurde, um die postoperative Endophthalmitisrate zu senken, die bulbäre Bindehaut, die Fornices und Karunkel mit 10 ml einer verdünnten 5%igen Povidon-Jod-Lösung (Braunol® Lösung) gespült. Zusätzlich erfolgte ein zweimaliges Abstreichen der Wimpern, Lider und der periorbitalen Haut mit Povidon-Jod 10% (Braunol® Lösung 10%)-getränkten Wattetupfern. Standardmäßig wurde unter sterilen Kautelen in Form von Händedesinfektion, Tragen steriler Handschuhe, Abdecken des Auges mit sterilem Lochtuch und Verwendung steriler Medizinprodukte und Medikamente in Single Dose-Packungen gearbeitet.

Die Injektion erfolgte stets unter Bereitstellung eines sterilen Parazentesemessers.

Nach dem Einsetzen eines sterilen Lidspekulums wurde der Patient gebeten, nach medial oben zu blicken und das Auge in dieser Position zu belassen. Die Bindehaut wurde im

Anschluss an der geplanten Injektionsstelle im temporal unteren Quadranten mit einer sterilen Pinzette verschoben. Danach wurde über die Pars plana in 3,5 mm Limbusabstand mit einer 12 mm langen, 30-Gauge-Nadel ins Auge eingestochen und 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis®) in 0,05 ml Volumen in die Mitte des Glaskörpers gespritzt. Dabei wurde darauf geachtet, nur ca. 6 mm tief einzudringen und langsam zu injizieren. Nach dem Herausziehen der Nadel wurde auf die Einstichstelle mit der Pinzette Druck ausgeübt, um einen möglichen Reflux zu verhindern, bevor die Bindehaut wieder zurückgeschoben wurde.

Direkt nach der intravitrealen Injektion nahmen wir immer eine vorsorgliche Lichtscheinwahrnehmungsprüfung vor, um eine retinale Perfusionsstörung aufgrund eines Augeninnendruckanstiegs auszuschließen bzw. sofort eine drucksenkende Therapie durchführen zu können. Im Anschluss wurde eine applanatorische Tensio-Messung durchgeführt [42].

Postoperativ wurde für 7 Tage jeweils ein Tropfen des Kombinationspräparats aus Dexamethason (1mg/ml), Neomycinsulfat 3500 I.E./ml und Polymyxin-B-sulfat (6000 I.E./ml) (Isopto-Max® Augentropfensuspension) 4x täglich ins Auge getropft.

Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, sich bei klinischer Verschlechterung, insbesondere bei den Zeichen einer Endophthalmitis (starke Rötung, stechender Druck, Schmerzen, Brennen, Schleiersehen und Sehminderung [69]) wiedervorzustellen.

Die Patienten unserer Studie wurden, wie empfohlen, standardmäßig zunächst 3 Mal in 4-wöchigen Abständen mit Lucentis® behandelt. Individuell wurde anhand der Befundentwicklung erneut 3 Mal injiziert. Durchschnittlich erhielten die Patienten der Monotherapie-Gruppe 3,27 Injektionen mit Ranibizumab (SD 1,23), die der Kombinationstherapie 3,71 Injektionen (SD 1,21).

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin (Visudyne®)

Die PDT wurde laut empfohlenem Standardprotokoll für die photodynamische Therapie der TAP-Studie durchgeführt [94] [9]:

Unter abgedunkelten Verhältnissen verdünnten wir unter sterilen Bedingungen 6 mg Verteporfin (Visudyne®) pro 1 m² Körperoberfläche (BSA, body surface area) des Patienten mit aqua ad injectabilia auf 15 ml Lösung, und mischten diese weiter mit 15 ml einer 5%igen Glucoselösung (Glucose 5 Braun Infusionslösung). Diese 30 ml Lösung wurden dem Patienten langsam intravenös mittels einer Infusionspumpe mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 3 ml/min über einen Zeitraum von 10 Minuten infundiert, um das Risiko von Rückenschmerzen als mögliche Nebenwirkung zu minimieren. 15 Minuten

nach Infusionsstart wurde das Verteporfin mit der in der TAP-Studie empfohlenen Energie von $15\text{J}/\text{cm}^2$ (83 Sekunden, $600\text{ mW}/\text{cm}^2$) aktiviert. Wir verwendeten dazu einen nicht-thermischen Diodenlaser mit der Wellenlänge 689 nm. Das Lasergerät (Photoaktivator) war an der ophthalmologischen Untersuchungseinheit in die Spaltlampe eingekoppelt und konnte mittels eines indirekt abbildenden Laserkontaktglases (Mainster Wide Field) auf die CNV gerichtet werden. Der Durchmesser der Fleckgröße des Lasers wurde vor dessen Aktivierung so eingestellt, dass dieser um $1000\text{ }\mu\text{m}$ größer war als die Ausdehnung der gesamten CNV im größten linearen Durchmesser, welcher zuvor in der digitalen Fluoreszenzangiographie ausgemessen worden war. Diese Einstellung erhöhte die Wahrscheinlichkeit, dass die CNV in ihrer Gesamtheit erfasst wurde und dass kleinste Augenbewegungen während der Beleuchtung ausgeglichen werden konnten.

Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, wegen der generellen Photosensibilität durch Verteporfin während der nächsten 48 Stunden nach der Behandlung extreme Lichtexposition zu meiden und eine Schutzbrille mit einer Durchlässigkeit von 4 % des sichtbaren Lichtes zu tragen.

In unserer Studie wurden nur die Patienten der Kombinationstherapie-Gruppe mit der photodynamischen Therapie behandelt. Standardmäßig führten wir die PDT am Tag vor der ersten Injektion mit Ranibizumab durch. Jeder Patient der Kombinationsgruppe erhielt eine PDT-Behandlung mit Ausnahme eines Patienten, welcher zwei photodynamische Therapien erhielt.

Sehschärfe (Visus)

Standardmäßig wurde der Visus aller Studienpatienten vor der Behandlung und zu den 3 Kontrollterminen nach 1, 3 und 6 Monaten erhoben.

Wir ermittelten den Dezimalvisus unter bestmöglicher Korrektur beim Ablesen von numerischen Optotypen aus fünf Metern Entfernung unter den vorgeschriebenen Beleuchtungsbedingungen (DIN 58220). Das jeweils andere Auge wurde abgedeckt.

War die Sehschärfe des Patienten auf Fingerzählen eingeschränkt, so wurde ihm der Dezimalvisus 0,01 zugeordnet. Konnte er nur noch Handbewegungen erkennen, so erhielt er den Visuswert 0,005.

Um unsere Ergebnisse mit denen der MARINA- und ANCHOR-Studien (Auswertung nach Gewinn/Verlust ≥ 3 ETDRS-Zeilen) vergleichbar zu machen, ermittelten wir anhand der Visus-Umrechnungstabelle (siehe Anhang) die den Dezimal-Werten korrespondierenden logMAR-Werte. Obwohl anhand dieser Tabelle nicht alle Werte exakt zu ermitteln waren,

konnte dennoch genau berechnet werden, ob ein Visusgewinn bzw. -verlust um ≥ 3 Zeilen auf der ETDRS Scala stattgefunden hatte.

Augeninnendruck (Tensio)

Die Tensio wurde analog des Visus vor der Behandlung und 1, 3 und 6 Monate nach der ersten Injektion bei allen Studienpatienten gemessen.

Wir bestimmten den Augeninnendruck mit Hilfe der Applanationstonometrie nach Goldmann. Vorbereitet wurden die Patienten durch die okuläre Applikation von 1-2 Tropfen des Lokalanästhetikums Thilorbin® (Oxybuprocain 4mg/ml + Fluoreszein 0,8mg/ml).

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Vor der Untersuchung erzeugten wir bei jedem Patienten eine Mydriasis mit je einem Tropfen Tropicamid (Mydriaticum-Stulln®) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS ® 5 %). Im leicht abgedunkelten Raum wurde daraufhin die Messung mit dem Stratus III OCT (Carl Zeiss) durchgeführt. Der Patient wurde angewiesen, mit dem zu untersuchenden Auge den Markierungspunkt im OCT bzw. mit dem kontralateralen Auge einen externen blinkenden Fixierungspunkt zu fixieren. Unter Zuhilfenahme der integrierten Funduskamera wurde der Messstrahl auf die Makula gerichtet und daraufhin 6 hochauflösende radiale 6-mm-Scans im Winkel von 30° durchgeführt.

Mit der zugehörigen Analysesoftware errechneten wir aus den Schnittbildern folgende Parameter: die retinale Dicke innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis und das totale Makulavolumen.

Wir führten bei allen Studienpatienten standardmäßig ein OCT vor Beginn der Behandlung sowie zu den 1-, 3- und 6-Monats-Kontrollterminen durch.

Fluoreszenzangiographie (FLA) mit Fluoreszein (Fluorescein Alcon®)

Die Fluoreszenzangiographie wurde mit dem Heidelberg-Retina-Angiograph (HRA) (ein Gerät mit digitalem Bildspeicher) durchgeführt. Die Filtergrößen wählten wir folgendermaßen: Der Erregungsfilter lässt Licht der Wellenlänge 465-490 nm passieren, der Sperrfilter Licht der Wellenlänge 520-530 nm. Bei der Untersuchung wurde ein Bildfeld von 30° gewählt. Die Fotos wurden mit einer Auflösung von 256 x 256 oder 512 x 512 Pixel digital abgespeichert und anschließend mit der Heidelberger Eye Explorer Software (Version 1.5.12.0) ausgewertet.

Grundsätzlich erfolgte die Untersuchung immer unter Notfallbereitschaft, da die potentielle Gefahr einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf den Farbstoff Fluoreszein besteht.

Nach Legen eines intravenösen Zugangs und Erzeugung einer Mydriasis mit je einem Tropfen Tropicamid (Mydriaticum-Stulln®) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS ® 5 %) wurde zunächst der Fundus schwarz-weiß und in Farbe mit der Funduskamera dokumentiert. Nach Einschwenken des Sperrfilters wurde ein Autofluoreszenz-Bild abgespeichert. Daraufhin injizierten wir standardmäßig 5 ml einer 10%igen Fluoreszein-Natrium-Lösung (Fluorescein Alcon® 10% Injektionslösung) als Bolus über die Verweilkanüle, bei niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin > 1,2 mg/dl) applizierten wir 2,5 ml. Das HRA-Gerät wurde gestartet und damit das injizierte Fluoreszein im hinteren Augenabschnitt zu verschiedenen Zeitpunkten angeregt. Wir dokumentierten Aufnahmen in der Frühphase, der arteriellen Phase, der früh- und der spätvenösen Phase.

Wir führten standardmäßig eine FLA vor dem Beginn der Behandlung sowie 3 und 6 Monate nach der ersten Lucentis®-Injektion durch. Eine Messgröße, die wir ermittelten, war die Ausdehnung der CNV in ihrem größten linearen Durchmesser. Des Weiteren beurteilten wir semiquantitativ die Veränderung der Leckage zu den zwei Kontrollzeitpunkten gegenüber dem Ausgangszeitpunkt, wobei auch Größenveränderungen berücksichtigt wurden. Bewertet wurde eine Besserung des Befundes mit „+1“, eine Verschlechterung mit „-1“; bei gleich bleibenden Verhältnissen wurde der Wert „0“ zugeordnet.

Befragung der Patienten zum subjektiven Eindruck

Bei den 1-, 3- und 6-Monats-Kontrollterminen wurden die Patienten nach der subjektiven Entwicklung befragt. Dabei sollten sie beurteilen, ob sowohl die Sehschärfe als auch eventuell aufgetretene Zentralskotome oder Metamorphopsien im Vergleich zum Zeitpunkt vor Beginn der Behandlung subjektiv gleich geblieben waren, sich gebessert oder verschlechtert hatten. Bewertet wurde eine Verbesserung mit „+1“, gleiche Verhältnisse mit „0“ und eine Verschlechterung mit „-1“.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung sowie die statistischen Graphiken wurden mit dem Programm SPSS Version 15.0 sowie mit Microsoft® Excel erstellt. Wir verwendeten folgende statistische Methoden:

Berechnung des arithmetischen Mittels, des Medians, der Standardabweichung, des Maximums, des Minimums und des 95%-Konfidenzintervalls; Wilcoxon-Test, Mann-Whitney-U-Test und Friedman-Test.

Wir definierten $p < 0,05$ als signifikant und $p < 0,01$ als hoch signifikant.

Ergebnisse

Monotherapie

Sehschärfe (Visus)

Die folgende Graphik zeigt den Visusverlauf der Monotherapiegruppe über 6 Monate:

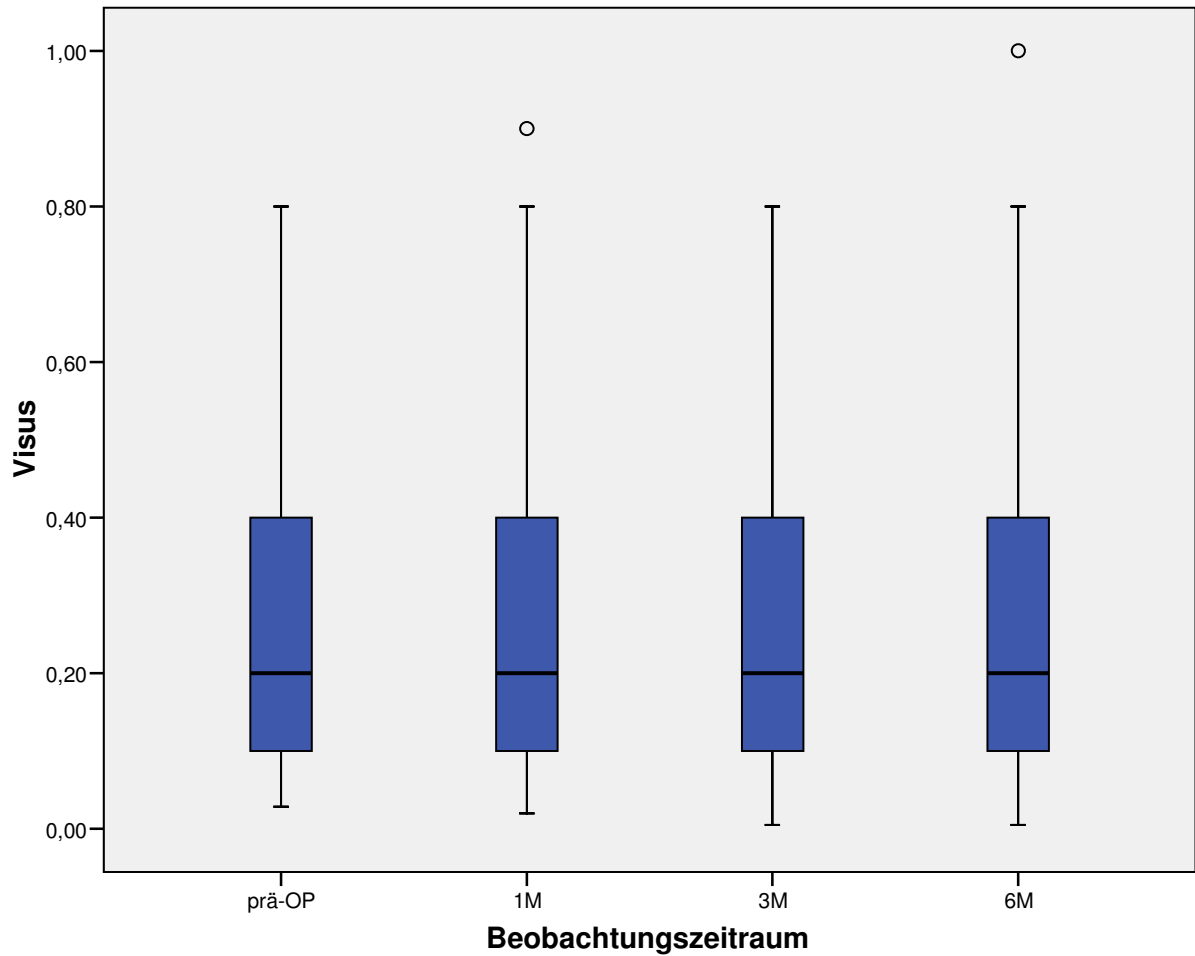


Abbildung 4: Monotherapiegruppe: Visusverlauf

Statistisch ergab sich zu keinem der drei Kontrollzeitpunkte eine signifikante Visusveränderung im Vergleich zum Visuswert vor Beginn der Behandlung.

Visus	präOP	1M	3M	6M
n	91	69	78	82
Minimum	0,029	0,020	0,005	0,005
Maximum	0,800	0,900	0,800	1,000
Median	0,200	0,200	0,200	0,200
arithmetisches Mittel	0,276	0,254	0,272	0,280
Standardabweichung	0,188	0,203	0,193	0,220
Wilcoxon p-Wert		0,346	0,300	0,296

Tabelle 4: Monotherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Visusverlauf

Im Folgenden ist die Visusentwicklung innerhalb der Monotherapiegruppe zum 6-Monats-Kontrollzeitpunkt dargestellt. Es wurde hier unterschieden, ob sich der Visus der Augen um ≥ 3 Zeilen auf der ETDRS-Scala verbessert oder verschlechtert hatte, oder ob der Visus sich innerhalb von 3 ETDRS-Zeilen stabilisiert hatte. Hierfür wurde der dezimale Visus anhand der Tabelle in den ETDRS-Visus konvertiert:

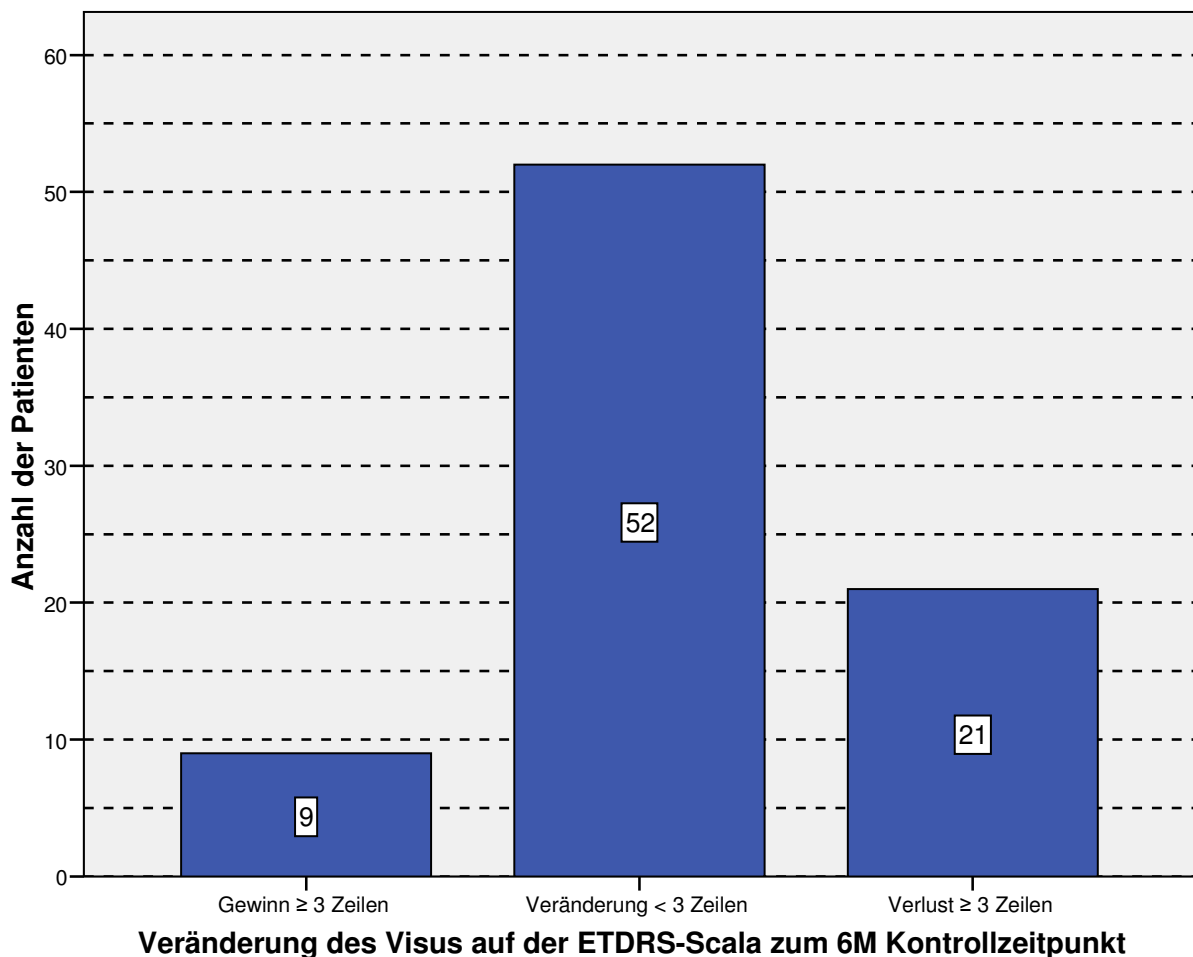


Abbildung 5: Monotherapiegruppe: Visusveränderung nach 6 Monaten

Bei 52 von 91 Augen konnte der Visus nach 6 Monaten innerhalb von 3 Zeilen auf der ETDRS-Scala stabilisiert werden, 9 Augen verzeichneten einen Visusgewinn von ≥ 3 Zeilen und 21 Augen verloren ≥ 3 ETDRS-Zeilen.

Die nächste Graphik verdeutlicht die oben gezeigte nochmals im Verlauf über den kompletten 6-Monates-Kontrollzeitraum:

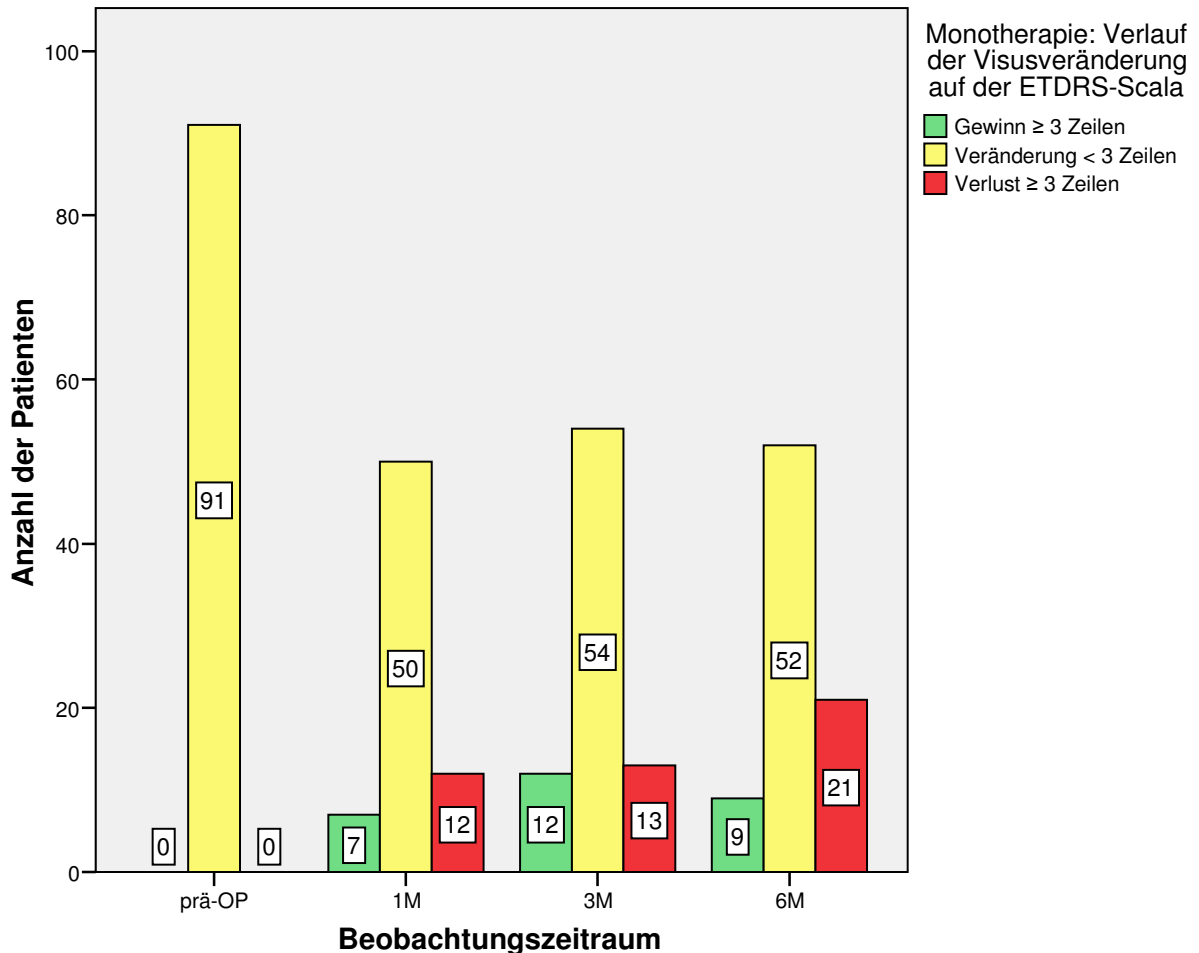


Abbildung 6: Monotherapiegruppe: Visusveränderung im Verlauf

Zum 1 und 3-Monats-Kontrollzeitpunkt ergibt sich in der Monotherapiegruppe keine statistisch signifikante Visusveränderung ≥ 3 Zeilen auf der ETDRS-Tafel (Wilcoxon p-Werte: 1M: 0,251; 3M: 0,841). Zum 6-Monats-Kontrollzeitpunkt hingegen zeigt der Wilcoxon-Test eine statistisch signifikante Visusverschlechterung ≥ 3 ETDRS-Zeilen (6M: p=0,028).

