

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Ch.-P. Lohmann)

Therapie der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration (AMD) mittels intravitrealem Triamcinolon und in Kombination mit photodynamischer Therapie (PDT)

Markus B. Steinebrunner

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Dr. Ch.-P. Lohmann
2. Priv.-Doz. Dr. A. Wegner

Die Dissertation wurde am 01.07.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 09.02.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Definition der altersbedingten Makuladegeneration (AMD).....	4
1.1.1 Definition der choroidalen Neovaskularisation (CNV).....	5
1.2 Epidemiologie.....	7
1.3 Symptomatik.....	7
1.4 Physiologie und Pathophysiologie.....	8
1.4.1 Die Retina.....	8
1.4.2 Das retinale Pigmentepithel (RPE).....	9
1.4.3 Drusen.....	12
1.4.4 Geographische Atrophie.....	12
1.4.5 Choroidale Neovaskularisation (CNV).....	13
1.4.5.1 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).....	14
1.5 Risikofaktoren.....	15
1.6 Diagnostik.....	17
1.7 Therapieoptionen der AMD.....	17
1.7.1 Photolaserkoagulation.....	17
1.7.2 Photodynamische Therapie mit Verteporfin.....	17
1.7.3 Triamcinolon (TA) Monotherapie.....	18
1.7.3.1 Pharmakologische Eigenschaften des Triamcinolons.....	18
1.7.3.2 Therapeutische Einsatzmöglichkeiten und Nebenwirkungen von TA.....	20
1.7.4 Antiangiogenesetherapie durch Inhibition des Wachstumsfaktors VEGF.....	22
1.7.5 Therapieempfehlung.....	24
1.8 Fragestellung.....	25
2 Material und Methoden	26
2.1 Patientenkollektiv.....	26
2.2 Klinische Parameter.....	27
2.3 Apparative diagnostische Verfahren.....	27
2.3.1 Optische Kohärenztomographie (OCT).....	27
2.3.2 Fluoreszenz-Angiographie (FLA).....	29
2.4 Behandlung.....	32
1) Intravitreale Triamcinolon-Injektion.....	32
2) Photodynamische Therapie mit Verteporfin.....	33
2.5 Statistik.....	34
3 Ergebnisse	36
3.0.1 Datenerhebung und statistische Testverfahren.....	36
3.1 Triamcinolon Monotherapie (n = 53).....	38
3.2 Subgruppenanalyse in der Monotherapiegruppe.....	44
3.2.1 Ausgangsvisus > 0,2.....	44
3.2.2 Ausgangsvisus < 0,2.....	45
3.2.3 CNV-Diagnose.....	46
a) Okkulte CNV (n = 27).....	46
b) Okkulte CNV mit PED (n = 20).....	49
c) Klassische CNV (n = 6).....	52
3.2.4 Patienten jünger als 75 Jahre.....	53
3.2.5 Patienten älter als 75 Jahre.....	53
3.3 Kombination Triamcinolon und PDT (n = 45).....	54

3.4 Subgruppenanalyse in der Kombinationstherapie-Gruppe.....	60
3.4.1 Visus > 0,2	60
3.4.2 Visus < 0,2	61
3.4.3 CNV-Diagnose.....	62
a) Klassische CNV (n = 31).....	62
b) Okkulte CNV (n = 13).....	65
3.4.4 Anzahl der Behandlungen.....	67
3.4.5 Patienten jünger als 75 Jahre	68
3.4.6 Patienten älter als 75 Jahre.....	68
3.5 Fallbeispiele aus dem Studienkollektiv.....	69
4 Diskussion	76
4.1 Triamcinolon-Monotherapie	76
4.1.1 Visus	76
4.1.2 Augeninnendruck.....	78
4.1.3 Zentrale Netzhautdicke in der OCT.....	79
4.1.4 Exsudation, beurteilt anhand der FLA-Befunde	79
4.1.5 Schlussfolgerung.....	80
4.2 Kombination der photodynamischen Therapie mit Verteporfin und intravitrealem Triamcinolon	81
4.2.1 Visus	82
4.2.2 Augeninnendruck.....	85
4.2.3 Zentrale Netzhautdicke	85
4.2.4 Exsudation, beurteilt anhand der FLA-Befunde	86
4.2.5 Anzahl der Behandlungen.....	87
4.2.6 Schlussfolgerung.....	88
5 Literatur	90
6 Abbildungsverzeichnis	103
7 Tabellenverzeichnis	105
8 Abkürzungsverzeichnis.....	107
9 Zusammenfassung	109
10 Danksagung.....	111

1 Einleitung

1.1 Definition der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung der Netzhaut, die durch einen Visusverlust in Gegenwart von Drusen oder Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE) ohne anderweitige visusbeeinträchtigende okuläre Erkrankungen definiert ist [Augustin Springer-Verlag 2001, S. 324].

Eine beginnende AMD wird als altersbedingte Makulopathie (AMP) bezeichnet. Dabei finden sich bei der Untersuchung am hinteren Augenpol harte oder weiche Drusen und Pigmentverschiebungen [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 3-7].

Im „international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration“ wird die AMD und ihre Vorstufe, die AMP, anhand von morphologischen Veränderungen, die mittels Fundoskopie erhoben wurden, eingeteilt [Bird et al. 1995]. Der Grad der Visusbeeinträchtigung wird in dieser Einteilung nicht berücksichtigt. Die beschriebene Klassifikation dient als Grundlage vieler Studien und wird im Folgenden aufgeführt.

Die altersbedingte Makuladegeneration ist eine degenerative Erkrankung der Netzhaut, die bei Patienten in einem Alter ab 50 Jahren auftritt. Dabei zeigen sich eines oder mehrere der folgenden charakteristisch fundoskopischen Befunde [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 12-15, Augustin Springer-Verlag 2001, S. 324 ff, Heimann Thieme-Verlag 2004, S. 24-31].

- Weichen Drusen mit einer Größe von mehr als 63 µm (gelb-weiße Ablagerungen von unterschiedlicher Größe, Form und Konfiguration)
- Hyper/Hypopigmentierung des RPE (dies sind kleine fokale Areale im Bereich der Makula)
- Retinale Blutung
- Abhebung des RPE, im englischen als pigment epithelial detachment (PED) bezeichnet, mit oder ohne neurosensorische Abhebung durch subretinale Flüssigkeit
- Geographische Atrophie des RPE, definiert als Verlust des RPE und Hypopigmentierungen
- Choroidale Neovaskularisation (CNV) (neue Gefäße mit begleitendem fibrovaskulärem Gewebe, die von der Choroidea ausgehen und die Bruch-Membran durchbrechen)

- Retinal fibröse Vernarbung ohne weitere retinale (vaskuläre) Ursache (wird nach dem Erstbeschreiber als Junius Kuhnt Narbe bezeichnet)

Frühe AMD: Sie ist durch Pigmentveränderungen und die Anwesenheit von Drusen charakterisiert.

Späte AMD: Bei der nicht exsudativen (trockenen) Form sind Drusen vorhanden, und es kommt zu einer geographischen Atrophie des RPE und der Photorezeptoren. Die exsudative (feuchte) AMD wird durch choroidale Neovaskularisationen (CNV) charakterisiert, zusätzlich kann es zu Anhebungen des RPE und Blutungen kommen [Leitlinien von BVA und DOG Stand 27.12.2001].

1.1.1 Definition der choroidalen Neovaskularisation (CNV)

Als choroidale Neovaskularisation (CNV) werden neu gebildete pathologische Gefäße unterhalb der Netzhaut bezeichnet. Es handelt sich hierbei um Gefäße, die die Bruch Membran durchbrechen und zwischen Neuroretina und retinalem Pigmentepithel (RPE) einsprossen. Dabei werden die Gefäße von fibrotischem Material umschlossen (siehe Abb. 3). Die CNV wird auch als subretinale Vaskularisation bezeichnet [Bressler et al. 1988]. Man spricht von einer okkulter CNV, wenn sich die Neovaskularisation nur unterhalb des Pigmentepithels ausbreitet, dabei kann das Pigmentepithel abgehoben sein (okkulter CNV mit PED). Wachsen die Gefäße durch das Pigmentepithel hindurch in den subretinalen Raum, so spricht man von einer klassischen CNV [Grehn Springer-Verlag 2003, S. 271].

In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Einteilungen der CNV-Unterformen vorgenommen, so gibt es beispielsweise die 1982, 1983 und 1991 von der Macular Photocoagulation Study Group (MPS) verwendete Einteilung, die nicht zwischen okkulten und klassischer CNV differenziert [Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration, Macular Photocoagulation Study Group 1991].

Die hier beschriebene Einteilung richtet sich nach der Einteilung wie sie in der TAP-Studie verwendet wurde [Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study 2. 2001].

1. Nach dem angiographischen Verhalten in der Fluoreszenz-Angiographie (FLA) unterscheidet man zwischen okkulten und klassischer CNV.

- **Klassische CNV**

Fluoreszenzangiographisches Muster einer CNV mit einer gut abgrenzbaren, deutlich sichtbaren Hyperfluoreszenz in der Frühphase des Angiogramms, gefolgt

von einer Leckage (Exsudation) in der Mittel- und Spätphase, die über die in der Frühphase bestehenden Grenzen hinausgeht und diese verwischt

- Okkulte CNV (es werden 2 Typen unterschieden)
- Fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung: Die fibrovaskuläre PED zeigt in der Frühphase der FLA eine unregelmäßige, unscharf begrenzte Abhebung des RPE mit punktförmigen Hyperfluoreszenzen, in der Spätphase kommt es dann zu einer Leckage
- Late leakage of undertermined source (unknown origin): Unscharf begrenzte Hyperfluoreszenz in der angiographischen Spätphase ohne erkennbaren Ursprung in der Frühphase

2. Nach dem vorherrschenden Anteil ob okkult oder klassisch

- Klassische CNV
Läsion, die nur einen CNV-Anteil besitzt, der klassisch ist und auch keine weiteren anderen Bestandteile wie z. B. Blut oder andere Anteile, die die Bestimmung der CNV-Grenzen erschweren, enthält
- Überwiegend klassische CNV
Der klassische Anteil der Läsion beträgt mehr als 50 % der Läsion.
- Minimal klassische CNV
Der klassische Anteil der CNV an der Gesamtfläche der Läsion beträgt zwischen 1 % und 49 %
- Okkulte CNV
Läsion, die nur einen CNV-Anteil besitzt, der okkult ist und auch keine weiteren anderen Bestandteile wie z. B. Blut oder andere Anteile, die die Bestimmung der CNV Grenzen erschweren, enthält

3. Nach der Lage im Verhältnis zur Fovea zentralis der Makula

- Subfoveale Läsionen
Die Läsion erfasst das avaskuläre Zentrum der Fovea
- Juxtafoveale Läsion
Die Läsion reicht minimal 1 μm bis maximal 199 μm an das avaskuläre Zentrum der Fovea heran. Juxtafoveale und subfoveale CNV werden aufgrund des ähnlichen klinischen Verlaufs als subfoveal zusammengefasst
- Extrafoveale Läsion
Die Läsion liegt 200 μm oder mehr vom avaskulären Zentrum der Fovea entfernt

1.2 Epidemiologie

In den westlichen Industriestaaten ist die AMD die verbreitetste Ursache für die irreversible Erblindung bei Menschen über 50 Jahren [Benyelles et al. 2006], wobei die Inzidenz der AMD ab einem Alter von 60 Jahren exponentiell ansteigt. In einem Alter von 65 Jahren weisen schon mehr als die Hälfte aller Europäer einen Fundusbefund auf, der auf eine beginnende Makuladegeneration verdächtig ist [Schrader et al. 2006].

Aus Schätzungen der WHO gehen hervor, dass weltweit ca. 14 Millionen Menschen an Blindheit oder starker visueller Beeinträchtigung aufgrund einer AMD leiden [Gehrs et al. 2006]. Die Frühform der altersabhängigen Makulopathie (AMP) ist 4 bis 10 mal häufiger als die AMD [Vingerling et al. 1995]. Die Inzidenz der frühen AMD wird in der Beaver Dam Study auf insgesamt 5,7 % beziffert. Ca. 10 % der an einer AMD Erkrankten weisen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf. Von dieser Gruppe wiederum zeigt sich bei 10-20 % die neovaskuläre, exsudative Form [Klein et al. 1992].

Für die späte AMD werden Prävalenzen zwischen 0,2 % bei den 55-bis 64 Jährigen und Prävalenzen über 10 % bei den 85 Jährigen genannt [Gehrs et al. 2006, Bressler et al. 1989, Hyman et al. 1983, Klein et al. 1992].

1.3 Symptomatik

Frühe AMD

Die Pigmentveränderung und die Anwesenheit von Drusen, die für die frühe AMD charakteristisch sind, bleiben in der Regel ohne Krankheitswert [Klein et al. 1992].

Späte AMD

a) Nichtneovaskuläre (atrophische) Form

Die Klinik ist meist schwächer ausgeprägt als bei der exsudativen Form. Die Progredienz ist langsam und führt selten zur Erblindung. Gelegentlich bemerkt der Patient eine verlängerte Dunkeladaptation oder Leseschwierigkeiten im Dämmerlicht. Da die geographische Atrophie initial häufig extrafoveal auftritt, entwickelt sich oft ein parazentrales Skotom bei guter zentraler Sehschärfe [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 14-15].

b) Neovaskuläre (exsudative) Form

Als charakteristisches Frühsymptom gelten Metamorphosien und Verschwommen sehen als Folge des Flüssigkeitsaustritts aus der CNV. Der Visusverlust ist rasch progredient; es kommt dabei durch einen Verlust der zentralen Sehschärfe zu einem zentralen Gesichtsfeldausfall, einem zentralen Skotom. Die Erkrankung wird auch hier oft am ersten Auge nicht bemerkt, so

dass sich Patienten häufig erst bei Befall des Partnerauges augenärztlich vorstellen [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 14-15].

Die CNV im fortgeschrittenen Stadium einer AMD zeigt nur in den seltensten Fällen eine spontane Stagnation des neovaskulären, exsudativ-entzündlichen Prozesses.

Meist kommt es zur Progression des Prozesses mit der Degeneration von RPE und Photorezeptoren. Als Endstadium tritt häufig ein fibrotischer Umbau zu einer fibrovaskulären Narbenplatte auf, die sehr prominent, von Exsudaten durchsetzt und unter Umständen sogar verkalkt sein kann. Sie wird auch als Junius Kuhnt'sche Makulopathie bezeichnet.

Zu diesem Zeitpunkt ist der zentrale Visus in der Regel schon seit längerem auf Meter-Tafelvisus abgefallen und keine zentrale Fixation mehr vorhanden. Das Sehen wird dann vom Auflösungsvermögen der peripheren Netzhaut bestimmt.

1.4 Physiologie und Pathophysiologie

1.4.1 Die Retina

Die Retina besteht aus mehreren Schichten. Die Schicht der Photorezeptoren, 1. Neuron, besteht aus ca. 127 Mio. Photorezeptoren, davon etwa 120 Mio. Stäbchen und 7 Mio. Zapfen. Die Fovea centralis oder Makula lutea ist der Ort des schärfsten Sehens. Hier ist die Zapfendichte am höchsten (siehe Abb. 1). Die gelbe Farbe erhält die Makula lutea durch die Einlagerung von Xanthophyll Pigmenten. Xanthophyll Pigmente gehören zu den Karotinoiden (Lutein und Zeaxanthin). Sie haben die Funktion des Strahlenschutzes vor UV-Strahlung und dienen antioxidativen Prozessen.

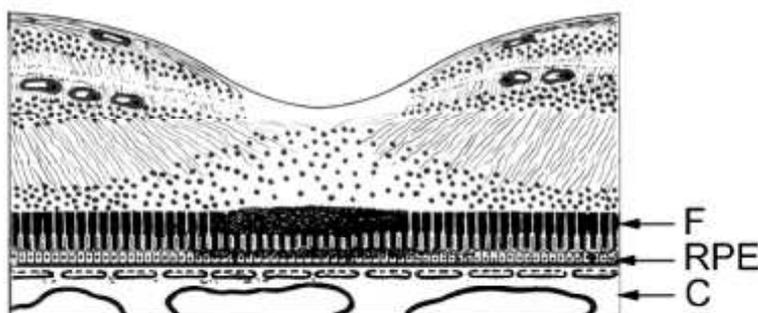


Abb. 1: Schematische Darstellung der Makula lutea. F = Schicht der Photorezeptoren, RPE = Retinales Pigmentepithel, C = Choroidea

Die Sehfärbstoffe der Rezeptoren machen im Rahmen des Phototransduktionsprozesses eine Konformationsänderung durch, die letztlich zur Hyperpolarisierung und Abnahme der Na⁺-Leitfähigkeit der Rezeptoren führt, was den Sehvorgang einleitet.

Im Rahmen des Regenerationsprozesses der Stäbchen und Zapfen werden die Außensegmente der Photorezeptoren (100-1000 Membranscheibchen bei den Stäbchen und 100-1000 Membraneinfaltungen bei den Zapfen) durch das RPE phagozytiert.

Das 2. Neuron (innere Körnerschicht). In dieser Schicht der Netzhaut liegen bipolare Nervenzellen, Horizontalzellen (Synapsen zw. 1. und 2. Neuron) sowie amakrine Zellen (Synapsen zw. 2. und 3. Neuron).

Das 3. Neuron sind großkernige multipolare Ganglienzellen, deren Axon den Nervus Opticus bilden (siehe auch Abb. 2) [Augustin Springer-Verlag 2001, Alberti Springer-Verlag 2001].

1.4.2 Das retinale Pigmentepithel (RPE)

Physiologische Funktion der RPE: Das RPE liegt auf der Netzhautseite den Photorezeptoren und auf der Unterseite der Choriokapillaris an. Auf der Basalseite der Zellen liegt die Bruch-Membran. Die Bruch-Membran ist eine azelluläre, porige Membran, die aus fünf Schichten besteht. Durch sie erfolgen per Diffusion die Sauerstoffversorgung und die Ernährung von der Choriokapillaris zum RPE und der Retina, sowie der Transport von Abbauprodukten in umgekehrter Richtung [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 4-6].

Das RPE besteht aus einer einschichtigen Lage hexagonaler Zellen, die Melanosomen, Lysosomen und Lipofuszin Granula enthalten. Diese einschichtige Zellschicht sendet nach innen Fortsätze (Mikrovilli) zwischen die Stäbchen und Zapfen aus und steht so in engem Kontakt mit den Photorezeptoren. Die Funktionen des RPE sind die Erhaltung der Blut-Retina-Schranke, Beteiligung am Vitamin-A-Zyklus, Synthese von extrazellulärer Matrix, sowie der aktive Transport von Molekülen von und in die Interphotorezeptor-Matrix. Des Weiteren werden von ihm die verbrauchten Außensegmente der Rezeptoren phagozytiert, deren Ernährung und Metabolismus sie regenerativ unterhalten [Schaermeyer et al. 1999]. Außerdem hat das RPE stark lichtabsorbierende Eigenschaften. Durch den hohen Melaningehalt werden so Reflexionen innerhalb des Auges vermieden, und die stark reduzierende Wirkung des Melanins ist ein Fänger für lichtinduzierte Sauerstoffradikale.

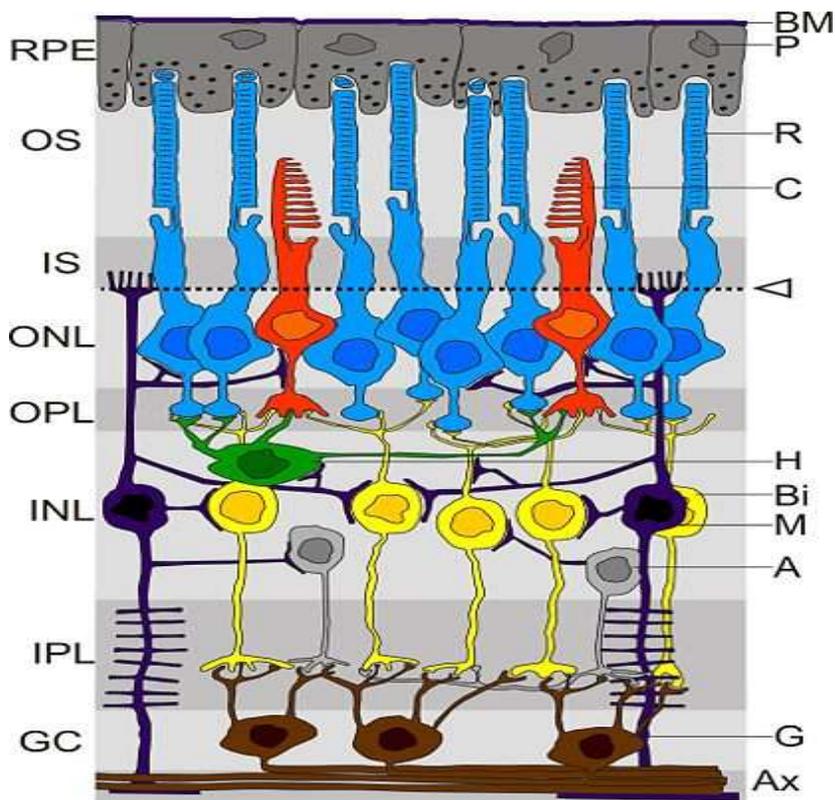


Abb. 2: Aufbau der Netzhaut: RPE: Retinales Pigmentepithel, OS: Außensegmente der Photorezeptorzellen, IS: Innensegmente der Photorezeptorzellen, ONL: äußere nukleäre Schicht, OPL: äußere plexiforme Schicht, INL: innere nukleäre Schicht, IPL: innere plexiforme Schicht, GC: Ganglienzellschicht. P: Pigmentepithelzelle, BM: Bruch-Membran, R: Stäbchen, C: Zapfen, H: Horizontalzelle, B: Bipolarzelle, M: Müller-Zelle, A: Amakrine-Zelle, G: Ganglienzelle, AX: Axone, Pfeil: Membrane limitans externa

Das RPE liegt (wie in Abb. 2 zu erkennen) an der Bruch Membran an, und diese wiederum an den choroidalen Gefäßen. Das RPE bildet somit eine Schranke zwischen den Blutgefäßen und der Retina. Auf der apikalen Seite reicht es mit seinen Mikrovilli bis an die Photorezeptoren heran. Eine Funktionsbeeinträchtigung im Epithel führt zu einer Störung der Retina. Dysfunktionen können angeboren (wie beim Morbus Best [Morimura et al. 1998]) oder aber erworben sein (wie bei der AMD).

Die phagozytierten, abgestoßenen Scheiben der Außensegmente werden via Endozytose und Phagozytose in die Epithelzellen aufgenommen. Dort werden sie zu den Lysosomen transportiert. In den Lysosomen werden die Scheiben durch hydrolytische Enzyme abgebaut. Die entstehenden Stoffwechsel-Abfallprodukte werden auf der Basalseite der Zellen durch die Bruch Membran in die Choriokapillaris transportiert und gelangen so in den Blutkreislauf. Dieser Prozess ist wichtig für die normale Funktion der Photorezeptoren; eine Inbalance führt zum inkompletten Abbau der Stoffwechselprodukte und zu einer Akkumulation dieser in der Bruch Membran oder den Epithelzellen.

Im Folgenden werden Alterungsprozesse im RPE, in der Bruch-Membran und in der Choriokapillaris beschrieben.

Das in den Zellen des RPE enthaltene Melanin schützt die lichtempfindlichen Strukturen im hinteren Augenpol und absorbiert freie Radikale. Junge RPE-Zellen haben einen Melaniningehalt von bis zu 8 %. Im Laufe des Alters nimmt der Melaniningehalt durch die schädigende Wirkung von freien Radikalen und kurzwelligem Licht ab [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 4-8].