Augeninnendruck (Tensio)

In der Monotherapiegruppe konnte zu keinem der Kontrollzeitpunkte eine statistisch signifikante Veränderung der Augeninnendruckwerte nachgewiesen werden.

Tensio	präOP	1M	3M	6M
n	91	73	74	69
Minimum	8,000	9,000	11,000	5,000
Maximum	20,000	29,000	24,000	22,000
Median	16,000	16,000	16,000	15,000
arithmetisches Mittel	15,110	15,151	15,676	14,855
Standardabweichung	2,326	2,737	2,221	2,809
Wilcoxon p-Wert		0,827	0,237	0,461

Tabelle 5: Monotherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Tensioverlauf

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Zentrale Netzhautdicke

Im Folgenden wird der Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT innerhalb der Monotherapiegruppe dargestellt:

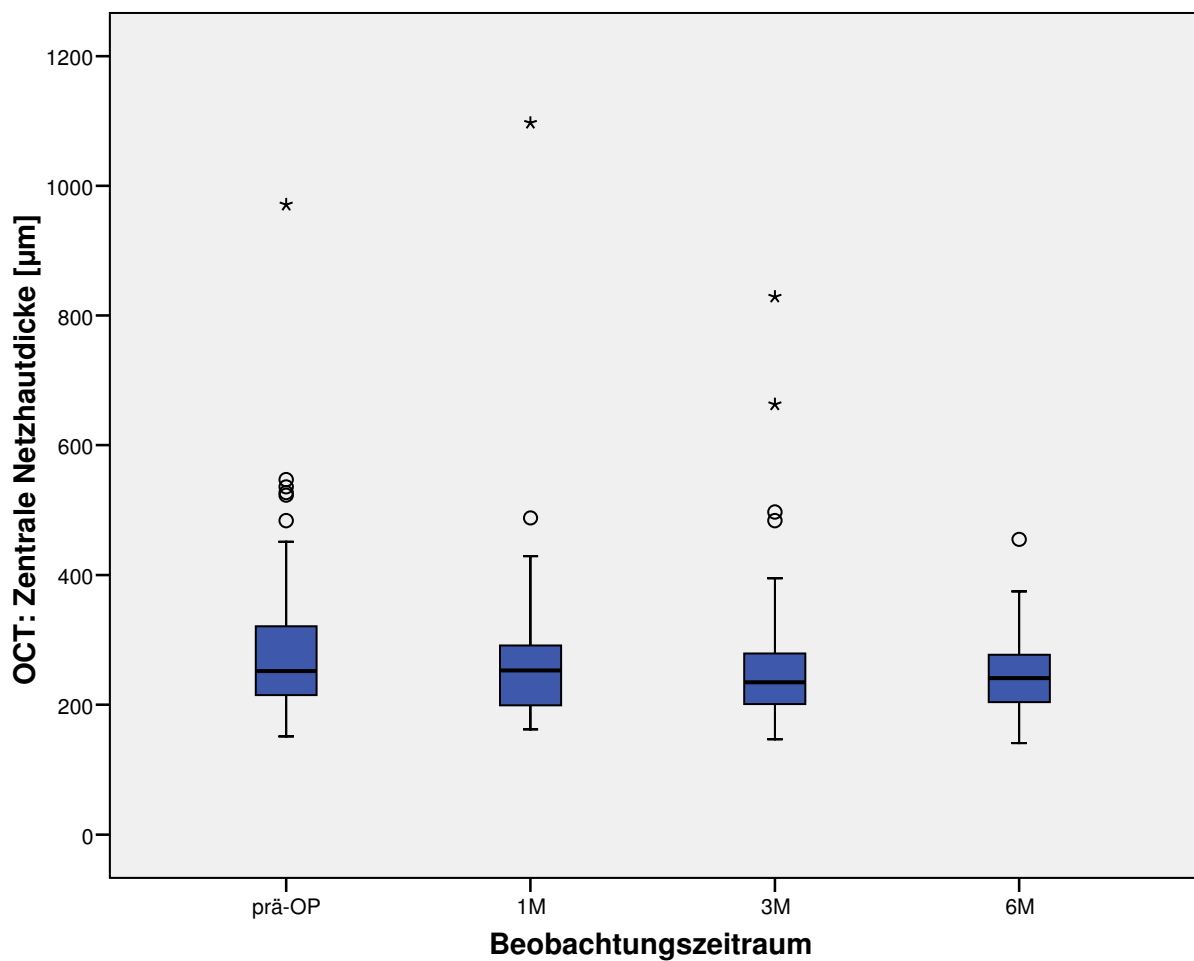


Abbildung 7: Monotherapiegruppe: Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT

In dieser graphischen Darstellung ist ein Trend zur Abnahme der zentralen Netzhautdicke über die Zeit erkennbar; zu allen Kontrollzeitpunkten ist die Abnahme dieser Werte im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Behandlung statistisch signifikant.

Zentrale Netzhautdicke	präOP	1M	3M	6M
n	89	51	62	73
Minimum	151,000	162,000	147,000	141,000
Maximum	971,000	1097,000	829,000	455,000
Median	252,000	253,000	234,500	241,000
arithmetisches Mittel	279,888	273,647	261,242	246,726
Standardabweichung	113,680	137,494	113,675	58,759
Wilcoxon p-Wert		0,045	0,001	0,006

Tabelle 6: Monotherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT

Total macular volume

Die folgende Graphik stellt den Verlauf des Volumens, gemessen im OCT, bei den Augen der Monotherapiegruppe dar:

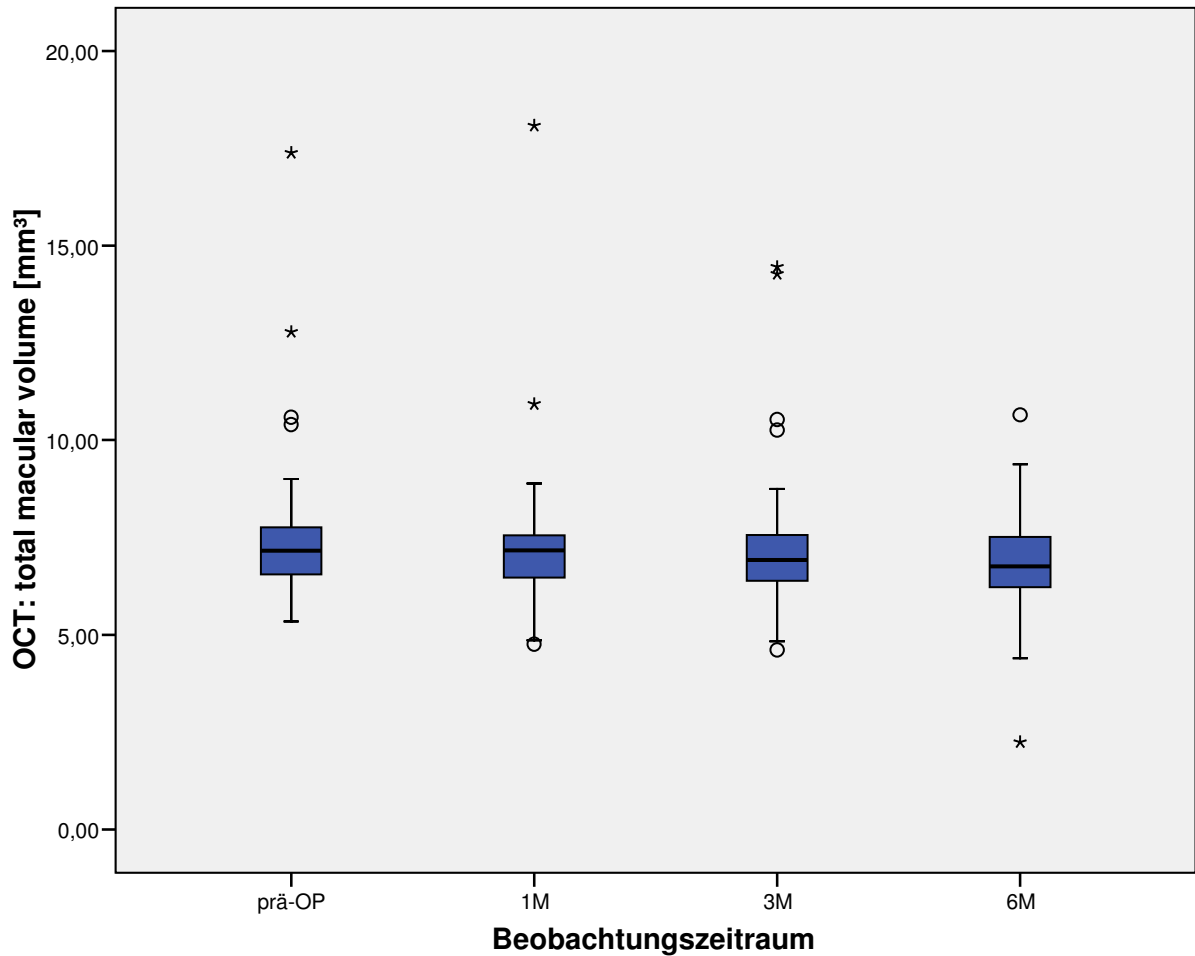


Abbildung 8: Monotherapiegruppe: Verlauf des total macular volume im OCT

Auch hier stellt sich ein Trend zur Abnahme des Volumens über die Zeit dar. Zu jedem Kontrollzeitpunkt ist die Abnahme im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt statistisch signifikant.

total macular volume	präOP	1M	3M	6M
n	89	51	62	73
Minimum	5,340	4,760	4,610	2,240
Maximum	17,380	18,080	14,450	10,650
Median	7,160	7,170	6,920	6,760
arithmetisches Mittel	7,361	7,312	7,205	6,862
Standardabweichung	1,580	1,865	1,656	1,108
Wilcoxon p-Wert		0,007	0,022	0,001

Tabelle 7: Monotherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf des total macular volume im OCT

Fluoreszenzangiographie (FLA)

Semiquantitative Beurteilung

Der folgende Graph stellt die semiquantitative Beurteilung der in der FLA erkennbaren Läsionen in der Monotherapiegruppe dar. Er zeigt den Verlauf der arithmetischen Mittelwerte der Beurteilung über die Zeit; mit dargestellt ist das jeweilige 95% Konfidenzintervall.

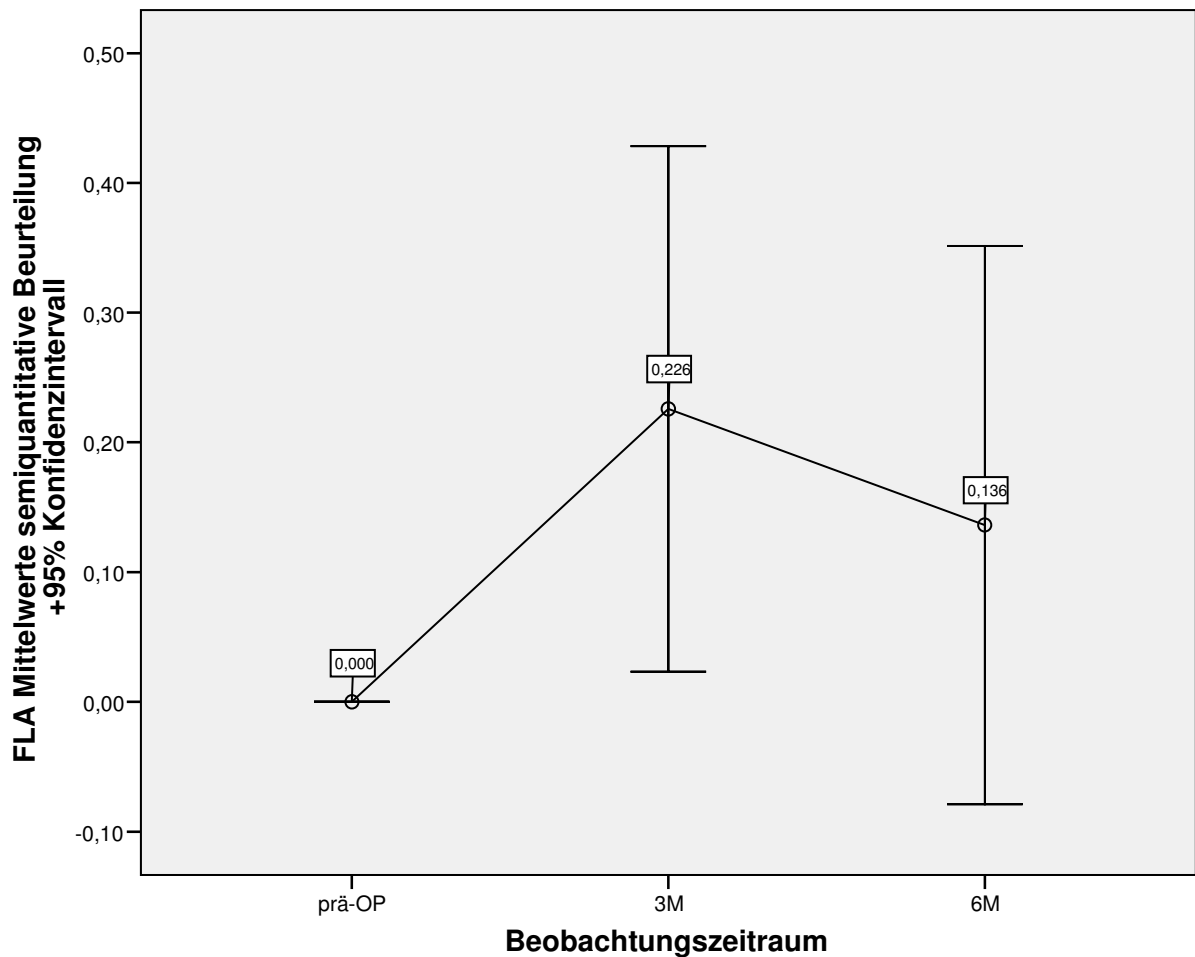


Abbildung 9: Monotherapiegruppe: semiquantitative Beurteilung der FLA im Verlauf

Diese Abbildung zeigt einen Trend zur Verbesserung der semiquantitativen Beurteilung der Läsionen in der Fluoreszenzangiographie über den Verlauf von 6 Monaten. Diese Verbesserung ist 3 Monate nach Beginn der Behandlung statistisch signifikant, nach 6 Monaten aber nicht mehr.

FLA semiquantitativ	präOP	1M	3M	6M
n	82		62	66
Minimum	0,000		-1,000	-1,000
Maximum	0,000		1,000	1,000
Median	0,000		0,000	0,000
arithmetisches Mittel	0,000		0,226	0,136
Standardabweichung	0,000		0,798	0,875
Wilcoxon p-Wert			0,031	0,208

Tabelle 8: Monotherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der semiquantitativen Beurteilung in der FLA

Läsionsgröße

Im Folgenden ist der Verlauf der Läsionsgröße, gemessen in der Fluoreszenzangiographie, in der Monotherapiegruppe dargestellt:

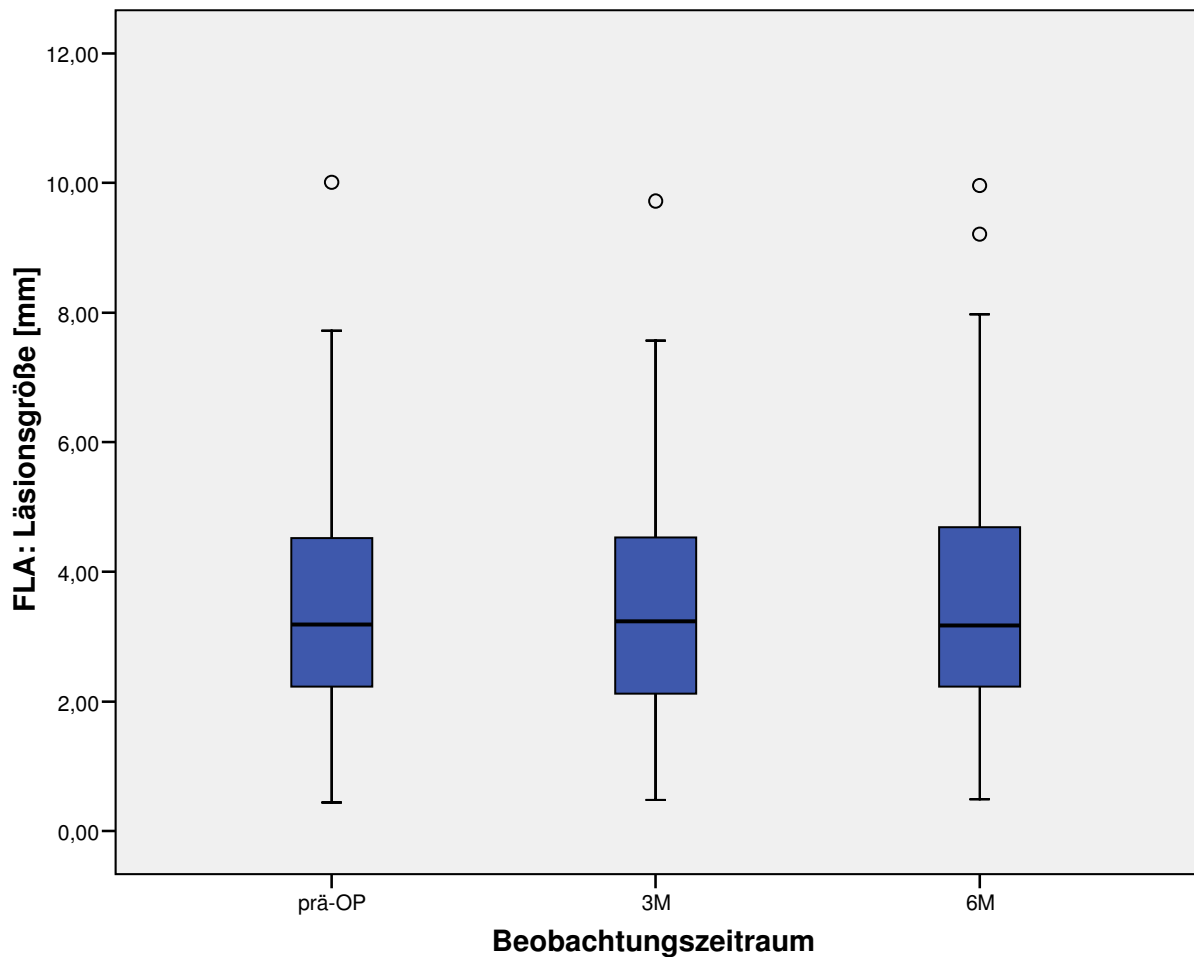


Abbildung 10: Monotherapiegruppe: Verlauf der Läsionsgröße in der FLA

Es ergab sich zu keinem der Kontrollzeitpunkte eine statistisch signifikante Änderung der Läsionsgröße in der Monotherapiegruppe.

FLA Läsionsgröße	präOP	1M	3M	6M
n	82		62	66
Minimum	0,440		0,480	0,490
Maximum	10,010		9,720	9,960
Median	3,185		3,235	3,170
arithmetisches Mittel	3,500		3,444	3,559
Standardabweichung	1,811		1,774	1,901
Wilcoxon p-Wert			0,409	0,776

Tabelle 9: Monotherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der Läsionsgröße in der FLA

Subjektive Beurteilung durch den Patienten

Im Folgenden ist die subjektive Beurteilung durch die Patienten der Monotherapiegruppe graphisch dargestellt. Die Linie verbindet die arithmetischen Mittel, mit dargestellt ist das jeweilige 95% Konfidenzintervall:

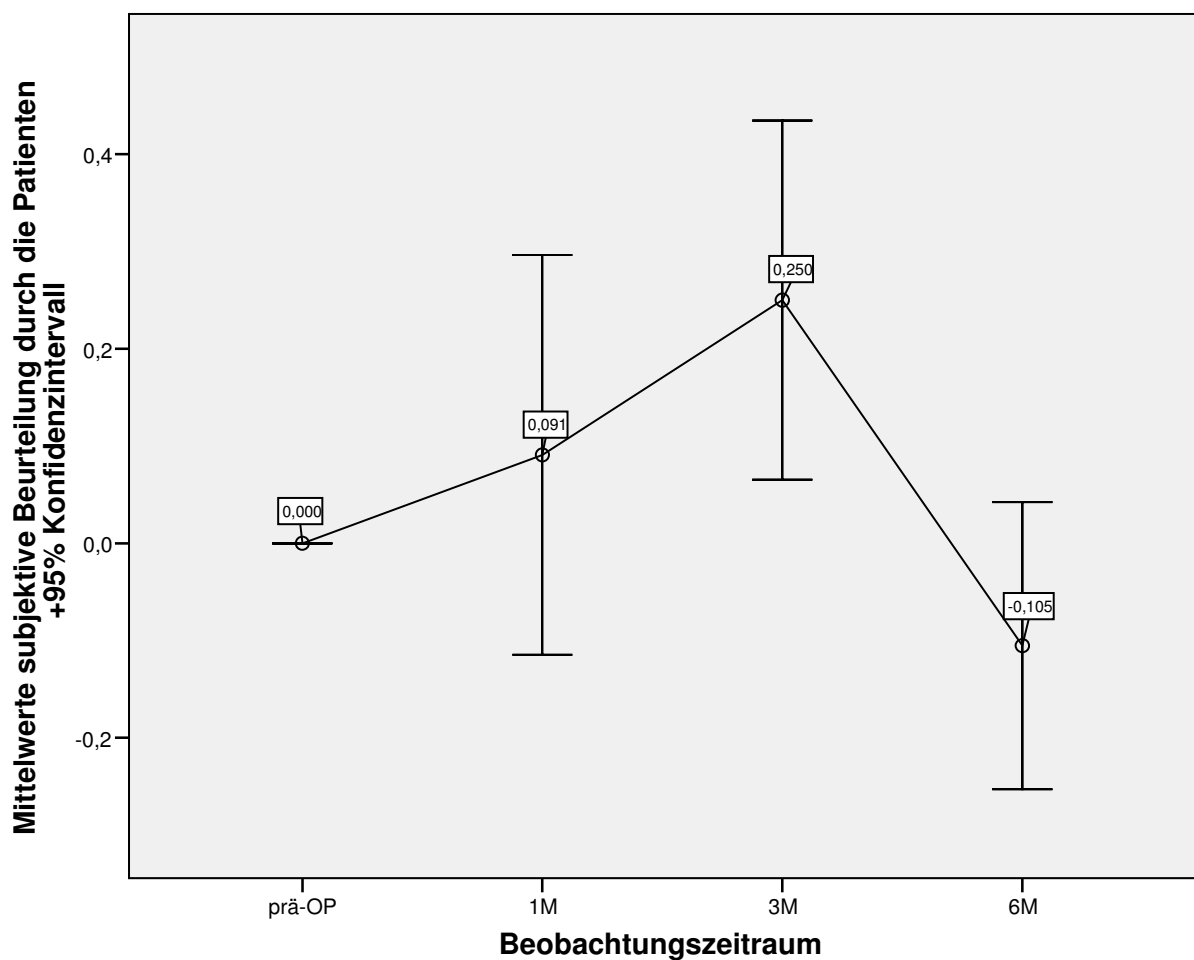


Abbildung 11: Monotherapiegruppe: Verlauf der subjektiven Beurteilung durch die Patienten

Zum 3-Monatskontrollzeitpunkt wurde die Situation von den Patienten statistisch signifikant besser beurteilt als zum Zeitpunkt vor der Behandlung, nicht jedoch 1 und 6 Monate nach Beginn der Behandlung.

Subjektiv	präOP	1M	3M	6M
n	91	44	47	57
Minimum	0,000	-1,000	-1,000	-1,000
Maximum	0,000	1,000	1,000	1,000
Median	0,000	0,000	0,000	0,000
arithmetisches Mittel	0,000	0,091	0,255	-0,105
Standardabweichung	0,000	0,676	0,642	0,557
Wilcoxon p-Wert		0,371	0,001	0,157

Tabelle 10: Monotherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der subjektiven Beurteilung durch die Patienten

Kombinationstherapie

Sehschärfe (Visus)

Die folgende Graphik zeigt den Verlauf der Sehschärfe in der Kombinationstherapiegruppe:

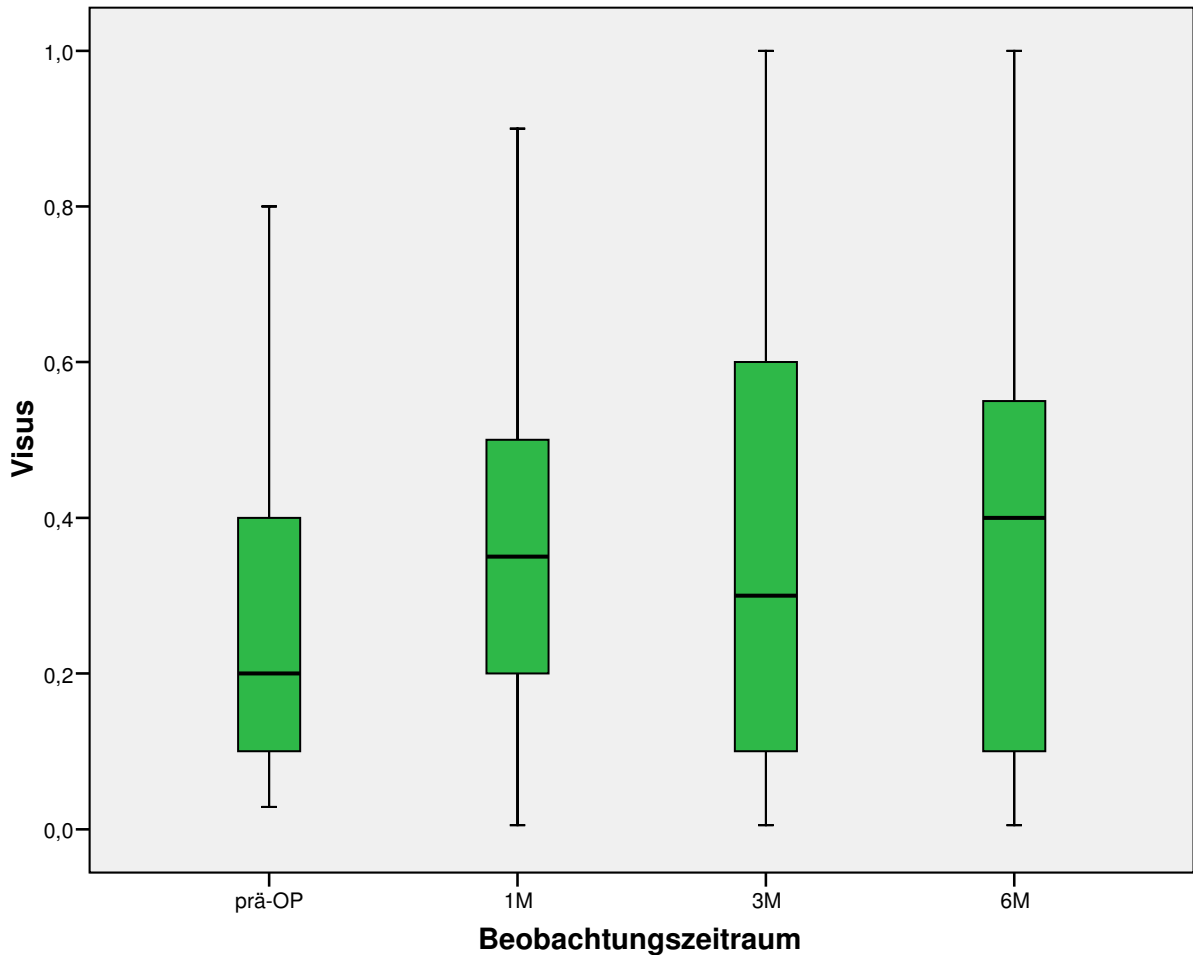


Abbildung 12: Kombinationstherapiegruppe: Visusverlauf

Der im Graph erkennbare Trend zur Visusverbesserung über die Zeit erweist sich zu den 3- und 6-Monats-Kontrollzeitpunkten als statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert.

Visus	präOP	1M	3M	6M
n	28	26	27	27
Minimum	0,029	0,005	0,005	0,005
Maximum	0,800	0,900	1,000	1,000
Median	0,200	0,350	0,300	0,400
arithmetisches Mittel	0,270	0,374	0,388	0,362
Standardabweichung	0,231	0,253	0,324	0,300
Wilcoxon p-Wert		0,051	0,042	0,049

Tabelle 11: Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Visusverlauf

Die nächste Abbildung zeigt die Visusentwicklung innerhalb der Kombinationstherapiegruppe zum 6-Monatskontrollzeitpunkt im Vergleich zum Visusstatus vor der Behandlung. Es wurde hier unterschieden, ob sich der Visus der Augen um ≥ 3 Zeilen auf der ETDRS-Scala verbessert oder verschlechtert hatte, oder ob der Visus sich innerhalb von 3 ETDRS-Zeilen stabilisierte.

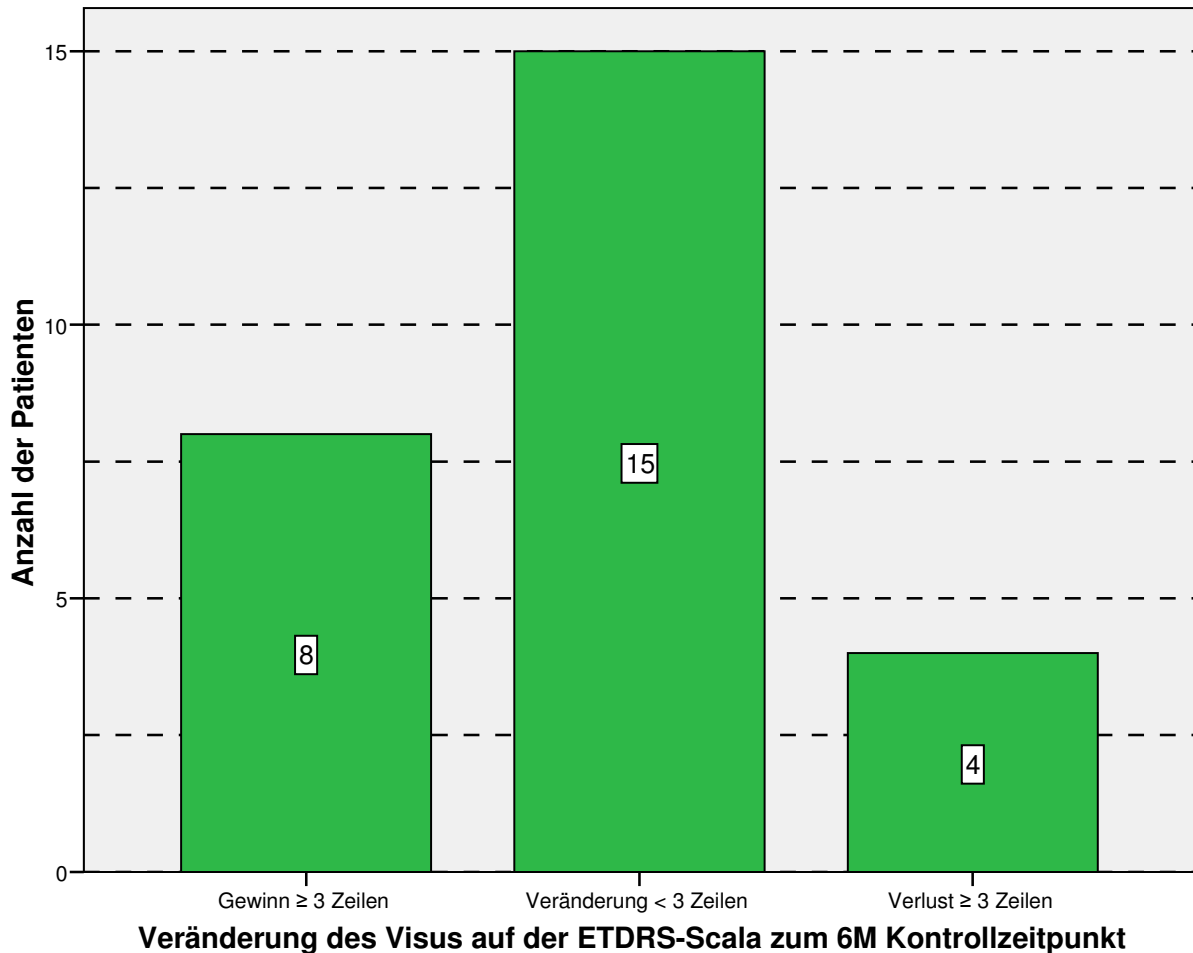


Abbildung 13: Kombinationstherapiegruppe: Visusveränderung nach 6 Monaten

Es ist erkennbar, dass in der Kombinationstherapie nach 6 Monaten der Visus bei 15 von 28 Augen stabilisiert werden konnte, 8 Augen sogar einen Visusgewinn verzeichneten und nur 4 Augen einen Visusverlust von ≥ 3 Zeilen auf der ETDRS-Scala hinnehmen mussten.

Im Folgenden ist die ETDRS-Visusentwicklung über den kompletten Kontrollzeitraum graphisch dargestellt:

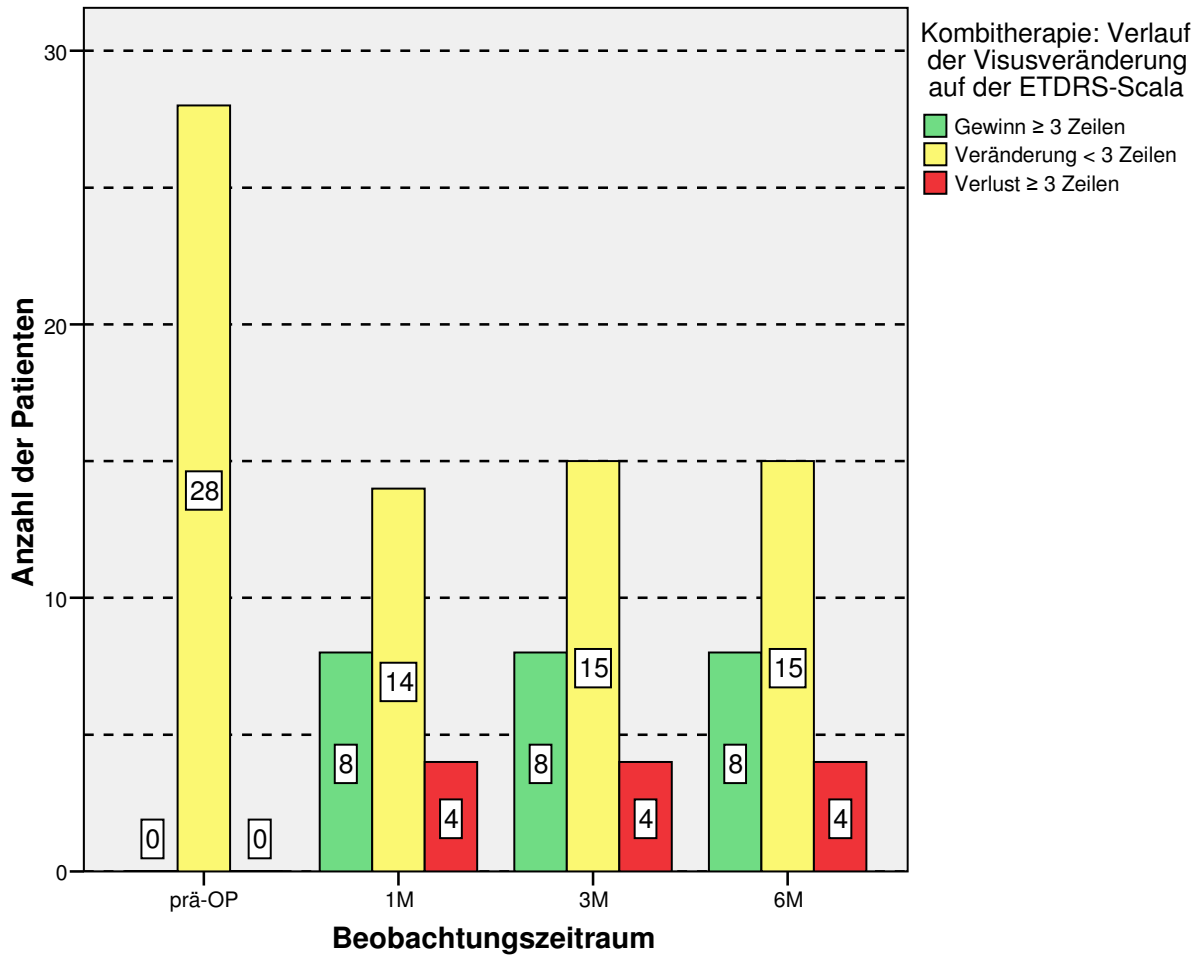


Abbildung 14: Kombinationstherapiegruppe: Visusveränderung im Verlauf

Der Wilcoxon p-Wert ergibt keine statistisch signifikante Visusveränderung ≥ 3 Zeilen auf der ETDRS-Skala zu allen Kontrollzeitpunkten (1M: $p=0,248$; 3M: $p=0,248$, 6M: $p=0,248$).

Augennendruck (Tensio)

Zu keinem der Kontrollzeitpunkte konnten wir eine statistisch signifikante Veränderung der Augennendruckwerte nachweisen.

Tensio	präOP	1M	3M	6M
n	28	28	25	24
Minimum	8,000	12,000	8,000	11,000
Maximum	18,000	18,000	23,000	19,000
Median	15,000	16,000	16,000	14,500
arithmetisches Mittel	14,286	15,000	15,080	14,708
Standardabweichung	2,462	1,633	3,265	2,116
Wilcoxon p-Wert		0,092	0,297	0,407

Tabelle 12: Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Tensioverlauf

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Zentrale Netzhautdicke

Die nächste Graphik spiegelt den Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT bei der Kombinationstherapiegruppe wider:

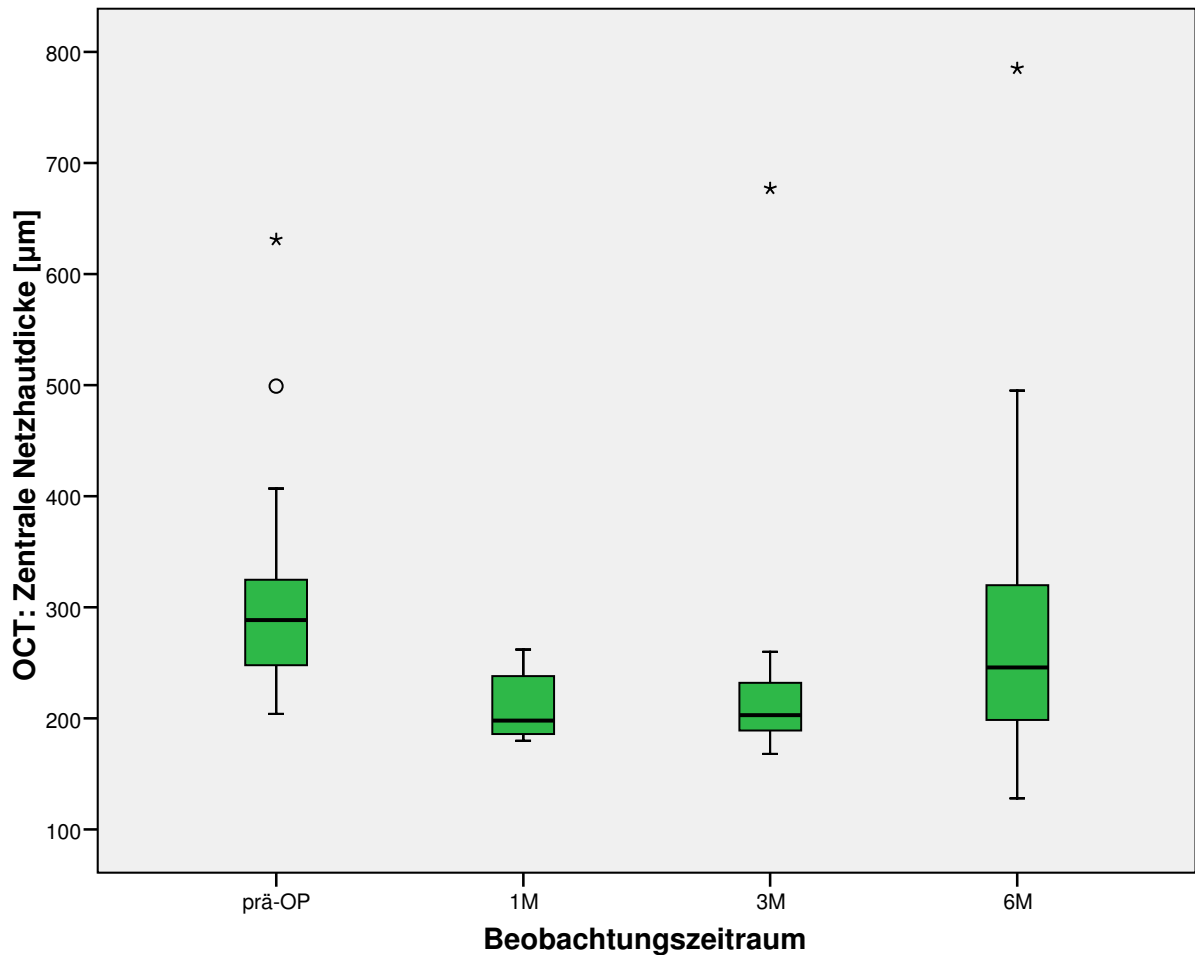


Abbildung 15: Kombinationstherapiegruppe: Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT

Auch hier zeigt sich ein Trend zur Abnahme der Werte über die Zeit, welcher im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt zum 1- Monatskontrollzeitpunkt statistisch signifikant und zum 3- Monatskontrollzeitpunkt statistisch hoch signifikant ist; nach 6 Monaten jedoch ist keine statistische Signifikanz nachweisbar.

Zentrale Netzhautdicke	präOP	1M	3M	6M
n	28	10	22	23
Minimum	204,000	180,000	168,000	128,000
Maximum	631,000	262,000	677,000	785,000
Median	288,500	198,000	203,000	246,000
arithmetisches Mittel	307,000	209,600	228,364	285,261
Standardabweichung	91,144	30,156	103,245	140,235
Wilcoxon p-Wert		0,022	0,000	0,236

Tabelle 13: Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT

Total macular volume

Die folgende Graphik zeigt den Verlauf des Volumens im OCT bei den Patienten der Kombinationstherapiegruppe:

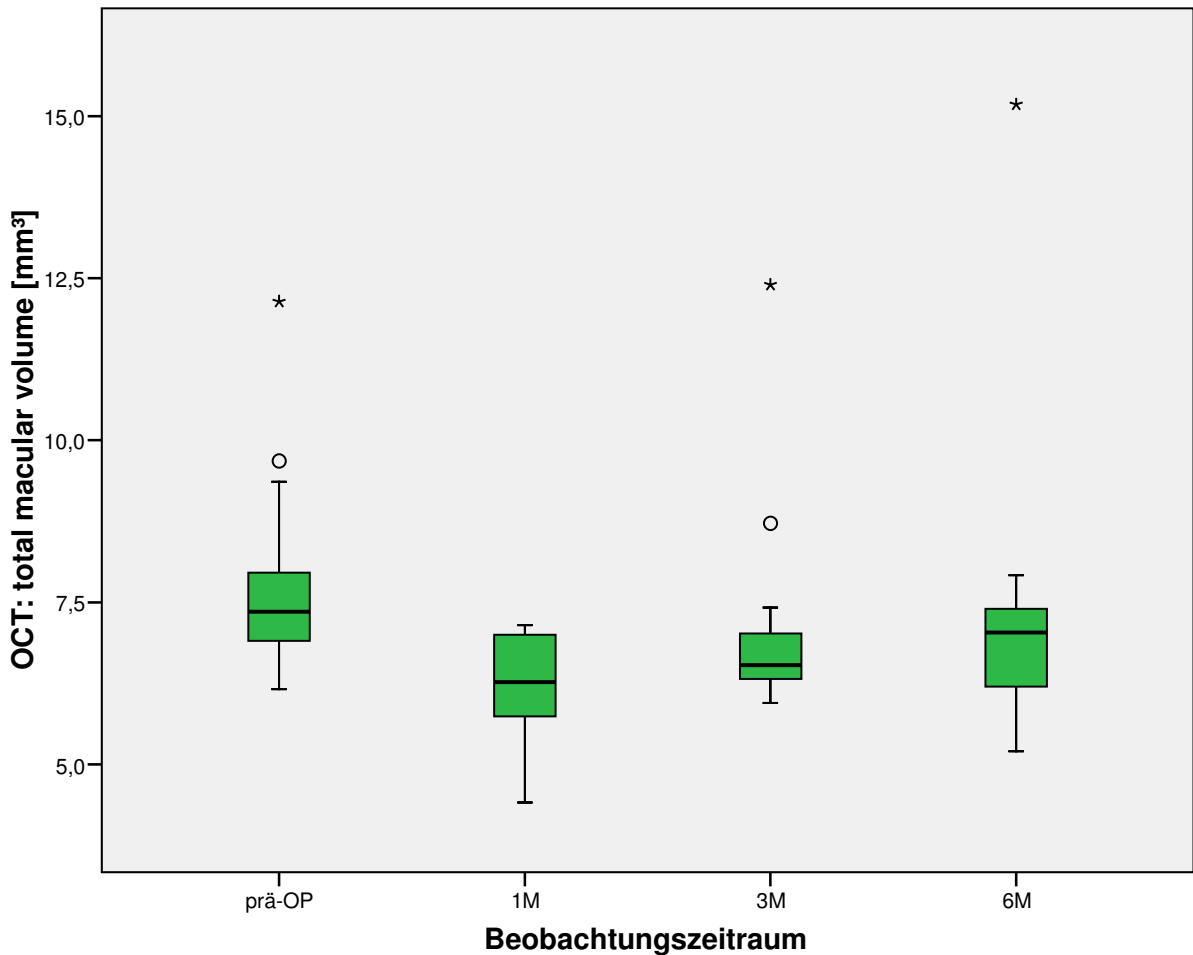


Abbildung 16: Kombinationstherapiegruppe: Verlauf des total macular volume im OCT

Im Graph ist deutlich ein Trend zur Abnahme der Volumenwerte im Verlauf zu sehen; dieser ist, verglichen mit den Ausgangswerten, zum 1-, 3- und 6-Monatskontrollzeitpunkt statistisch signifikant.

total macular volume	präOP	1M	3M	6M
n	28	10	22	18
Minimum	6,160	4,410	5,950	5,200
Maximum	12,140	7,150	12,400	15,180
Median	7,355	6,270	6,530	7,035
arithmetisches Mittel	7,701	6,255	6,951	7,223
Standardabweichung	1,270	0,837	1,356	2,105
Wilcoxon p-Wert		0,008	0,003	0,022

Tabelle 14: Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf des total macular volume im OCT

Fluoreszenzangiographie (FLA)

Semiquantitative Beurteilung

Der folgende Graph stellt die semiquantitative Beurteilung der in der FLA erkennbaren Läsionen in der Kombinationstherapiegruppe dar. Auch hier ist der Verlauf der arithmetischen Mittelwerte der Beurteilung über die Zeit und das jeweilige 95% Konfidenzintervall dargestellt:

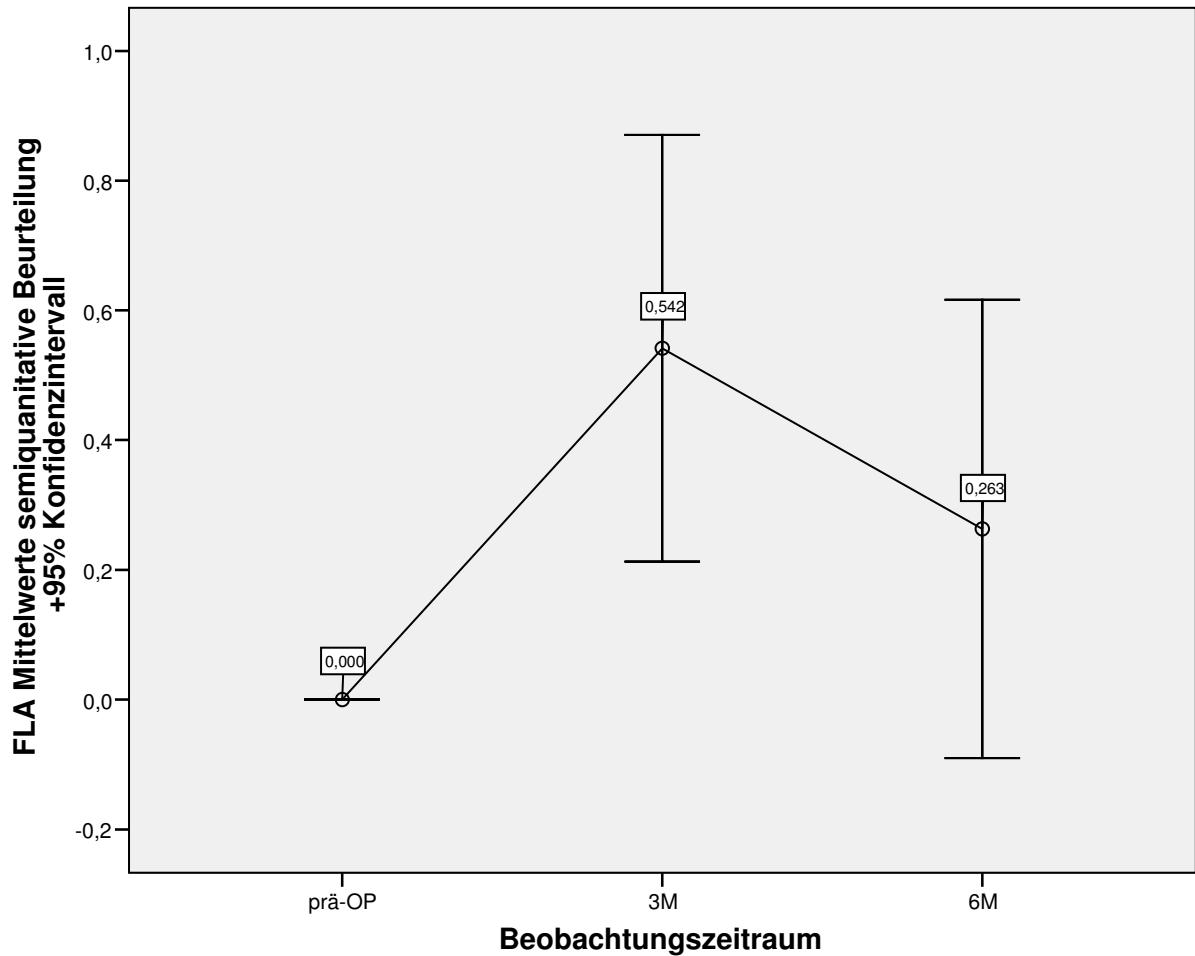


Abbildung 17: Kombinationstherapiegruppe: semiquantitative Beurteilung der FLA im Verlauf

Der Graph zeigt einen klaren Trend zur positiven Bewertung über die Zeit. Nach 3 Monaten war die semiquantitative Beurteilung statistisch signifikant besser als zum Anfangszeitpunkt, nicht jedoch nach 6 Monaten.