In der Folge nimmt der Lipofuszin-Gehalt in den Lysosomen zu, was durch Darstellung der A2-E im Lysosom des RPE durch Autofluoreszenz gezeigt werden konnte [Rückmann et al. 1997]. Die Hauptfluoreszenz Verbindung des Lipofuszins A2-E ist ein Inhibitor der lysosomalen Protein- und Glykosaminyglykan-Degeneration. Dies führt zu einem Anstieg des pH-Wertes in den Lysosomen und somit zu einer Veränderung im Wirkungsoptimum für die Enzyme in den Lysosomen. Dadurch ist die phagozytäre Eigenschaft des RPE beeinträchtigt. Die Scheiben der Außensegmente sind reich an ungesättigten Fettsäuren. Bei ihrem oxidativen Abbau in den Epithelzellen fallen somit reichlich oxidative Abbauprodukte wie Hydrogenperoxid, H_2O_2 und Superoxidanionen (O_2^-) an, die von den Antioxidantien in den RPE-Zellen (Vitamin E, Zink, Superoxid Dismutase, Katalase, Glutathion-Peroxidase und Melanin) neutralisiert werden müssen. Dabei sind gesunde RPE-Zellen in der Lage, einem höheren oxidativen Stress standzuhalten als andere Zellen, was auf deren Funktion als Zellen des oxidativen Abbaus schließen lässt [Lu et al. 2006]. Kommt es nun zu einer funktionellen Beeinträchtigung dieser Enzyme, folgt daraus eine autooxidative Schädigung, die Akkumulation von Abbauprodukten und die Einlagerung von lipoidem Material in der Bruch-Membran. Diese eingelagerten Substanzen behindern wiederum den Stoffaustausch und begünstigen eine chronische Entzündung.

Außerdem wirkt A2-E als Photosensibilisator, v. a. im kurzwelligen Bereich, mit einem Maximum bei 500 nm, was die phototoxische Wirkung des Lipofuszins erklärt. [Schütt et al. 2000].

Die Alterungsprozesse in der Bruch-Membran wie Verdickung, Verkalkung, Degeneration der elastischen und kollagenen Fasern sowie das Auftreten von Spalten führt zu einer Anreicherung verschiedener metabolischer Produkte in der Membran und damit zu einer Beeinträchtigung des Stoffaustausches zwischen Retina, RPE und Choriokapillaris. Darüber hinaus trägt es zum chronischen Entzündungsprozess bei [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 6].

Auch die Choriokapillaris ist Alterungsprozessen unterworfen. So vergrößert sich der interkapilläre Spalt, die totale Dichte der Choroidea verkleinert sich und es kommt zur Phlebosklerose [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 15-18]. Dies erschwert den Abtransport von Abbauprodukten über die Choroidea in den Blutkreislauf, und es kommt zu einer relativen Hypoxie in der Netzhaut.

1.4.3 Drusen

Harte Drusen: Sie erscheinen fundoskopisch als graue oder gelbe, punktförmige Knötchen. Sie sind scharf umschrieben und bestehen aus einem hyalinen, fein granulären homogenen Material. Sie sind meist kleiner als 63 µm und können das Vorhandensein einer atrophischen AMD repräsentieren. Sie sind aber nur mit einem geringen Risiko behaftet, eine AMD zu entwickeln. Fast 100 % der Augen älterer Menschen weisen harte Drusen auf. Harte Drusen können zu weichen konfluieren und auch kalzifizieren [Abdelsalam et al. 1999, Klein et al. 1997].

Weiche Drusen: Sind große (> 63 µm), blasse, plaqueförmige Strukturen. Sie sind unscharf begrenzt und konfluieren häufig. Sie gelten als Zeichen einer frühen Makuladegeneration, so stellt ihre Anzahl einen wesentlichen Faktor für die Progredienz einer frühen AMD zu einer exsudativen Form dar. Sie bestehen aus amorphem, vesikulärem Material, bei dem es sich um Lipide, Glykoproteine und Proteine handelt [Elsner et al. 1996, Holz et al. 1995].

1.4.4 Geographische Atrophie

Die geographische Atrophie stellt sich fundoskopisch als ein scharf umschriebenes, weniger pigmentiertes Areal der Netzhaut dar, welches große choroidale Gefäße erkennen lässt. Die Atrophie beginnt typischerweise an mehreren kleinen Stellen, die extrafoveal in der Makula liegen und ein parazentrales Skotom erzeugen. Mit der Zeit vergrößern sich diese Stellen und breiten sich auch auf die Fovea aus.

Die geographische Atrophie umfasst die Schicht des RPE, der Photorezeptoren und der Choriokapillaris. Am Anfang steht der Untergang der Zellen des RPE, die durch die Ablagerungen in der Bruch-Membran zugrundegehen. Da sowohl die Photorezeptoren als auch die Choriokapillaris in ihrem Stoffwechsel von den Epithelzellen abhängig sind, gehen auch sie zugrunde. Durch Laserophthalmoskopie und Fundus-Autofluoreszenz konnte gezeigt werden, dass RPE-Zellen in dem Areal einer geographischen Atrophie massive Lipofuszin-Einschlüsse aufweisen und dass neue Atrophie-Herde bzw. die Vergrößerung bereits vorhandener nur dann auftreten, wenn in diesem Areal ein erhöhter Lipofuszingehalt in den RPE existiert [Alberti Springer-Verlag 2001, S.14-15, Rückmann et al. 1997, Holz et al.

1999]. Die beschriebenen Beobachtungen legen nahe, dass eine abnorme Lipofuszin Akkumulation in den RPE-Zellen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese einer geographischen Atrophie spielt.

1.4.5 Choroidale Neovaskularisation (CNV)

Choroidale Neovaskularisation sind pathologische Gefäße, die von der Choriokapillaris ausgehen und die Bruch-Membran durchbrechen. Das neu gebildete Gefäßnetz breitet sich dann horizontal unterhalb oder über dem RPE aus [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 15-18] (siehe auch Abb. 3). Faktoren wie relative Hypoxie, altersabhängige Risse in der Bruch-Membran, oxidativer Stress und inflammatorische Prozesse, die durch die oben beschriebenen pathologischen Veränderungen in Erscheinung treten, führen zu einem Ungleichgewicht zwischen Angiogenese und Antiangiogenese. Proangiogene Faktoren wie z. B. vascular endothelial growth factor (VEGF) scheinen bei der Entwicklung einer CNV den antiangiogenen Faktoren wie pigment epithelium-derived growth factor (PEDF) zu überwiegen.

So konnte in okulärem Gewebe von Patienten mit einer CNV immunhistochemisch nachgewiesen werden, dass PEDF in erniedrigter Immunreaktivität im RPE, der Basalmembran des RPE, in der Bruch-Membran und im Stroma der Choroidea vorliegt. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe [Nowak et al. 2004, Bhutto et al. 2006]. Andere Arbeiten konnten zeigen, dass die VEGF-Sekretion unter hypoxischen Bedingungen ansteigt [Blaauwgeers et al. 1999]. Auch andere Wachstumsfaktoren wie FGF2 (fibroblast growth factor 2), Angiopoietine (Ang), extrazelluläre Matrix Moleküle und deren Adhäsionsmoleküle, TGF β (transforming growth factor β) und TNF α (tumor necrosis factor α) spielen eine Rolle und spiegeln darüber hinaus die pathogenetische Rolle immunkompetenter Zellen wie Lymphozyten, Makrophagen und Fibroblasten, die in das neovaskuläre Gewebe migrieren, wider [Holz et al. 2004, Ng et al. 2005, Kijlstra et al. 2005]. Einlagerung von Abbauprodukten zwischen RPE und Bruch-Membran wirken als lokaler Aktivator auf das Komplement-System. Verursacht durch die starke chemotaktische Wirkung einiger Komplement-Aktivatoren, wie z. B. C5a kommt es zu einem Zustrom weiterer immunkompetenter Zellen, was zu einer weiteren Vergrößerung der Ablagerungen beiträgt. Diese größer werdenden Depots aus inflammatorischen Zellen und extrazellulärem Material bewirken eine lokale Ischämie in diesem Gebiet. Die Hypoxie fördert die Synthese von proangiogenetischen Wachstumsfaktoren wie VEGF und hemmt die Synthese von PEDF, was

letztlich zusammen mit anderen Wachstumsfaktoren zu einer Stimulation der Neogenese im Sinne einer CNV führt.

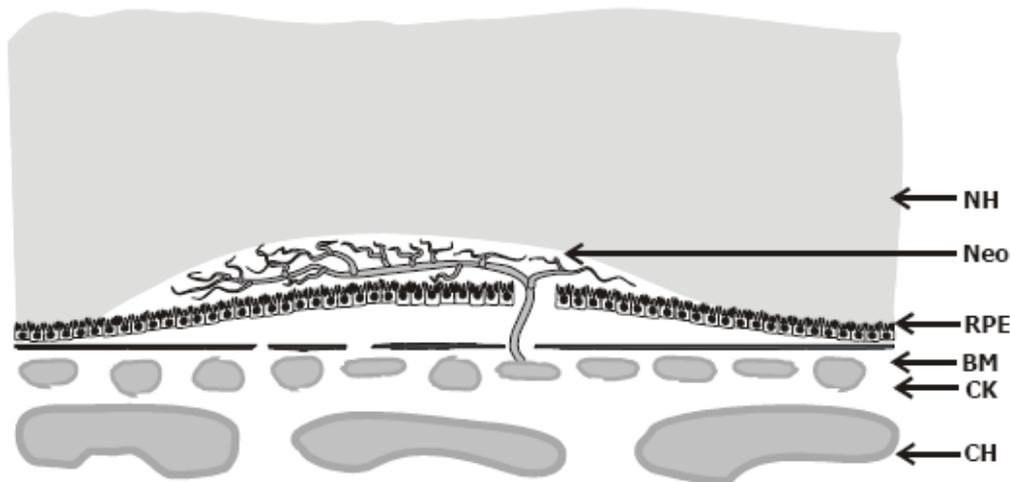


Abb. 3.: Schematische Darstellung einer CNV. NH = Netzhaut, Neo = Neovaskularisation, RPE = Retinales Pigmentepithel, BM = Bruchsche Membran, CK = Choriokapillaris, CH = Choroidea

1.4.5.1 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Bei dem VEGF handelt es sich um ein Zytokin, das aus den RPE-Zellen freigesetzt wird. Er bindet selektiv an Rezeptoren der Gefäßendothelzellen und wirkt als ein vaskulärer Permeabilitätsfaktor, der eine wichtige Funktion im Gefäßwachstum spielt. VEGF nimmt Einfluss auf Proliferation, Überleben und Migration von Endothelzellen.

Neben den oben beschriebenen pathogenetischen Zusammenhängen, die eine vermehrte Expression des endothelialen Wachstumsfaktors bewirken, können eingelagerte lipophile Substanzen zwischen RPE und Gefäßhaut den VEGF binden und so den Transport über die Chorioidea in den Blutkreislauf behindern, was zu einer erhöhten Konzentration von VEGF in diesem Bereich führt [Miller et al. 2003]. In Autopsieaugen von Patienten mit AMD, konnte in den neovaskulären Membranen der CNV eine Überexpression von VEGF nachgewiesen werden. Darüber hinaus ließ sich in Primatenaugen nach der Gabe von VEGF eine CNV induzieren bzw. durch Inhibition von VEGF das Wachstum hemmen. Dies zeigt den wichtigen pathogenetischen Zusammenhang zwischen den endothelialen Wachstumsfaktoren und einer exsudativen AMD.

VEGF kommt in mehreren Subformen vor, die Unterformen A bis F konnten differenziert werden. VEGF-A ist die erste beschriebene Subform. Die Isoformen VEGF-A 121, VEGF-A

145, VEGF-A 148, VEGF-A 162, VEGF-A 165, VEGF-A 165b, VEGF 183, VEGF 189 und VEGF 206 können anhand ihrer Molekülgröße unterschieden werden [Holz et al. 2006, Bhisitkul et al. 2006]. Bhisitkul und Mitarbeiter konnten außerdem zeigen, dass die Isoform VEGF-A 165 am häufigsten vorkommt [Bhisitkul et al. 2006].

VEGF wirkt eng mit den Angiopoietinen zusammen. So wird angenommen, dass VEGF und Ang 2 gemeinsam die subretinale Angiogenese ermöglichen und Ang 1 durch seine erhaltende Wirkung auf reife Gefäße die Reifung der neuen Gefäße unterstützt [Miller et al. 2003].

1.5 Risikofaktoren

Im Folgenden werden Risikofaktoren zusammengefasst, die die oben beschriebenen Prozesse begünstigen.

Alter. Der wichtigste Risikofaktor, um an einer AMD zu erkranken, stellt das Alter dar. Nicht nur die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigt mit zunehmendem Alter, auch die Progressionstendenz der AMD nimmt zu [Leibowitz et al. 1980, Klein R. et al. 2002, Mitchell et al. 2002].

Rauchen. Als ein weiterer gesicherter Risikofaktor gilt das Rauchen. Dabei scheinen v. a. Patienten mit mehr als 40 pack years gefährdet zu sein eine AMD zu entwickeln. Auch bei Nichtrauchern, die dem Passivrauchen ausgesetzt sind, scheint das Risiko, eine AMD zu entwickeln, erhöht zu sein. Bei ehemaligen Rauchern, die mind. 20 Jahre nicht geraucht haben, konnte keine erhöhte Risiko mehr nachgewiesen werden [Khan et al. 2006, Guymer et al. 2006]. Eine mögliche Erklärung für das Rauchen als Risikofaktor bei der Entwicklung einer CNV ist die diskutierte endothelproliferationsfördernde Wirkung des Nikotins, die das Wachstum der neuen Gefäße begünstigen könnte [Heeschen et al. 2001].

Geschlechtsverteilung. In der Prävalenz lassen sich keine klaren geschlechtsspezifischen Unterschiede erkennen. Allerdings zeigen Frauen eine doppelt so hohe 5-Jahres-Inzidenz von 1,2 % für die exsudative neovaskuläre Form, im Vergleich zu 0,6 % bei den Männern [Mitchell et al. 2002].

Eine AMD als Vorerkrankung. Bei Patienten, die bereits an einem Auge an einer AMD leiden oder fundoskopisch Drusen nachgewiesen wurden, sieht die Risikoverteilung wie folgt aus: Bei beidseitiger früher AMD entwickeln sich in einem Zeitraum von 5 Jahren bei 11,7 % eine späte AMD, wobei 7,1 % eine exsudative Form entwickeln und 4,6 % eine geographische Atrophie. Patienten mit beidseitiger früher AMD haben somit ein 100-fach

erhöhtes Risiko, eine Variante der späten AMD zu entwickeln, verglichen mit Personen, die keine Zeichen einer frühen AMD haben oder nur harte Drusen aufweisen [Klein R. 1997].

Beim Vorliegen einer CNV an einem Auge ist das Risiko für das andere Auge, ein CNV zu entwickeln, deutlich höher. Zusätzliche Risikofaktoren sind: Drusen > 63µm, fokale Hyperpigmentierung, fünf oder mehr Drusen und systemischer Bluthochdruck. Ohne einen der genannten zusätzlichen Risikofaktoren hat das nicht betroffene Auge eine Wahrscheinlichkeit von 7 %, ebenfalls an einer CNV zu erkranken, dahingegen sind es 87 % bei Personen, die alle fünf Risikofaktoren aufweisen [Risk factors for choroidal neovascularisation; Macular Photocoagulation Study Group 1997].

UV-Strahlung. Die Lichteinwirkung auf das Auge schädigt v. a. durch den kurzwelligen Lichtanteil und scheint so eine AMD mit zu bedingen.

Genetik. Auch genetische Faktoren spielen bei der Entstehung einer AMD eine Rolle. Eine Mutation im Gen des Komplementfaktors H (CFH), der Y402H Polymorphismus, erhöht bei homozygoter Ausprägung die Wahrscheinlichkeit einer AMD um den Faktor 7,4 [Klein R et al. 2005].

Faktor H ist Teil des Komplementsystems und bindet das C-reaktive Protein (CRP). Dies bedingt eine Immunantwort. Durch die Mutation Y402H ist die Bindung der CRPs an den Faktor H vermehrt, was zu einer 2,5-fach erhöhten Konzentration von CRP im RPE-Stroma und somit zu einer verstärkten und übersteigerten Immunantwort in dieser Region führt. Es wird angenommen, dass der beschriebene Polymorphismus 20-50 % zum AMD Gesamtrisiko beiträgt [Johnson et al. 2006].

Auch bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit lassen sich Unterschiede finden. So ist das Risiko für weiße Amerikaner im Vergleich zur schwarzen Bevölkerung, an einer CNV zu erkranken, um den Faktor 4,4 höher [Friedman et al. 1999], und bei Japanern ist die AMD seltener als bei Europäern [Hoshino et al. 1984]. Für eine genetische Komponente sprechen weiterhin Geschwister- und Zwillingsstudien in denen gezeigt wurde, dass es unter ihnen häufiger zu einer AMD-Erkrankung kommt [Meyers et al. 1988, Piguet et al. 1993].

Weitere allgemeine Risikofaktoren. Kardio-vaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertension, erhöhter Body-Mass-Index, Arteriosklerose und Ernährungsgewohnheiten wie fettreiche und antioxidantienarme Ernährung werden als Risikofaktoren diskutiert. In drei von neun Studien, die die Wirkung der Antioxidantien untersuchten, konnte eine vorbeugende Wirkung von Carotinoiden in Kombination mit verschiedenen anderen Antioxidantien gezeigt werden [Guymer et al. 2006, Seddon et al. 1994, Vinding et al. 1992].

Die Beaver Dam Eye Study konnte zeigen, dass sportliche Betätigung von mind. dreimal in der Woche die Wahrscheinlichkeit senkt, eine exsudative AMD zu entwickeln. Auch diese Studie legt den Zusammenhang nahe zwischen kardiovaskulären Risiken und der Entwicklung einer AMD [Knudtson et al. 2006].

Die Verabreichung von Antioxidantien und Zink stellt letztlich auch die einzige therapeutische Option bei der nicht exsudativen, trockenen AMD dar. Die Gabe dieser Produkte verzögert die Progression einer trockenen AMD in 20-25 % der Augen [Gehrs et al. 2006, Age-Related Eye Disease Study Research Group 2001].

1.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer AMD erfolgt anhand der Anamnese, einer Sehschärfenprüfung und einer Fundoskopie. Als weiterführende diagnostische Mittel stehen die Fluoreszenzangiographie (FLA), die optische Kohärenz-Tomographie (OCT) und die Indozyanin-Grün-Angiographie zur Verfügung. Anhand der FLA kann eine CNV diagnostiziert werden, Veränderungen der RPE erkannt werden und eine Zuordnung der CNV-Subtypen erfolgen. Anhand der OCT wird eine Schichtenuntersuchung der Makula durchgeführt. Dadurch können Verdickungen oder eine Abhebung der RPE nachgewiesen werden.

1.7 Therapieoptionen der AMD

1.7.1 Photolaserkoagulation

Bei dieser Behandlung wird mittels Argonlaser oder Diodenlaser die CNV koaguliert. Diese Therapieform zeigte sich bei der extra- bzw. juxtafovealen klassischen CNV als geeignet. Eine Variante, die aber nur ca. 20 % der CNV-Patienten haben. Sie eignet sich nicht für subfoveale Membranen, da es nach der Therapie zu einem raschen Visusverlust kommt. Jedoch profitieren auf längere Sicht auch Patienten mit einer subfovealen CNV im Vergleich zum natürlichen Verlauf, wenn man eine Verschlechterung der Sehschärfe von mind. drei Zeilen direkt nach der Behandlung in Kauf nimmt. Die Photokoagulation hat eine Rezidivrate um 60 % [Feucht et al. 2004].

1.7.2 Photodynamische Therapie mit Verteporfin

Diese Therapie soll die gezielte Inaktivierung und Vernarbung der CNV bewirken und damit verbunden eine weitere Ausbreitung der neovaskulären Membran verhindern sowie den Austritt von seröser Flüssigkeit in das umgebende Gewebe stoppen.

Bei dem Verfahren wird ein photosensibilisierender, lichtaktivierbarer, primär nicht toxischer Farbstoff (Verteporfin) intravenös verabreicht. Das Verteporfin reichert sich im Bereich der CNV an. Nach 15 Minuten wird er für 83 sec. mittels einem nicht-thermisch wirksamen Laser (Lichtdosis 50 J/cm²) unter der Anwesenheit von Sauerstoff im Auge aktiviert, dessen Spotgröße der Größe der zentralen CNV entspricht. Dadurch kommt es zu einer chemotoxischen Schädigung der Endothelzellen der neovaskulären Gefäße und somit zu einer Photothrombose und zum Verschluss der CNV.

Durch Rekanalisation und Neueinsprossung in das ursprüngliche Gebiet der choroidalen Membran sind häufig Mehrfachbehandlungen nötig.

Die PDT ist eine nebenwirkungsarme Therapie, da bei dieser Behandlung die darüber liegende Netzhaut nicht geschädigt wird und so auch mehrfache PDTs von subfovealen Lagen einer CNV gut möglich sind [Donati et al. 1999].

Die Strukturkommission der Retinologischen Gesellschaft sowie die Makulakommission von DOG und BVA gibt 2005 folgende vereinfachte Empfehlungen für die PDT mit Verteporfin.

So ist bei subfovealen Läsionen einer vorwiegend klassischen CNV oder bei kleinen Papillenflächen einer okkulten CNV mit rascher Progression eine PDT die beste therapeutische Option. Für subfoveale Läsionen einer minimal klassischen CNV kann die Behandlung mit PDT bei einer gewissen Studienunsicherheit erwogen werden [Pauleikhoff et al. 2005]. Näheres siehe unter 1.7.5 und im Diskussionsteil.

1.7.3 Triamcinolon (TA) Monotherapie

In den 80er Jahren begannen Robert Machemer und seine Mitarbeiter mit der Entwicklung der intravitrealen Kortison-Applikation. Der Glaskörper wurde dabei als Medikamentenreservoir betrachtet um damit Krankheiten der Netzhaut behandeln zu können. Das Kortison Triamcinolon erwies sich als besonders geeignet [Machemer et al. 1979, Jonas et al. 2004].

1.7.3.1 Pharmakologische Eigenschaften des Triamcinolons

Triamcinolon ist ein Kortison, welches durch Substitution einer Fluorgruppe an der Position 5a des Kortison-Grundgerüsts in der Wirkdauer und Wirkungsstärke im Vergleich zum Kortison verstärkt wurde.

Bei systemischer Gabe (i. v. oder oral) hat Triamcinolon eine Wirkdauer von 12-36 h, einen relativen glukokortikoiden Potenzfaktor von 5 und eine Cushing-Schwellendosis von 6 mg/Tag.

Die pharmakologischen Eigenschaften von Triamcinolon entsprechen denen anderer Kortisone. Bei der intravitrealen Behandlung verschiedener Augenkrankheiten spielt v. a. die

antiphlogistische, antiproliferative, antiexsudative und immunsuppressive Wirkung eine entscheidende Rolle [Jaissle et al. 2004, Karow et al. 2003]. So konnte in Studien gezeigt werden, dass Triamcinolon die Proliferation und Permeabilität von choroidalen Endothelzellen hemmt sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen verändert, was eine Antiangiogenese bewirkt [Penfold et al. 2002].

Die Verweildauer von löslichem Triamcinolon nach Injektion in den Glaskörper beträgt nur etwa 24 h. Daher schlugen Machemer und Kollegen die Verwendung von kristallinem Triamcinolon vor, das durch seine wesentlich längere Resorptionszeit über Monate therapeutisch wirksame Spiegel des Kortisons im Glaskörper aufweist. Die Verwendung von 4 mg intravitrealem hydrophoben Triamcinolonacetonid hat eine Halbwertszeit von 18,6 Tagen, woraus sich eine mittlere Verweildauer von 13 Wochen im Auge ergibt. Ophthalmoskopisch waren die Kristalle mindestens 12 Wochen sichtbar.