FLA semiquantitativ	präOP	1M	3M	6M
n	27		24	19
Minimum	0,000		-1,000	-1,000
Maximum	0,000		1,000	1,000
Median	0,000		1,000	0,000
arithmetisches Mittel	0,000		0,542	0,263
Standardabweichung	0,000		0,779	0,733
Wilcoxon p-Wert			0,005	0,132

Tabelle 15: Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der semiquantitativen Beurteilung in der FLA

Läsionsgröße

Die folgende Graphik stellt den Verlauf der Läsionsgröße in der FLA bei den Patienten der Kombinationstherapiegruppe dar:

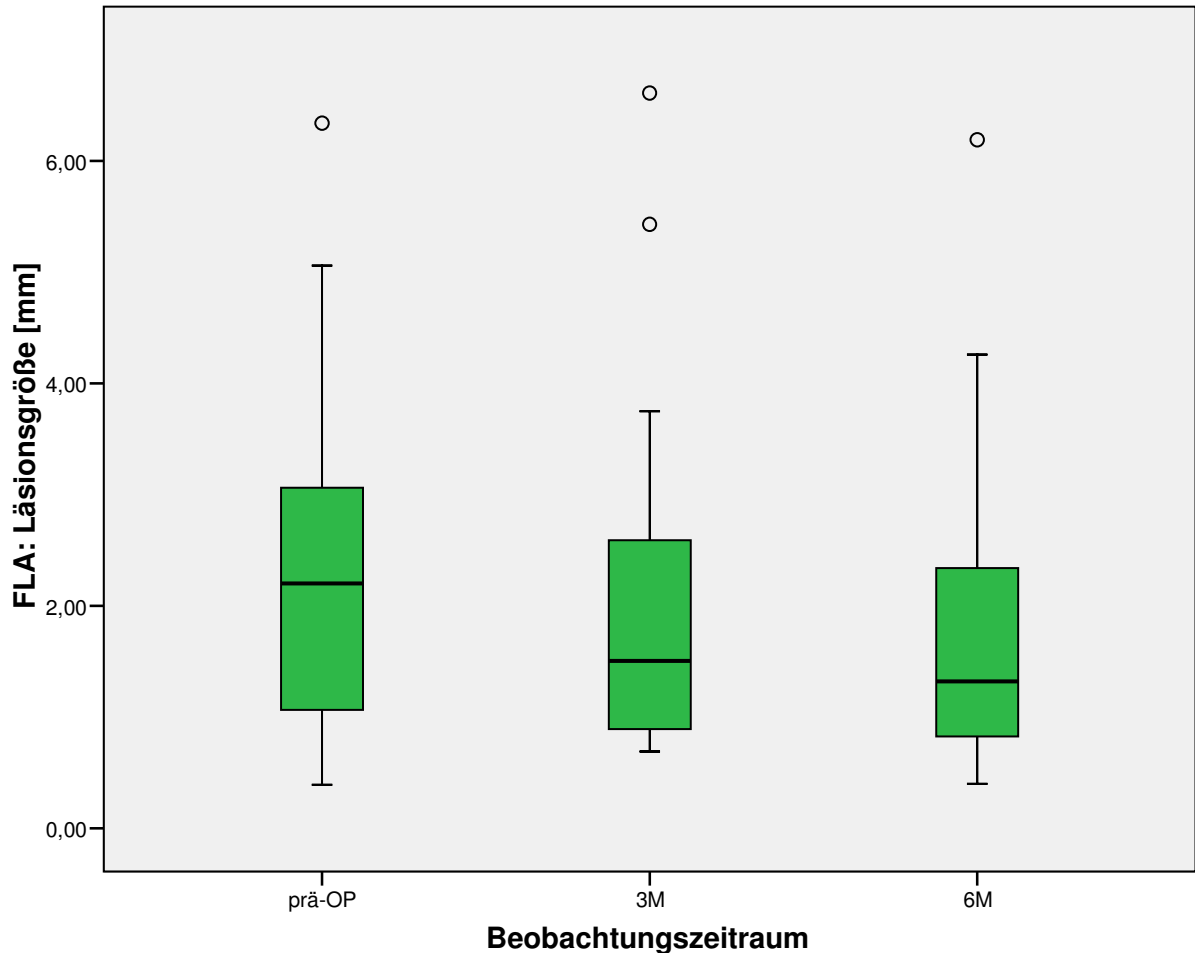


Abbildung 18: Kombinationstherapiegruppe: Verlauf der Läsionsgröße in der FLA

Es zeigt sich ein klarer Trend zur Abnahme der Läsionsgröße über die Zeit. Nach 6 Monaten ist die Abnahme im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt statistisch signifikant, jedoch nicht nach 3 Monaten.

FLA Läsionsgröße	präOP	1M	3M	6M
n	27		24	19
Minimum	0,390		0,690	0,400
Maximum	6,340		6,610	6,190
Median	2,200		1,505	1,320
arithmetisches Mittel	2,214		1,995	1,903
Standardabweichung	1,425		1,505	1,465
Wilcoxon p-Wert			0,175	0,047

Tabelle 16: Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der Läsionsgröße in der FLA

Subjektive Beurteilung durch den Patienten

Im Folgenden wird die subjektive Beurteilung der Situation durch die Patienten der Kombinationstherapiegruppe graphisch anhand der arithmetischen Mittelwerte und dem jeweiligen 95% Konfidenzintervall dargestellt:

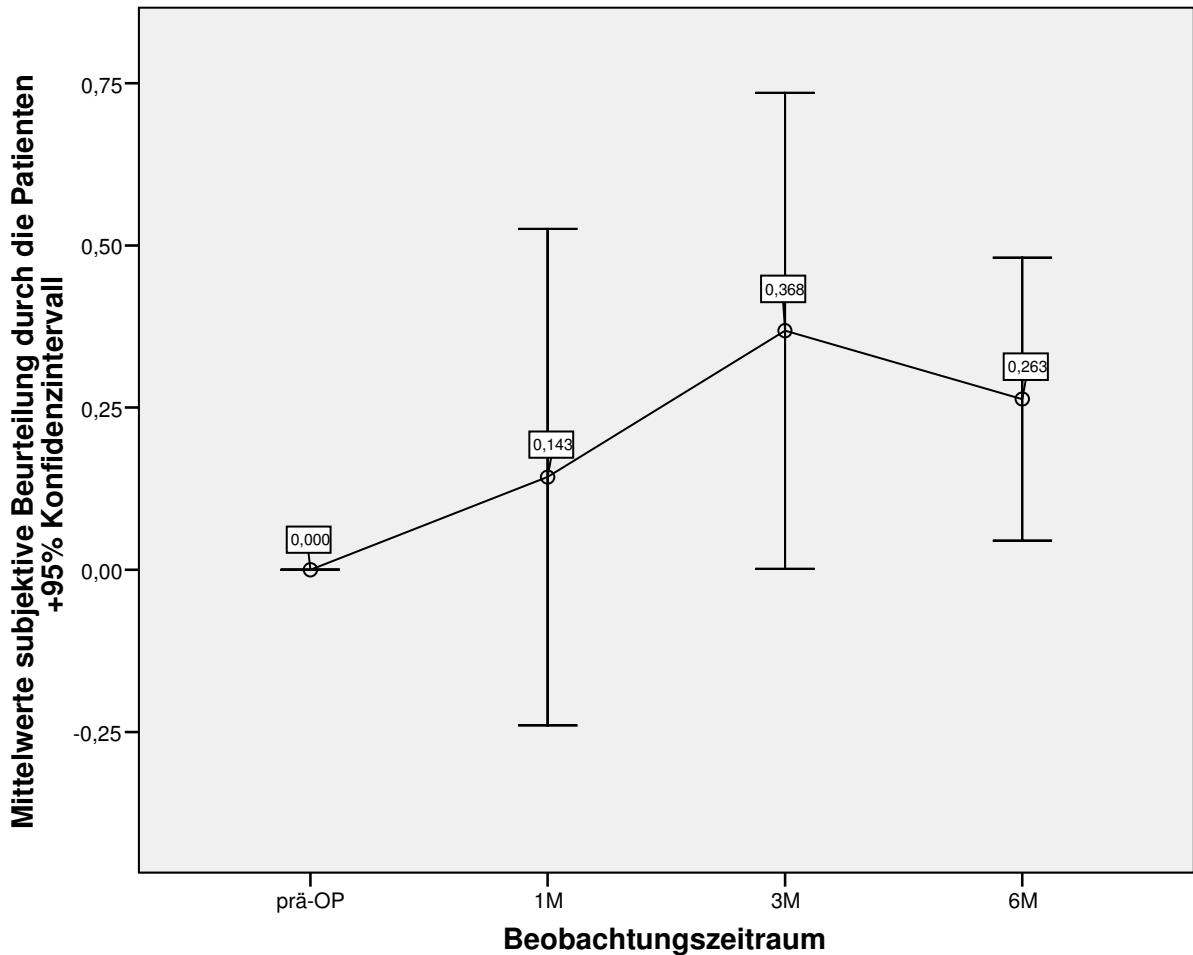


Abbildung 19: Kombinationstherapiegruppe: Verlauf der subjektiven Beurteilung durch die Patient

Die Graphik zeigt einen Trend zur besseren subjektiven Beurteilung durch die Patienten über die Zeit. Zum 6-Monatskontrollzeitpunkt wurde die Situation von den Patienten statistisch signifikant besser beurteilt als zum Zeitpunkt vor der Behandlung, nicht jedoch 1 und 3 Monate nach Beginn der Behandlung.

Subjektiv	präOP	1M	3M	6M
n	28	14	19	19
Minimum	0,000	-1,000	-1,000	0,000
Maximum	0,000	1,000	1,000	1,000
Median	0,000	0,000	1,000	0,000
arithmetisches Mittel	0,000	0,143	0,368	0,263
Standardabweichung	0,000	0,663	0,761	0,452
Wilcoxon p-Wert		0,401	0,052	0,025

Tabelle 17: Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der subjektiven Beurteilung durch die Patienten

Vergleich Monotherapie/Kombinationstherapie

Sehschärfe (Visus)

Die folgende Graphik ist eine Darstellung der Visusentwicklung der Mono- und Kombinationstherapie im Vergleich:

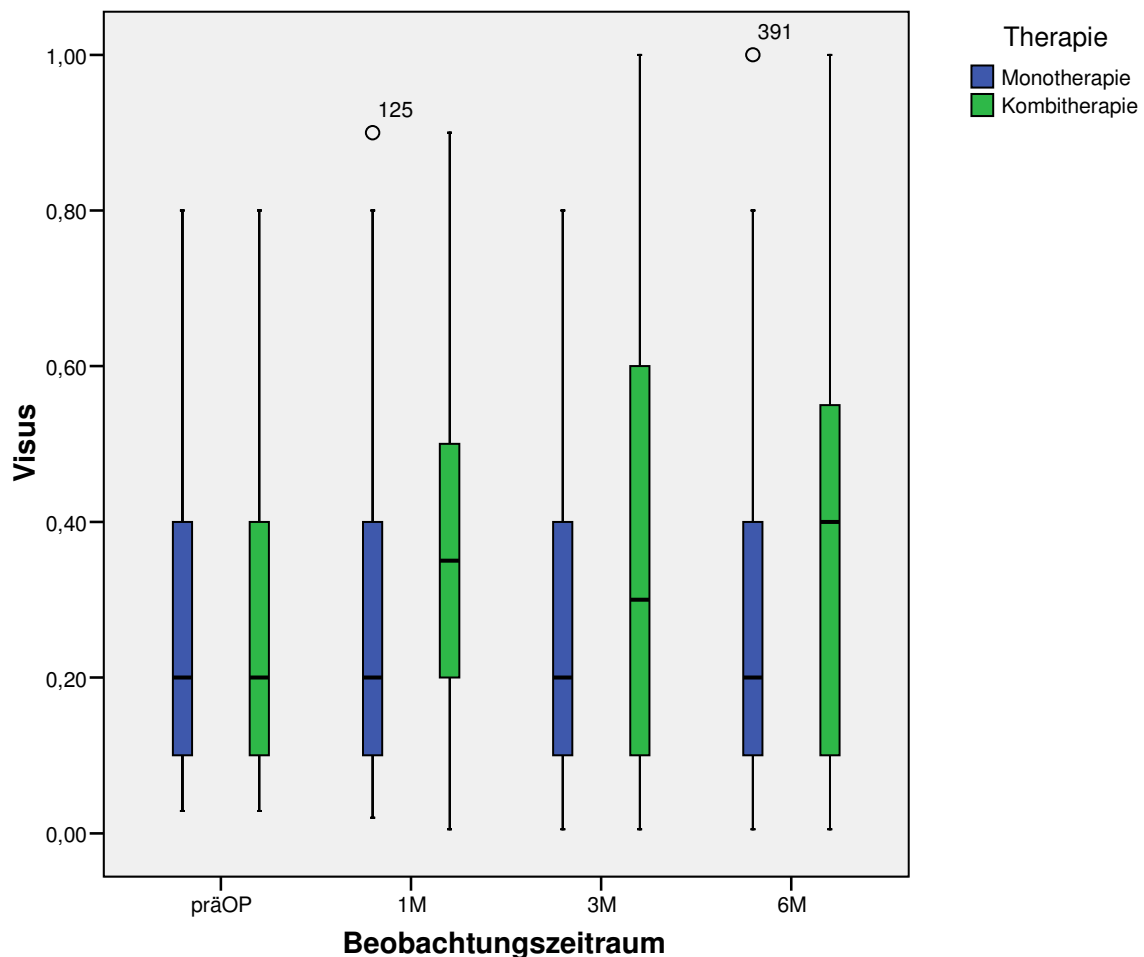


Abbildung 20: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: Visusverlauf

Im Gegensatz zur Monotherapie ist bei den Patienten der Kombinationstherapie ein Trend zur Visusverbesserung über die Zeit erkennbar. Dieser ist nach 3 und 6 Monaten statistisch signifikant. Der Mann-Whitney U-Test zeigt keine statistisch signifikant unterschiedlichen Werte präoperativ. Zum 1-Monats-Kontrollzeitpunkt haben die Patienten der Kombinationstherapie eine statistisch signifikant bessere Sehschärfe als die der Monotherapiegruppe; nicht jedoch zum 3- und 6-Monats-Kontrollzeitpunkt.

Visus	Monotherapie				Kombitherapie			
	präOP	1M	3M	6M	präOP	1M	3M	6M
n	91	69	78	82	28	26	27	27
Minimum	0,029	0,020	0,005	0,005	0,029	0,005	0,005	0,005
Maximum	0,800	0,900	0,800	1,000	0,800	0,900	1,000	1,000
Median	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,350	0,300	0,400
arithmetisches Mittel	0,276	0,254	0,272	0,280	0,270	0,374	0,388	0,362
Standardabweichung	0,188	0,203	0,193	0,220	0,231	0,253	0,324	0,300
Wilcoxon p-Wert		0,346	0,300	0,296		0,051	0,042	0,049

Visus	präOP	1M	3M	6M
Mann-Whitney U	0,526	0,029	0,247	0,370

Tabelle 18: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Visusverlauf

In der folgenden Graphik ist die Visusentwicklung nach 6 Monaten verglichen mit dem Zeitpunkt vor der Behandlung beider Therapiegruppen dargestellt:

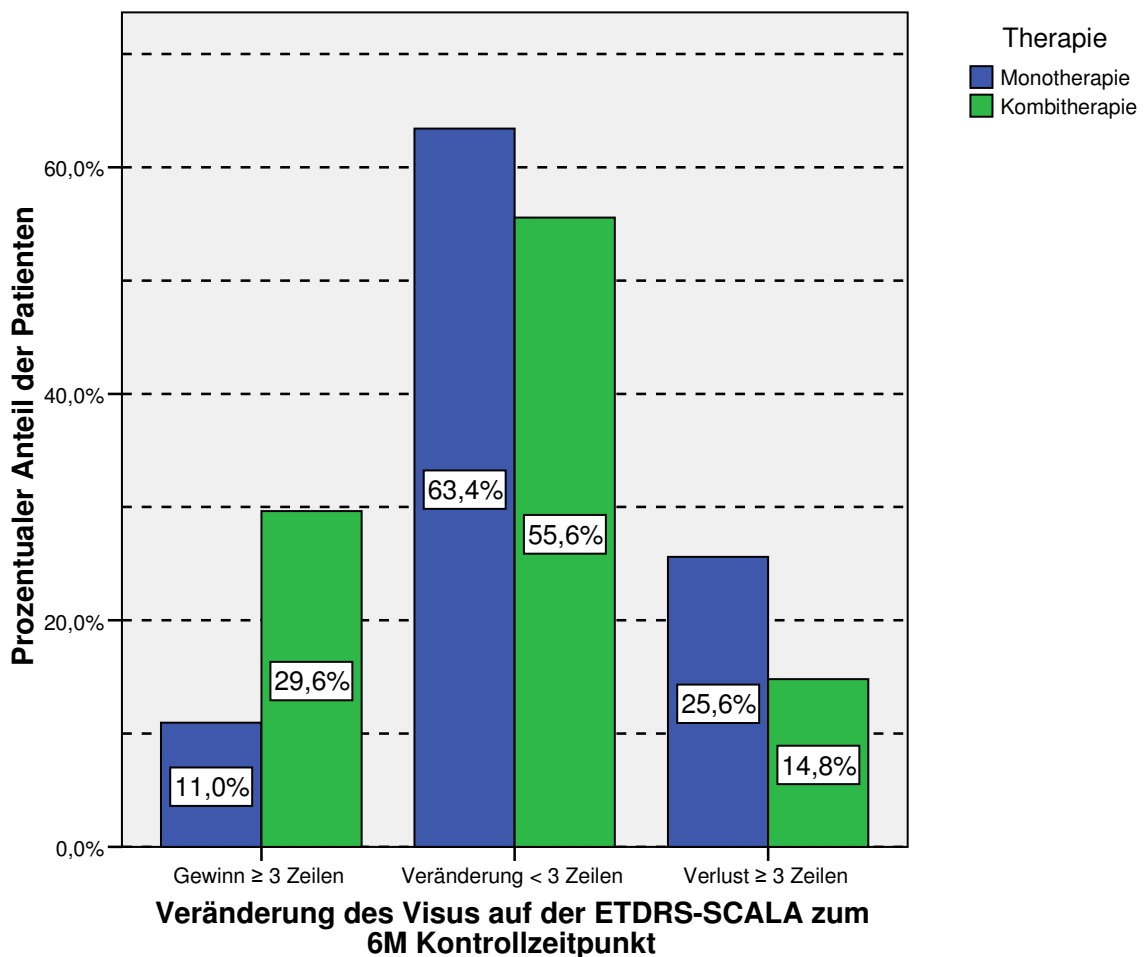


Abbildung 21: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: Visusveränderung nach 6 Monaten

Die Graphik lässt deutlich erkennen, dass bei den Patienten der Kombinationstherapie, verglichen mit denen der Monotherapie, nach 6 Monaten prozentual deutlich mehr Patienten einen Visusgewinn ≥ 3 Zeilen verzeichnen konnten (29,6% zu 11,0%). Es stabilisierten mehr Monotherapiepatienten ihren Visus (63,4% Monotherapie zu 55,6% Kombinationstherapie) und dementsprechend verloren 6 Monate nach Therapiebeginn mehr Monotherapie- als Kombinationstherapiepatienten ≥ 3 ETDRS-Zeilen (25,6% zu 14,8%).

Augeninnendruck (Tensio)

Bei beiden Therapiegruppen zeigt sich zu keinem Kontrollzeitpunkt eine statistisch signifikante Veränderung der Tensio-Werte. Auch der Vergleich zwischen beiden Gruppen weist zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied in den Tensio-Werten auf.