Hydrophobes Triamcinolonacetonid ist eine kristalline Suspension, die aufgrund ihres geringen Löslichkeitsproduktes von 25-30 µg/ml eine Depotwirkung aufweist und so längere Zeit einen gleichbleibenden Wirkstoffspiegel gewährleistet. Man muss sich bei der Betrachtung der möglichen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit intraokulär verabreichtem Triamcinolon vorstellen, dass es sich dabei um eine enorme Kortisonbelastung des Auges handelt. Das Auge macht etwa 0,1 % des Körpervolumens aus. Wird einem Körperkompartiment in dieser Größe eine Triamcinolondosis von 4 mg verabreicht, so entspricht dies einer systemischen Äquivalenzdosis von 40 g.

Bei der Applikation an voroperierten Augen ergeben sich einige Unterschiede. Die Halbwertszeit bei vitrektomierten Augen beträgt nur 3,2 Tage. Nach kombinierter Vitrektomie mit Lensektomie waren die Triamcinolonkristalle im tierexperimentellen Versuch im Durchschnitt 84 % kürzer im Glaskörper vorhanden. Die beschleunigte Clearance ist durch die bessere Dispersion der Kristalle aufgrund der höheren Konvektionsrate erklärt. Bei zusätzlicher Lensektomie kommt wohl noch die direkte Filtration der Partikel über den Kammerwinkel beschleunigend hinzu. Dies muss bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigt werden [Jonas et al. 2004, Jaissle et al. 2004].

1.7.3.2 Therapeutische Einsatzmöglichkeiten und Nebenwirkungen von TA

Durch das oben beschriebene Wirkungsprofil von Triamcinolon ergeben sich die verschiedensten therapeutischen Einsatzmöglichkeiten bei intraokulären ödematösen und neovaskulären Erkrankungen.

Die besten Ergebnisse wurden dabei bei der Behandlung der diffusen diabetischen Retinopathie, zentralem Netzhaut-Venenverschluss, Netzhautvenen-Astverschluss und des pseudophagischen zysoiden Makulaödemes erzielt. Auch bei den verschiedensten Typen der nichtinfektiösen Uveitis stellten sich nach intravitrealer Injektion eine Verbesserung der Visus und ein nachlassendes entzündliches Geschehen ein.

Einige Studien legen nahe, dass Triamcinolon bei der Behandlung von Iris-Neovaskularisation und bei der proliferativen ischämischen Retinopathie nützlich ist. Bei der Behandlung der exsudativen neovaskulären AMD scheint v. a. die Kombination mit einer PDT erfolgsversprechend zu sein [Jonas 2005].

Die Monotherapie mit Triamcinolon bei der Behandlung einer exsudativen AMD wird kontrovers diskutiert und soll auch im Rahmen dieser Arbeit weiter untersucht werden.

Nebenwirkungen der intravitrealen TA-Eingabe

- Anstieg des intraokulären Drucks (IOP). Das Maß des Druckanstiegs im Auge hängt von der Applikationsform, der Dosis, der Konzentration, der antientzündlichen Potenz und Anwendungsdauer bzw. -frequenz des Kortisons ab [Jaissle et al. 2004].

Bei einer Untersuchung an 113 Augen, 3 Monate nach intravitrealer TA-Eingabe von 4 mg, betrug der IOP bei 32 % mehr als 5 mmHg und bei 11 % mehr als 10 mmHg [Wingate et al. 1999]. Betrachtet man den frühen postoperativen Verlauf in einer anderen Studie mit 43 Augen, so zeigt sich sogar bei 49 % ein Anstieg von mehr als 5 mmHg und bei 28 % von mehr als 10 mmHg nach der Injektion von 4 mg Triamcinolonacetoid [Bakri et al. 2003]. Bei einer prospektiven Studie, die den IOP-Verlauf nach intravitrealer Injektion mit 25 mg TA betrachtet, zeigte sich bei 52 % ein IOP-Zunahme auf Werte über 21 mmHg bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 15,4 mmHg und einem Durchschnittsmaximum von 23,4 mmHg [Jonas et al. 2003].

Zusammenfassend beschreibt Jonas 2005 bei 40 % der injizierten Patienten eine sekundäre okuläre Hypertension, in 1-2 % der Augen kam es zu einem unkontrollierten IOP-Anstieg, der eine operative Glaukomtherapie erforderlich machte [Jonas et al. 2005].

Der Druckanstieg trat durchschnittlich nach 1-2 Monaten auf. Es zeigte sich auch, dass bei zwei aufeinanderfolgenden TA-Injektionen entweder der Druck nach beiden Behandlungen anstieg oder nach keiner sowie bei der Injektion an beiden Augen entweder beide Augen mit einem Druckanstieg reagierten oder keines. Dies zeigt die individuelle Steroidresponse in der Bevölkerung, die dann mit einem Anstieg des IOP reagieren. Bei Glaukompatienten zeigt sich nach intravitrealer Kortisontherapie kein wesentlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Druckanstiegs [Jaissle et al. 2004]. Die Entwicklung des IOP soll auch im Rahmen dieser Arbeit weiter untersucht werden.

- Katarakt-Entwicklung. Die Schwellendosis für die Entwicklung einer steroidinduzierten Katarakt beträgt 40 mg/d über mehr als 2 Monate oder 10 mg/d über mehr als 6 Monate. Bei topischer Gabe kommt es im Schnitt bei 30 % zu einer Katarakt. In den beschriebenen Fällen kommt es typischer Weise zu einer irreversiblen hinteren subkapsulären Trübung. Bei einer intravitrealen Injektion wird hingegen auch eine Rinden- und Kerntrübung beschrieben. Man geht davon aus, dass die hintere subkapsuläre Trübung durch das Kortison bedingt ist und die Kern-Rindentrübung durch die intravitreale Applikationsweise ausgelöst wird. In den verschiedenen Studien zeigen sich etwas unterschiedliche Ergebnisse bei der Betrachtung des kataraktogenen Effekts bei intravitrealer TA-Eingabe [Jaissle et al. 2004]. Von Gilles und Kollegen konnte 2003 keine wesentliche kataraktogene Wirkung bei den untersuchten 75 Augen nach 12 Monaten einer 4 mg TA-Injektion nachweisen [Gilles et al. 2003]. Jonas und Mitarbeiter beschrieben 2003 bei der Untersuchung von 26 Augen bei älteren Patienten, deren Behandlung mit 4 mg TA 8-12 Monate zurücklag, bei 23 % eine Progredienz der Kerntrübung [Jonas et al. 2003] sowie in einem 2005 veröffentlichten Artikel die Notwendigkeit einer Kataraktoperation bei 15-20 % der älteren Patienten mit einem hinteren Subkapsulär- und Kernkatarakt innerhalb eines Jahres nach der Injektion [Jonas 2005].
- Toxizität. Klinisch konnte keine eindeutige toxische Wirkung des Triamcinolonacetoids auf die Netzhaut gezeigt werden. Diskutiert werden dabei die Konservierungsmittel, die durch Osmolarität, pH-Wert und Benzylalkohol potentiell toxisch wirken. Außerdem wurde in vitro gezeigt, dass TA selbst eine toxische Wirkung auf Zellkulturen von humanen RPE-Zellen hat [Jaissle et al. 2004].
- Kristalline Triamcinolon-Ablagerungen. Aufgrund der Schwerkraft sammelt sich die kristalline TA-Suspension am tiefsten Teil des Glaskörpers und lagert sich epiretinal

ab. Nach TA-Injektion sollte daher die Rückenlage vermieden werden, um die Ablagerung am hinteren Pol der Netzhaut zu verhindern und somit die potentiell toxische Wirkung der TA-Kristalle dort. Studien konnten allerdings bisher noch nicht zeigen, dass es durch epiretinale oder subretinale (z. B. durch einen Riss oder ein Loch dorthin gelangt) Ablagerung von TA-Kristallen zu einer choroidalen Atrophie oder einer Schädigung des RPE gekommen ist. Mit dem Auftreten von TA-Kristallen in der Vorderkammer kann es zu einer Pseudoendophthalmitis kommen [Jaissle et al. 2004, Jonas 2005].

- Pseudoendophthalmitis. Dabei handelt es sich um eine sterile intraokuläre Entzündung, die innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage auftritt und im Verlauf von wenigen Tagen komplikationslos ausheilt. Ätiologisch wird dabei eine toxische Reaktion auf den Wirkstoff oder einen anderen Stoff in der Injektionssuspension diskutiert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung wird auf 0,7-6,7 % beziffert [Jaissle et al. 2004].
- Infektiöse Endophthalmitis. Die Häufigkeit dieser postoperativen Infektion beträgt etwa 1 pro 1000 je nach Zentrum, Risikoprofil der Patienten und Studie [Jonas 2005].
- Außerdem kann es zu einer Cytomegalievirusreaktivierung, Retinophthia centralis serosa, konjunktivalen Ulzerationen, Netzhautablösung und Glaskörperblutung, Postinjektionsdruck sowie allergischen Reaktionen kommen [Jaissle et al. 2004].

1.7.4 Antiangiogenesetherapie durch Inhibition des Wachstumsfaktors VEGF

Als erstes Medikament, das durch Inhibition von VEGF einen antiangiogenetischen Effekt bei der Behandlung der exsudativen AMD erzielen soll, wurde 2004 **Pegaptanib** in den USA zugelassen. Es handelt sich dabei um ein Aptamer, das selektiv die VEGF 165 Isoform bindet und so eine Interaktion mit den Rezeptoren der Endothelzellen verhindert, somit also auch den angiogenen Effekt von VEGF unterbindet. Bei der Behandlung werden 0,3 mg Pegaptanib in einem Abstand von 6 Wochen intravitreal injiziert. In einer klinischen Phase-3-Studie mit 1000 Patienten zeigte sich nach 12 Monaten eine visusstabilisierende Wirkung bei 70 % in der Therapiegruppe und bei 55 % in der Kontrollgruppe. Eine Verbesserung der Sehschärfe konnte nur bei 6 % in der Pegaptanib-Gruppe und 2 % in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden [Holz et al. 2006]. Pegaptanib ist auch unter dem Handelsnamen Macugen® bekannt.

Ranibizumab (Lucentis®). Dabei handelt es sich um ein rekombinantes Antikörper-Fab-Fragment, welches mit hoher Affinität an den VEGF-A und dessen Isoformen bindet und so die angiogene und permeabilitätssteigernde Wirkung des Wachstumsfaktors unterdrückt. Das Medikament wird in 4-wöchigem Abstand intravitreal injiziert. In Phase-3-Studien konnte bei 95 % nach 12 Monaten ein stabiler oder besserer Visus nachgewiesen werden gegenüber 62 % in der Kontrollgruppe, wenn man die okkulte und min. klassische CNV betrachtet. Betrachtet man alle CNV-Subtypen, so konnte sogar eine signifikante Visusverbesserung erzielt werden [Ferrara et al. 2006, Holz et al. 2006]. Gute Ergebnisse zeigte auch eine Studie von Rosenfeld und Mitarbeitern [Rosenfeld et al. 2006]. Die guten Studienergebnisse führten dazu, dass Ranibizumab 2007 für die Behandlung der neovaskulären CNV zugelassen wurde.

Bevacizumab (Avastin®) ist ein weiterer Vertreter der Anti-VEGF-Medikamente. Dabei handelt es sich um einen kompletten Antikörper, der VEGF abfängt. Ihm wird eine ähnliche Wirksamkeit wie Pegaptanib zugeschrieben, jedoch mit einer längeren Halbwertszeit [Ladewig et al. 2006].

Nebenwirkungen der Therapie sind v. a. Endophthalmitis, an systemischen Nebenwirkungen werden v. a. das Risiko eines thrombembolischen Ereignisses und erhöhte Blutdruckwerte bei Bevacizumab diskutiert [Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.; Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. 2007].

Es ist auch eine Kombination von PDT und Anti-VEGF-Medikamenten möglich. Pilotstudien hierfür liegen bereits vor. Es können allerdings noch keine eindeutigen Aussagen bezüglich dieser Therapieoptionen gemacht werden.

Des Weiteren stehen chirurgisch-therapeutische Optionen zur Verfügung wie beispielsweise die RPE-Translokation, die CNV-Extraktion und eine Makularotation [Bressler et al. 2004, Jousen et al. 2006]. Diese Verfahren werden aufgrund der günstigen Studienlage der medikamentösen Therapieoptionen nur noch selten durchgeführt.

1.7.5 Therapieempfehlung

Im Folgenden wird die Therapieempfehlung der Deutschen Retinologischen Gesellschaft zusammengefasst wie sie 2005 für die verschiedenen angiographischen CNV-Subtypen, Lokalisation und Größe veröffentlicht wurde. Grundlage hierfür war die aktuelle Studienlage von 2005 wie sie auch zum Behandlungszeitpunkt der Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden, vorlag [Pauleikhoff et al. 2005]. Es wird darauf hingewiesen, dass diese Empfehlung zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit als überholt angesehen werden muss. Auf neuere Therapieempfehlung wird im Diskussionsteil näher eingegangen.

Extrafoveale **klassische CNV ohne okkulte Anteile**. Hier wird die thermische Laserkoagulation empfohlen, die in den 5-Jahresverläufen das Risiko für eine Sehschärfeminderung von 80 % auf 60 % reduziert.

Überwiegend **klassische subfoveale CNV**. Bei diesem Subtyp wird als Mittel der Wahl die PDT mit Verteporfin empfohlen. Daneben wird auch Pegaptanib mit etwas schlechteren funktionellen Ergebnissen empfohlen.

Minimal klassische subfoveale CNV. Hier wird die PDT mit Verteporfin oder Pegaptanib empfohlen. Wurde bei diesem Subtyp eine Behandlung mit Pegaptanib begonnen und findet im Laufe der Behandlung eine Konversion in einem überwiegend klassischen Typ statt, so sollte ein Wechsel zu PDT erfolgen.

Okkulte CNV recent disease progression. Bei Patienten mit kleiner (≤ 4 MPS Papillenflächen) subfovealer CNV mit ausschließlich okkulten Merkmalen und kurzfristiger Progression wird eine PDT mit Verteporfin empfohlen. Bei größerer CNV ist eine PDT erst sinnvoll, wenn der Visus einen Wert von 0,4 unterschritten hat. Mittel der zweiten Wahl ist Pegaptanib.

Okkulte CNV mit Pigmentblattabhebung. Hier gibt es kein etabliertes Verfahren.

1.8 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse bei Patienten mit den verschiedenen Subtypen einer CNV die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer intravitrealen Triamcinolonacetoid-Monotherapie bzw. der Kombination aus intravitrealem Triamcinolonacetoid und PDT mit Verteporfin zu untersuchen.

Dabei wird untersucht, ob IVTA und die Kombination IVTA/PDT erfolgsversprechende Behandlungen darstellen. Die Wirksamkeit soll anhand der Sehschärfe, der Zentralen Netzhautdicke und dem Ausmaß der Exsudation aus den neovaskulären Gefäßen untersucht werden. Die Verträglichkeit wird anhand der Nebenwirkungen und Komplikationen des Augeninnendrucks untersucht. Im Einzelnen werden der Visus, der intraokuläre Druck sowie die zentrale Netzhautdicke präoperativ, postoperativ, nach 1 Monat, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten betrachtet.

Das Ausmaß der Exsudation wird mittels FLA nach 3 Monaten und nach 6 Monaten mit einem präoperativen FLA-Untersuchungsbefund verglichen. Außerdem wird eine Analyse in den verschiedenen Subgruppen (CNV-Diagnose, Ausgangsvisus und Alter) vorgenommen.

Darüber hinaus sollen die Ergebnisse mit anderen Studien verglichen und bewertet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde an Patienten durchgeführt, bei denen mittels Fundoskopie, FLA und OCT die Diagnose einer feuchten AMD im Sinne einer choroidalen Neovaskularisation gestellt wurde.

Anhand der Klinik der Patienten und je nach CNV-Subtypus erfolgte dann die Indikationsstellung einer Therapie mit Triamcinolonacetoid intravitreal oder Triamcinolonacetoid intravitreal plus PDT mit Verteporfin. Im Rahmen des standardisierten Vorgehens bezüglich der Vordiagnostik und der Nachsorge wurden bei dem entsprechenden Auge eine Visusbestimmung und eine intraokuläre Druckmessung präoperativ, postoperativ, nach 1 Monat, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten durchgeführt.

Eine OCT-Untersuchung wurde präoperativ, nach 1 Monat, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten durchgeführt.

Fluoreszenzangiographisch wurde das Auge präoperativ sowie nach 3 und 6 Monaten untersucht.

Außerdem wurde die Anzahl der weiteren erforderlichen Behandlungen in der Kombinationsgruppe über den Beobachtungszeitraum festgehalten.

Demographische Daten der Patienten

An der Studie nahmen 98 Patienten teil, 53 mit einer TA-Monotherapie und 45 mit einer Kombinationstherapie (TA und PDT).

In der Gruppe der Monotherapie (n = 53) waren 22 (41,5 %) Männer und 31 (58,5 %) Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 74,8 Jahren. Der jüngste Patient war 45 Jahre alt und der älteste 92 Jahre. 20 Patienten (37,7%) waren älter als 75 Jahre und 33 (62,3%) jünger. Als Referenzdatum galt der 01.12.2006 nach Abschluss der Studie. 27 Patienten (51%) hatten eine okkulte CNV, 20 Patienten (37,7 %) eine okkulte CNV mit PED und 6 Patienten (11,3 %) eine klassische CNV.

In der Kombinationstherapiegruppe (n = 45) waren es 22 (48,9 %) Männer und 23 (51,1 %) Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 76,7 Jahren. Der jüngste Patient war 57 Jahre alt und der älteste 93 Jahre. 24 Patienten (53,3 %) waren älter als 75 Jahre und 21 (46,7 %) waren jünger. Bei 13 Patienten (28,9 %) lag eine okkulte CNV vor, bei 31 Patienten (68,9 %) eine klassische CNV und bei einem Patienten (2,2 %) eine minimal klassische CNV.

2.2 Klinische Parameter

Visus: Der Dezimalvisus wurde nach Standard anhand der BVA- (Berufsverband der Augenärzte) Leitlinien unter bestmöglicher Korrektur erhoben. Dabei wurde das nicht zu untersuchende Auge mit einem Okkluder abgedeckt. In einem Abstand von fünf Metern sollten dann numerische Optotypen unter DIN 58220 definierten Beleuchtungsbedingungen abgelesen werden. Die Optotypen wurden dabei mittels Sechszeichenprojektor auf eine Leinwand projiziert.

Augeninnendruck: Der intraokuläre Druck (IOP) wurde durch die Applanationstonometrie nach Goldmann ermittelt.

Dabei wird das Auge mit Betäubungstropfen betropft, der mit einem Farbstoff (Fluoreszein) versehen ist. Bei der Messung wird dann die Hornhaut mittels Tonometer mit einem runden platten Messkörper in einem Bereich von vier Millimeter geplättet. Die Kraft, die dazu nötig ist, wird in mmHg gemessen, was dem momentanen Augeninnendruck entspricht. Der Augeninnendruck kann anschließend an einem Gerät entsprechend in mmHg abgelesen werden.

Fundoskopie

Eine Fundusuntersuchung fand zu allen oben genannten Untersuchungszeitpunkten statt. Dabei wurde mittels Tropicamid und Phenylephrin-HCl eine Mydriasis erzeugt und anschließend der Augenhintergrund gespiegelt. Die Fundoskopie wurde präoperativ zur Diagnosestellung einer AMD durchgeführt, außerdem wurde der Augenhintergrund zu allen weiteren Untersuchungszeitpunkten mittels Fundoskopie untersucht.

2.3 Apparative diagnostische Verfahren

2.3.1 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Das Verfahren der OCT wurde im Wesentlichen von Fercher und Mitarbeitern 1988 entwickelt [Fercher et al. 1988] und die Entwicklung vom MIT weitergeführt. Die Untersuchung ist mit der Ultraschalluntersuchung zu vergleichen, nur dass anstelle von Ultraschall Licht verwendet wird. Es setzt somit relativ lichtdurchlässige Strukturen voraus.

Eine Superlumineszenzdiode gibt dabei Licht mit einer Wellenlänge von 820 nm und einer Bandbreite von ca. 20 nm ab. Das emittierte Licht wird geteilt, ein Teil gelangt in das zu untersuchende Medium, der andere Teil in einen Referenzstrahlengang. Das Licht wird dann wieder rückgestreut. Bei dem Referenzstrahlengang liegt eine definierte Wellenlänge vor, es

wird anschließend wieder mit dem rückgestreuten Licht aus dem Untersuchungsobjekt überlagert.

An einem Detektor entstehen dadurch Interferenzmodulationen für einfach rückgestreute Photonen, die derjenigen Tiefe des Objekts zugeordnet werden können, die der Weglänge des Referenzarms entspricht. Eine Tiefenabtastung des Objekts wird durch definierte Veränderung der Länge des Referenzweges erreicht. Hierdurch entsteht der sogenannte A-Scan. Durch Aneinanderreihung mehrerer A-Scans entsteht der B-Scan und somit ein zweidimensionales Schnittbild (Tomogramm). Die Netzhautdicke wird dabei in Mikrometern angegeben.

Dabei muss bedacht werden, dass dies nicht unbedingt genau die histologischen Begebenheiten widerspiegelt. So sind retinale Schichten mit ähnlichen optischen Eigenschaften nur schwer voneinander abgrenzbar. Andere Störfaktoren sind beispielsweise Maskierungseffekte unter Blutungen oder großen retinalen Gefäßen aufgrund der starken Lichtabsorption des Blutes.

Die Auflösung des Zeiss-Humphrey-OCT-Gerätes beträgt dabei 16 Mikron im freien Raum und 12 Mikron im Gewebe [Schaudig 2001].

Anhand der erhobenen OCT-Bilder lassen sich wie beschrieben näherungsweise die verschiedenen Schichten der Netzhaut abgrenzen, die Dicke der Netzhaut erheben sowie pathologische Veränderungen nachweisen. Bei einer CNV im Rahmen einer AMD zeigen sich im OCT Verdickungen und Fragmentierung der Schicht des RPE und der Choriokapillaris, wobei sich eine klassische Neovaskularisation im OCT in der Regel durch klar zu erkennende Grenzen abbildet, wohingegen die okkulte Neovaskularisation ein wenig einheitliches Bild zeigt und keine eindeutigen Grenzen aufweist. Darüber hinaus zeigen sich im OCT weitere typische Veränderungen einer AMD: Abhebung der neurosensorischen Retina und des RPE, außerdem können Veränderungen der Kontur des hochreflektiven Bandes unter der neurosensorischen Retina Hinweise auf Drusen, Pigmentverschiebungen und eine geographische Atrophie sein. Die OCT kann somit als zusätzliches diagnostisches Mittel bei der Befunderhebung einer AMD angesehen werden, ohne dass man es allein genommen für Prognose und Therapiebewertung heranziehen kann.

In dieser Studie dient die OCT zur Beurteilung der zentralen Netzhautdicke, um damit das Ausmaß eines Makulaödems zu ermitteln.

Die ermittelten Schnittbilder liegen in der z-Achse, also senkrecht zu den Fundoskopie- und FLA-Aufnahmen.

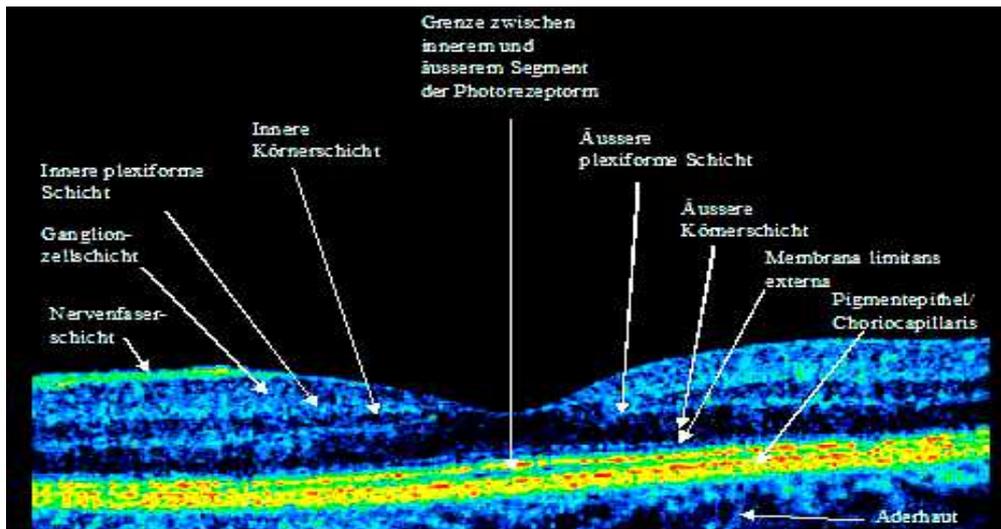


Abb. 4: Darstellung der Netzhaut in der OCT

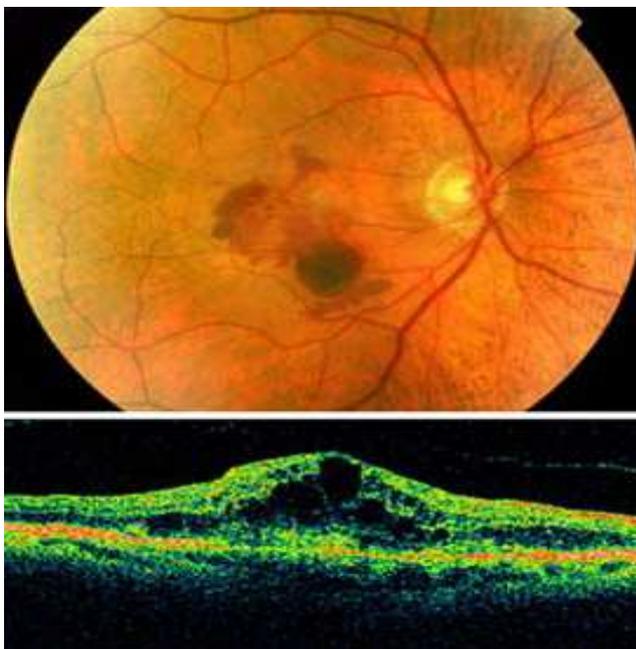


Abb. 5: Darstellung einer CNV oben als Fundusphoto und unten in der OCT

2.3.2 Fluoreszenz-Angiographie (FLA)

Schon 1961 führten Novotny und Alvis die Fluoreszenz-Angiographie als wichtiges diagnostisches Mittel in der Netzhautuntersuchung ein [Novotny et al. 1961].

Bei der FLA macht man sich die Lumineszenz eines Farbstoffs (Kontrastmittel) zunutze (Natrium-Fluoreszin). Natrium-Fluoreszin hat dabei ein Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 485 nm (blauer Spektralbereich), das Emissionsmaximum liegt bei 520 nm (gelb-grüner Spektralbereich). Bei der Untersuchung wird der Farbstoff intravenös verabreicht, wodurch er sich über das Blut-Gefäßsystem auch in die retinalen/choroidalen Gefäße verteilt. Durch Anregung mit Licht bei einer Wellenlänge von 465 nm wird das Natriumfluoreszein zur

Fluoreszenz bei 525 nm angeregt. Das emittierte Licht wird dann mittels eines speziellen Filters und einer Funduskamera zur Darstellung des Augenhintergrunds detektiert und entweder konventionell auf einen Negativfilm oder digital im zeitlichen Verlauf gespeichert. Man unterscheidet vier Phasen der Gefäßpassage:

1. Die präarterielle Phase. Dabei füllen sich die choroidalen Gefäße mit dem Kontrastmittel, wobei noch kein Kontrastmittel in den retinalen Gefäßen ist.
2. Die arterielle Phase. Eine Sekunde später (umfasst die Zeit von Beginn bis zur kompletten Füllung der Netzhautarterien).
3. Die arteriovenöse Phase. Sie beschreibt die komplette Füllung der Netzhautarterien und den laminaren Fluss in die retinalen Venen.
4. Venöse Phase. Hier kommt es zur kompletten Füllung der Netzhautvenen Clearance des Kontrastmittels aus den Netzhautarterien [Alberti Springer-Verlag 2001, S. 19-20].

Die FLA stellt somit eine wichtige Methode zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Durchblutung des Auges, der Lage und des Verlaufs von Gefäßen, Leckagen (gestörte Funktion der Blut-Retina-Schranke) sowie Blockierungen dar. Die AMD-typischen Veränderungen wie harte, weiche Drusen, Pigmentverschiebungen, alveoläre Atrophie sowie neovaskuläre Gefäße lassen sich mittels FLA nachweisen.

Anhand des präoperativen FLA-Befundes erfolgte die Einteilung in die entsprechenden **CNV-Subtypen** (okkulte CNV, okkulte CNV mit PED, min. klassische CNV und klassische CNV). Des Weiteren wurde das **Ausmaß der Exsudation** (Leckage) in dieser Studie aus den neovaskulären Gefäßen anhand der FLA beurteilt.

Im Klinikum rechts der Isar wurde das Gerät „Heidelberg Retina Angiograph 2“ (HRA2) verwendet. Der Hersteller war die Firma Heidelberg Engineering GmbH (Dossenheim, Deutschland). Damit konnten digitale angiographische Aufnahmen erstellt werden.

Die Untersuchung wurde unter standardisierten Bedingungen durchgeführt und meist an beiden Augen.

Zunächst wurde ein peripherer Venenzugang zum späteren Verabreichen des Fluoreszins gelegt. Anschließend wurde mittels Tropicamid (Mydriaticum-Stulln® Augentropfen) und Phenylephrin-HCl (Neosynephrin-POS® 5 %) eine Mydriasis erzeugt. Danach wurden 5 ml Fluoreszein-Natrium 10%ige Lösung (Fluorescein Alcon®) über den Venenzugang injiziert.

Es wurde ein Bildausschnitt mit der Größe von 30 x 30 Grad eingestellt.

Innerhalb der ersten Minute wurden sechs bis zehn Einzelbilder aufgenommen sowie in der dritten und fünften Minute 3 bis 6 Einzelbilder.

Aus diesen Bildern wurden dann zehn bis zwölf Bilder ausgewählt.

Nebenwirkungen auf das Kontrastmittel sind v. a. allergische Reaktionen. Somit gilt eine Überempfindlichkeit auf Fluoreszein-Natrium als Kontraindikation für die Untersuchung.

Eine bestehende Schwangerschaft stellt eine weitere Kontraindikation dar. Als relative Kontraindikation gilt eine allergische Diathese und ein Asthma bronchiale.

Das Kontrastmittel wird v. a. über die Niere abgebaut und nur zu geringen Teilen über die Leber. Patienten mit einer Niereninsuffizienz erhielten daher nur die Hälfte des Kontrastmittels, also nur 5 ml Fluoreszein-Natrium 10 %.

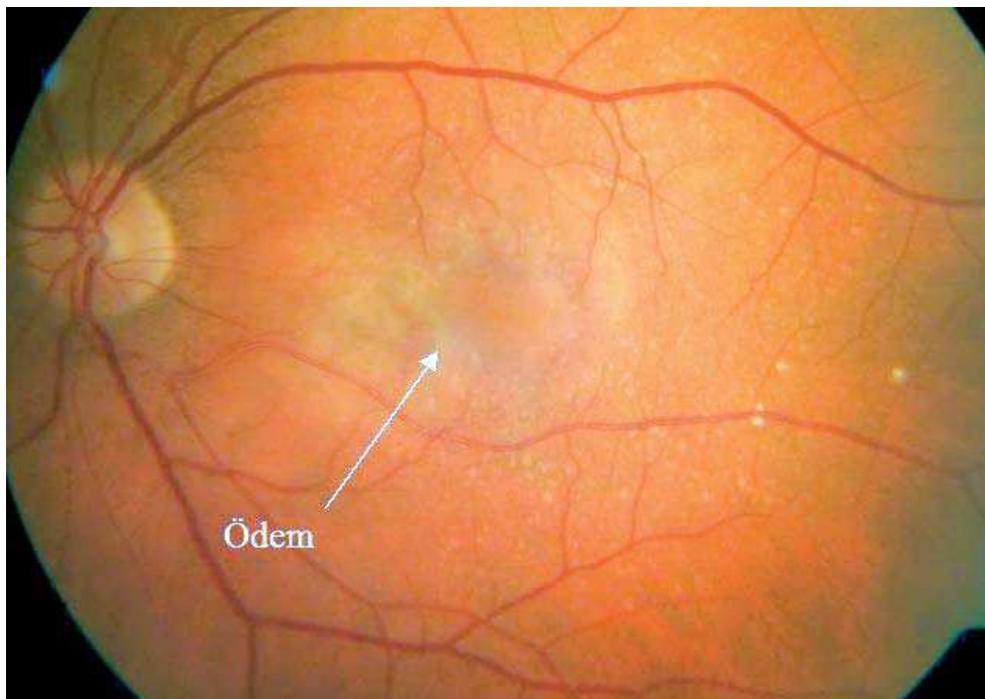


Abb. 6: Fundusphoto, das das Ödem einer CNV zeigt

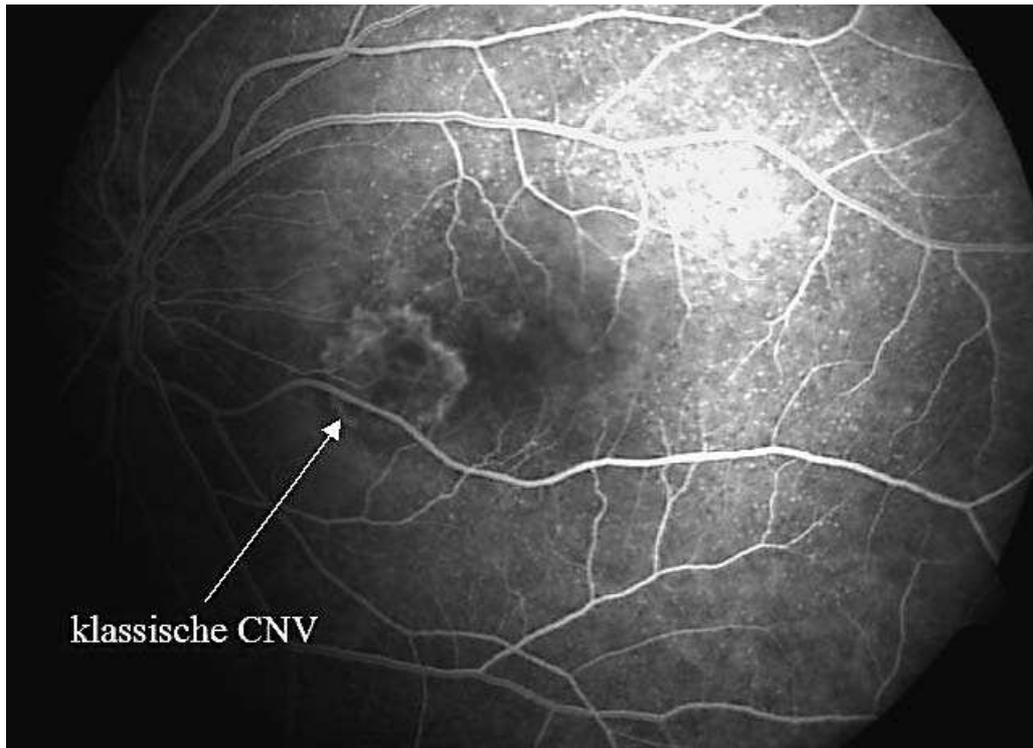


Abb. 7: Typisches FLA-Bild einer klassischen CNV in der FLA

2.4 Behandlung

1) Intravitreale Triamcinolon-Injektion

Der Eingriff wurde in der Regel im Rahmen eines stationären Aufenthalts durchgeführt.

Als Grundlage für den standardisierten Eingriff galten die Leitlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschland (BVA) [Leitlinien von BVA und DOG Stand 27.12.2001].

Vor dem Eingriff wurde der Patient ausführlich über mögliche Risiken wie Blutung, Infektion, Netzhautablösung, Katarakt und Anstieg des Augeninnendrucks aufgeklärt.

Es wurde außerdem darauf hingewiesen, dass ein Erfolg der Behandlung nicht gewährleistet werden kann, zumal für intravitreales Triamcinolon keine gesicherte Indikationsstellung und Langzeitstudien vorlagen. In dieser Arbeit wird intravitreales TA im Rahmen einer Studie verabreicht, eine so genannte Off-Label-Behandlung.

Mittels Tropicamid (Mydriaticum Stulln®) und Phenylephrin-HCl (Neosynephrin-POS 5 %®) wurde eine Mydriasis erzeugt.

Nach 10-15 min wurde eine lokale Anästhesie mit Tetracain-HCl (Ophtacain N ® Augentropfen) durchgeführt. Anschließend wurde die Bindehaut mit Povidon-Iod 5% (Brauno Ratiopharm Lösung 5%®) desinfiziert, und die Wimper, Lider und perorbitale Haut

wurden zweifach mit Povidon-Iod 10 % (Brauno Ratiopharm Lösung 10%®) desinfiziert. Die Einwirkzeit betrug mindestens 3 Minuten.

Das Operationsfeld wurde mittels Lochtuch abgedeckt und die Lider mit einem sterilen Lidsperrerr offen gehalten.

Die Bindehaut wurde temperokaudal verschoben, die Injektionskanüle (30 G) in einem Abstand von 3,5 mm vom Limbusrand über die pars plana in den Glaskörper eingeführt und 0,1 ml (4 mg) Triamcinolon intravitreal injiziert.

Zur Druckentlastung in der Vorderkammer wurde eine korneale Parazentese durchgeführt, der Augeninnendruck wurde palpatorisch kontrolliert.

Anschließend wurde die Kanüle entfernt und die Bindehaut unter Druck repositioniert, um einen Austritt von Kammerwasser zu verhindern.

Während der postoperativen Überwachung wurde die Lichtscheinwahrnehmung geprüft, eine indirekte Ophthalmoskopie zur Früherkennung von Komplikationen wie Blutung, Netzhautablösung und Linsentrübung durchgeführt und der Augeninnendruck nach 2 h gemessen.

Der Patient wurde außerdem mit erhöhtem Oberkörper gelagert.

Die postoperative Therapie bestand aus einem Verband, einer einwöchigen Verabreichung von antiinflammatorischen und antibiotischen Augentropfen (Dexamethason, Neomycin, Ploymyxin B (Isopto Max® Augentropfen)).

2) Photodynamische Therapie mit Verteporfin

Vor der Behandlung wurden die Patienten über Nebenwirkungen wie Phototoxizität von Verteporfin hingewiesen.

Die PDT wurde in unserer Studie einen Tag vor der intravitrealen TA-Injektion durchgeführt. Der photosensible Wirkstoff Verteporfin wurde in einem verdunkelten Raum angemischt. Es wurden 6 mg Wirkstoff pro m² Körperoberfläche auf 30 ml Infusion aufgelöst.

Anschließend wurden 30 ml Wirkstofflösung über einen Zeitraum von 10 min intravenös infundiert.

Die Photoaktivierung wurde mittels nicht-thermischem Diodenlaser „CC 2000“ Pawlowski GmbH (Jena Deutschland) durchgeführt.

Dabei wurde der Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 689 nm an die ophthalmologische Einheit mit Spaltlampe gekoppelt, mit einem Kontaktglas (Mainster Standard) wurde dann der Laser gezielt auf die CNV gerichtet.

Die Fleckgröße wurde um 100 µm größer als das zu bestrahlende CNV-Areal ausgewählt, um kleinste Bewegungsänderungen während der Belichtung auszugleichen.

Das gewünschte Areal wurde 15 min nach Beginn der Verteporfin-Gabe für 83 sec. mit einer Intensität von 600 mW/cm² belichtet. Dies entspricht der empfohlenen Lichtdosis von 50 J/cm² wie es auch in der TAP-Studie empfohlen wird.

Nach der Behandlung sollte der Patient für 2 Tage direkte Sonneneinstrahlung vermeiden.

2.5 Statistik

Untersuchungsintervalle:

Präoperativ: Visus, IOP, OCT und FLA

Postoperativ: Visus, IOP

Die prä- und postoperativen Untersuchungsbefunde wurden dem Arztbrief entnommen. Dies entspricht in der Regel den Werten bei der stationären Aufnahme und bei Entlassung des Patienten.

Nach 1 Monat: Visus, IOP, OCT

Nach 3 Monaten: Visus, IOP, OCT und FLA

Nach 6 Monaten: Visus, IOP, OCT und FLA

Erfolgte im Untersuchungszeitraum eine Re-Behandlung, so wurde diese vermerkt. Als Ausgangswert galt jedoch weiterhin der 1. Operationszeitpunkt. Weiter zurückliegende Vorbehandlungen wurden außer acht gelassen.

Patienten, die aufgrund anderer Diagnosen wie diabetisches Makulaödem oder Astvenenverschluss eine intravitreale TA-Therapie erhalten haben wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Statistische Tests:

Berechnet wurden: Mittelwert, Medianwert, Standardabweichung und Spannweite mit Maximum und Minimum.

Als Ausgangswert für die Tests galt jeweils der präoperative Parameter.

Wilcoxon-Test: Ein nichtparametrischer Test für Paardifferenzierung, der die Mediane zweier unabhängiger Zufallsgrößen vergleicht. Mit dem Test wurden in dieser Studie Visus, zentrale Netzhautdicke, Augeninnendruck und die Subgruppen (CNV-Typ und Alter) auf eine signifikante Veränderung geprüft. Verglichen wurde jeweils der Ausgangswert mit den Werten der folgenden Untersuchungszeitpunkte [Peter Gräbler-Verlag 2006].

Binominaltest: (Für dichotome Variablen). Prüft, ob die relative Häufigkeit einer Ausprägung mit einer vorgegeben Wahrscheinlichkeit vereinbar ist. Mit diesem statistischen

Analyseverfahren wird auf eine signifikante Veränderung der Exsudation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt untersucht. Als Ausgangswert wird bei allen Patienten 0 definiert, eine Zunahme der Exsudation wird als +1 definiert und eine Abnahme der Exsudation als -1. Der Test prüft somit ob +1 oder -1 überzufällig auftreten [Peter Gräbler-Verlag 2006].

Signifikant bedeutet in der Statistik, dass die Wahrscheinlichkeit des Unterschieds zwischen zwei Variablen nur mit geringer Wahrscheinlichkeit dem Zufall entspricht.

Als signifikant definierten wir einen p-Wert von $p < 0,05$. Als hoch signifikant galt ein p-Wert von $p < 0,01$.

Die statistische Auswertung (statistische Tests, Tabellen und Graphiken) wurden mit SPSS ® für Windows ® Version 16.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Graphische Darstellung:

Boxplot: Stellt eine Reihe von numerischen Daten graphisch dar. Zentrale Tendenz, Streuung, Schiefe. Außerdem werden Median, die beiden Extremwerte, die Quartile und die Ausreißer dargestellt.

Dabei gilt: Eine Boxplotlänge entspricht einem interquartilen Bereich von (25 % - bis - 75 % - Quartil). Ein Kreis entspricht dem Ausreißer-Wert. Er liegt 1,5 bis 3 Boxlängen vom oberen und unteren Rand der Box entfernt. Ein Stern entspricht dem Extrem-Wert. Er liegt mehr als 3 Boxlängen vom oberen und unteren Rand der Box entfernt. Der präoperative Median wurde als gestrichelte Linie eingezeichnet.

Kreisdiagramme: Werden zur farblichen Illustration des Ausmaßes der Exsudation verwendet.

Mittelwertdiagramm mit 2-facher Standardabweichung: Wird neben den Boxplots zur Darstellung des Verlaufs von Visus und zentraler Netzhautdicke in den Gesamtgruppen, der Monotherapiegruppe und der Kombinationstherapie verwendet.

3 Ergebnisse

3.0.1 Datenerhebung und statistische Testverfahren

Visus, IOP und der Zeitpunkt der OCT- bzw. FLA-Untersuchungen wurden der Krankenakte der Patienten entnommen.

Die Auswertung der Befunde der OCT (zentrale Netzhautdicke) und FLA (Diagnose und Ausmaß der Exsudation) geschah anhand der elektronisch gespeicherten Daten der OCT- und FLA-Untersuchung. Die Diagnosen der CNV-Subgruppen wurden dem präoperativen FLA-Befund entnommen.

Es wurde während der Datenerhebung versucht, einen möglichst lückenlosen Verlauf der Untersuchungsparameter zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten zu erheben. Aufgrund von Dokumentationslücken, mangelnder Compliance der Patienten und anderen Gründen konnten nicht bei allen Patienten zu jedem Zeitpunkt die gewünschten Daten erhoben werden.

Um eine größere Patientenzahl zu erfassen und Datenlücken auszugleichen, wurden Paartests mit paarweisen Vergleichen durchgeführt (verglichen wurden jeweils die präoperativen Daten mit den im Zeitverlauf folgenden Daten).

Für Visus, IOP und zentrale Netzhautdicke wurde dazu der Wilcoxon-Test für paare verbundene Variablen verwendet.

Auch in der Subgruppenunterteilung wurden Tests für paare Stichproben durchgeführt.

Zur statistischen Analyse der Exsudation aus den neovaskulären Gefäßen der CNV wurde der Binominaltest verwendet.

Diese Studie besteht aus zwei Studienarmen, die Gruppe der Monotherapie (IVTA) und der Gruppe der Kombinationstherapie (PDT/IVTA).

Diese zwei Gruppen wurden wiederum in Subgruppen unterteilt (Visus größer/kleiner 0,2; CNV-Diagnose (klassisch, okkult und okkult mit PED) sowie Patienten jünger/älter als 75 Jahre zu Beginn der Behandlung).

In Subgruppen wurden folgende Parameter statistisch analysiert:

Visus größer/kleiner 0,2: Der Visusverlauf.

In den CNV-Untergruppen: Visusentwicklung, Entwicklung der zentralen Netzhautdicke und Veränderung der Exsudation.

In der Gruppe Patienten älter/jünger als 75 Jahre: Die Visusentwicklung.

Tabellen: Die statistisch berechneten Daten werden in Tabellen dargestellt. P-Werte kleiner 0,05 (signifikant) werden unterstrichen gekennzeichnet.

Im Folgenden verwendete Abkürzungen: n = Anzahl, prä = präoperativer Untersuchungszeitpunkt, post = postoperativer Untersuchungszeitpunkt, UT = Untersuchungszeitpunkt, 1 Mo = Untersuchungszeitpunkt nach 1 Monat, 3 Mo = Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten, 6 Mo = Untersuchungszeitpunkt nach 6 Monaten, zentr. Netzhautdicke = mittlere zentrale Netzhautdicke.

3.1 Triamcinolon Monotherapie (n = 53)

Visus

Wie in Abb. 8 a ersichtlich, fiel der Median des Visus postoperativ von 0,3 auf 0,2 und blieb bei diesem Wert, bis er bei der Sechsmonatsuntersuchung weiter leicht auf 0,16 abfiel. Statistisch signifikant war die Sehschärfe nach 1, 3 und 6 Monaten abgefallen.