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Zentrale Netzhautdicke

Die nächste Graphik stellt den Verlauf der zentralen Netzhautdicke beider Therapiegruppen im Vergleich dar:

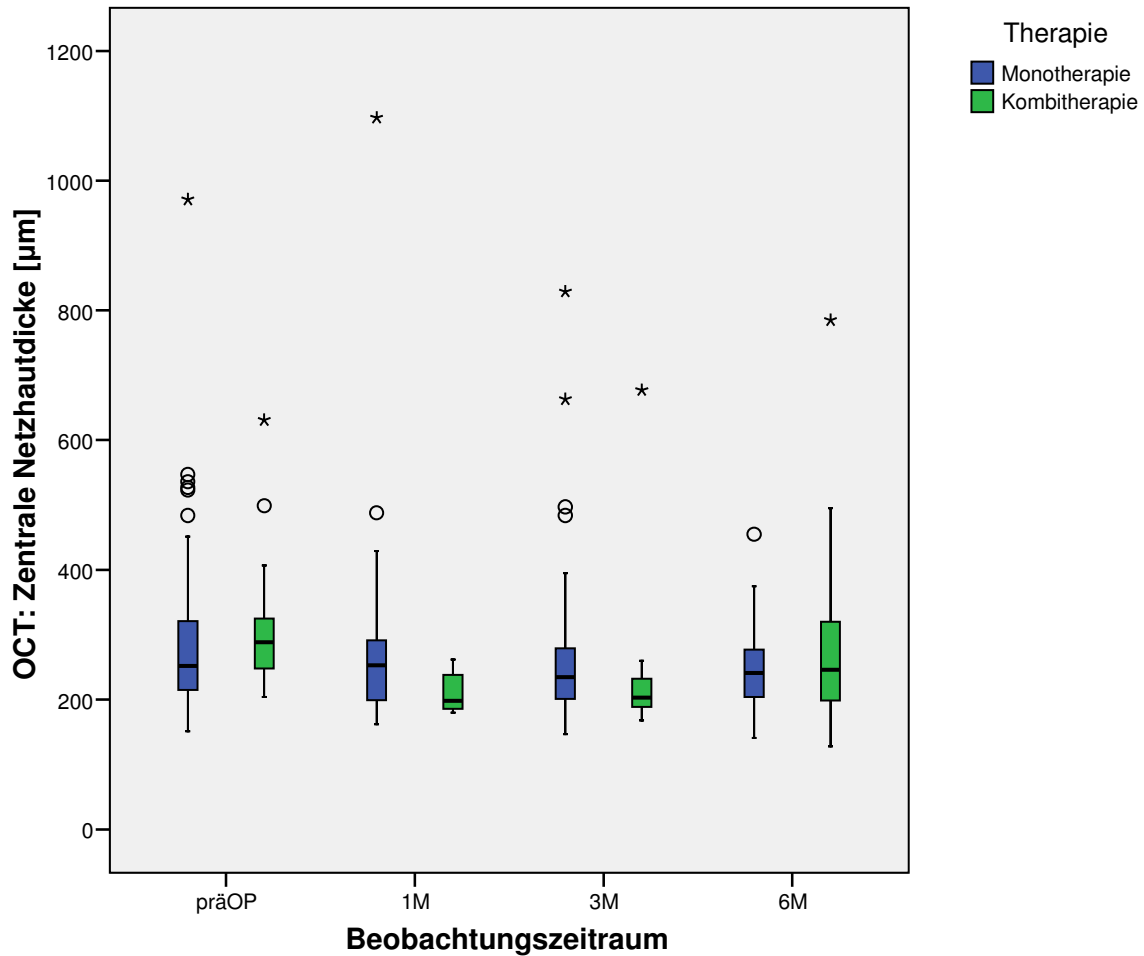


Abbildung 22: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT

Während bei den Patienten der Monotherapie zu allen Kontrollzeitpunkten eine statistisch signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke erfolgte, ist bei denen der Kombinationstherapiegruppe die erkennbare Abnahme nur nach 1 und 3 Monaten statistisch signifikant.

Der Mann-Whitney U-Test zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den präoperativen Werten (Mann-Whitney U: 0,023).

Zentrale Netzhautdicke	Monotherapie				Kombitherapie			
	präOP	1M	3M	6M	präOP	1M	3M	6M
n	89	51	62	73	28	10	22	23
Minimum	151,000	162,000	147,000	141,000	204,000	180,000	168,000	128,000
Maximum	971,000	1097,000	829,000	455,000	631,000	262,000	677,000	785,000
Median	252,000	253,000	234,500	241,000	288,500	198,000	203,000	246,000
arithmetisches Mittel	279,888	273,647	261,242	246,726	307,000	209,600	228,364	285,261
Standardabweichung	113,680	137,494	113,675	58,759	91,144	30,156	103,245	140,235
Wilcoxon p-Wert		0,045	0,001	0,006		0,022	0,000	0,236

Zentrale Netzhautdicke	präOP	1M	3M	6M
Mann-Whitney U	0,023	0,040	0,025	0,492

Tabelle 19: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT

Total macular volume

Bei beiden Therapiegruppen ist das Volumen zu allen 3 Kontrollzeitpunkten statistisch signifikant geringer als zum Ausgangszeitpunkt. Vergleicht man die Werte beider Gruppen untereinander, so besteht vor der Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Volumenwerten, zum 1 Monatskontrollzeitpunkt sind jedoch die Volumenwerte in der Kombinationstherapiegruppe statistisch signifikant geringer als die in der Monotherapiegruppe. Zum 3- und 6-Monats-Kontrolltermin gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Volumenwerten beider Therapiegruppen.

total macular volume	Monotherapie				Kombitherapie			
	präOP	1M	3M	6M	präOP	1M	3M	6M
n	89	51	62	73	28	10	22	18
Minimum	5,340	4,760	4,610	2,240	6,160	4,410	5,950	5,200
Maximum	17,380	18,080	14,450	10,650	12,140	7,150	12,400	15,180
Median	7,160	7,170	6,920	6,760	7,355	6,270	6,530	7,035
arithmetisches Mittel	7,361	7,312	7,205	6,862	7,701	6,255	6,951	7,223
Standardabweichung	1,580	1,865	1,656	1,108	1,270	0,837	1,356	2,105
Wilcoxon p-Wert		0,007	0,022	0,001		0,008	0,003	0,022

total macular volume	präOP	1M	3M	6M
Mann-Whitney U	0,111	0,008	0,179	0,913

Tabelle 20: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf des total macular volume im OCT

Fluoreszenzangiographie (FLA)

Läsionsgröße

Die folgende Graphik zeigt die Entwicklung der Läsionsgröße, gemessen in der FLA, der Mono- und Kombinationstherapie im Vergleich:

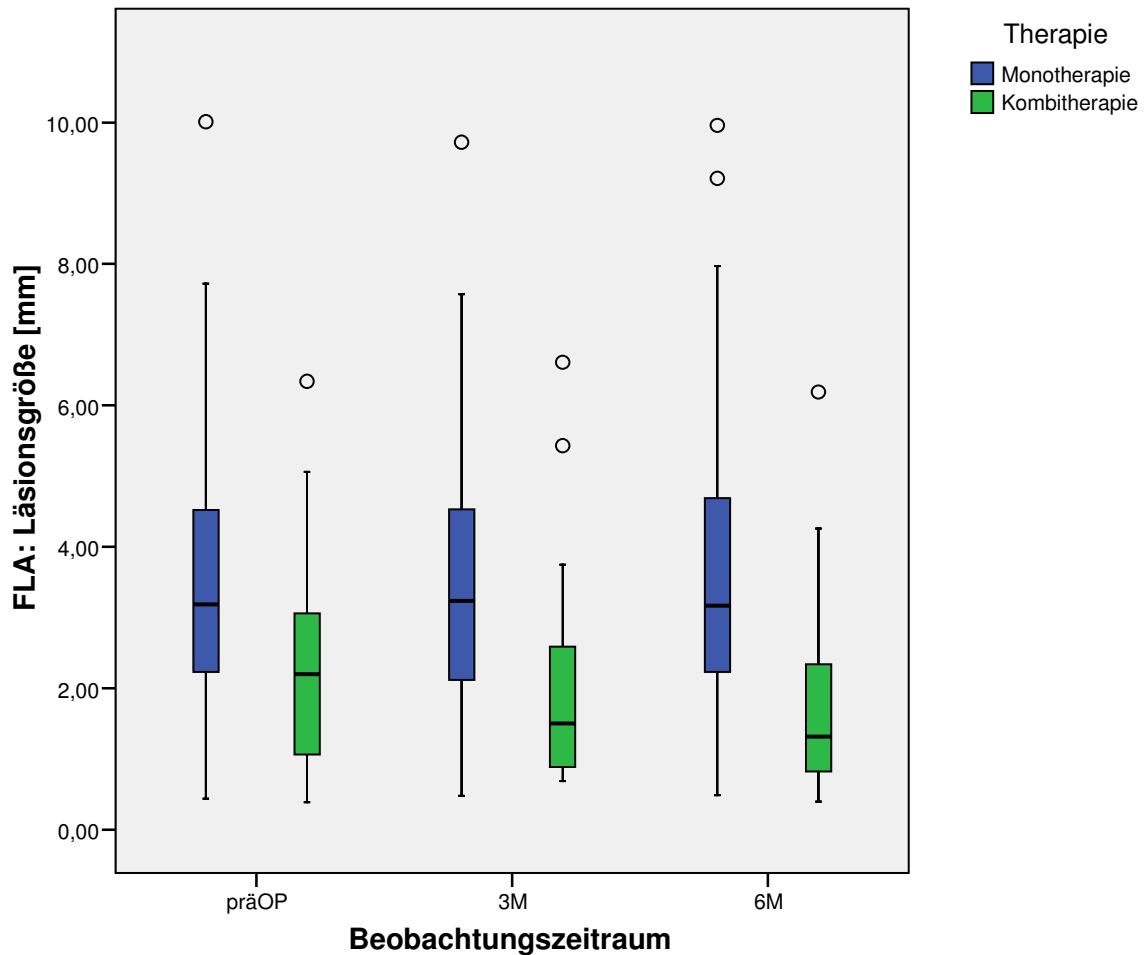


Abbildung 23: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: Verlauf der Läsionsgröße in der FLA

Während die Läsionsgröße bei den Patienten der Monotherapie im Verlauf gleich groß bleibt, ist bei den Patienten der Kombinationstherapie ein deutlicher Trend zur Abnahme der Werte im Verlauf erkennbar. Dieser Trend ist zum 6-Monats-Kontrolltermin statistisch signifikant. Die Läsionsgrößenwerte weichen präoperativ zwischen beiden Therapiegruppen statistisch signifikant voneinander ab (Mann-Whitney U: 0,001).

FLA Läsionsgröße	Monotherapie				Kombitherapie			
	präOP	1M	3M	6M	präOP	1M	3M	6M
n	82		62	66	27		24	19
Minimum	0,440		0,480	0,490	0,390		0,690	0,400
Maximum	10,010		9,720	9,960	6,340		6,610	6,190
Median	3,185		3,235	3,170	2,200		1,505	1,320
arithmetisches Mittel	3,500		3,444	3,559	2,214		1,995	1,903
Standardabweichung	1,811		1,774	1,901	1,425		1,505	1,465
Wilcoxon p-Wert			0,409	0,776			0,175	0,047

FLA Läsionsgröße	präOP	1M	3M	6M
Mann-Whitney U	0,001		0,000	0,000

Tabelle 21: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der Läsionsgröße in der FLA

Subjektive Beurteilung durch den Patienten

Der folgende Graph stellt die subjektive Beurteilung durch die Patienten in der Monotherapiegruppe verglichen mit denen der Kombinationstherapiegruppe dar; es ist der Verlauf der arithmetischen Mittelwerte der Beurteilung über die Zeit und das jeweilige 95% Konfidenzintervall dargestellt:

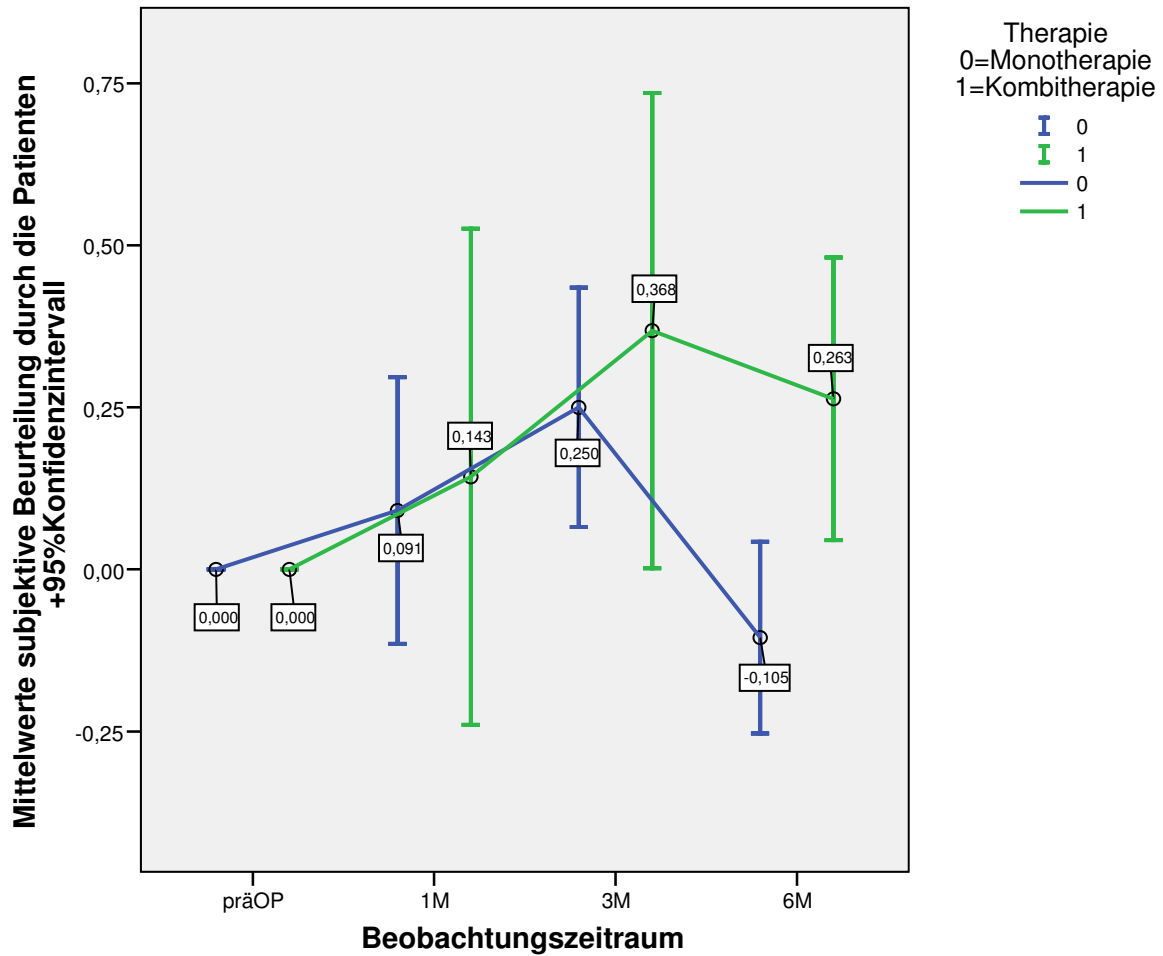


Abbildung 24: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: Verlauf der subjektiven Beurteilung durch die Patienten

Der über 3 Monate nach Behandlungsbeginn in Richtung positiver Bewertung gehende Trend schlägt bei der Monotherapiegruppe nach 6 Monaten ins Negative um; bei der Kombinationstherapiegruppe bleibt der positive Trend bestehen und ist nach 6 Monaten statistisch signifikant.

Im Vergleich zwischen beiden Therapiegruppen zeigen sich präoperativ und nach 1 und 3 Monaten keine statistisch signifikant unterschiedlichen Werte, nach 6 Monaten ist die subjektive Beurteilung der Patienten der Kombinationstherapiegruppe statistisch signifikant besser als die der Monotherapiegruppe.

Subjektiv	Monotherapie				Kombitherapie			
	präOP	1M	3M	6M	präOP	1M	3M	6M
n	91	44	47	57	28	14	19	19
Minimum	0,000	-1,000	-1,000	-1,000	0,000	-1,000	-1,000	0,000
Maximum	0,000	1,000	1,000	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000
Median	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000
arithmetisches Mittel	0,000	0,091	0,255	-0,105	0,000	0,143	0,368	0,263
Standardabweichung	0,000	0,676	0,642	0,557	0,000	0,663	0,761	0,452
Wilcoxon p-Wert		0,371	0,001	0,157		0,401	0,052	0,025

Subjektiv	präOP	1M	3M	6M
Mann-Whitney U	1,000	0,808	0,404	0,012

Tabelle 22: Vergleich Mono-/Kombinationstherapiegruppe: tabellarischer Überblick über den Verlauf der subjektiven Beurteilung durch die Patienten

Subgruppenanalyse innerhalb der Kombinationstherapie anhand der Diagnose

Sehschärfe (Visus)

Die folgende Graphik ist eine Darstellung der Visusentwicklung innerhalb der Kombinationstherapiegruppe im Vergleich zwischen den Patienten mit Diagnose okkulten CNV und denen mit klassischer CNV:

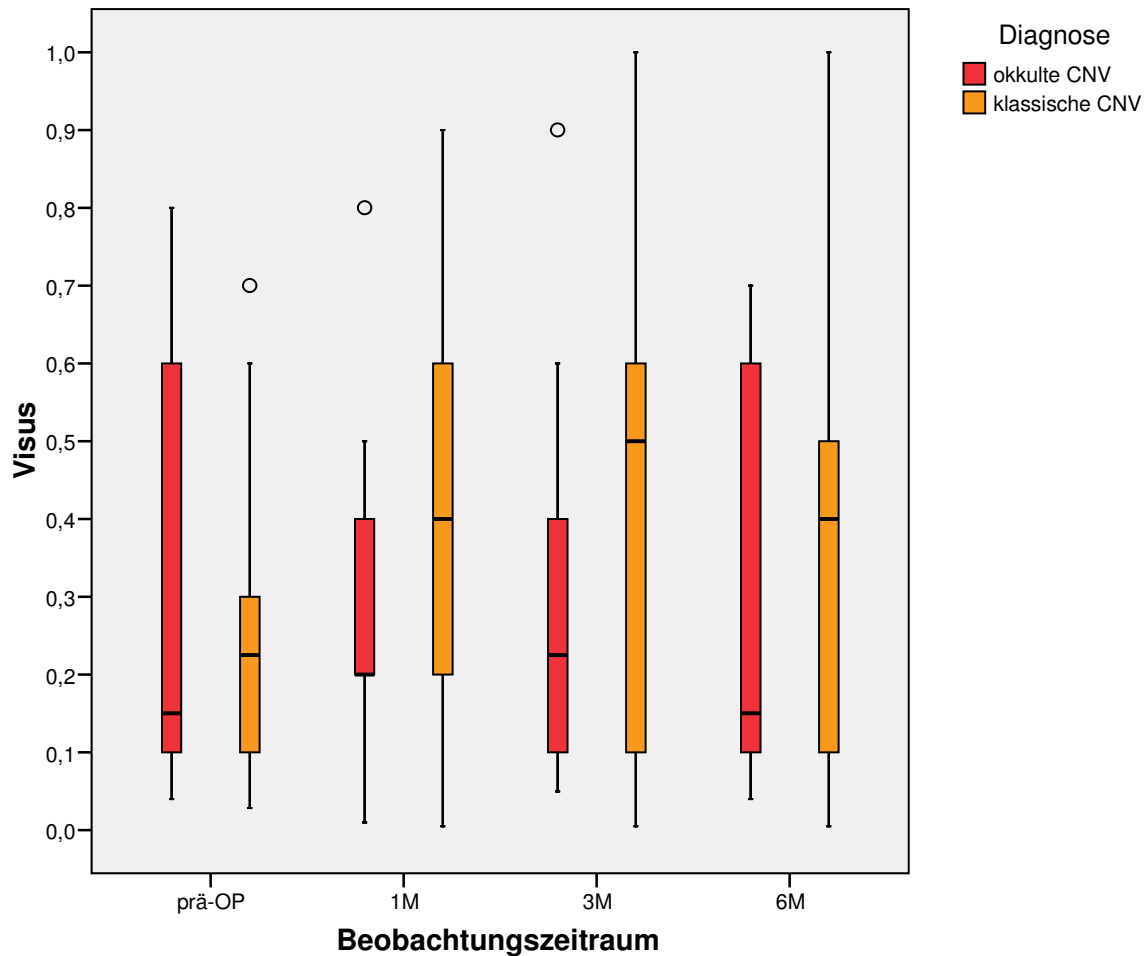


Abbildung 25: Kombinationstherapie Subgruppenanalyse (klassische/okkulte CNV): Visusverlauf

In der Graphik ist in der Patientengruppe mit klassischer CNV ein Trend zur kontinuierlichen Visusverbesserung im Verlauf des Beobachtungszeitraums erkennbar. Bei den Patienten der Diagnose-Gruppe „okkulte CNV“ scheint der Visus im Verlauf der 6 Monate gleich zu bleiben.

Kombinationstherapie	Klassische CNV				okkulte CNV			
	präOP	1M	3M	6M	präOP	1M	3M	6M
n	18	17	17	17	10	9	10	10
Minimum	0,030	0,010	0,010	0,010	0,0400	0,0100	0,0500	0,0400
Maximum	0,700	0,900	1,000	1,000	0,8000	0,8000	0,9000	0,7000
Median	0,225	0,400	0,500	0,400	0,1500	0,2000	0,2250	0,1500
arithmetisches Mittel	0,254	0,412	0,437	0,404	0,2990	0,3011	0,3050	0,2920
Standardabweichung	0,206	0,259	0,351	0,322	0,2789	0,2382	0,2682	0,2572
Wilcoxon p-Wert		0,017	0,050	0,048		0,944	0,611	0,686

Visus	präOP	1M	3M	6M
Mann-Whitney U	0,866	0,254	0,449	0,631

Tabelle 23: Kombinationstherapie Subgruppenanalyse (klassische/okkulte CNV): tabellarischer Überblick über den Visusverlauf

Der Trend zur Visusverbesserung erweist sich bei den Patienten mit klassischer CNV zum 1- und 6-Monats-Kontrollzeitpunkt als statistisch signifikant, nicht jedoch zum 3-Monatskontrollzeitpunkt. Bei den Patienten mit okkulten CNV gibt es zu keinem der Kontrollzeitpunkte eine statistisch signifikante Visusveränderung.

Vergleicht man die Visuswerte beider Diagnosegruppen zum jeweiligen Kontrollzeitpunkt miteinander, ergibt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied.

Die nächste Graphik zeigt die Visusentwicklung nach 6 Monaten verglichen mit dem Zeitpunkt vor der Behandlung beider Diagnosegruppen:

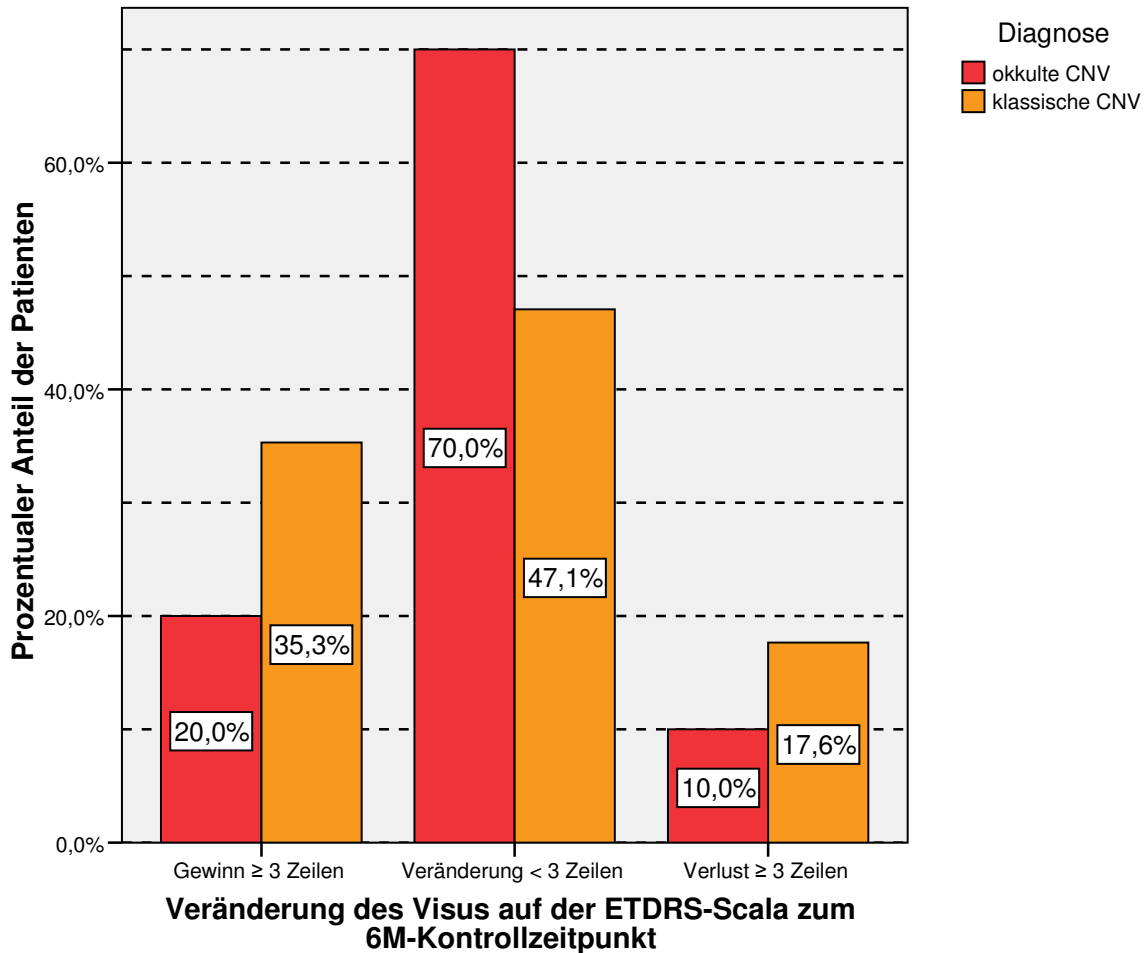


Abbildung 26: Kombinationstherapie Subgruppenanalyse (klassische/okkulte CNV): Visusveränderung nach 6 Monaten

Patienten mit klassischer CNV haben nach 6 Monaten prozentual öfter einen Visusgewinn ≥ 3 ETDRS-Zeilen als Patienten mit okkulten CNV (35,3% zu 20,0%), jedoch auch öfter einen Visusverlust ≥ 3 ETDRS-Zeilen (klassische CNV: 17,6%; okkulte CNV: 10,0%). Dementsprechend stabilisierten mehr Patienten mit okkulten CNV ihren Visus innerhalb von < 3 Zeilen als Patienten mit klassischer CNV (10,0% zu 47,1%).