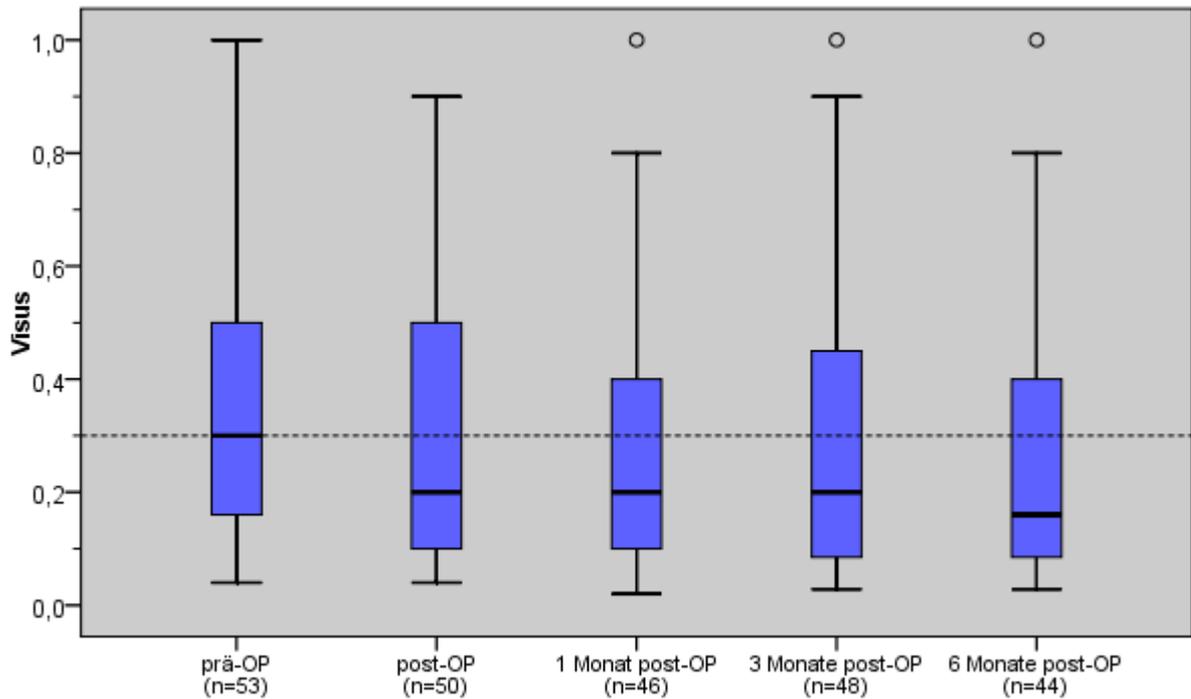


Abb. 8 a: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie-Gruppe, Darstellung als Boxplot

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus präoperativ	53	0,34	0,25	0,4	1,0	0,3	
Visus postoperativ	50	0,30	0,23	0,4	0,9	0,2	0,054
Visus 1 Monat	46	0,28	0,24	0,2	1,0	0,2	<u>0,028</u>
Visus 3 Monate	48	0,29	0,27	0,29	1,0	0,2	<u>0,029</u>
Visus 6 Monate	44	0,28	0,27	0,29	1,0	0,16	<u>0,008</u>

Tabelle 1: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Monotherapie)

Der mittlere Visus verschlechterte sich von 0,34 vor Beginn der Behandlung auf 0,30 postoperativ und blieb an den folgenden Untersuchungszeitpunkten bei Werten unter 0,30. 0,28 nach einem Monat, 0,29 nach 3 Monaten und 0,28 nach 6 Monaten (siehe dazu Abb. 8b).

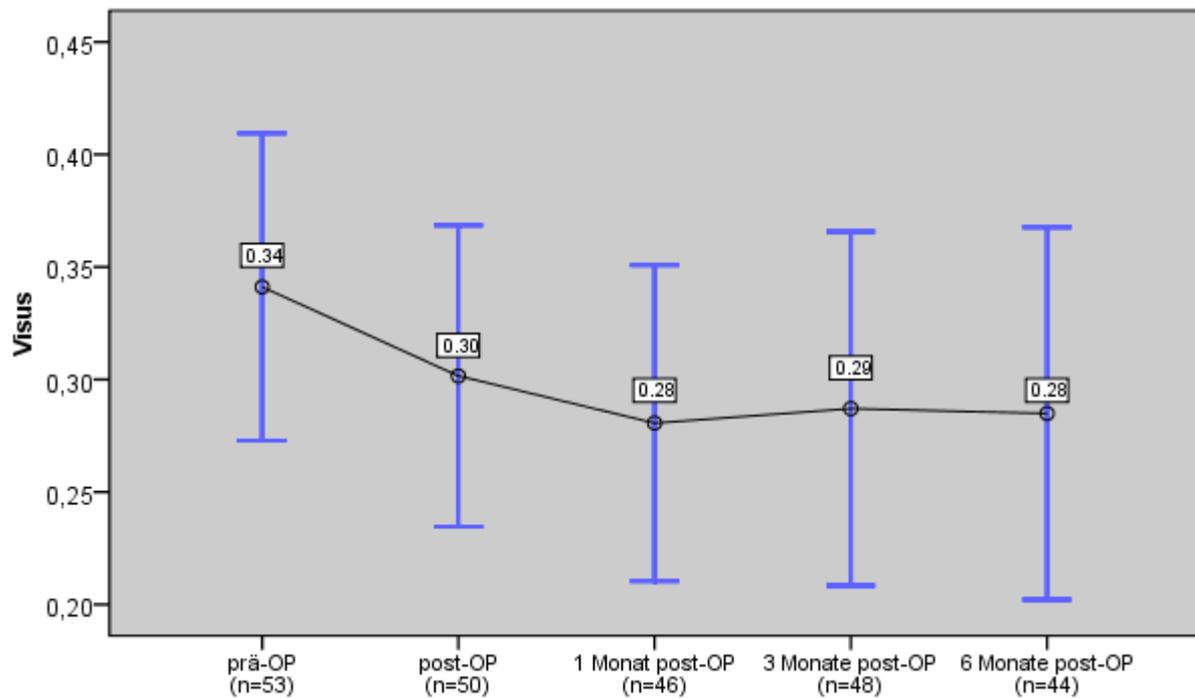


Abb. 8 b: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie-Gruppe, Darstellung der Mittelwerte mit 2-facher Standardabweichung

Augeninnendruck

Der Median des Augeninnendrucks veränderte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum nur unwesentlich. Er war vor der Behandlung 15 mmHg und zu den folgenden Untersuchungszeitpunkten schwankte er lediglich um max. 1 mmHg (wie aus Abb. 9 erkenntlich). Eine signifikante Veränderung war nicht gegeben.

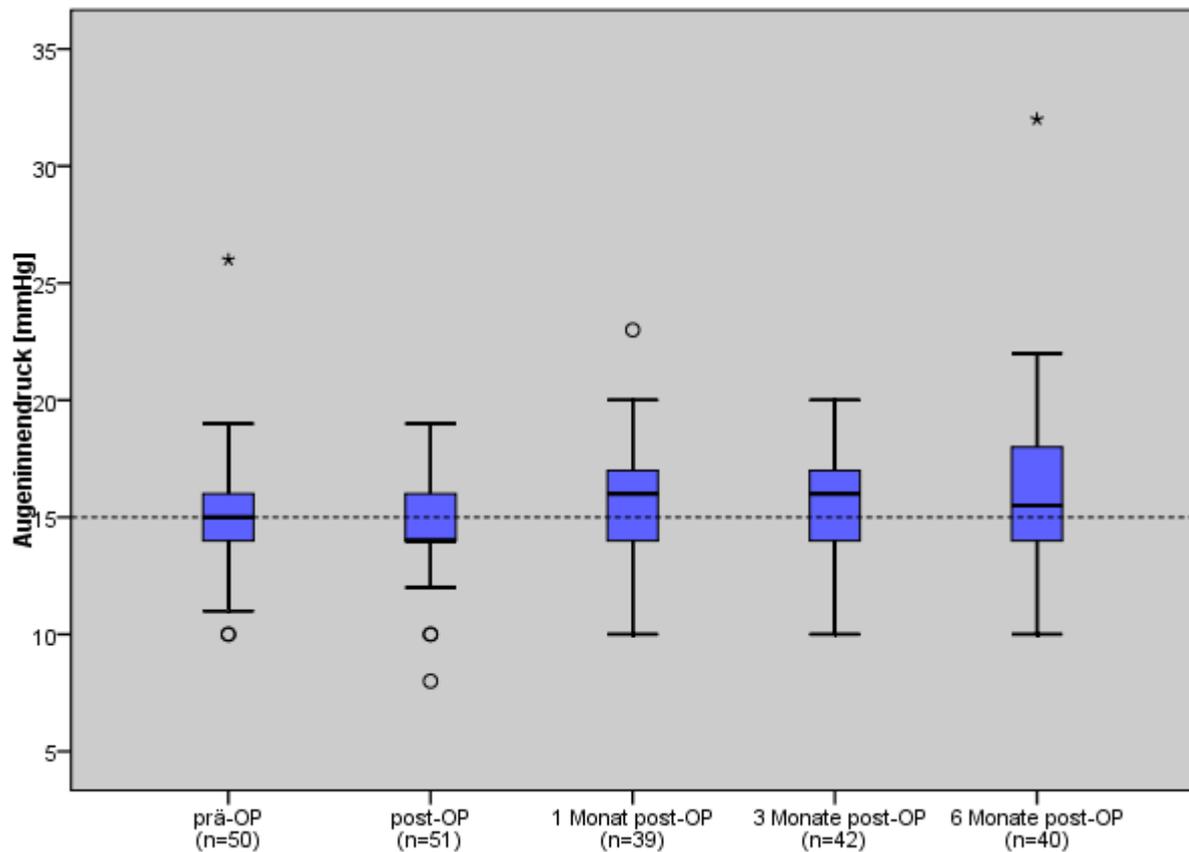


Abb. 9: Graphisch dargestellter Verlauf des Augeninnendrucks in der Monotherapie-Gruppe

	N	Mittelwert [mmHg]	SD Abweichung	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Median [mmHg]	p-Wert Wilcoxon
IOP Präoperativ	50	15	2,72	10	26	15	
IOP Postoperativ	51	15	2,20	8	19	14	0,339
IOP 1 Monat	39	16	2,58	10	23	16	0,240
IOP 3 Monate	42	15	2,95	10	20	16	0,910
IOP 6 Monate	40	16	3,93	10	32	15,5	0,168

Tabelle 2: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Augeninnendruckes (TA-Monotherapie)

Zentrale Netzhautdicke

Im Folgenden wird der Verlauf der zentralen Netzhautdicken graphisch dargestellt.

Die zentrale Netzhautdicke hatte vor der TA-Injektion einen Median von 258 μm . Sie verringerte sich nach 1 Monat auf 239 μm . Nach 3 Monaten zeigte sich mit einem Median von 266 μm eine Zunahme der zentralen Netzhautdicke. Nach 6 Monaten wurde erneut ein medianer Wert von 239 μm erreicht (siehe dazu Abb. 10 a). Mit einem p-Wert von 0,036 war das Netzhautödem nach 1 Monat signifikant zurückgegangen.

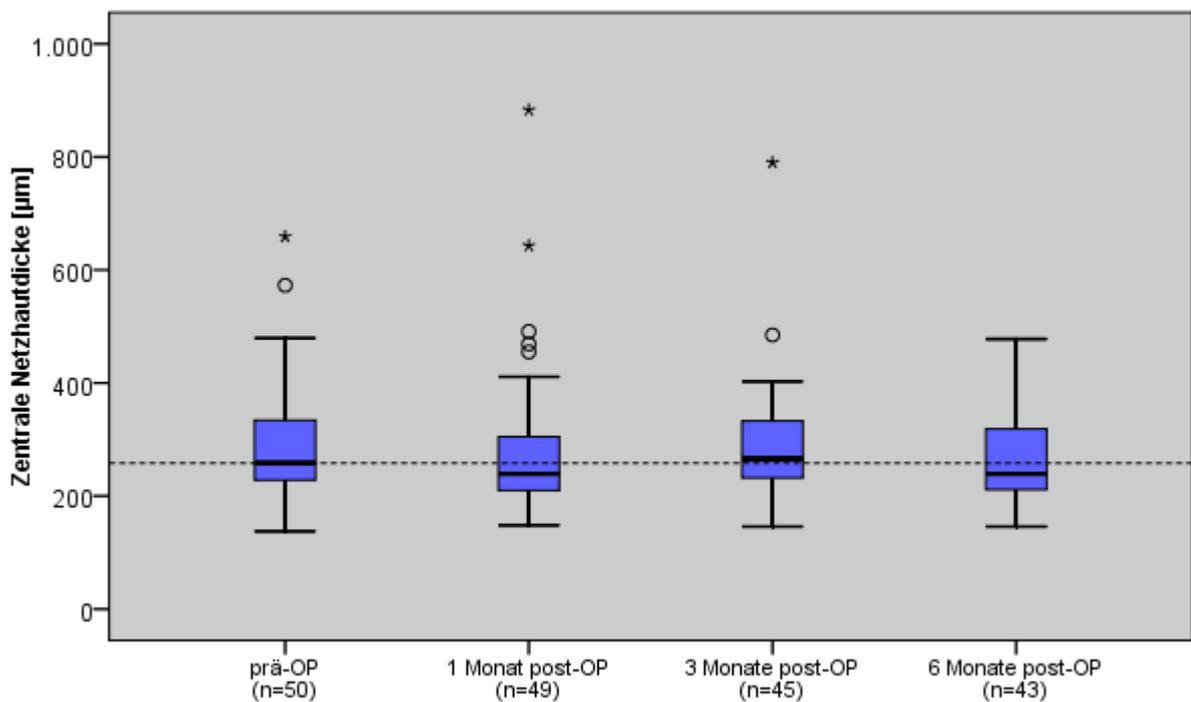


Abb. 10 a: Graphisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke in der Monotherapie-Gruppe (Darstellung als Boxplot)

	N	Mittelwert [μm]	SD Abweichung	Minimum [μm]	Maximum [μm]	Median [μm]	p-Wert Wilcoxon
Zentr. Netzhautdicke Präoperativ	50	289	98,89	138	659	258	
Zentr. Netzhautdicke 1 Monat	49	281	132,06	149	883	239	<u>0,036</u>
Zentr. Netzhautdicke 3 Monate	45	289	106,81	146	790	266	0,648
Zentr. Netzhautdicke 6 Monate	43	264	81,26	146	478	239	0,082

Tabelle 3: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (TA-Monotherapie)

Die mittlere zentrale Netzhautdicke verringerte sich von 289 μm auf 281 μm nach 1 Monat. Nach 3 Monaten wurde erneut eine mittlere zentrale Netzhautdicke von 289 μm berechnet. Zum 6-Monatszeitpunkt zeigte sich mit 264 μm der niedrigste Wert (siehe Abb. 10 b).

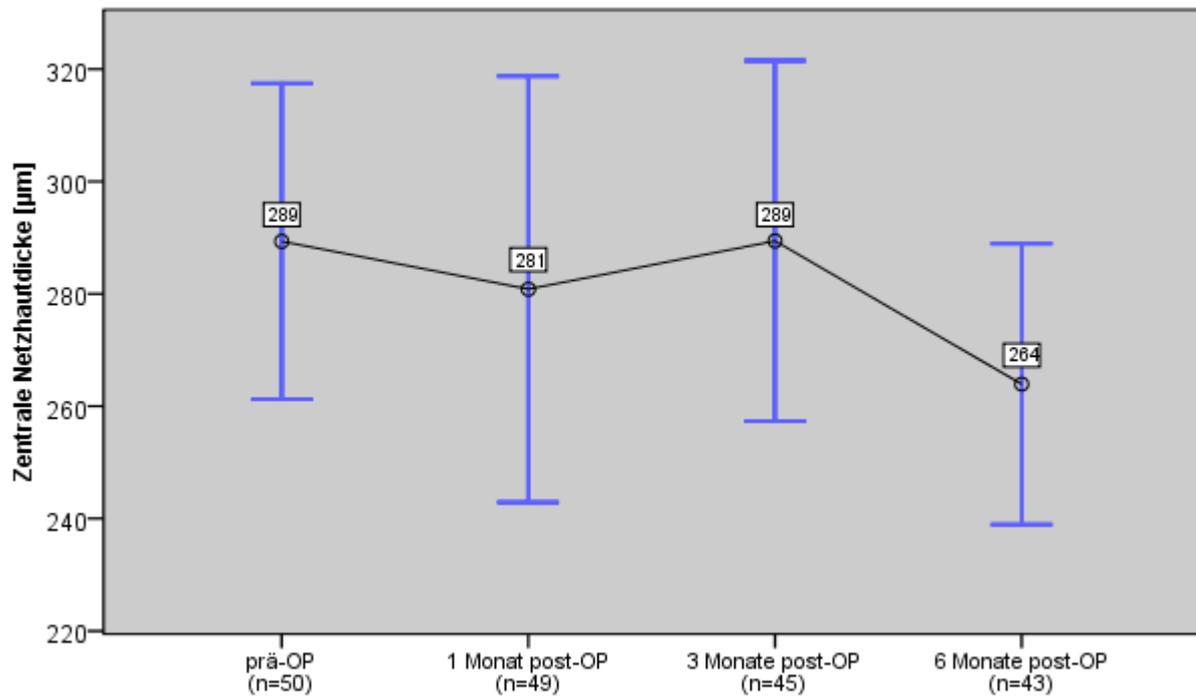


Abb. 10 b: Graphisch dargestellter Verlauf der Zentralen Netzhautdicke in der Monotherapie Gruppe (Darstellung der Mittelwerte mit 2-facher Standardabweichung)

Exsudation in der FLA

Präinjectionem wurde die Exsudation als 0 definiert. Nach 3 Monaten und nach 6 Monaten wurde anhand der FLA untersucht, ob es zu einer Abnahme (definiert als -1), einer Zunahme (definiert als +1) oder einer gleichbleibenden (definiert als 0) Exsudation kam. Anschließend wurde mittels Binominal-Test geprüft, ob eine überzufällige Abweichung von 0 vorlag. Wie in den Abb. 11 und 12 zu erkennen, kam es nach 3 Monaten bei 28,3 % der Patienten zu einer verringerten Exsudation, bei 45,7 % war die Exsudation unverändert und bei 26 % vergrößerte sich das Ausmaß des Flüssigkeitsaustritts aus den neovaskulären Gefäßen. Somit konnte bei 74 % der Patienten eine Leckage aus den Gefäßen gestoppt oder gar verringert werden. Im Binominal-Test wird dies als hoch signifikant (p-Wert = 0,002) berechnet.

Auch nach 6 Monaten wurde eine überzufällige Abweichung von 0 berechnet. Bei 17,5 % der Patienten kam es zu einer verringerten Exsudation, bei 52,5 % blieb sie unverändert und bei 30 % nahm sie zu. Somit kam es bei 70 % zu einem Stillstand oder Rückgang des Flüssigkeitsaustritts.

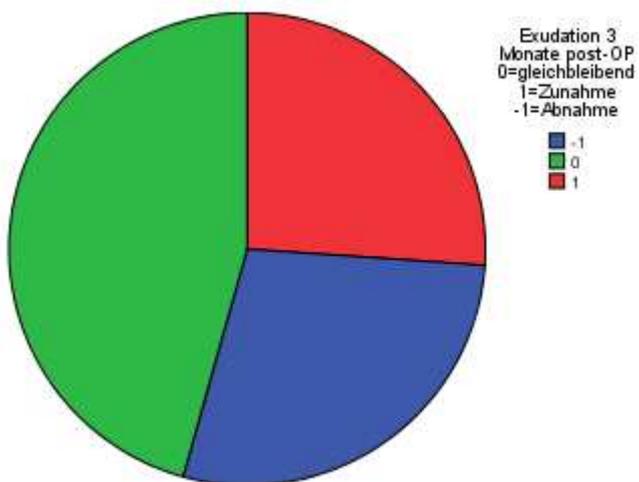


Abb. 11: Kreisdiagramm der Exsudation nach 3 Monaten in der Monotherapie-Gruppe

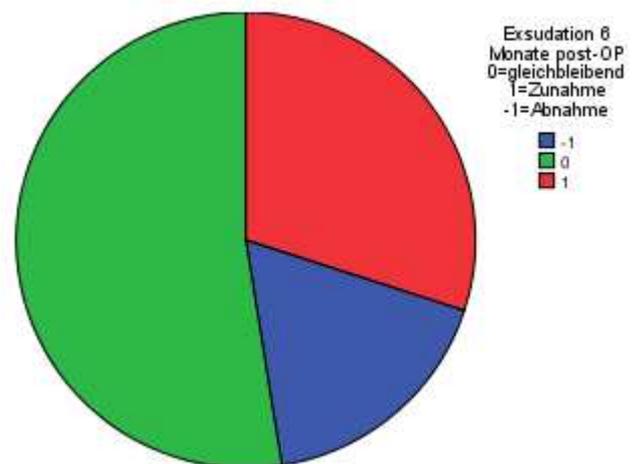


Abb. 12: Kreisdiagramm der Exsudation nach 6 Monaten in der Monotherapie-Gruppe

	N	Abnahme der Exsudation	Gleichbleibende Exsudation	Zunahme der Exsudation	p-Wert Binominal-Test
Präoperativ	53				
3 Monate	46	13 28,3%	21 45,7%	12 26,0%	0,002
6 Monate	40	7 17,5%	21 52,5%	12 30%	0,018

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (TA-Monotherapie)

3.2 Subgruppenanalyse in der Monotherapiegruppe

3.2.1 Ausgangsvisus > 0,2

Der mediane Ausgangswert in dieser Subgruppe war 0,45. Er verbesserte sich postoperativ ohne statistische Signifikanz auf 0,5, fiel jedoch zu den folgenden Untersuchungszeitpunkten jeweils signifikant ab. Nach 1 Monat war der Median 0,4 (p-Wert = 0,024), nach 3 Monaten ebenfalls 0,4 (p-Wert = 0,025) und nach 6 Monaten war er mit 0,35 am niedrigsten (p-Wert = 0,017). (Siehe Abb. 13).

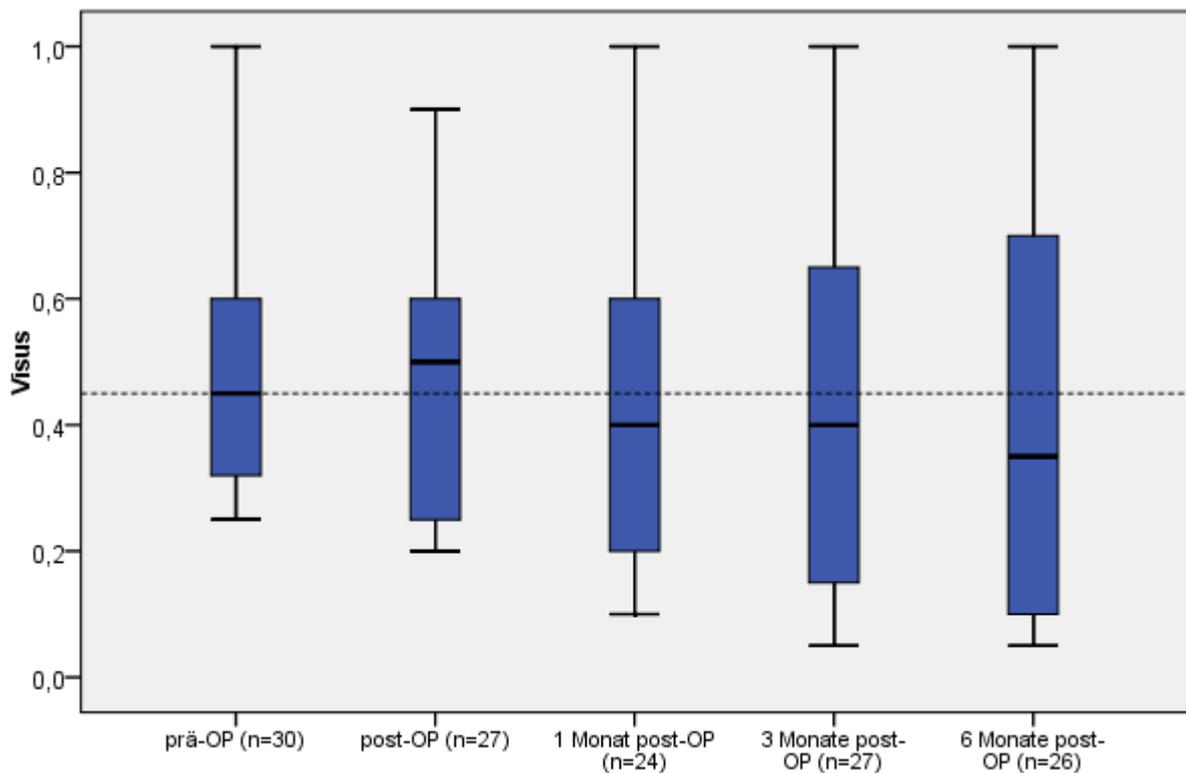


Abb. 13: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie-Subgruppe Visus > 0,2

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus präoperativ	30	0,50	0,21	0,25	1,0	0,45	
Visus postoperativ	27	0,45	0,21	0,20	0,9	0,5	0,067
Visus 1 Monat	24	0,42	0,25	0,10	1,0	0,4	<u>0,024</u>
Visus 3 Monate	27	0,41	0,29	0,05	1,0	0,4	<u>0,025</u>
Visus 6 Monate	26	0,40	0,29	0,05	1,0	0,35	<u>0,017</u>

Tabelle 5: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe, Ausgangsvisus > 0,2)

3.2.2 Ausgangsvisus $\leq 0,2$

Der Median in dieser Gruppe war über den gesamten Beobachtungszeitraum auf einem unverändert niedrigen Niveau von 0,1 (siehe Abb. 14).

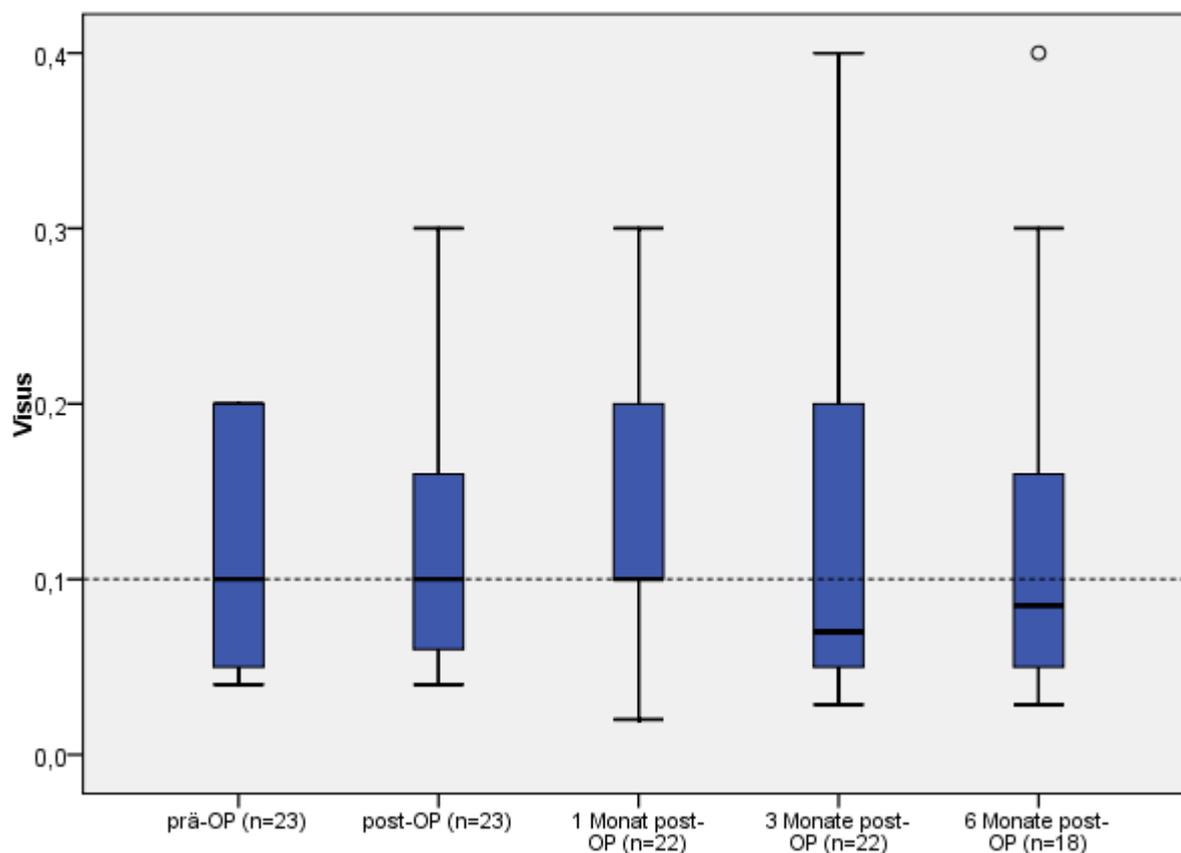


Abb. 14: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie-Subgruppe Visus $\leq 0,2$

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus präoperativ	23	0,13	0,13	0,04	0,25	0,1	
Visus postoperativ	23	0,12	0,13	0,04	0,3	0,1	0,554
Visus 1 Monat	22	0,13	0,15	0,02	0,3	0,1	0,806
Visus 3 Monate	22	0,12	0,10	0,029	0,4	0,1	0,628
Visus 6 Monate	18	0,13	0,13	0,029	0,45	0,1	0,723

Tabelle 6: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe Ausgangsvisus $\leq 0,2$)

3.2.3 CNV-Diagnose

In dieser Subgruppe wurde die Gruppe der Monotherapie nochmals in die verschiedenen CNV-Untergruppen, wie sie anhand der FLA Befunde eingeteilt wurden, unterteilt. Okkulte CNV (n = 27) und okkulte CNV mit PED (n = 20). Aufgrund der geringen Patientenzahl mit einer klassischer CNV als Diagnose (n = 6) wurde diese Subgruppe nicht weiter untersucht, sie wurde im Folgenden außer Acht gelassen.

a) Okkulte CNV (n = 27)

Visus

Der Median des Visus blieb über den Beobachtungszeitraum konstant bei 0,2 (siehe Abb. 15).

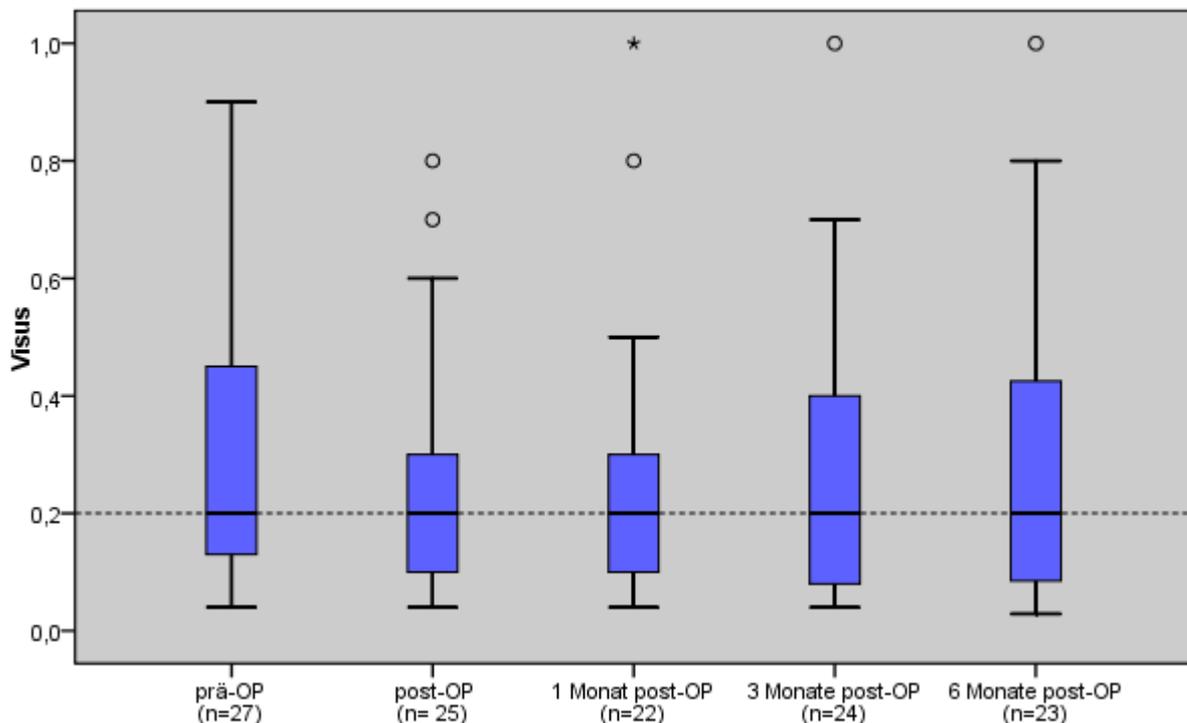


Abb. 15: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie-Gruppe, Subgruppe okkulte CNV

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus präoperativ	27	0,31	0,23	0,04	0,9	0,2	
Visus postoperativ	25	0,26	0,22	0,04	0,8	0,2	0,413
Visus 1 Monat	22	0,27	0,24	0,04	1,0	0,2	0,906
Visus 3 Monate	24	0,28	0,26	0,04	1,0	0,2	0,622
Visus 6 Monate	23	0,29	0,28	0,03	1,0	0,2	0,596

Tabelle 7: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Monotherapie und Subgruppe okkulte CNV)

Zentrale Netzhautdicke

Wie in Abb. 16 dargestellt, änderte sich der Median der zentralen Netzhautdicke nur geringfügig. Die Veränderungen wurden als n. s. berechnet. Der p-Wert war zu allen Beobachtungszeitpunkten größer als 0,05.

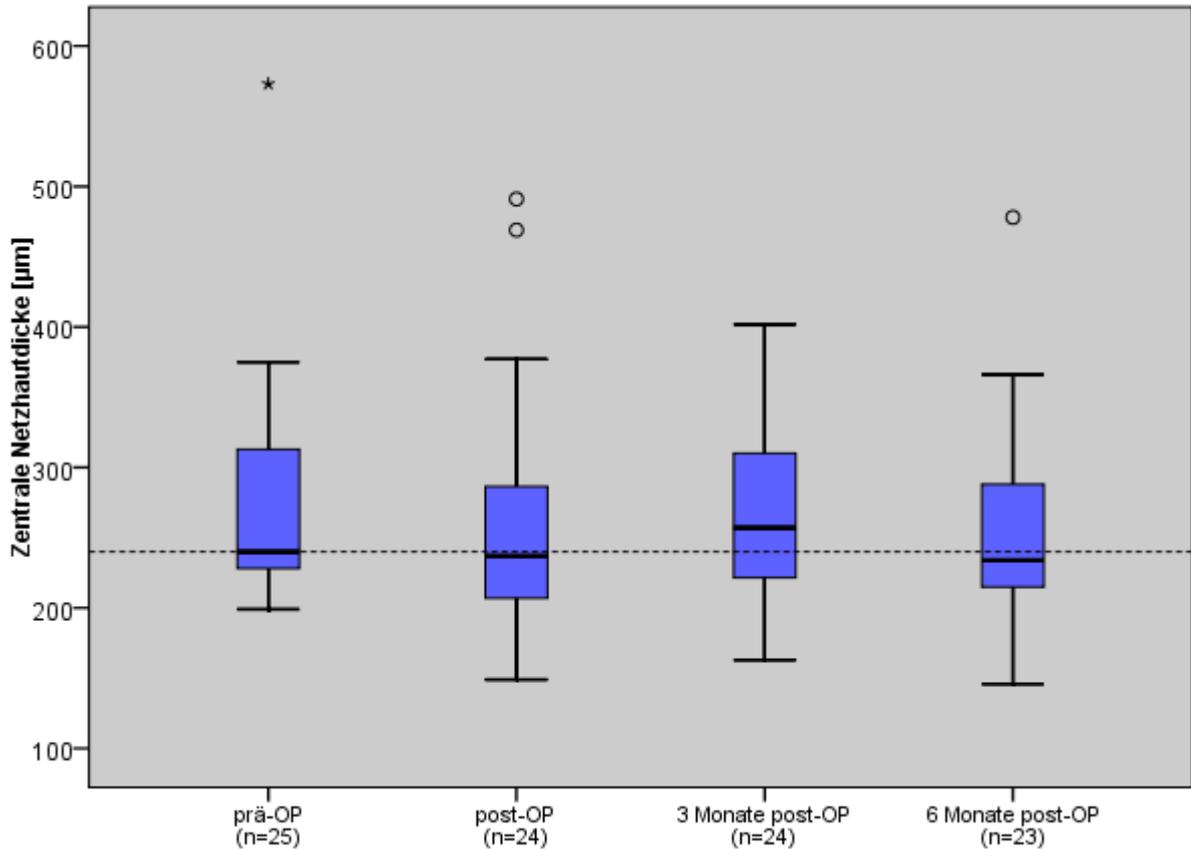


Abb. 16: Graphische Darstellung der zentralen Netzhautdicke in der Monotherapie Gruppe, Subgruppe okkulte CNV

	N	Mittelwert [µm]	SD Abweichung	Minimum [µm]	Maximum [µm]	Median [µm]	p-Wert Wilcoxon
Zentr. Netzhautdicke Präoperativ	25	276	82,63	199	573	240	
Zentr. Netzhautdicke 1 Monat	24	263	87,89	149	491	237	0,203
Zentr. Netzhautdicke 3 Monate	24	271	66,56	163	402	257	0,527
Zentr. Netzhautdicke 6 Monate	23	254	75,15	146	478	234	0,188

Tabelle 8: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (TA-Monotherapie, Subgruppe okkulte CNV)

Exsudation in der FLA

In dieser Subgruppe kam es nach 3 Monaten bei 30,4 % der Patienten zu einem geringeren Flüssigkeitsaustritt, bei 52,2 % war im FLA-Befund kein Unterschied zur Ausgangsuntersuchung zu erkennen, und bei 17,4 % verstärkte sich die Exsudation. Insgesamt kam es bei 82,6 % der Patienten zu einer gleichbleibenden oder verringerten Exsudation. Dies entspricht einer überzufälligen Verteilung (p-Wert im Binominal-Test 0,03). Auch nach 6 Monaten ließen sich ähnliche Daten erheben. Bei 23,8 % war die Exsudation verringert, bei 57,2 % gleichbleibend und bei 19 % kam es zu einer Zunahme. Somit kam es bei 81 % zu einem Stillstand oder Abnahme der Leckage (siehe dazu Tabelle 9).

	N	Abnahme der Exsudation	Gleichbleibende Exsudation	Zunahme der Exsudation	p-Wert Binominal-Test
Präoperativ	27				
3 Monate	23	7 30,4%	12 52,2%	4 17,4%	0,03
6 Monate	21	5 23,8%	12 57,2%	4 19%	0,07

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (TA-Monotherapie und Subgruppe okkulte CNV)

b) Okkulte CNV mit PED (n = 20)

Visus

In dieser Subgruppe fiel der Median des Visus deutlich. Er war postoperativ von 0,36 auf 0,3 gefallen, was als n. s. gewertet werden konnte. Nach 1 Monat war er auf 0,25 abgefallen (p-Wert = 0,036), nach 3 Monaten auf 0,15 (p-Wert = 0,21) und nach 6 Monaten betrug er 0,16 (p-Wert = 0,009). Ab dem ersten Monat postinjectionem war somit ein stetiger, signifikanter Visusverlust zu verzeichnen (siehe Abb. 17).

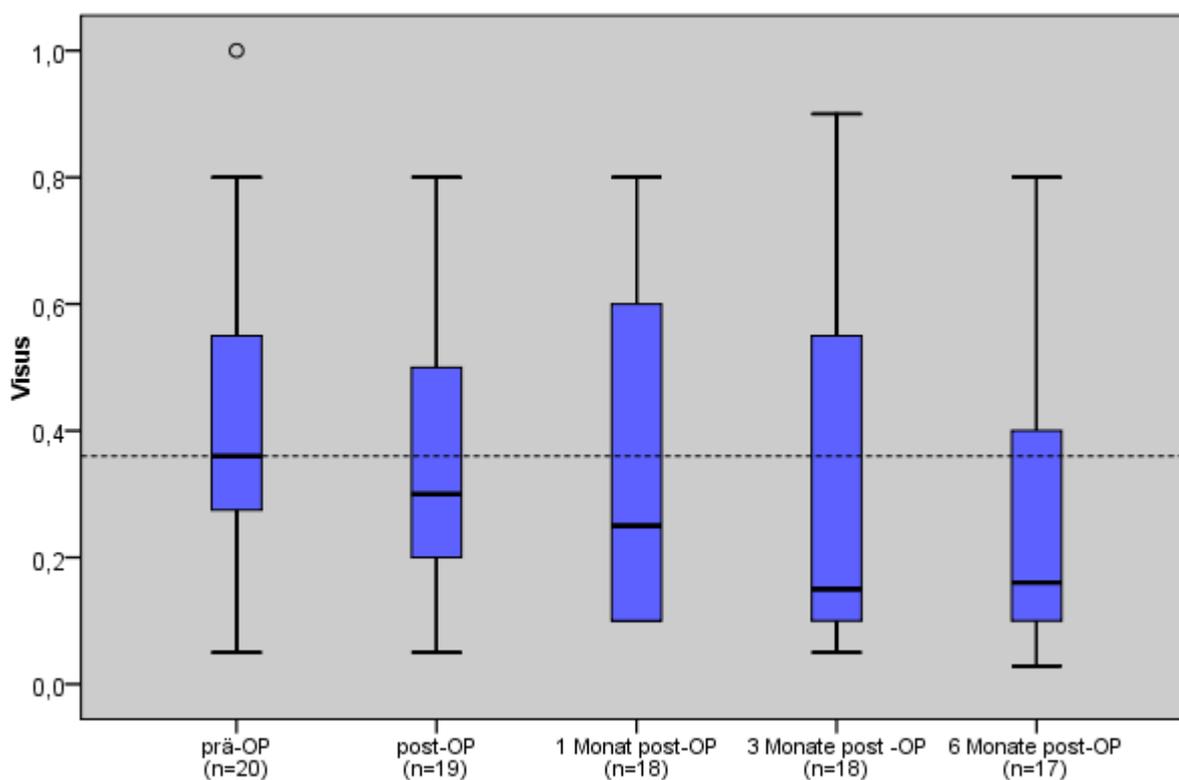


Abb. 17: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie Gruppe, Subgruppe okkulte CNV mit PED

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	20	0,42	0,23	0,05	1,0	0,36	
Visus postoperativ	19	0,37	0,21	0,05	0,8	0,3	0,096
Visus 1 Monat	18	0,33	0,23	0,1	0,8	0,25	<u>0,036</u>
Visus 3 Monate	18	0,31	0,28	0,05	0,9	0,15	<u>0,021</u>
Visus 6 Monate	17	0,30	0,28	0,03	0,8	0,16	<u>0,009</u>

Tabelle 10: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe okkulte CNV mit PED)

Zentrale Netzhautdicke

Die zentrale Netzhautdicke zeigte einen leichten Rückgang nach 1 Monat und nach 6 Monaten. Dies wurde als n. s. berechnet. Nach 3 Monaten war keine Veränderung zum Ausgangsmedian erkennbar (dargestellt in Abb. 18).

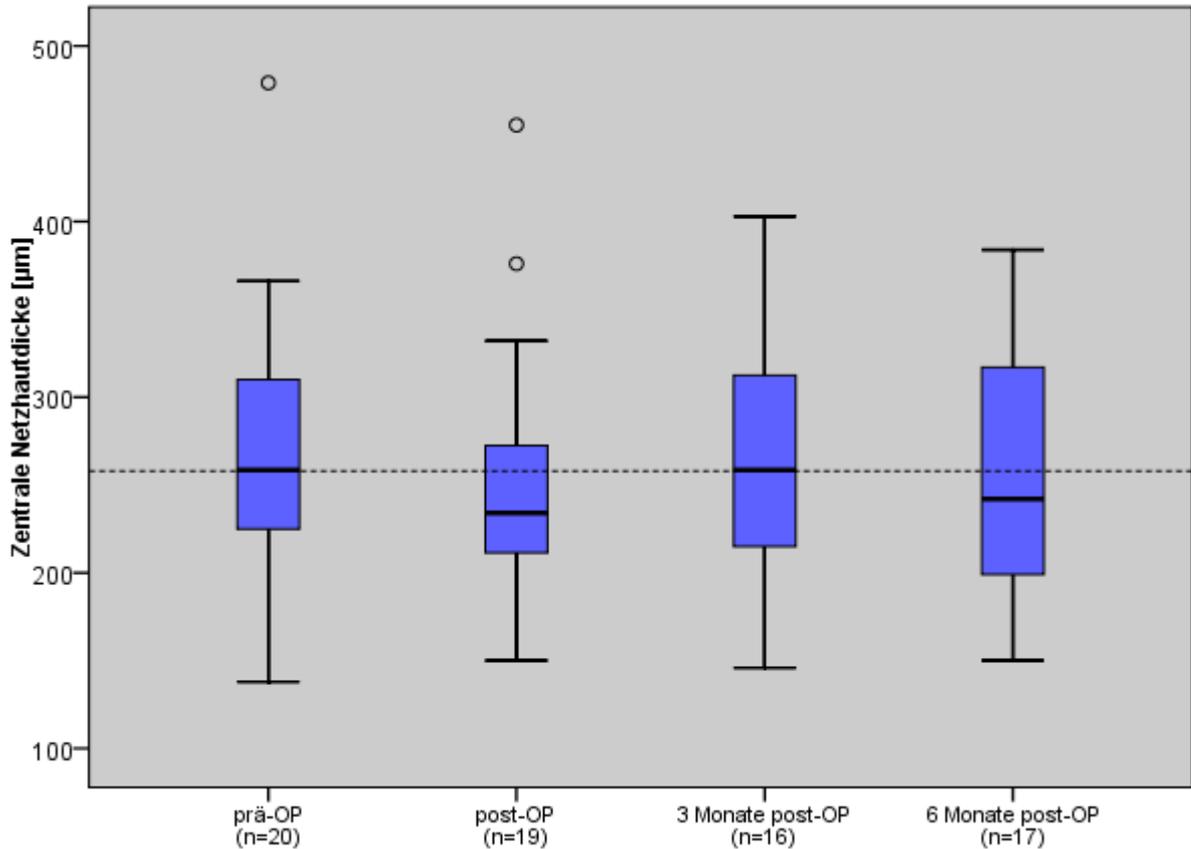


Abb. 18: Graphische Darstellung der zentralen Netzhautdicke in der Monotherapie Gruppe, Subgruppe okkulte CNV mit PED

	N	Mittelwert [µm]	SD Abweichung	Minimum [µm]	Maximum [µm]	Median [µm]	p-Wert Wilcoxon
Zentr. Netzhautdicke Präoperativ	20	267	77,39	138	479	258	
Zentr. Netzhautdicke 1 Monat	19	250	74,77	150	455	234	0,286
Zentr. Netzhautdicke 3 Monate	16	267	76,91	146	403	258	0,918
Zentr. Netzhautdicke 6 Monate	17	259	75,15	150	384	242	0,326

Tabelle 11: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (TA-Monotherapie, Subgruppe okkulte CNV mit PED)

Exsudation in der FLA

In der Subgruppe der okkulten CNV mit PED ließ sich im Binominal-Test keine signifikante Veränderung des Flüssigkeitsaustritts berechnen. Nach 3 Monaten kam es bei 33,3 % der Patienten zu einer verringerten Exsudation. Bei 38,9 % war sie gleichbleibend bei 27,8 % nahm sie zu. Nach 6 Monaten war die Leckage bei 12,5 % verringert, bei 56,3 % blieb sie gleich, und bei 31,2 % kam es zu einer Zunahme der Exsudation (siehe Tabelle 12).