Es ergeben sich zum 6 Monats-Kontrollzeitpunkt bei beiden Diagnose-Gruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen des ETDRS-Visus ≥ 3 Zeilen (6 Monats-Wilcoxon p-Werte: okkulte CNV: $p=0,564$, klassische CNV: $p=0,317$)

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Zentrale Netzhautdicke

Im Folgenden wird der Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT innerhalb der Kombinationstherapiegruppe dargestellt; unterschieden wird zwischen Patienten mit klassischer und okkulten CNV:

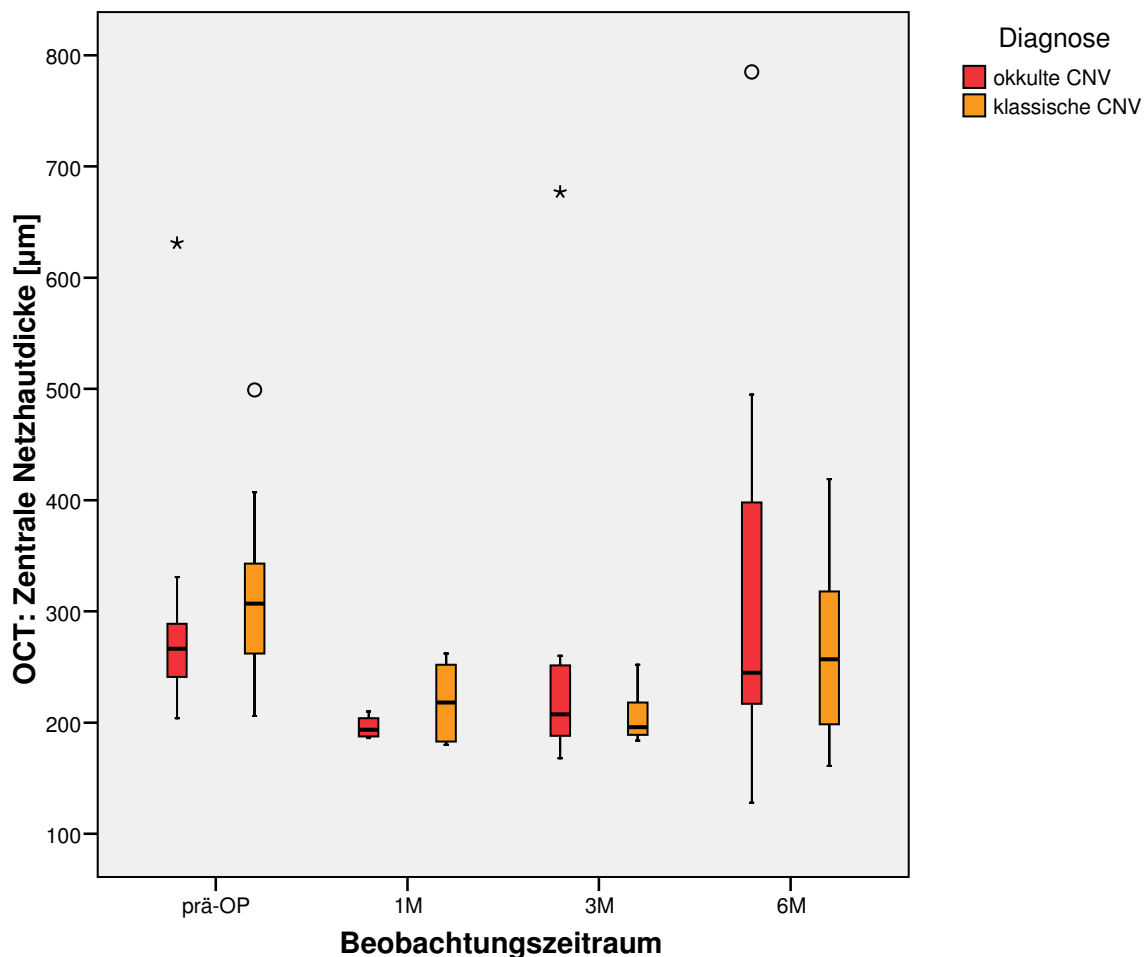


Abbildung 27: Kombinationstherapie Subgruppenanalyse (klassische/okkulte CNV): Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT

Bei beiden Diagnose-Gruppen lässt sich zunächst über 3 Monate ein Trend zur Abnahme der zentralen Netzhautdicke erkennen. Zum 6-Monats-Kontrollzeitpunkt nimmt bei den Patienten mit okkulten CNV die zentrale Netzhautdicke wieder zu, wohingegen sie sich bei den Patienten mit klassischer CNV auf einem niedrigeren Niveau stabilisiert.

Kombinationstherapie	Klassische CNV				okkulte CNV			
	präOP	1M	3M	6M	präOP	1M	3M	6M
n	18	6	14	15	10	4	8	8
Minimum	206,000	180,000	184,000	161,000	204,0000	186,0000	168,0000	128,0000
Maximum	499,000	262,000	252,000	419,000	631,0000	210,0000	677,0000	785,0000
Median	307,000	218,000	196,000	257,000	266,5000	193,5000	207,5000	245,0000
arithmetisches Mittel	310,833	218,833	206,071	261,867	300,1000	195,7500	267,3750	329,1250
Standardabweichung	73,191	36,213	22,165	81,261	121,3292	10,7819	168,3236	212,6704
Wilcoxon p-Wert		0,173	0,001	0,047		0,068	0,141	0,575

Zentrale Netzhautdicke	präOP	1M	3M	6M
Mann-Whitney U	0,212	0,593	0,539	0,722

Tabelle 24: Kombinationstherapie Subgruppenanalyse (klassische/okkulte CNV): tabellarischer Überblick über den Verlauf der zentralen Netzhautdicke im OCT

Bei der Gruppe „okkulte CNV“ ist nach 1 Monat eine statistisch signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke nachweisbar, nicht aber nach 3 und 6 Monaten. Anders verhält es sich bei der klassischen CNV: hier gibt es nach 1 Monat noch keine statistisch signifikante Verkleinerung der zentralen Netzhautdicke, wohl aber 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn. Vergleicht man die Werte der zentralen Netzhautdicke zwischen den Diagnosegruppen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten, unterscheiden diese sich nicht statistisch signifikant.

Fluoreszenzangiographie (FLA)

Läsionsgröße

Die folgende Graphik zeigt den Verlauf der fluoreszenzangiographischen Läsionsgröße der Kombinationstherapiegruppe. Auch hier werden anhand der Diagnose „klassische CNV“ und „okkulte CNV“ zwischen zwei Patientengruppen verglichen:

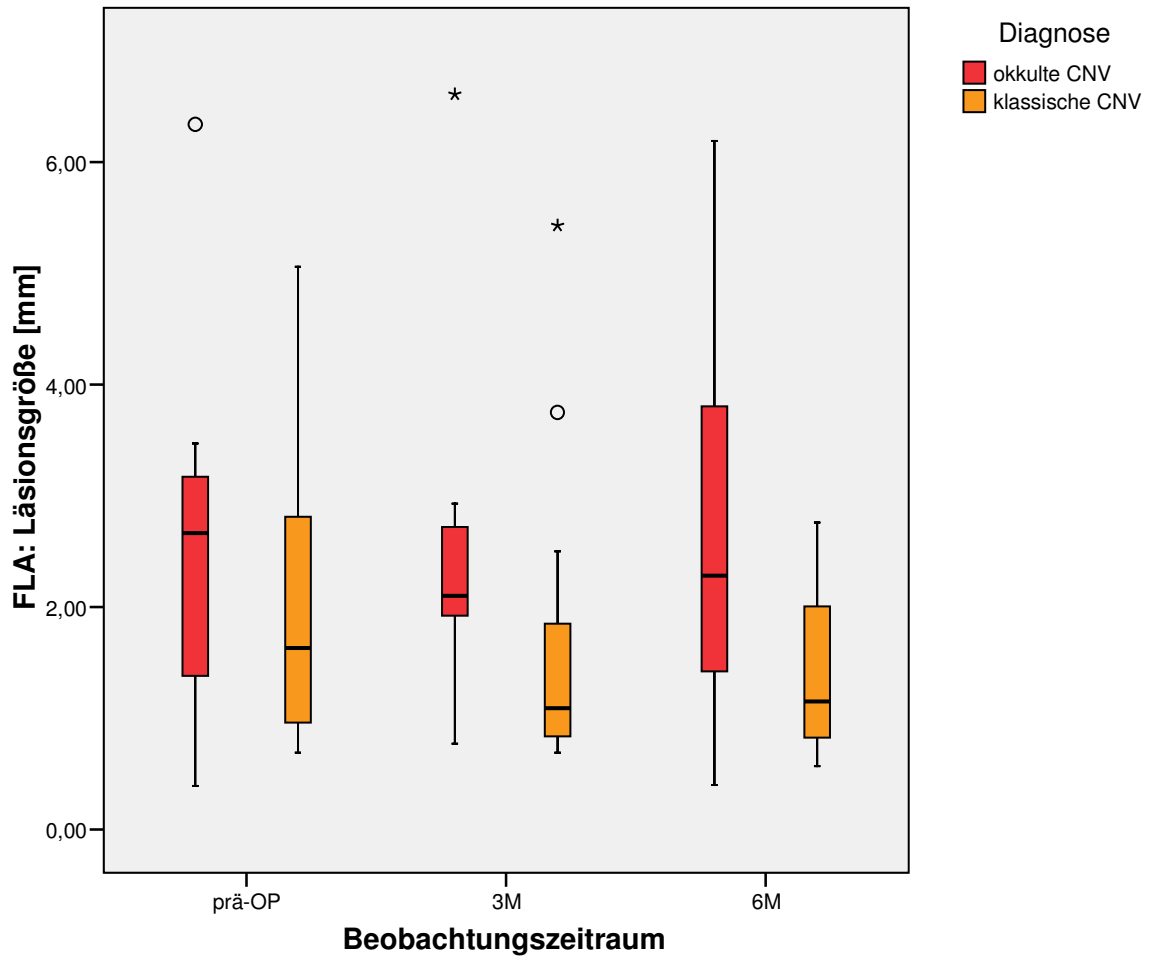


Abbildung 28: Kombinationstherapie Subgruppenanalyse (klassische/okkulte CNV): Verlauf der Läsionsgröße in der FLA

Während die Läsionsgröße bei den Patienten mit okkulten CNV über den gesamten Beobachtungszeitraum gleich zu bleiben scheint, verhält es sich anders bei der anderen Patientengruppe: hier ist ein deutlicher Trend zur kontinuierlichen Abnahme der Läsionsgröße über die Zeit zu erkennen.

Kombinationstherapie FLA Läsionsgröße	Klassische CNV				okkulte CNV			
	präOP	1M	3M	6M	präOP	1M	3M	6M
n	17		15	12	10		9	7
Minimum	0,690		0,690	0,570	0,3900		0,7700	0,4000
Maximum	5,060		5,430	2,760	6,3400		6,6100	6,1900
Median	1,630		1,090	1,150	2,6650		2,1000	2,2800
arithmetisches Mittel	1,985		1,642	1,403	2,6020		2,5833	2,7600
Standardabweichung	1,236		1,345	0,714	1,6982		1,6506	2,0363
Wilcoxon p-Wert			0,078	0,010			0,953	0,612

FLA Läsionsgröße	präOP	1M	3M	6M
Mann-Whitney U	0,393		0,049	0,205

Tabelle 25: Kombinationstherapie Subgruppenanalyse (klassische/okkulte CNV): tabellarischer Überblick über den Verlauf der Läsionsgröße in der FLA

Bei den Patienten mit okkulten CNV ändert sich die Läsionsgröße zu keinem der Beobachtungszeitpunkte statistisch signifikant. Der Trend zur Abnahme der Werte bei der klassischen CNV-Gruppe erweist sich nach 6 Monaten als statistisch signifikant, nach 3 Monaten jedoch noch nicht.

Vor der Behandlung gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Läsionsgrößen beider Diagnosegruppen. Nach 3 Monaten ist die Läsionsgröße der Patienten mit klassischer CNV statistisch signifikant kleiner als die derjenigen mit okkulten CNV; zum 6-Monats-Kontrollzeitpunkt gibt es wiederum keinen Unterschied zwischen den Werten im Bezug auf die statistische Signifikanz.

Diskussion der Ergebnisse

Monotherapie

In der Monotherapiegruppe konnte der Visus über den 6-Monats-Kontrollzeitraum nicht verbessert werden. Die Visuswerte konnten jedoch über die kompletten 6 Monate stabilisiert werden und verschlechterten sich im Mittel nicht. Einzeln betrachtet verlor jedoch, verglichen mit dem Zeitpunkt vor der Behandlung, ein statistisch signifikanter Anteil an untersuchten Augen zum 6-Monats-Kontrollzeitpunkt ≥ 3 ETDRS-Zeilen.

Die OCT-Werte der zentralen Netzhautdicke und des Makulavolumens konnten über den Kontrollzeitraum im Vergleich zu den Werten vor Beginn der Behandlung beinahe durchweg statistisch signifikant gesenkt werden. Bei unbehandelten AMD-Patienten würden diese Werte über die Zeit ansteigen bzw. zumindest konstant bleiben. Die Verringerung der zentralen Netzhautdicke in unserer Studie lässt auf einen direkten antiangiogenetischen und Permeabilität verringernden Effekt von Ranibizumab schließen.

Die fluoreszenzangiographisch gemessene Läsionsgröße konnte über den gesamten Kontrollzeitraum konstant gehalten werden. Semiquantitativ wurden die Läsionen nach 3 Monaten statistisch signifikant besser beurteilt als vor der Behandlung, nach 6 Monaten war aber keine statistisch signifikante Verbesserung mehr erkennbar, jedoch auch keine Verschlechterung. Aus der Entwicklung dieser Werte lässt sich schließen, dass Ranibizumab effektiv das weitere Wachstum der CNV hemmt.

Im Bezug auf die Entwicklung der OCT- und FLA-Werte in unserer Studie zeigt die Therapie der feuchten AMD mit alleinigen Injektionen von jeweils 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis®) gute Ergebnisse. Zieht man die Entwicklung der Visuswerte von Patienten mit unbehandelter feuchter AMD über die Zeit in Betracht, so ist das Ergebnis in der Monotherapiegruppe zufrieden stellend. Obwohl in unserer Studie im Mittel keine Visusverbesserung nachgewiesen werden konnte, so ist in Anbetracht der Schwere der Erkrankung eine Visusstabilisierung eine positive Entwicklung. Die Monotherapie der feuchten AMD mit wiederholten intravitrealen Injektionen von Ranibizumab (Lucentis®) ist demnach effektiv Visus stabilisierend. Die morphologische Verbesserung korreliert in unserem Patientenkollektiv nicht mit einem Visusanstieg.

Subjektiv beurteilten die Patienten der Monotherapiegruppe ihre Situation 1 Monat nach der Behandlung gleich, nach 3 Monaten statistisch signifikant besser und nach 6 Monaten wieder gleich wie zu Beginn. Auch hier würde die subjektive Beurteilung von unbehandelten AMD-Patienten mit der Zeit immer schlechter ausfallen [75].

Wir behandelten unsere Patienten mit durchschnittlich 3,27 Ranibizumab-Injektionen (Minimum 1, Maximum 7, SD 1,23) im 6-monatigen Beobachtungsintervall. Geplant war zunächst eine Aufsättigung mit 3 Injektionen und je nach weiterem Verlauf zusätzliche Lucentis®-Applikationen durchzuführen. Als Reinjektionskriterien legten wir Visusverschlechterung, Zunahme der zentralen Netzhautdicke im OCT oder Vergrößerung der Leckage in der FLA fest. Die Tatsache, dass die meisten Patienten im Durchschnitt nur knapp mehr als 3 Injektionen erhielten, lässt auf eine Verschlechterung der Werte nach Beendigung der Behandlung nach 3 Monaten schließen. Studien belegen die Notwendigkeit einer regelmäßigen Behandlung mit Lucentis®. Hierfür spricht die Entwicklung der subjektiven Beurteilung durch die Patienten, welche nach 3 Monaten besser ist im Vergleich zum Zustand vor dem Behandlungsbeginn, nach 6 Monaten jedoch wieder einen Trend zur Verschlechterung zeigt. Auch die semiquantitative Beurteilung der FLA zeigt eine Reduktion der Leckage nach 3 Monaten, also nach den monatlichen Injektionen. Nach 6 Monaten, also nach Beendigung der Behandlung bei einem Großteil der Patienten, nahm die Leckage im Durchschnitt wieder zu.

In der Monotherapiegruppe war ein großer Teil der Patienten vorbehandelt: 58 Patienten (63%) waren vor unserer Studie therapiert worden, allerdings hatten lediglich 14 Patienten (15%) weniger als 3 Monate vor der ersten Ranibizumab-Injektion im Rahmen unserer Studie eine AMD-spezifische Therapie erhalten. Wir gehen davon aus, dass Behandlungen, welche über 3 Monate vor unserer Therapie abgeschlossen waren, keinen Einfluss auf die Effektivität von Ranibizumab haben. Die Subgruppenanalyse ergab, dass die nicht vorbehandelten Patienten keine signifikant besseren Ergebnisse erzielten als die vorbehandelten.

In einer klinischen Studie in unserem Hause wurden 93 Augen mit okkult oder minimal klassischer CNV 1,25 mg Bevacizumab in 8-wöchigen Abständen intravitreal injiziert. In einer retrospektiven Auswertung nach 6 Monaten wurde neben der guten Verträglichkeit bei 75% der Patienten angiographisch ein Rückgang der Leckage dokumentiert. Auch im OCT wurde eine statistisch signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke nachgewiesen. Allerdings wurde auch hier keine signifikante Visusverbesserung erreicht, sondern lediglich eine Visusstabilisierung [64]. Dieses mit Bevacizumab behandelte Patientenkollektiv erzielte vergleichbare Ergebnisse mit dem mit Ranibizumab therapierten Monotherapiekollektiv in unserer Studie. Hier lagen vergleichbare Studienbedingungen vor. Jedoch ist Bevacizumab nur als Off-Label Medikament zur Behandlung der exsudativen Makuladegeneration zugelassen, und es gibt keine Studien zu Langzeitnebenwirkungen, weswegen die Therapie mit Ranibizumab als first-line Therapie empfohlen wird.

Zusammenfassend konnten wir in der Monotherapiegruppe bei zum Teil vorbehandelten Patienten und mit reduzierter Injektionsfrequenz nur eine Visus stabilisierende Wirkung nachweisen. Unserer Daten zeigen, dass die intravitreale Injektion von Ranibizumab eine verträgliche, nebenwirkungsarme Therapie der exsudativen AMD darstellt, wodurch die Sehschärfe im kurzfristigen Zeitraum stabilisiert, und eine statistisch signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke erreicht wird.

Kombinationstherapie

In der Kombinationstherapiegruppe konnte der Visus über den 6-Monats-Kontrollzeitraum stetig statistisch signifikant verbessert werden. Allerdings konnte zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz einer Visusverbesserung ≥ 3 Zeilen nachgewiesen werden (1M: $p=0,248$; 3M: $p=0,248$, 6M: $p=0,248$) wie in der MARINA-Studie.

Unbehandelt würden Patienten mit feuchter AMD über die Zeit unweigerlich einen Visusverlust erleiden [75]. In unserer Studie wurde bei den Kombinationstherapiepatienten diese Entwicklung in die andere Richtung gelenkt. Die Therapie dieser Erkrankung mit photodynamischer Therapie und mehrmaligen intravitrealen Injektionen von Ranibizumab (Lucentis®) verbessert demnach den Visus effektiv.

Die OCT-Werte für die zentrale Netzhautdicke und das Makulavolumen konnten über den Kontrollzeitraum im Vergleich zu dem Zeitpunkt vor Beginn der Behandlung beinahe durchweg statistisch signifikant gesenkt werden. Diesen Trend führen wir direkt auf den synergistischen Effekt durch die PDT (Photothrombose) und Ranibizumab (antiangiogenetisch und Hyperpermeabilität verringern) zurück.

Die fluoreszenzangiographisch gemessene Läsionsgröße verkleinerte sich über den Kontrollzeitraum; 6 Monate nach Beginn der Behandlung war die Abnahme der Läsionsgröße statistisch signifikant. Semiquantitativ wurden die Läsionen nach 3 Monaten statistisch signifikant besser beurteilt als vor der Behandlung, nach 6 Monaten war immer noch ein positiver Trend, jedoch keine statistisch signifikante Verbesserung mehr erkennbar. Somit ist also gerade in der FLA die Synergie aus beiden Therapien gut erkennbar.

Die OCT- und FLA-Werte verbessern sich nach unserer Studie also durch die photodynamische Therapie kombiniert mit mehrmaligen intravitrealen Applikationen von Ranibizumab (Lucentis®).

Subjektiv beurteilten die Patienten der Kombinationstherapiegruppe ihre Situation im Verlauf der Zeit immer besser als vor der Behandlung; nach 6 Monaten war die Beurteilung statistisch signifikant besser. Somit ist die Therapie der feuchten Form der altersabhängigen

Makuladegeneration mit PDT und wiederholten intravitrealen Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab für den Patienten als effektiv zu betrachten.

In unserem Hause wurden analog 23 Patientenaugen mit klassischer oder okkulter CNV im Rahmen einer klinischen Studie mit PDT und Bevacizumab behandelt. Wir konnten hier ebenfalls eine positive klinische Entwicklung durch die Anwendung von Anti-VEGF-Wirkstoffen nachweisen: Es zeigte sich ein signifikanter Visusanstieg über 6 Monate sowie eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke im OCT. Allerdings ist Bevacizumab auch in der Kombination mit PDT nur eine Off-Label-Therapie [66].

Die PDT zerstört nicht nur die Neovaskularisationen, sondern scheint auch die choroidale Perfusion zu beeinträchtigen. Daher wurden Studien mit reduzierter Laserenergie zur Behandlung der exsudativen AMD durchgeführt. Kiss et al. zeigten auf, dass durch eine photodynamische Behandlung der Augen mit reduzierter Laserenergie der CNV-okkludierende Effekt geringer ist. Die additive Therapie mit PDT und intravitrealer Therapie scheint die nötigen Reinjektionsintervalle der VEGF-Inhibitoren zu verlängern [54].

Vergleich Monotherapie/Kombinationstherapie

Es ist eine Phase-III-Studie nötig, welche die Monotherapie mit Ranibizumab und die Kombinationstherapie mit Ranibizumab und PDT bei exsudativer AMD untersucht. Eine laufende Studie dieser Art ist die SUMMIT-Studie. Im Rahmen von „Mont Blanc“ (Europa), „Denali“ (USA und Kanada) und „Everest“ (Asien) wird aktuell multizentrisch die Therapie von CNV mit Monotherapie (0,5mg Ranibizumab) und Ranibizumab in Kombination mit PDT untersucht. Erste Ergebnisse wurden mittlerweile auf Kongressen präsentiert. Mont Blanc zeigt, dass die zentrale Netzhautdicke in beiden Therapiegruppen nach drei Monaten reduziert und die Sehschärfe statistisch signifikant verbessert werden konnte. Bei klassischer CNV scheint die Kombinationstherapie bessere Ergebnisse zu liefern, als die Monotherapie [63] [61]. Endgültige Ergebnisse der SUMMIT Studie sind allerdings in der Literatur noch nicht veröffentlicht.

Unsere Analysen ergeben, dass die Kombinationstherapie der feuchten AMD mit photodynamischer Therapie und mehrmaligen intravitrealen Injektionen mit Ranibizumab als effektiver zu betrachten ist als mit Ranibizumabinjektionen in Form einer Monotherapie.