	N	Abnahme der Exsudation	Gleichbleibende Exsudation	Zunahme der Exsudation	p-Wert Binominal-Test
Präoperativ	20				
3 Monate	18	6 33,3%	7 38,9%	5 27,8%	0,096
6 Monate	16	2 12,5%	9 56,3%	5 31,2%	0,21

Tabelle 12: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (TA-Monotherapie und Subgruppe okkulte CNV mit PED)

c) Klassische CNV (n = 6)

In den folgenden Tabellen werden die Daten des Visus und der zentralen Netzhautdicke der Patienten mit einer klassischen CNV tabellarisch dargestellt. Eine Aussage bezüglich der Signifikanz lässt sich bei lediglich 6 Patienten in dieser Gruppe nicht machen. Rein deskriptiv werden die Daten anhand des Wilcoxon-Tests dargestellt. Es zeigt sich der Trend eines stabilen Visus und einer stabilen zentralen Netzhautdicke. (siehe Tabelle 13 und 14).

Visus

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	6	0,23	0,33	0,05	0,9	0,1	
Visus Postoperativ	6	0,22	0,33	0,05	0,9	0,1	0,317
Visus 1 Monat	6	0,16	0,22	0,02	0,6	0,1	0,068
Visus 3 Monate	6	0,22	0,34	0,029	0,9	0,07	0,498
Visus 6 Monate	4	0,17	0,16	0,03	0,4	0,13	0,180

Tabelle 13: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe klassische CNV)

Zentrale Netzhautdicke

	N	Mittelwert [µm]	SD Abweichung	Minimum [µm]	Maximum [µm]	Median [µm]	p-Wert Wilcoxon
Zentr. Netzhautdicke Präoperativ	5	437	140,8	278	659	428	
Zentr. Netzhautdicke 1 Monat	6	449	269	168	883	388	0,500
Zentr. Netzhautdicke 3 Monate	5	448	206	275	790	357	0,715
Zentr. Netzhautdicke 6 Monate	3	365	102,5	251	449	396	0,655

Tabelle 14: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (TA-Monotherapie, Subgruppe klassische CNV)

3.2.4 Patienten jünger als 75 Jahre

In der Gruppe der jüngeren Patienten nahm das Sehvermögen im Verlauf ab. Eine signifikante Verschlechterung des Visus zeigte sich nach 3 Monaten, die Sehschärfe fiel zu diesem Zeitpunkt von median 0,4 präoperativ auf 0,2 (p-Wert = 0,042). Zu den anderen Beobachtungszeitpunkten war der Visusverlust nicht signifikant (tabellarische Darstellung in Tabelle 15).

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	33	0,4	0,28	0,04	1,0	0,4	
Visus Postoperativ	32	0,36	0,26	0,04	0,9	0,3	0,204
Visus 1 Monat	29	0,33	0,27	0,02	1,0	0,2	0,071
Visus 3 Monate	30	0,32	0,30	0,03	1,0	0,2	<u>0,042</u>
Visus 6 Monate	28	0,36	0,30	0,03	1,0	0,25	0,130

Tabelle 15: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe Patienten jünger als 75 Jahre)

3.2.5 Patienten älter als 75 Jahre

Die Gruppe der älteren Patienten zeigte den stärksten Visusverlust nach 6 Monaten. Er fiel zu diesem Zeitpunkt von 0,2 präoperativ auf 0,1 (p = 0,007). Weitere überzufällige Veränderungen der Sehschärfe waren nicht zu erheben (siehe Tabelle 16).

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	20	0,24	0,14	0,05	0,5	0,2	
Visus Postoperativ	18	0,19	0,13	0,07	0,5	0,18	0,091
Visus 1 Monat	17	0,20	0,15	0,07	0,6	0,2	0,159
Visus 3 Monate	18	0,22	0,21	0,04	0,9	0,15	0,423
Visus 6 Monate	18	0,15	0,13	0,03	0,4	0,1	<u>0,007</u>

Tabelle 16: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe Patienten älter als 75 Jahre)

3.3 Kombination Triamcinolon und PDT (n = 45)

Visus

Der Median des Visus fiel nach der Kombinationstherapie aus PDT und TA-Injektion zunächst von 0,25 auf 0,2 ab (signifikant $p = 0,002$) und blieb dann weitestgehend stabil. Nur nach 3 Monaten war eine erneute, leichte Verschlechterung auf 0,18 zu verzeichnen. Am Ende des Beobachtungszeitraumes nach 6 Monaten betrug der Visus 0,2 (siehe Abb. 19 a).

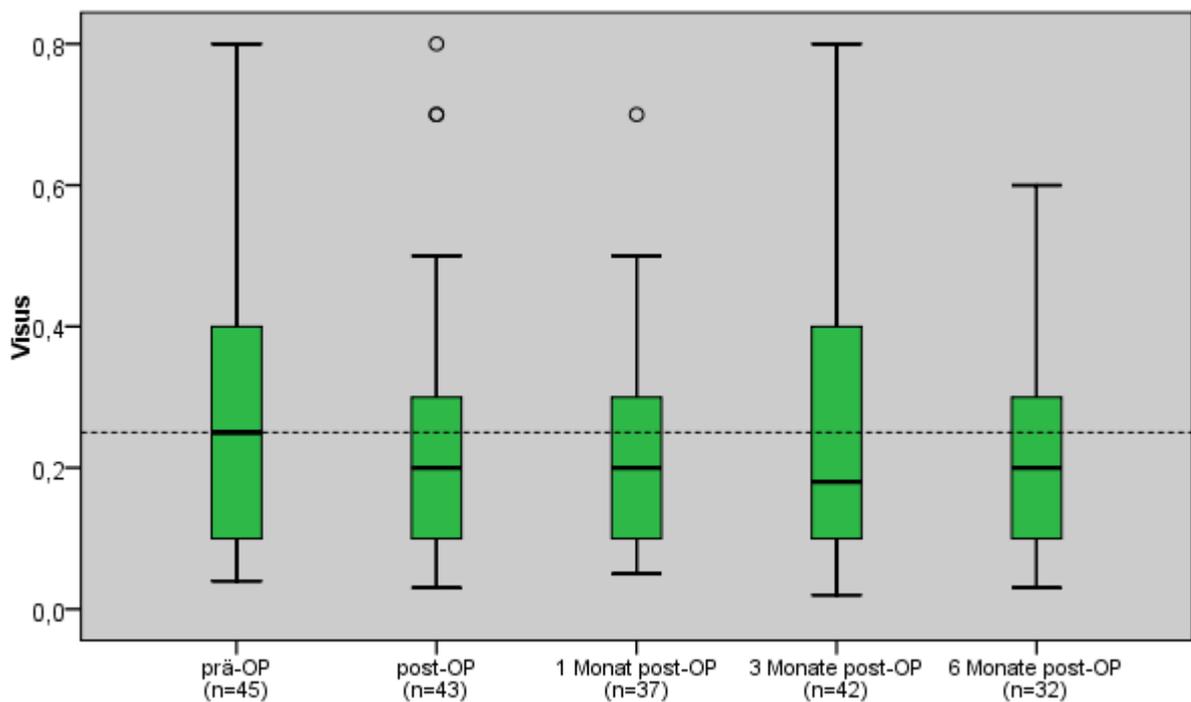


Abb. 19 a: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie Gruppe, Darstellung als Boxplot

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	45	0,29	0,21	0,4	0,8	0,25	
Visus Postoperativ	43	0,23	0,20	0,3	0,8	0,2	<u>0,002</u>
Visus 1 Monat	37	0,24	0,16	0,5	0,7	0,2	0,318
Visus 3 Monate	42	0,22	0,19	0,2	0,8	0,18	0,073
Visus 6 Monate	32	0,23	0,15	0,3	0,6	0,2	0,053

Tabelle 17: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie)

Wie in Abb. 19 b erkenntlich, fiel der mittlere Visus von 0,29 präoperativ auf 0,23 postoperativ ab. In den folgenden Monaten veränderte sich der mittlere Visus nur noch geringfügig, nämlich 0,24 nach 1 Monat 0,22 nach 3 Monaten und 0,23 nach 6 Monaten.

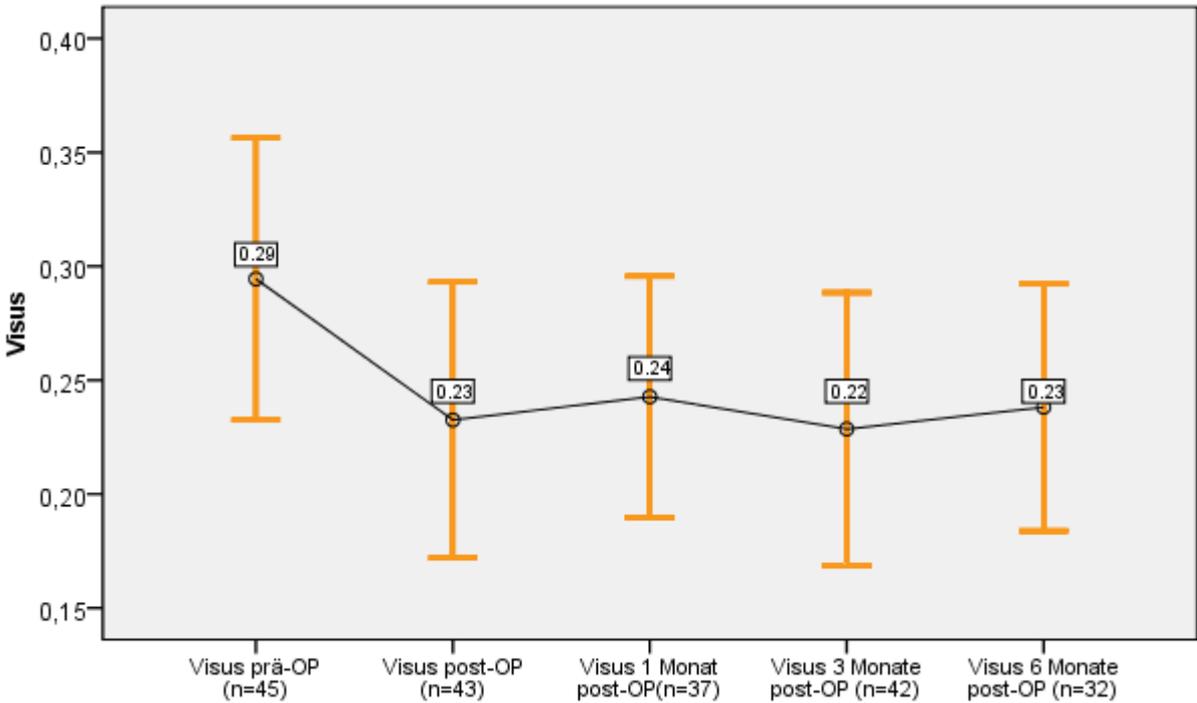


Abb. 19 b: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie Gruppe, Darstellung der Mittelwerte mit 2-facher Standardabweichung

Augeninnendruck

Der mediane Augeninnendruck war prä- und postoperativ konstant bei 15 mmHg. Im Verlauf stieg er maximal um 1 mmHg auf 16 mmHg nach 1, 3 und 6 Monaten (siehe Abb. 20).

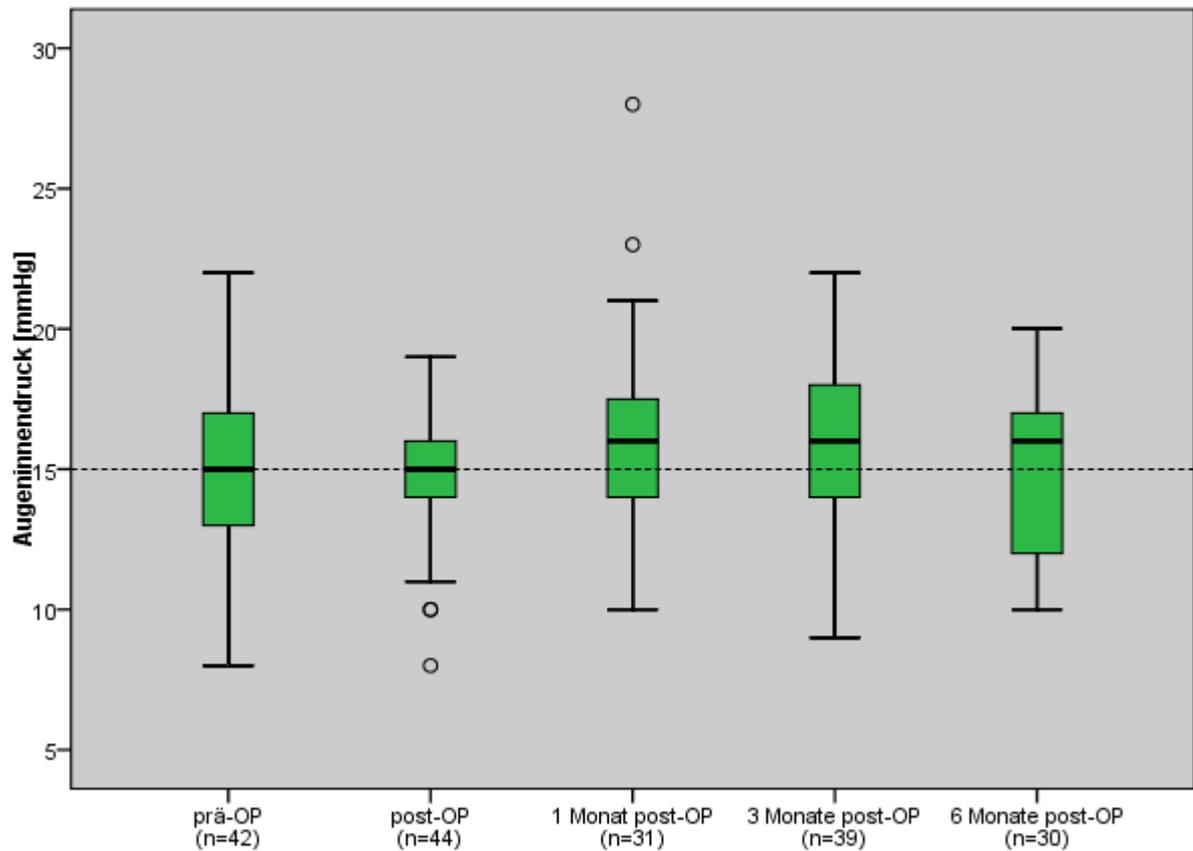


Abb. 20: Graphisch dargestellter Verlauf des Augeninnendrucks in der Kombinationstherapie-Gruppe

	N	Mittelwert [mmHg]	SD Abweichung	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Median [mmHg]	p-Wert Wilcoxon
IOP Präoperativ	42	15	2,93	8	22	15	
IOP Postoperativ	44	15	2,23	8	19	15	0,590
IOP 1 Monat	31	16	3,76	10	28	16	0,423
IOP 3 Monate	39	16	3,00	9	22	16	0,161
IOP 6 Monate	30	15	2,97	10	20	16	0,963

Tabelle 18: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Augeninnendruckes (Kombinationstherapie)

Zentrale Netzhautdicke

Der Median der zentralen Netzhautdicke verringerte sich nach 1 Monat hoch signifikant ($p \leq 0,001$) von 297 μm auf 244 μm . Auch nach 3 Monaten war ein deutlicher Rückgang der zentralen Netzhautdicke auf 268 μm zu verzeichnen, jedoch war hier die Verringerung nicht signifikant. Nach 6 Monaten war wieder ein hoch signifikanter Rückgang auf 245 μm ($p=0,002$) zu verzeichnen (siehe Abb. 21 a).

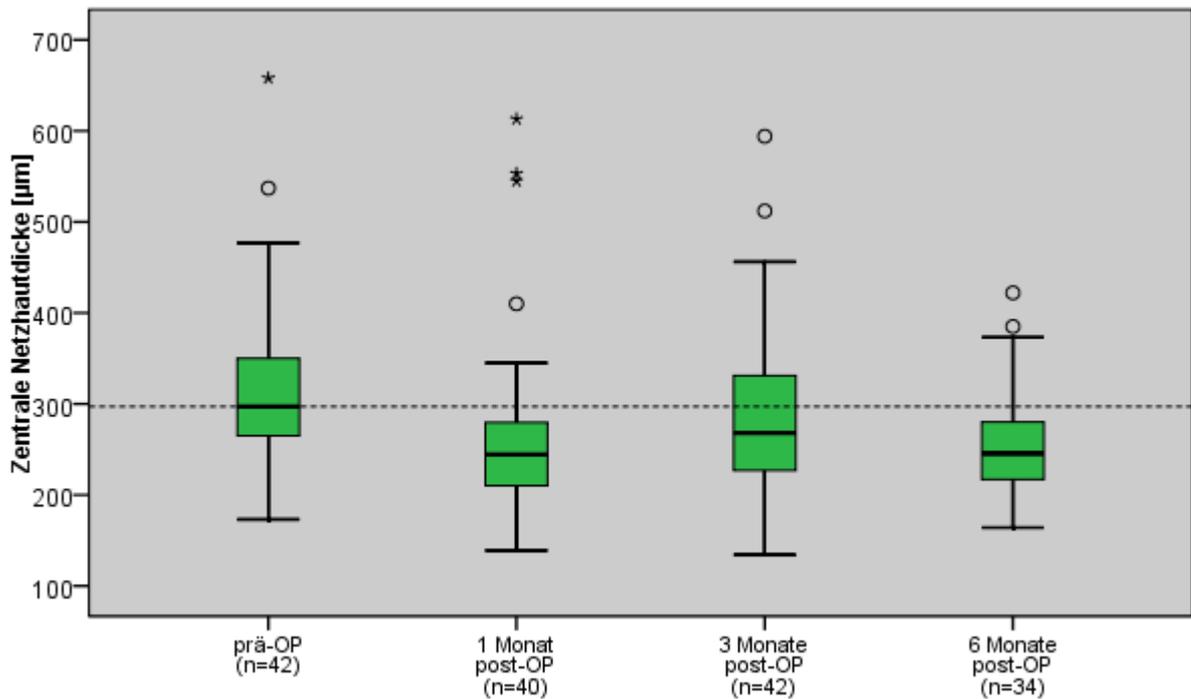


Abb. 21 a: Graphisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke in der Kombinationstherapie-Gruppe, Darstellung als Boxplot

	N	Mittelwert [μm]	SD Abweichung	Minimum [μm]	Maximum [μm]	Median [μm]	p-Wert Wilcoxon
Zentr. Netzhautdicke Präoperativ	42	319	96,31	173	658	297	
Zentr. Netzhautdicke 1 Monat	40	268	100,99	139	613	244	<u><0,001</u>
Zentr. Netzhautdicke 3 Monate	42	285	94,75	134	594	268	0,113
Zentr. Netzhautdicke 6 Monate	34	259	62,44	164	422	245	<u>0,002</u>

Tabelle 19: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (Kombinationstherapie)

Die mittlere zentrale Netzhautdicke verringerte sich von 319 μm auf 268 μm nach 1 Monat. Nach 3 Monaten war sie wieder leicht zunehmend mit 285 μm , und nach 6 Monaten hatte der Mittelwert mit 259 μm seinen tiefsten Wert erreicht (siehe Abb. 21 b).

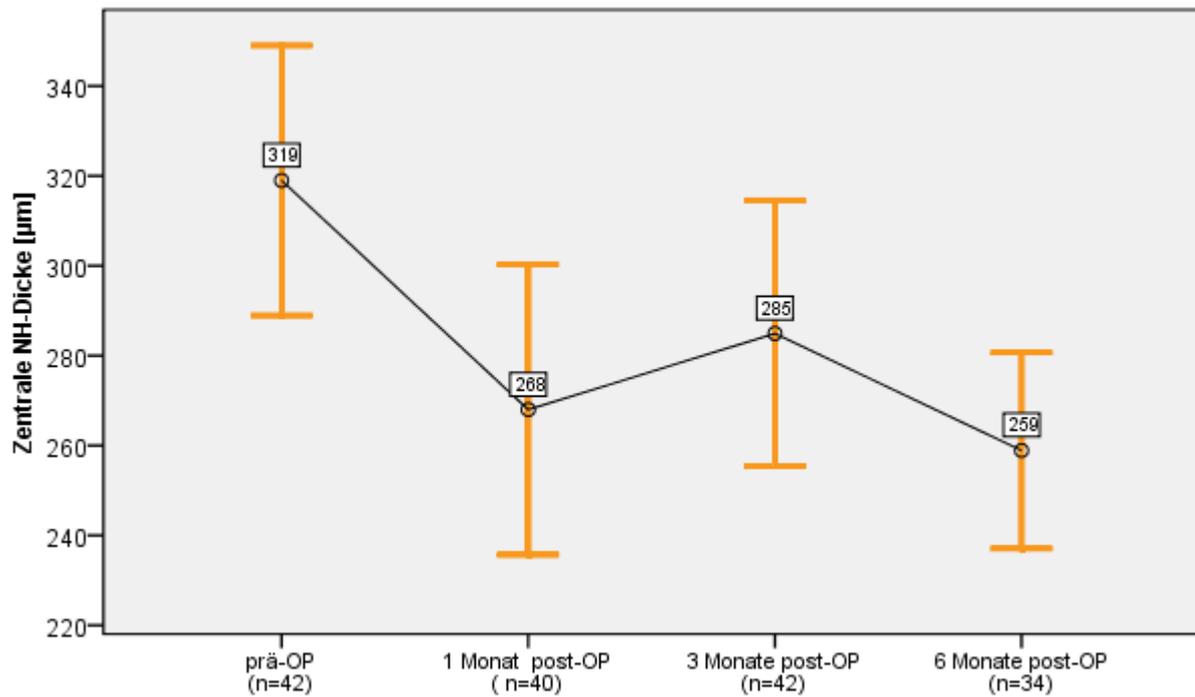


Abb. 21 b: Graphisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke in der Kombinationstherapie-Gruppe, Darstellung der Mittelwerte mit 2-facher Standardabweichung

Exsudation in der FLA

In der Gruppe der Kombinationstherapie folgte die Veränderung der Exsudation aus den neovaskulären Gefäßen einer zufälligen Verteilung (siehe dazu Abb. 22 und 23).

Nach 3 Monaten war der Flüssigkeitsaustritt bei 29,3 % der Patienten zurückgegangen, bei 26,8 % war er gleichbleibend, und bei 43,9 % kam es zu einer Zunahme der Leckage.

Nach 6 Monaten wiesen es 35,3 % eine verringerte Exsudation auf, bei 32,4 % war sie gleichbleibend, und bei wiederum 32,4 % nahm der Flüssigkeitsaustritt zu.