In der Kombinationstherapiegruppe konnte eine Visussteigerung über die Zeit beobachtet werden, während in der Monotherapiegruppe der Visus lediglich stabilisiert werden konnte. Einen Visusgewinn von ≥ 3 ETDRS-Zeilen erreichten 29,6% der mit der Kombinationstherapie behandelten Augen, in der Monotherapiegruppe nur 11,0% der Augen.

Bei den verschiedenen Subtypen der exsudativen AMD ist ein Therapieerfolg beschrieben, jedoch ist gerade die klassische CNV eine klinisch sehr schnell fortschreitende Subgruppe. In unserer Studie zeigte die Kombinationstherapie einen sehr ausgeprägten Effekt. Somit ist die Therapie der feuchten AMD mit PDT in Kombination mit Ranibizumab im Bezug auf die Visuentwicklung als effektiver einzustufen als die Monotherapie mit Ranibizumab.

Die in der optischen Kohärenztomographie ermittelten Werte zeigten bei beiden Therapiegruppen eine statistisch signifikante Verbesserung. Die Monotherapie und die Kombinationstherapie sind hier somit als ähnlich effektiv einzustufen.

Im Verlauf der fluoreszenzangiographisch ermittelten Läsionsgrößen entwickelten sich die Werte in der Kombinationstherapiegruppe besser als die in der Monotherapiegruppe. So nahm die mittlere Läsionsgröße bei der Kombinationstherapie nach 6 Monaten statistisch signifikant ab, während die Läsionen bei den Patienten der Monotherapie im Verlauf gleich groß blieben. Wir führen die höhere Effektivität der Kombinationstherapie auf den synergistischen Effekt der PDT (Photothrombose) und Ranibizumab (antiangiogenetisch und Hyperpermeabilität verringern) zurück. Kumar et al. veröffentlichten ähnliche Ergebnisse: Bei einem Kollektiv von 17 Augen, welche mit PDT und 0,5 mg Lucentis® behandelt worden waren, stabilisierte sich der bestkorrigierte Visus während einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit. Nebenbei konnte die Injektionsfrequenz reduziert werden [58]. Dies konnte mit alleiniger Lucentis®-Behandlung nicht erreicht werden.

In der semiquantitativen Beurteilung der Läsionen schneidet die Kombinationstherapie ebenfalls besser ab als die Monotherapie. Hier zeigt sich speziell 3 Monate nach Behandlungsbeginn ein Trend zur besseren Beurteilung der Läsionen von Kombinationstherapieaugen als derer von Monotherapieaugen.

Bezüglich der subjektiven Einschätzung der Sehschärfe und Metamorphopsien durch die Patienten selbst konnten in der Kombinationstherapiegruppe gerade 6 Monate nach Behandlungsbeginn bessere Ergebnisse erreicht werden als in der Monotherapiegruppe.

Die klassische CNV gilt als sehr aggressive CNV mit sehr ungünstigem Spontanverlauf. Patienten mit dieser Diagnose machten den größten Teil der Kombinationstherapiegruppe aus (18 (64%) von 28 Patienten). Trotzdem wurde hier, im Gegensatz zur Monotherapiegruppe, in welcher 5 (5,5%) der 91 Patientenaugen die Diagnose „klassische CNV“ aufwiesen, während des 6-monatigen Beobachtungszeitraumes ein statistisch signifikanter Visusanstieg erzielt. Aufgrund dieser Tatsache ist der Visusanstieg in der Kombinationstherapiegruppe als besonders gutes Ergebnis zu werten.

Die Kombinationstherapiegruppe umfasst ein wesentlich kleineres Kollektiv als die Monotherapiegruppe. Ebenso wurden die Patienten aufgrund ihrer Diagnose auf die einzelnen Gruppen aufgeteilt. Somit wurden zwei Gruppen geschaffen, welche sich in ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung voneinander unterscheiden. Aufgrund dieser Tatsache ist der Vergleich zwischen beiden differenziert zu betrachten.

Subgruppenanalyse innerhalb der Kombinationstherapie anhand der Diagnose

Während die Gruppe der Augen mit klassischer CNV über den gesamten Kontrollzeitraum eine statistisch signifikante Visusverbesserung im Vergleich zu den Visuswerten vor Beginn der Behandlung verbuchen kann, stabilisieren sich die Visuswerte der Patienten mit okkulten CNV lediglich über die Zeit. Somit entwickeln sich die Visuswerte der Augen mit klassischer CNV besser auf die Therapie mit PDT und Ranibizumab als die Augen mit okkulten CNV.

Betrachtet man analog der MARINA- und ANCHOR-Studien die Ergebnisse anhand des Kriteriums Verbesserung der zentralen Sehschärfe ≥ 3 Zeilen auf der ETDRS-Scala, so ergeben sich in beiden Subgruppen keine statistischen Signifikanzen über den Kontrollzeitraum.

Bei den Augen der Kombinationstherapiegruppe mit klassischer CNV nahmen alle im OCT ermittelten Werte über den gesamten Kontrollzeitraum statistisch signifikant ab, wohingegen die ermittelten Werte bei den Augen mit okkulten CNV lediglich über die Zeit stabil blieben. Aus diesem Sachverhalt folgern wir, dass Augen mit dem Krankheitsbild klassische CNV besser auf die Therapie mit PDT und Ranibizumab ansprechen als die Augen mit okkulten CNV.

Sowohl bei der Läsionsgrößenentwicklung als auch bei der semiquantitativen Beurteilung der FLA-Bilder schnitten die Augen mit klassischer CNV besser ab als die Augen mit okkulten CNV.

Eine Erklärung für das bessere Ansprechen der Augen mit klassischer CNV auf die Kombinationstherapie wäre, dass die Lage der choroidalen Neovaskularisationen (über bzw. unter dem retinalen Pigmentepithel) die Anfälligkeit der Gefäße auf die PDT determiniert. Gefäße über dem RPE, wie es bei der klassischen CNV der Fall ist, scheinen auf die PDT eher mit Photothrombose zu reagieren als die okkulten Neovaskularisationen, welche, unter dem RPE liegend, durch diese Struktur vor dem aktivierenden Laser-Licht der PDT geschützt werden könnten. Die TAP-Studie belegt den Effekt von PDT bei klassischer CNV: Augen mit größerem klassischem Anteil der CNV sprachen besser auf die photodynamische Therapie an als Augen mit weniger klassischem Anteil (minimal klassische CNV oder okkulte CNV) [10].

Auch in der VIP-Studie erzielten Augen mit klassischer CNV einen statistisch besseren Visusverlauf als Augen mit okkulten CNV [81].

Analog der FLA- und OCT-Werte beurteilen die Patienten mit klassischer CNV ihre Situation nach 3 und 6 Monaten statistisch signifikant besser als vor Beginn der Therapie. Die Patienten mit okkulten CNV beschrieben die Situation als gleich bleibend über die Zeit. Auch bei diesem subjektiven Kriterium ist die Kombinationstherapie bei der klassischen CNV effektiver als bei der okkulten CNV.

Vergleich mit etablierten Studien

In unserer Studie wurde der Kontrollzeitraum auf 6 Monate begrenzt. Im Folgenden werden unsere 6-Monats-Visuswerte mit den 12-Monats-Visuswerten der bereits in den Grundlagen dieser Arbeit beschriebenen MARINA- und ANCHOR-Studien verglichen:

Vergleich mit der MARINA-Studie

In der MARINA-Studie erreichten in der mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patientengruppe 96,4% einen Visusgewinn oder einen Visusverlust < 3 Zeilen auf der ETDRS-Skala; in der Placebo-Kontrollgruppe waren das 62,2%. In unserer Studie hatten in der Monotherapiegruppe 74,4%, in der Kombinationstherapiegruppe 85,2% und innerhalb der Kombinationstherapiegruppe 90,0% der Augen mit okkulten CNV und 82,4% der Augen mit klassischer CNV weniger als 3 Zeilen auf der ETDRS-Skala verloren. Hinsichtlich dieses Wertes konnten also in unserer Studie nur in der Kombinationstherapiegruppe, und dort vor allem bei den Augen mit okkulten CNV, ähnliche Werte erreicht werden.

Einen Visusgewinn ≥ 3 Zeilen verzeichneten in der MARINA-Studie 33,3% aller mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Patienten und in der Kontrollgruppe 5,0%. In unserer Studie erreichten 11,0% der Monotherapieaugen, 29,6% der Kombinationstherapieaugen und innerhalb dieser Therapiegruppe 20,0% der Augen mit okkulten CNV und 35,3% der Augen mit klassischer CNV einen Visusgewinn ≥ 3 ETDRS-Buchstaben. Bei der Visusverbesserung erzielten wir ebenfalls nur in der Kombinationstherapiegruppe, und dort vor allem bei Augen mit klassischer CNV, vergleichbare Ergebnisse mit denen der MARINA-Studie.

Grundlegende Unterschiede gibt es jedoch im Studiendesign: Unser zahlenmäßig kleineres Patientenkollektiv (Monotherapie: 91 Augen, Kombinationstherapie: 28 Augen; MARINA: 716 Augen) wurde weder randomisiert noch Placebo-kontrolliert wie es bei der multizentrischen MARINA-Studie der Fall war.

Nachbeobachtet wurden unsere Patienten lediglich 6 Monate, bei MARINA betrug die Nachbeobachtungszeit 24 Monate.

Auch bezüglich der Injektionsfrequenz verfolgten beide Studien unterschiedliche Strategien: Die Patienten der MARINA-Studie wurden monatlich mit Ranibizumab behandelt, unsere Patienten erhielten nach Studienprotokoll 3 Injektionen in monatlichen Abständen und wurden im Verlauf bei Bedarf nachinjiziert. Somit wurden die Augen unserer Patienten (Monotherapie: 3,27 Injektionen in 6 Monaten, Kombinationstherapie: 3,71 Injektionen in 6 Monaten) mit niedrigerer Injektionsfrequenz behandelt als die Patienten der MARINA-Studie (12 Injektionen in 12 Monaten). [79]

Vergleich mit der ANCHOR-Studie

In der ANCHOR-Studie wurden bei den mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Patienten gleiche 12-Monats-Ergebnisse erzielt wie in der MARINA-Studie. Bei den alleinig mit PDT behandelten Patienten erreichten 64,3% einen Visusgewinn bzw. einen Visusverlust < 3 ETDRS-Zeilen. In unserer Studie erreichten bei den mit PDT und 0,5mg Ranibizumab behandelten Augen der Kombinationstherapiegruppe 85,2% diese Visuswerte; hier war unsere Studie erfolgreicher als die ANCHOR Studie [12]. Aus diesen Zahlen lässt sich schließen, dass die Kombinationstherapie der feuchten AMD mit PDT und Lucentis® effektiver ist als die alleinige Behandlung mit photodynamischer Therapie.

Unerwünschte Nebenwirkungen während der Therapie

Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie wurden bei den Kontrolluntersuchungen erfasst.

Im Rahmen der photodynamischen Therapie kam es in keinem Fall zu Rückenschmerzen und zu keiner allergischen Reaktion auf den intravenös applizierten Farbstoff Verteporfin (Visudyne®).

Als Nebenwirkungen der intravitrealen Lucentis®-Injektion wurde keine Enophthalmitis dokumentiert. Bei den behandelten Augen trat nach der Injektion oft ein kleines Hyposphagma und eine Bindehautreizung an der Einstichstelle auf. Eine Augeninnendrucksteigerung auf über 21 mmHg trat in 1,40% aller Kontrollmessungen auf. In der Monotherapiegruppe (n=91) trat bei der 1-Monats-Kontrolle bei einem Auge eine Tensio von 29 mmHg auf, bei der 3-Monatskontrolle gab es Tensioerhöhungen bei drei Augen auf 22, 22 und 24 mmHg, und bei der 6-Monatskontrolle war bei einem Auge die Tensionslage auf 22 mmHg erhöht. In der Kombinationstherapiegruppe (n=28) gab es lediglich ein Auge

mit einer Tensioerhöhung auf 23 mmHg während des 3-Monats-Kontrolltermins. Jede IOD-Erhöhung wurde lokal mit drucksenkender Therapie behandelt und normalisierte sich in jedem Fall im Verlauf. Alle restlichen Tensiomessungen ergaben Normalwerte ≤ 21 mmHg.

Wir fanden keine RPE-Risse, keine weiteren intraokulären Komplikationen wie Amotio Retinae oder Blutungen und keine Kataraktprogression. Ebenso wenig zeigte sich nach den intravitrealen Injektionen bei den Patienten ein signifikanter Blutdruckanstieg.

Zusammenfassend konnte in unserer Studie somit das geringe Nebenwirkungsprofil sowohl der photodynamischen Therapie mit Verteporfin (Visudyne®) als auch der intravitrealen Injektion von Ranibizumab (Lucentis®) belegt werden.

Kritik der Methoden

In unserer Studie wurden die Patienten bisher lediglich über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Analog der MARINA- und ANCHOR-Studien wären hier die 12-Monats-Ergebnisse unserer Patienten sehr interessant, welche jedoch zum heutigen Zeitpunkt nicht erhoben wurden.

Gerade im Hinblick auf die Notwendigkeit von weiteren Behandlungen in Form von intravitrealen Ranibizumab-Injektionen oder zusätzlichen photodynamischen Therapien und um die Langzeiteffektivität im Bezug auf den Visus, OCT- und FLA-Werte zu beurteilen, wäre das Ergebnis weiterer Kontrolluntersuchungen interessant gewesen.

MARINA und ANCHOR zeigen, dass monatliche Injektionen notwendig sind, um eine Visusverbesserung zu erzielen. 1/3 der Patienten erreichten so einen Visusanstieg um ≥ 3 ETDRS-Zeilen nach 12 Monaten.

Man versuchte, die monatliche Injektionsfrequenz bei vergleichbaren Behandlungsergebnissen zu reduzieren. In der PIER-Studie wurde ein festes Behandlungsschema angewandt: durch die Strategie der Aufsättigung (3 Injektionen in 4-wöchigen Abständen) und dann folgenden Injektion mit fixen 3-Monatsintervallen in der Erhaltungsphase war nur eine Stabilisierung der mittleren Sehschärfe zu erreichen. Nach 12 Monaten zeigte sich jedoch, dass die anfängliche Visusverbesserung nicht aufrecht erhalten werden konnte und die Visuswerte fielen im Verlauf wieder auf das Ausgangsniveau ab [77]. Eine solche feste Strategie ist demzufolge im Bezug auf die Entwicklung der zentralen Sehschärfe ungeeignet.

In der PrONTO (Prospective optical coherence tomography imaging of patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intraocular Lucentis)-Studie wurde mit der Strategie Aufsättigung und anschließende Bedarfsbehandlung ein mittlerer

Visusgewinn von 9,3 ETDRS-Buchstaben nach 12 Monaten nachgewiesen, bei einer mittleren Injektionsfrequenz von 5,6 Injektionen pro Jahr. Hier konnte im Vergleich zu den MARINA- und ANCHOR-Studien, bei welchen die Patienten 13 Injektionen pro Jahr erhielten, die Anzahl der Injektionen deutlich gesenkt werden, bei gleichem Ausmaß des Visussteigernden Effektes. Allerdings war das Patientenkollektiv in der PrONTO-Studie mit nur 40 Patienten sehr klein und es gab kein Placebo-Kontrollkollektiv [80].

Die derzeitige Empfehlung nach 3-maliger Injektion zur Aufsättigung ist ein monatliches Monitoring und eine Bedarfsbehandlung bei Visusminderung oder erneuten Aktivitätszeichen der exsudativen AMD. In unserer Studie legten wir als Reinjektionskriterien Visusverschlechterung, Zunahme der zentralen Netzhautdicke im OCT oder Vergrößerung der Leckage in der FLA fest. Die Augen unserer Studie erhielten lediglich 3,27 Injektionen (Monotherapie) und 3,71 Injektionen (Kombinationstherapie) im 6-Monats-Zeitraum. Unsere Patienten stellten sich nach der 3-monatigen Aufsättigungsphase bei subjektiver Verschlechterung erneut in unserer Ambulanz vor. Wie sich in unseren Ergebnissen herausstellte, korrelieren die Visuswerte nur bedingt mit den morphologischen Veränderungen. Somit wurden einige Patienten trotz Verschlechterung der OCT- und FLA-Werte nicht erneut mit Ranibizumab behandelt. Die im Vergleich zu MARINA und ANCHOR verminderte Injektionsfrequenz bei unseren Patienten führte nicht zum mittleren Visusanstieg, sondern nur zur Stabilisation und ist dem Visusverlauf in der PIER-Studie ähnlich [77].

Die Zuteilung zu den beiden Therapiegruppen Monotherapie und Kombinationstherapie erfolgte über die Diagnose: Augen der Subtypen, bei denen zum Einschlusszeitpunkt eine PDT indiziert war (klassische CNV oder okkulte CNV mit recent disease progression) schlossen wir in die Kombinationstherapiegruppe ein. Alle übrigen Augen, also diejenigen mit okkulten oder minimal klassischer subfovealer CNV, wurden in die Monotherapiegruppe zugeteilt. Somit wurden zwei unterschiedliche Patientenkollektive geschaffen. Wie unsere Auswertung zeigt, unterscheiden sich beide Gruppen bereits in den Ausgangswerten: sämtliche OCT-Werte (zentrale Netzhautdicke und Makulavolumen) und die fluoreszenzangiographisch gemessenen Läsionsgrößen zeigen statistisch signifikant unterschiedliche Werte vor der ersten Injektion. Somit sind beide Therapiegruppen nur bedingt miteinander vergleichbar.

Da es sich bei unserer Studie um eine monozentrische retrospektive klinische Begutachtung handelt, war die Fallzahl relativ gering.

Aufgrund der Tatsache, dass wir unter klinischen Bedingungen arbeiteten, wurde kein Kontrollkollektiv geschaffen. Dadurch unterscheiden sich die Grundlagen unserer Studie mit denen der großen Phase-III-Studien ANCHOR und MARINA, welche jeweils multizentrisch, doppelblind und randomisiert durchgeführt worden waren. Lediglich die PrONTO-Studie ist aufgrund der Methodik mit unserer Studie vergleichbar.

Mögliche Fehlerquellen

Wir schlossen die Augen aller Patienten, welche mehr als einen Kontrolltermin nicht wahrnahmen, aus unserer klinischen Studie aus. In der Monotherapiegruppe handelte es sich um 16 Augen (das entspricht 15,0% Drop Out Rate), in der Kombinationstherapiegruppe um 4 Augen (das entspricht 12,5% Drop Out Rate). Eine mögliche Fehlerquelle, durch welche unsere Ergebnisse verfälscht worden sein könnten, ist die Tatsache, dass möglicherweise gerade die Patienten mit klinischer Verschlechterung sich nicht wieder in unserer Klinik vorstellten. Dadurch könnten unsere Ergebnisse besser ausgefallen sein als es eigentlich den Tatsachen entspräche. Auf der anderen Seite könnte es auch möglich sein, dass gerade Patienten mit klinischer Verbesserung nicht mehr in unsere Ambulanz vorstellig wurden, wodurch die tatsächlichen Ergebnisse bessere statistische Signifikanzen gezeigt hätten als unsere errechneten Ergebnisse.

Wie bereits erwähnt, gab es aufgrund der Tatsache, dass wir eine klinische monozentrische Studie durchführten, eine geringe Fallzahl. In der Kombinationstherapiegruppe wurden 28 Augen eingeschlossen, 18 mit klassischer CNV und 10 mit okkulten CNV. Bei einem so kleinen Patientenkollektiv werden statistische Aussagen durch zufällige einzelne Extremwerte verfälscht. Bei so geringer Fallzahl sind statistische Aussagen vorsichtig zu beurteilen. Ergebnisse von höherer statistischer Signifikanz wären nur bei einer viel höheren Fallzahl möglich.

Die klassische CNV gilt als sehr aggressive CNV mit sehr ungünstigem Spontanverlauf. Patienten mit dieser Diagnose machten den größten Teil der Kombinationstherapiegruppe aus (18 (64%) von 28 Patienten). Trotzdem wurde hier während des 6-monatigen Beobachtungszeitraumes ein statistisch signifikanter Visusanstieg erzielt.

Schlussfolgerungen

Nach unseren Ergebnissen ist die Monotherapie mit Ranibizumab bei Augen mit exsudativer AMD Visus stabilisierend; die Kombinationstherapie mit Ranibizumab und PDT effektiv Visus steigernd.

Die erreichte Visusstabilisation bzw. Visussteigerung korrelieren nicht mit der absoluten zentralen Retinadicke im OCT sowie dem Exsudationsverhalten in der FLA.

In der klinischen Anwendung konnte die positive Visusentwicklung, wie sie die Phase-III-Studien MARINA und ANCHOR propagieren, nicht nachgewiesen werden.

Die additive Therapie durch PDT scheint die nötigen Reinjektionsintervalle der VEGF-Inhibitoren zu verlängern.

Es sind multiple Injektionen notwendig, um den Therapieerfolg zu optimieren.

Die Kurzzeit-Anwendung von Lucentis® mit oder ohne Kombination mit PDT ist eine sichere Therapie der exsudativen CNV.

Zusammenfassung

Die exsudative AMD hat eine schlechte Prognose bezüglich der Entwicklung der zentralen Sehschärfe. Studien über die Anwendung von Anti-VEGF-Wirkstoffen an betroffenen Augen liefern viel versprechende Ergebnisse. Uns interessierte, ob in der klinischen Anwendung mit den MARINA- und ANCHOR-Studien vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

Wir führten in der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München eine klinische Studie durch, bei welcher 119 Augen mit okkulten, klassischer oder minimal klassischer AMD ab Februar 2007 behandelt wurden. 91 Augen wurden mit mehrmaligen intravitrealen Injektionen von jeweils 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis®) in einmonatigen Abständen therapiert (Monotherapie), 28 Augen erhielten vor derselben Therapie mit Ranibizumab zusätzlich eine photodynamische Therapie (Kombinationstherapie). Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate, in welchen wir Visus-, Tensio-, OCT- und FLA-Werte erhoben sowie die Patienten zu ihrer subjektiven Einschätzung befragten.

Nach unseren Ergebnissen sind wiederholte intravitreale Injektionen von VEGF-Inhibitoren in Form von Ranibizumab (Lucentis®) mit oder ohne Kombination mit PDT eine sichere und effektive Therapie der feuchten AMD.

Wir konnten bei den zum Teil vorbehandelten Patienten in der Monotherapiegruppe nach 6 Monaten einen visusstabilisierenden Effekt nachweisen; bei dem mit Kombinationstherapie behandelten Kollektiv stieg die zentrale Sehschärfe gerade bei Patienten mit der prognostisch ungünstigeren klassischen CNV im Verlauf an. Morphologisch konnte eindeutig ein Rückgang der zentralen Retinadicke im OCT sowie des Exsudationsverhaltens in der FLA bei beiden Therapiegruppen nachgewiesen werden, was nicht zwangsläufig mit der Visusentwicklung korrelierte.

Die additive Therapie durch PDT scheint die nötigen Reinjektionsintervalle der VEGF-Inhibitoren zu verlängern.

Keine der beiden Therapiestrategien ist jedoch kausal oder auf gänzlich befriedigende Art und Weise effektiv. Die Ergebnisse der Phase-III-Studien ANCHOR und MARINA bezüglich der Visusentwicklung konnten in der klinischen Anwendung nicht reproduziert werden. Des Weiteren sind multiple Injektionen notwendig, um den Therapieerfolg zu optimieren.

Scheint die Therapie bestehend aus PDT und/oder intravitrealen Injektionen von Ranibizumab klinisch und in Kurzzeitstudien relativ nebenwirkungsarm, so ist das Langzeit-Nebenwirkungsprofil noch wenig erforscht. Dies müsste unbedingt in weiteren Studien evaluiert werden.

Wichtig ist die Diagnose der Erkrankung im Frühstadium und damit ein früher Therapiebeginn.

Ein weiterer Ansatz zur effektiveren Therapie der exsudativen AMD ist, die Genetik und die genauen Zusammenhänge der Pathophysiologie besser zu verstehen. Die Ergebnisse neuer Therapiestrategien (VEGF-Trap und siRNA) stehen noch aus [24] [76].

Literaturverzeichnis

1. Ambati, J., A. Anand, S. Fernandez, E. Sakurai, B.C. Lynn, W.A. Kuziel, B.J. Rollins, and B.K. Ambati, *An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice*. Nat Med, 2003. **11**: p. 1390-1397.
2. Antoszyk, A.N., L. Tuomi, C.Y. Chung, A. Singh, and F.S. Group, *Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration (FOCUS): Year 2 Results*. Am J Ophthalmol., 2008. **145**(5): p. 862-874.
3. Augood, C.A., J.R. Vingerling, P.T.V.M. de Jong, U. Chakravarthy, J. Seland, G. Soubrane, L. Tomazzoli, F. Topouzis, G. Bentham, M. Rahu, J. Vioque, I.S. Young, and A.E. Fletcher, *Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans: The European Eye Study (EUREYE)*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**: p. 529-535.
4. Augustin, A.J., *Augenheilkunde*. 2001, Berlin [u.a.]: Springer.
5. Bartz-Schmidt, U., B. Bertram, and R. Birngruber, *Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2006. **223**(4): p. 271-278.
6. Bartz-Schmidt, U., B. Bertram, N. Bornfeld, S. Grisanti, F. Holz, K. Lemmen, D. Pauleikhoff, J. Roeder, and P. Walter, *Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*. Der Ophthalmologe, 2007. **104**(7): p. 628-634.
7. Boyer, D.S., *Applying clinical trial data in daily practices: Results from cohort 1 of the SAILOR study*. Retina Today, 2008. **July-August**(Supplement): p. 2-14.
8. Bressler, N.M., S.B. Bressler, A.L. Childs, J.A. Haller, B.S. Hawkins, H. Lewis, M.W. MacCumber, M.J. Marsh, M. Redford, P. Sternberg, M.A. Thomas, G.A. Williams, and S.S.T.S.R. Group, *Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: Ophthalmic findings: SST report no. 13*. Ophthalmology, 2004. **111**(11): p. 1993-2006.
9. Bressler, N.M., A. Someone, B. Anybody, and T.o.A.-r.M.D.W.P.T.S. Group, *Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin: One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 1*. Arch Ophthalmol, 1999. **117**: p. 1329 - 1345.
10. Bressler, N.M., A. Someone, B. Anybody, and T.o.A.-R.M.D.W.P.T.S. Group, *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**: p. 198-207.
11. Bressler, S.B., B. Muñoz, S.D. Solomon, S.K. West, and f.t.S.E.E.S.S. Team, *Racial Differences in the Prevalence of Age-Related Macular Degeneration: The Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project*. Arch Ophthalmol, 2008. **126**: p. 241-245.
12. 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**: p. 1432-1444.
13. Brown, D.M., M. Michels, P.K. Kaiser, J.S. Heier, J.P. Sy, and T. Ianchulev, *Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study*. Ophthalmology, 2009. **116**(1): p. 57-65.e5.

14. Chakravarthy, U., A.P. Adamis, E.T.J. Cunningham, M. Goldbaum, D.R. Guyer, B. Katz, M. Patel, and V.I.S.i.O.N.V.I.S.I.O.N.C.T. Group, *Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2006. **113**(9): p. 1508.e1-1508.e25.
15. Chia, E.-M., J.J. Wang, E. Rochtchina, W. Smith, R.R. Cumming, and P. Mitchell, *Impact of Bilateral Visual Impairment on Health-Related Quality of Life: the Blue Mountains Eye Study*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2004. **45**: p. 71-76.
16. Christen, W.G., R.J. Glynn, J.E. Manson, U.A. Ajani, and J.E. Buring, *A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men*. *JAMA*, 1996. **276**: p. 1147-1151.
17. Ciulla, T.A., M.H. Criswell, R.P. Danis, and T.E. Hill, *Intravitreal Triamcinolone Acetonide Inhibits Choroidal Neovascularization in a Laser-Treated Rat Model*. *Arch Ophthalmol*, 2001. **119**: p. 399 - 404.
18. Clark, A.F., *Mechanism of Action of the Angiostatic Cortisone Anecortave Acetate*. *Surv Ophthalmol*, 2007. **52**(Suppl 1): p. S26-S34.
19. Dadgostar, H. and N. Waheed, *The evolving role of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration*. *Eye*, 2008. **22**: p. 761-767.
20. de Jong, P.T.V.M., *Risk Profiles for Ageing Macular Disease*. *Ophthalmologica*, 2004. **218**(1): p. 5-16.
21. de Jong, P.T.V.M., *Age-Related Macular Degeneration. Mechanisms of Disease*. *N Engl J Med*, 2006. **355**: p. 1474-1485.
22. Dithmar, S. and F.G. Holz, *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde: Fluoreszein-Angiographie, Indozyanin grün-Angiographie und Fundus-Autofluoreszenz*. 2008: Springer.
23. Dobberstein, H., A.W.A. Weinberger, and S. Wolf, *Fluoreszenzangiographie bei altersabhängiger Makuladegeneration*. *Der Ophthalmologe*, 1998. **95**(8): p. 581-596.
24. Egger, S.F., C. Ortner, C. Nischler, C. Hufnagel, J. Spaun, and G. Grabner, *Intravitreale Pharmakotherapie retinaler Erkrankungen und Komplikationen intravitrealer Injektionen*. *Spektrum Augenheilkd*, 2007. **21**(2): p. 128-132.
25. Eter, N., *Optische Kohärenztomographie*. *Der Ophthalmologe*, 2004. **101**(8): p. 775-776.
26. Eter, N., A. Bindewald, F. Roth, and F.G. Holz, *OCT bei altersabhängiger Makuladegeneration Befunde, Einsatz in der klinischen Routine, Beurteilung des Therapieverlaufs*. *Der Ophthalmologe*, 2004. **101**(8): p. 794-803.
27. Evans, J.R., *Risk Factors for Age-related Macular Degeneration*. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2001. **20**(2): p. 227-253.
28. Fiebig, B.S. and B.H.F. Weber, *Altersabhängige Makuladegeneration. Neue Einblicke in Genetik und Pathogenese einer komplexen Erkrankung* *Medizinische Genetik*, 2007. **19**(3): p. 369-377.
29. Finger, R.P., *Blindheit in Deutschland: Dimensionen und Perspektiven*. *Ophthalmologe*, 2007. **104**: p. 839-844.
30. Friedman, D.S., B.J. O'Colmain, B. Munoz, and T.E.D.P.R. Group, *Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States*. *Arch Ophthalmol*, 2004. **122**: p. 564-572.
31. Gillies, M.C., J.M. Simpson, W. Luo, P. Penfold, A.B.L. Hunyor, W. Chua, P. Mitchell, and F. Billson, *A Randomized Clinical Trial of a Single Dose of Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: One-Year Results*. *Arch Ophthalmol*, 2003. **121**: p. 667-673.

32. Gragoudas, E.S., A.P. Adamis, E.T.J. Cunningham, M. Feinsod, and D.R. Guyer, *Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. N Engl J Med, 2004. **351**: p. 2805-2816.
33. Grehn, F., *Augenheilkunde*. 2006: Springer.
34. Grisanti, S., O. Tatar, S. Canbek, B.A. Lafaut, F. Gelisken, W. Inhoffen, P. Szurman, S. Aisenbrey, J. Oficjalska-Mlynczak, and K.U. Bartz-Schmidt, *Immunohistopathologic evaluation of choroidal neovascular membranes following Verteporfin-photodynamic therapy*. American Journal of Ophthalmology, 2004. **137**(5): p. 914-923.
35. Hawkins, B.S., D.W. Blackhurst, A.P. Schachar, R.J. Olk, M.A. Novak, M.G. Maguire, and M.P.S. Group, *Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(8): p. 1109 - 1114.
36. Heier, J.S., D.S. Boyer, T.A. Ciulla, P.J. Ferrone, J.M. Jumper, R.C. Gentile, D. Kotlovker, C.Y. Chung, R.Y. Kim, and f.t.F.S. Group, *Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Year 1 Results of the FOCUS Study*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**: p. 1532-1542.
37. Holz, F.G., D. Pauleikhoff, R. Klein, and A.C. Bird, *Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease*. Am Journal Ophthalmol, 2004. **137**(3): p. 504-510.
38. Hyman, L., A.P. Schachar, Q. He, M.C. Leske, and f.t.A.-R.M.D.R.F.S. Group, *Hypertension, Cardiovascular Disease, and Age-Related Macular Degeneration*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**: p. 351-358.
39. Ishida, S., T. Usui, K. Yamashiro, Y. Kaji, E. Ahmed, K.G. Carrasquillo, S. Amano, T. Hida, Y. Oguchi, and A.P. Adamis, *VEGF164 is Proinflammatory in the Diabetic Retina* Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2003. **44**: p. 2155-2162.
40. Jager, R.D., W.F. Mieler, and J.W. Miller, *Age-Related Macular Degeneration*. N Engl J Med, 2008. **358**: p. 2606-2617.
41. Jaissle, G.B. and K.U. Bartz-Schmidt, *Intravitreale Injektionen - Hoher Injektionsstandard notwendig*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2005. **220**(05): p. 653.
42. Jaissle, G.B. and K.U. Bartz-Schmidt, *Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI)*. 2007, (http://www.dog.org/publikationen/DOG_Empfehlung_Intravitreale_Injektionen.pdf) Stand: 23.08.2009.
43. Jaissle, G.B., P. Szurman, and K.U. Bartz-Schmidt, *Nebenwirkungen und Komplikationen der intravitrealen Triamcinolonacetamid-Therapie*. Ophthalmologe, 2004. **101**: p. 121-128.
44. Johnson, L.V., W.P. Leitner, M.K. Staples, and D.H. Anderson, *Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration*. Exp Eye Res, 2001. **73**(6): p. 887-896.
45. Jousseaume, A.M., *Molekulare Pathogenese vaskulärer Erkrankungen des Auges - Anti-Angiogenese als Therapiekonzept*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**: p. 1268-1272.
46. Jousseaume, A.M. and B. Kirchhof, *Angiogenese in der Augenheilkunde*. Der Ophthalmologe, 2003. **100**(4): p. 281-283.
47. Jousseaume, A.M., B. Kirchhof, and C. Gottstein, *Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese. Möglichkeiten antiangiogener Therapie*. Der Ophthalmologe, 2003. **100**(4): p. 284-291.

48. Kaiser, P.K., M.F. Goldberg, A.A. Davis, and T.A.A.C.S. Group, *Posterior Juxtasclear Depot Administration of Anecortave Acetate*. *Surv Ophthalmol*, 2007. **52**(Suppl 1): p. S62-S69.
49. Kampik, A. and M. Bach, *Augenärztliche Diagnostik*. 2003, Stuttgart [u.a.]: Thieme.
50. Kanski, J.J., *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*. 1996, Stuttgart [u.a.]: Thieme.
51. Kassoff, A., J. Kassoff, A. Someone, B. Anybody, and A.-R.E.D.S.R. Group, *A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8*. *Arch Ophthalmol*, 2001. **119**: p. 1417-1436.
52. Kernt, M., U. Welge-Lüssen, A. Yu, A.S. Neubauer, and A. Kampik, *Bevacizumab wirkt nicht toxisch auf Zellen des menschlichen Auge*. *Der Ophthalmologe*, 2007. **104**(11): p. 965-971.
53. Kim, K.J., B. Li, J. Winer, M. Armanini, N. Gillett, H.S. Phillips, and N. Ferrara, *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo*. *Nature*, 1993. **362**: p. 841-844.
54. Kiss, C.G., C. Simader, S. Michels, and U. Schmidt-Erfurth, *Combination of verteporfin photodynamic therapy and ranibizumab: effects on retinal anatomy, choroidal perfusion and visual function in the protect study*. *Br J Ophthalmol*, 2008. **92**: p. 1620-1627.
55. Kliffen, M., H.S. Sharmaari, C.M. Mooy, S. Kerkvliet, and P.T.V.M. de Jong, *Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy*. *Br J Ophthalmol*, 1997. **81**: p. 154-162.
56. Knudtson, M.D., B.E.K. Klein, and R. Klein, *Age-Related Eye Disease, Visual Impairment, and Survival: The Beaver Dam Eye Study*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**: p. 243-249.
57. Krumpaszky, H.G., A. Haas, V. Klauß, and H.K. Selbmann, *Neuerblindungen in Württemberg-Hohenzollern*. *Der Ophthalmologe*, 1997. **94**(3): p. 234-236.
58. Kumar, A., K. Gopalakrishnan, and S. Sinha, *Combination photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab in neovascular AMD in a north Indian population: a pilot study*. *Retina*, 2008. **28**(8): p. 1132-1137.
59. Ladewig, M.S., F. Ziemssen, G. Jaissle, H.-M. Helb, H.P.N. Scholl, N. Eter, K.U. Bartz-Schmidt, and F.G. Holz, *Intravitreales Bevacizumab bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*. *Ophthalmologe*, 2006. **103**(6): p. 463-470.
60. Lang, F., *Basiswissen Physiologie*. 2000, Berlin [u.a.]: Springer.
61. Lanzetta, P., A. Someone, B. Anybody, and T.M.B.S. Group. *Verteporfin PDT in combination with Ranibizumab for the treatment of subfoveal CNV due to AMD (Summit trial programme)*. in *8th EURETINA Congress*. 2008. Vienna.
62. 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 degeneration-related choroidal neovascular membranes*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996. **37**: p. 855-868.
63. Lugano, *6th Real Life Meeting*. 2009, (http://www.unomedtext.de/Meine_Bilder_und_Dateien/TARGE42085D_BeiNov_60_9_6S.pdf) Stand 17.04.2010.
64. Maier, M., N. Feucht, K. Haas, B. Fiore, C. Winkler von Mohrenfels, A. Clos, and C. Lohmann, *Bevacizumab intravitreal zur Behandlung okkult und minimal klassischer choroidaler Neovaskularisation (CNV) bei AMD*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2008. **225**(9): p. 818-824.

65. Maier, M., N. Feucht, M. Huebner, and C. Lohmann, *Klinische Erfahrungen in der Anwendung von Pegaptanib bei der Behandlung der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2008. **225**(06): p. 582-587.
66. Maier, M., K. Haas, N. Feucht, B. Fiore, C. Winkler von Mohrenfels, A. Clos, and C. Lohmann, *Photodynamische Therapie kombiniert mit intravitrealer Injektion von Bevacizumab zur Behandlung okkulter und klassischer choroidaler Neovaskularisationen bei AMD*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2008. **225**(07): p. 653-659.
67. Marneros, A.G., H. She, H. Zambarakji, H. Hashizume, E.J. Connolly, I. Kim, E.S. Gragoudas, J.W. Miller, and B.R. Olsen, *Endogenous endostatin inhibits choroidal neovascularization*. *FASEB J.*, 2007. **21**: p. 3809-3818.
68. Matsuoka, M., N. Ogata, T. Otsuji, T. Nishimura, K. Takahashi, and M. Matsumura, *Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy*. *Br J Ophthalmol*, 2004. **88**: p. 809-815.
69. Meyer, C.H., F. Ziemssen, and H. Heimann, *Intravitreale Injektion Kontrollen zur Vermeidung von postoperativen Komplikationen*. *Der Ophthalmologe*, 2008. **105**(2): p. 143-157.
70. Michels, S. and P.J. Rosenfeld, *Therapie der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration mit Ranibizumab/Lucentis™*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2005. **222**(06): p. 480-484.
71. Miller, D.W., A.M. Joussen, and F.G. Holz, *Die molekularen Mechanismen der neovaskulären AMD*. *Der Ophthalmologe*, 2003. **100**(2): p. 92-96.
72. Okamoto, N., T. Tobe, S.F. Hackett, H. Ozaki, M.A. Vinore, W. LaRochelle, D.J. Zack, and P.A. Campochiaro, *Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina: a new model of intraretinal and subretinal neovascularization*. *Am. J. Pathol.*, 1997. **151**: p. 281-291.
73. Patel, N., T. Adewoyin, and N.V. Chong, *Age-related macular degeneration: a perspective on genetic studies*. *Eye*, 2008. **22**: p. 768-776.
74. Pauleikhoff, D., N. Bornfeld, V.-P. Gabel, F. Holz, and H. Roeder, *Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte - Stellungnahme zur aktuellen Therapie der neovaskulären AMD*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2005. **222**(05): p. 381-388.
75. Pauleikhoff, D. and G. Spital, *Photodynamische Therapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration*. *Dtsch Arztebl*, 2005. **102**(46): p. A 3186-3190.
76. Pieramici, D.J. and M.D. Rabena, *Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents*. *Eye*, 2008. **online publication 23.05.2008**(doi: 10.1038/eye.2008.88).
77. Regillo, C.D., D.M. Brown, P. Abraham, H. Yue, T. Ianchulev, S. Schneider, and N. Shams, *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1*. *Am J Ophthalmol*, 2008. **145**(2): p. 239-248.
78. Rehak, M., E. Fric, and P. Wiedemann, *Lutein und Antioxidantien zur Prävention der AMD*. *Der Ophthalmologe*, 2008. **105**(1): p. 37-45.
79. 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**: p. 1419-1431.
80. Rosenfeld, P.J., R.M. Rich, and G.A. Lalwani, *Ranibizumab: Phase III clinical trial results*. *Ophthalmol Clin North Am*, 2006. **19**(3): p. 361-732.
81. Rosenfeld, P.J., A. Someone, B. Anybody, and V.I.P.T.S. Group, *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**: p. 541-560.
82. RoteListe, *Fachinformation Lucentis®*, in *Rote Liste® GmbH*. 2008.
 83. Roth, F., A. Bindewald, and F.G. Holz *Keypathophysiologic pathways in age-related macular disease*. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2004. **242**(8): p. 710-716.
 84. Russell, S.R., H.L. Hudson, J.A. Jerdan, and t.A.A.C.S. Group, *Anecortave Acetate for the Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration-A Review of Clinical Outcomes*. *Surv Ophthalmol*, 2007. **52**(Suppl 1): p. S79-S90.
 85. Sachsenweger, M., *Duale Reihe Augenheilkunde*. 2003, Stuttgart: Thieme.
 86. Schrader, W.F., *Altersbedingte Makuladegeneration. Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft*. *Der Ophthalmologe*, 2006. **103**(9): p. 742-748.
 87. Schütt, F., J. Kopitz, A. Yu, and U. Welge-Lüssen, *Pathomechanismen der Alterung des RPE und prophylaktische Therapieoptionen im Hinblick auf die AMD* *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2008. **225**(06): p. 548-554.
 88. Schwesinger, C., C. Yee, R.M. Rohan, A.M. Jousen, A. Fernandez, T.N. Meyer, V. Poulaki, J.J.K. Ma, T.M. Redmond, S. Liu, A.P. Adamis, and R.J. D'Amato, *Intrachoroidal Neovascularization in Transgenic Mice Overexpressing Vascular Endothelial Growth Factor in the Retinal Pigment Epithelium*. *Am. J. Pathol.*, 2001. **158**: p. 1161-1172.
 89. Seddon, J.M., J. Cote, N. Davis, and B. Rosner, *Progression of Age-Related Macular Degeneration: Association With Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-Hip Ratio*. *Arch Ophthalmol*, 2003. **121**: p. 785-792.
 90. Seddon, J.M., J. Cote, W.F. Page, S.H. Aggen, and M.C. Neale, *The US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration: Relative Roles of Genetic and Environmental Influences*. *Arch Ophthalmol*, 2005. **123**: p. 321-327.
 91. Shweiki, D., A. Itin, D. Soffer, and E. Keshet, *Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis*. *Nature*, 1992. **359**: p. 843-845.
 92. Slakter, J.S., T.W. Bochow, D.J. D'Amico, B. Marks, J. Jerdan, E.K. Sullivan, and A.A.C.S. Group, *Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2006. **113**: p. 3-13.
 93. Spilisbury, K., K.L. Garrett, W.-Y. Shen, I.J. Constable, and P.E. Rakoczy, *Overexpression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the Retinal Pigment Epithelium Leads to the Development of Choroidal Neovascularization*. *Am. J. Pathol*, 2000. **157**: p. 135-144.
 94. Stur, M., *Möglichkeiten und Grenzen der photodynamischen Therapie - Eine Übersicht*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2003. **220**: p. 654-668.
 95. Tan, J.S.L., P. Mitchell, A. Kifley, V. Flood, W. Smith, and J.J. Wang, *Smoking and the Long-term Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Blue Mountains Eye Study*. *Arch Ophthalmol*, 2007. **125**: p. 1089-1095.
 96. Thomas, E.L. and M. Langhofer, *Closure of experimental subretinal neovascular vessels with dihematoporphyrin ether augmented argon green laser photocoagulation*. *Photocem Photobiol*, 1987. **46**: p. 881-886.
 97. Tomany, S.C., K.J. Cruickshanks, R. Klein, B.E.K. Klein, and M.D. Knudtson, *Sunlight and the 10-Year Incidence of Age-Related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study*. *Arch Ophthalmol*, 2004. **122**: p. 750-757.
 98. Zarbin, M.A., *Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration*. *Arch Ophthalmol*, 2004. **122**: p. 598-614.

99. Ziemssen, F., K.U. Bartz-Schmidt, and S. Grisanti, *(Neben-) Wirkungen der VEGF-Inhibition*. *Der Ophthalmologe*, 2006. **103**(6): p. 484-492.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: aus de Jong, P.T.V.M., Age-Related Macular Degeneration. Mechanisms of Disease. N Engl J Med, 2006. 355: p. 1474-1485
- Abbildung 2: aus Maier, M et al., Intravitreale Medikamente bei der AMD. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2005; 222: p. R1-R27
- Abbildung 3: Charlotte Fegert, 2009, mit Microsoft Word
- Abbildungen 4-28: Charlotte Fegert, 2009, mit SPSS Version 15.0
- Tabellen 1-25: Charlotte Fegert, 2009, mit Microsoft Excel

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
ANCHOR	Anti-VEGF-Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in AMD
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
arithm.	arithmetisch
ARMS2	Age-related maculopathy susceptibility 2
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CNV	choroidale Neovaskularisation
DIN	Deutsche Industrie Norm
dl	Deziliter
dt.	deutsch
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ	foveale avaskuläre Zone
FLA	Fluoreszenzangiographie
FOCUS	RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to evaluate Safety
HRA	Heidelberg Retina Angiograph
I.E.	internationale Einheit
IOD	intraokulärer Druck
IVI	intravitreale Injektion
i.v.	intravenös
J	Joule
kDa	Kilodalton
lat.	lateinisch
m	Meter
M	Monat
m ²	Quadratmeter

MARINA	Minimally Classic/Occult trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilber
mW	Milliwatt
nm	Nanometer
OCT	optische Kohärenztomographie
PEDF	Pigment Epithelial Derived Factor
PDT	Photodynamische Therapie
PLGF	Placental Growth Factor
PrONTO	Prospective optical coherence tomography imaging of patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intraocular Lucentis
RPE	retinales Pigmentepithel
SAILOR	Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD
siRNA	small interfering Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt
TAP	Treatment of neovascular Age-related degeneration with Photodynamic therapy
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	Verteporfin In Photodynamic Therapy
VISION	VEGF-Inhibition Study in Ocular Neovascularization
z. B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer

6.2 Visus-Umrechnungstabelle

logMAR	Dezimal		Snellen
0,0	1,0		20/20
0,1	0,8		20/25
0,2	0,63		20/32
0,3	0,5		20/40
0,4	0,4		20/50
0,5	0,32		20/63
0,6	0,25		20/80
0,7	0,2		20/100
0,8	0,16		20/125
0,9	0,125		20/160
1,0	0,1		20/200
1,1	0,08		20/250
1,2	0,063	= 1/15	20/320
1,3	0,05		20/400
1,4	0,04	= 1/25	20/500
1,5	0,032	= 1/35	20/630
1,6	0,025	= 1/35	20/800
1,7	0,02	= 1/50	20/1000
1,8	0,016		
1,9	0,0125		
2,0	0,01	= FZ	20/2000
2,1			
2,2			
2,3	0,005	= HBW	20/4000
2,4			20/8000
2,5			
2,6			
2,7			
2,8			
2,9			
3,0	0,001	= LP	

Eine Änderung von 0,1 logMAR-Stufen entspricht einer Änderung von 1 EDTRS-Zeile

Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel **Intravitreale Therapie mit Ranibizumab als Monotherapie sowie in Kombination mit der Photodynamischen Therapie zur Behandlung der exsudativen AMD** in der Augenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

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

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

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

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

Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

München, 18.05.2010

.....

Unterschrift

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann für die Möglichkeit bedanken, diese Dissertation an seiner Klinik durchzuführen.

Meinem direkten Betreuer PD Dr. Mathias Maier danke ich für seine Ratschläge und die kompetente Betreuung meiner Arbeit.

Weiterhin geht mein Dank an Dr. Nikolaus Feucht und an das gesamte Team der Augenklinik für die großartige Unterstützung.

Ganz besonders herzlich danke ich meiner Familie und Patrick, ohne die diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wäre.