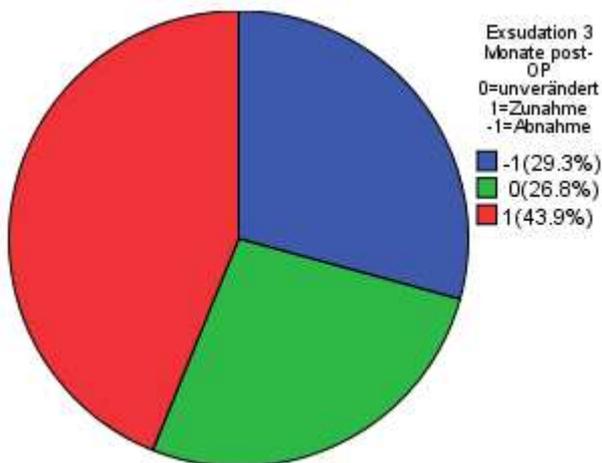


Abb. 22: Kreisdiagramm der Exsudation nach 3 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe

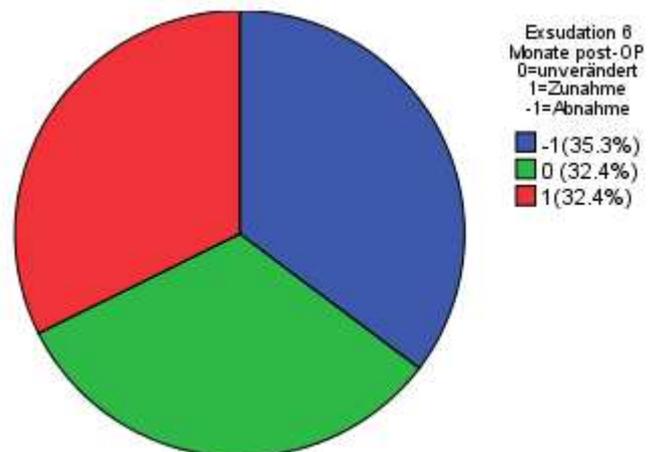


Abb. 23: Kreisdiagramm der Exsudation nach 6 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe

	N	Abnahme der Exsudation	Gleichbleibende Exsudation	Zunahme der Exsudation	p-Wert Binominal-Test
Präoperativ	45				
3 Monate	41	12 29,3%	11 26,8%	18 43,9%	0,532
6 Monate	34	12 35,3%	11 32,4%	11 32,4%	0,059

Tabelle 20: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (Kombinationstherapie)

3.4 Subgruppenanalyse in der Kombinationstherapie-Gruppe

3.4.1 Visus > 0,2

Wie in Abb. 24 dargestellt, zeigte sich zu allen Beobachtungszeitpunkten eine signifikante Verschlechterung der Sehschärfe. Der mediane Ausgangsvisus betrug 0,4. Postoperativ war er auf 0,3 gefallen ($p = 0,002$), nach 1 Monat ebenfalls auf 0,3 ($p = 0,033$), nach 3 Monaten auf 0,2 ($p = 0,023$), und nach 6 Monaten betrug der Median 0,3 ($p = 0,001$).

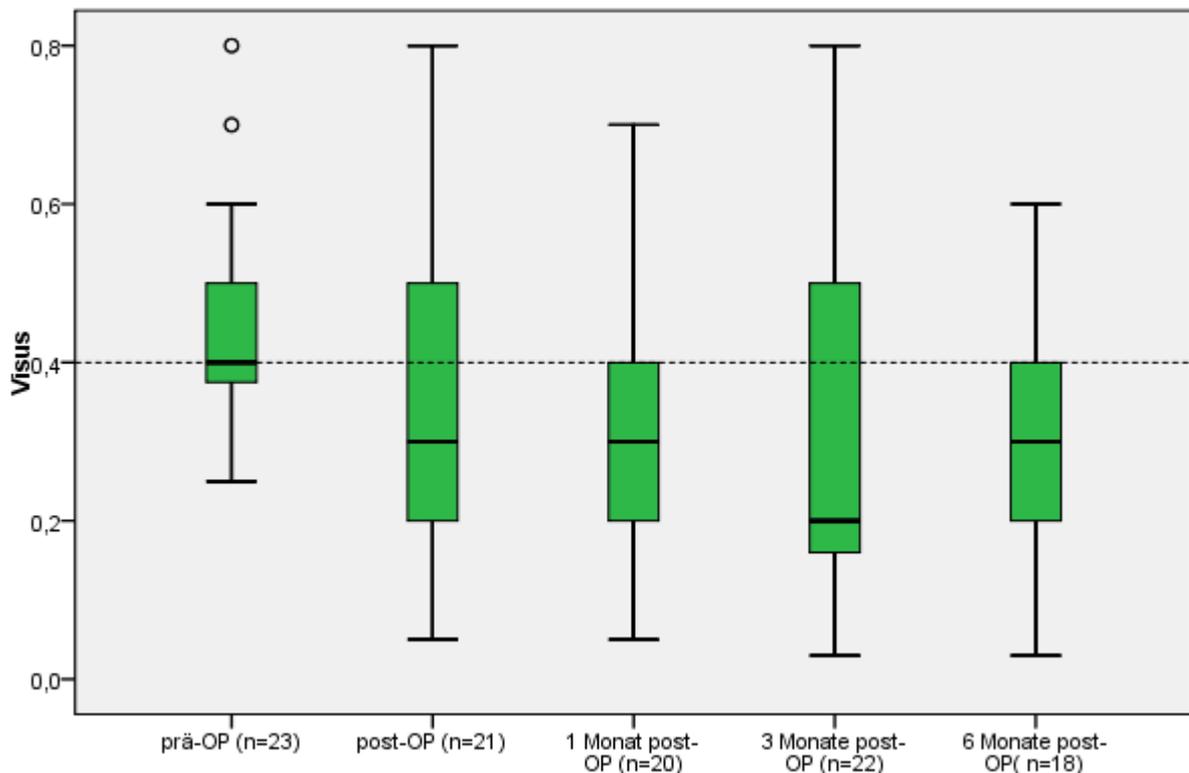


Abb. 24: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe Visus > 0,2

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	23	0,46	0,16	0,25	0,8	0,4	
Visus Postoperativ	21	0,36	0,20	0,05	0,8	0,3	<u>0,002</u>
Visus 1 Monat	20	0,31	0,16	0,05	0,7	0,3	<u>0,033</u>
Visus 3 Monate	22	0,31	0,22	0,03	0,8	0,2	<u>0,023</u>
Visus 6 Monate	18	0,27	0,15	0,03	0,6	0,3	<u>0,001</u>

Tabelle 21: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe Ausgangsvisus > 0,2)

3.4.2 Visus $\leq 0,2$

In der Subgruppe mit dem schlechteren Ausgangsvisus blieb der Median über den gesamten Beobachtungszeitpunkt auf einem niedrigen Niveau um 0,1 (siehe Abb. 25).

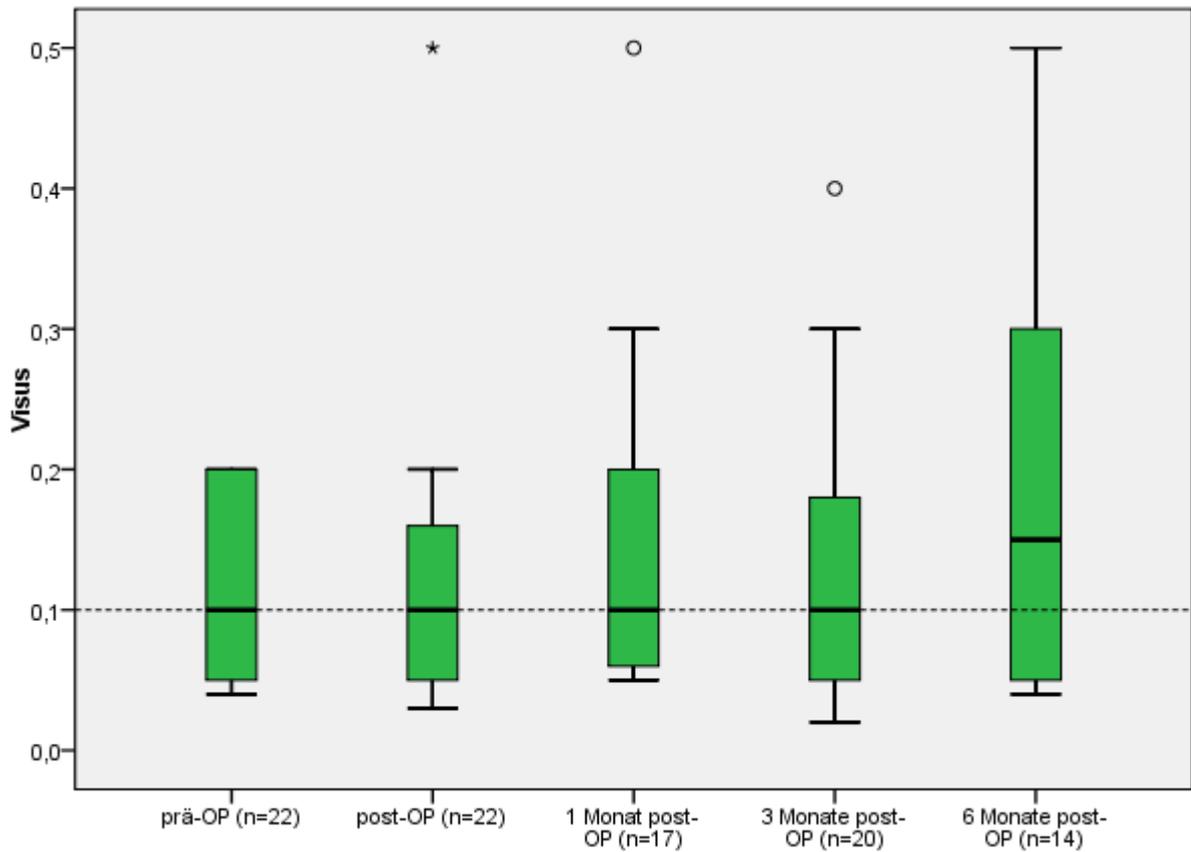


Abb. 25: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe Visus $\leq 0,2$

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	22	0,12	0,16	0,04	0,2	0,1	
Visus Postoperativ	22	0,11	0,1	0,03	0,5	0,1	0,306
Visus 1 Monat	17	0,16	0,13	0,05	0,5	0,1	0,150
Visus 3 Monate	20	0,13	0,11	0,02	0,4	0,1	0,682
Visus 6 Monate	14	0,19	0,15	0,04	0,5	0,15	0,061

Tabelle 22: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe Ausgangsvisus $\leq 0,2$)

3.4.3 CNV-Diagnose

In dieser Subgruppenunterteilung wurden die Patienten mit einer Kombinationstherapie in die CNV- Untergruppen aufgeteilt. Da es nur einen Patienten mit einer minimal klassischen CNV mit dieser Behandlung gab, wurde er im Folgenden außer Acht gelassen.

a) Klassische CNV (n = 31)

Visus

In dieser Subgruppe war der mediane Ausgangswert des Visus 0,2. Er fiel auf 0,16 postoperativ (signifikant mit einem p-Wert von 0,026). Nach 1 Monat lag er wieder bei 0,2. Und nach 3 Monaten fiel er erneut leicht ab auf 0,18. Zum Ende des Beobachtungszeitraums hatte er wieder den Ausgangswert von 0,2 erreicht (siehe Abb. 26).

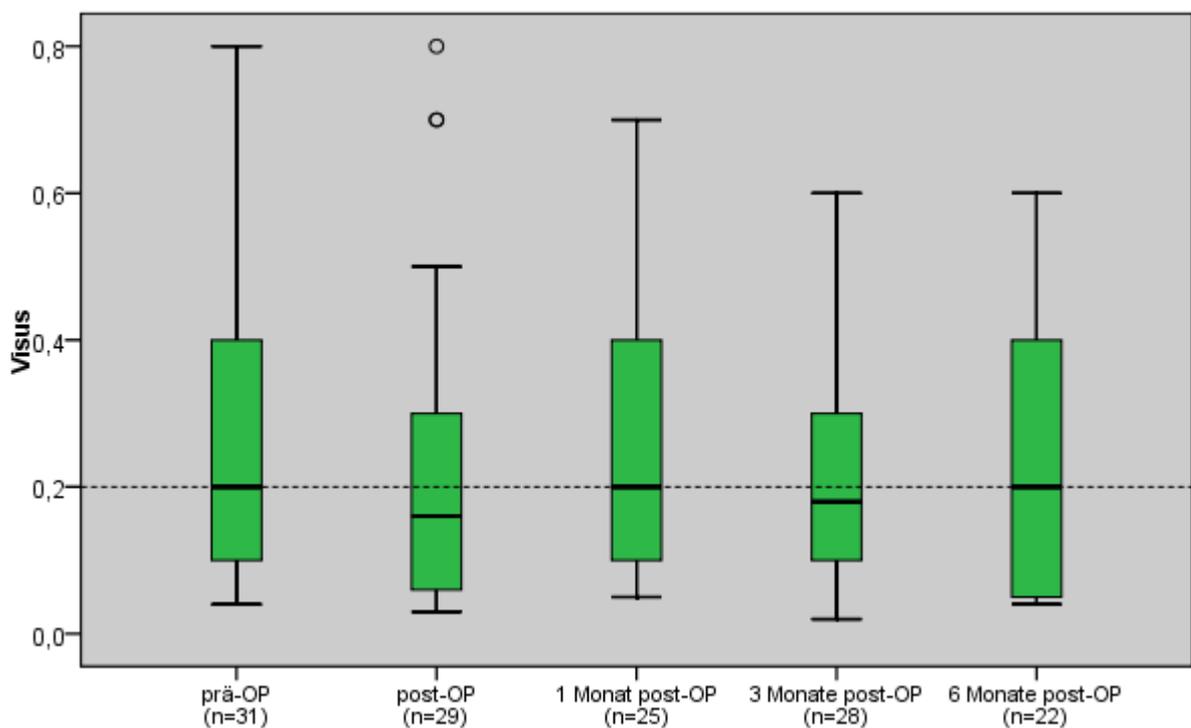


Abb. 26: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe klassische CNV

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	31	0,29	0,22	0,4	0,8	0,2	
Visus Postoperativ	29	0,23	0,22	0,3	0,8	0,16	<u>0,026</u>
Visus 1 Monat	25	0,24	0,17	0,5	0,7	0,2	0,431
Visus 3 Monate	28	0,20	0,16	0,2	0,6	0,18	0,081
Visus 6 Monate	22	0,23	0,16	0,4	0,6	0,2	0,115

Tabelle 23: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe klassische CNV)

Zentrale Netzhautdicke

Wie in Abb. 27 dargestellt, zeigte sich bezüglich der zentrale Netzhautdicke ein ähnliches Verhalten wie in der Gesamtgruppe. Die mittlere zentrale Netzhautdicke verringerte sich nach 1 Monat von 299 μm auf einen hoch-signifikanten Wert von 248 μm ($p = 0,001$). Die Verringerung nach 3 Monaten war mit 260 μm nicht ganz so deutlich (hier ist keine statistische Signifikanz gegeben). Nach 6 Monaten zeigte sich jedoch erneut eine hoch-signifikant verringerte zentrale Netzhautdicke von 236 μm ($p = 0,002$).

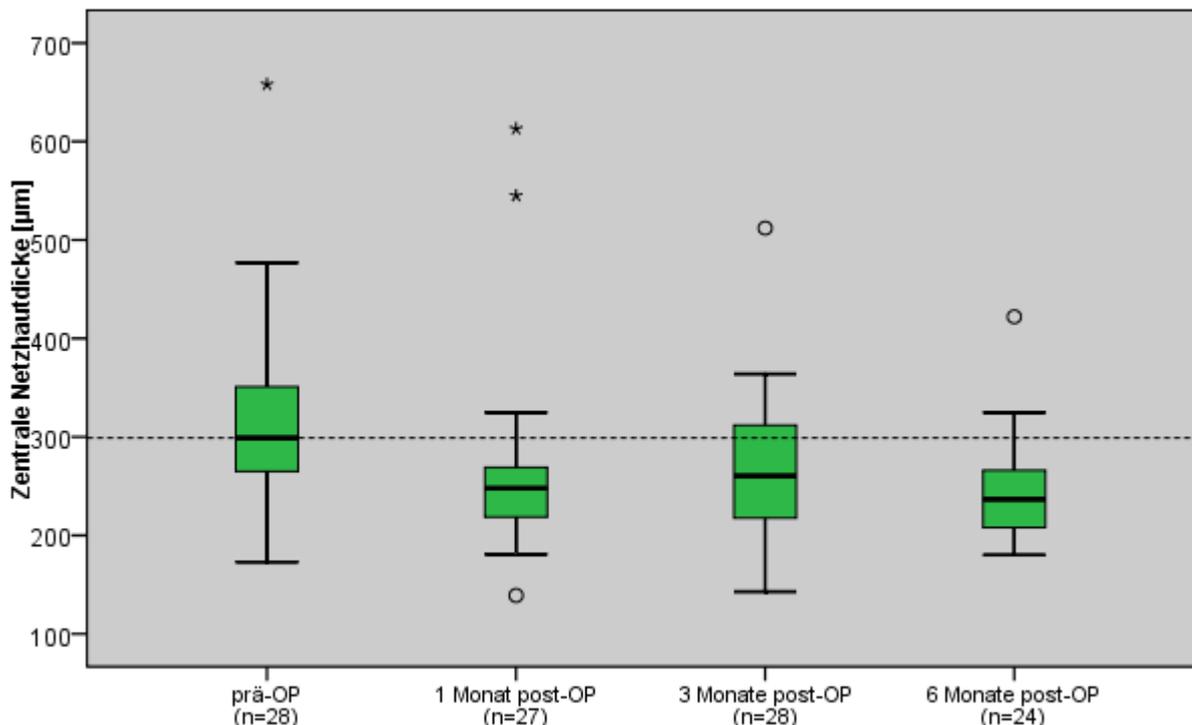


Abb. 27: Graphische Darstellung der Zentralen Netzhautdicke in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe klassische CNV

	n	Mittelwert [μm]	SD Abweichung	Minimum [μm]	Maximum [μm]	Median [μm]	p-Wert Wilcoxon
Zentr. Netzhautdicke Präoperativ	28	323	97,16	173	658	299	
Zentr. Netzhautdicke 1 Monat	27	266	98,67	139	613	248	<u>0,001</u>
Zentr. Netzhautdicke 3 Monate	28	270	76,61	143	512	260	0,061
Zentr. Netzhautdicke 6 Monate	24	245	51,60	180	422	236	<u>0,002</u>

Tabelle 24: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (Kombinationstherapie und Subgruppe klassische CNV)

Exsudation in der FLA

Die Patienten mit klassischer CNV und einer Kombinationstherapie zeigten eine zufällige Verteilung im Ausmaß der Exsudation. Nach 3 Monaten kam es bei 32,2 % zu einer verringerten Exsudation, bei 17,8 % war sie gleichbleibend, und bei 50 % kam es zu einem verstärkten Flüssigkeitsaustritt aus den neovaskulären Gefäßen.

Nach 6 Monaten waren es 37,5 % der Patienten, die einen Rückgang der Leckage verzeichneten, bei 25 % blieb sie unverändert, und bei 37,5 % kam es zu einer Zunahme (siehe Tabelle 25).

	N	weniger Exsudation	gleiche Exsudation	mehr Exsudation	p-Wert Binominal-Test
Präoperativ	31				
3 Monate	28	9 32,2%	5 17,8%	14 50%	1,0
6 Monate	24	9 37,5%	6 25%	9 37,5%	0,307

Tabelle 25: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (Kombinationstherapie und Subgruppe klassische CNV)

b) Okkulte CNV (n = 13)

In dieser Subgruppe konnte anhand der geringen Patientenzahl von 13 Patienten keine sichere Aussage bezüglich der Signifikanz getroffen werden.

Visus

Auch in der Subgruppe der okkulten CNV ließ sich keine signifikante Veränderung des Visus im Vergleich zum Visus vor der Behandlung erkennen. Der Median betrug vor der Behandlung 0,3, fiel postoperativ auf 0,2, war nach 3 Monaten mit 0,1 am niedrigsten, und am Ende des Beobachtungszeitraums lag der Median wieder bei 0,3 (siehe Abb. 28).

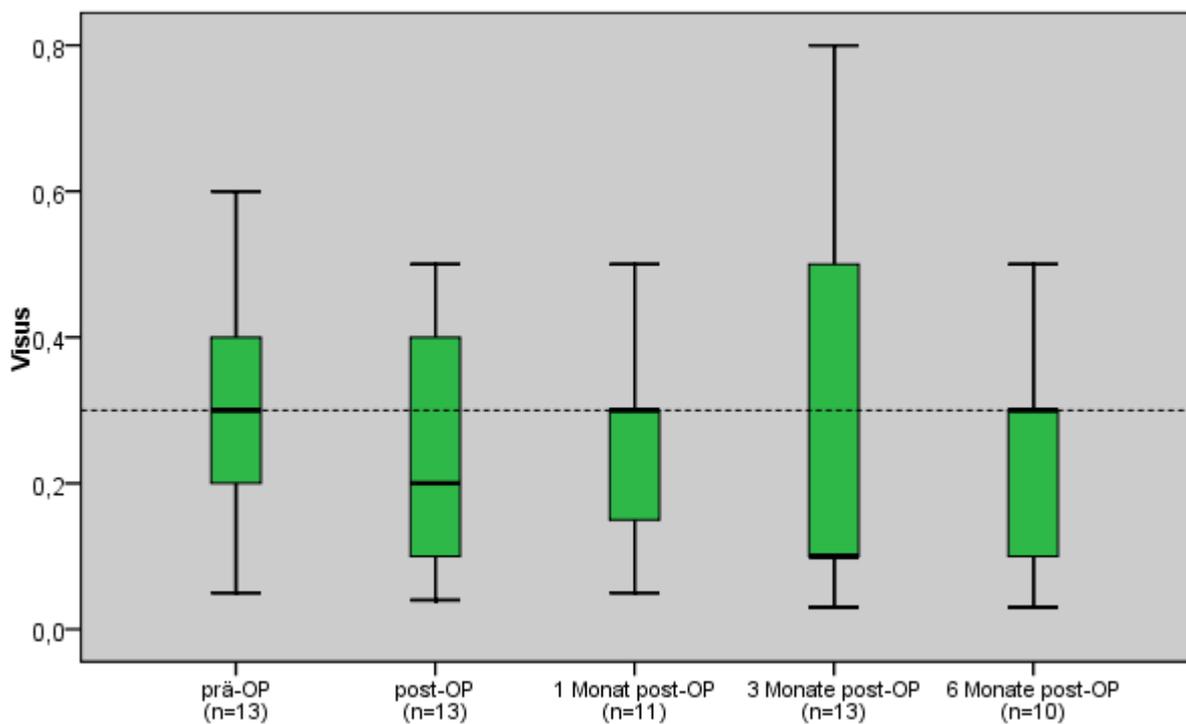


Abb. 28: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe okkulte CNV

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	13	0,30	0,18	0,05	0,6	0,3	
Visus Postoperativ	13	0,23	0,15	0,04	0,5	0,2	0,035
Visus 1 Monat	11	0,25	0,15	0,05	0,5	0,3	0,858
Visus 3 Monate	13	0,28	0,26	0,03	0,8	0,1	0,561
Visus 6 Monate	10	0,24	0,14	0,03	0,5	0,3	0,281

Tabelle 26: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe okkulte CNV)

Zentrale Netzhautdicke

Hier ließen sich nun im Gegensatz zur Subgruppe mit klassischer CNV keine signifikanten Veränderungen der Vergleichswerte erheben. Zwar verringerte sich der Median der zentralen Netzhautdicke nach 1 Monat von 295 µm auf 239 µm. Dies wurde aber im Wilcoxon-Test bei 13 Stichproben als nicht signifikant angegeben. Nach 3 Monaten hat die zentrale Netzhautdicke bei der okkulten CNV sogar zugenommen auf 328 µm. Am Ende des Beobachtungszeitraums hatte sie mit 293 µm wieder ungefähr den gleichen Median wie vor der Behandlung (siehe Abb. 29).

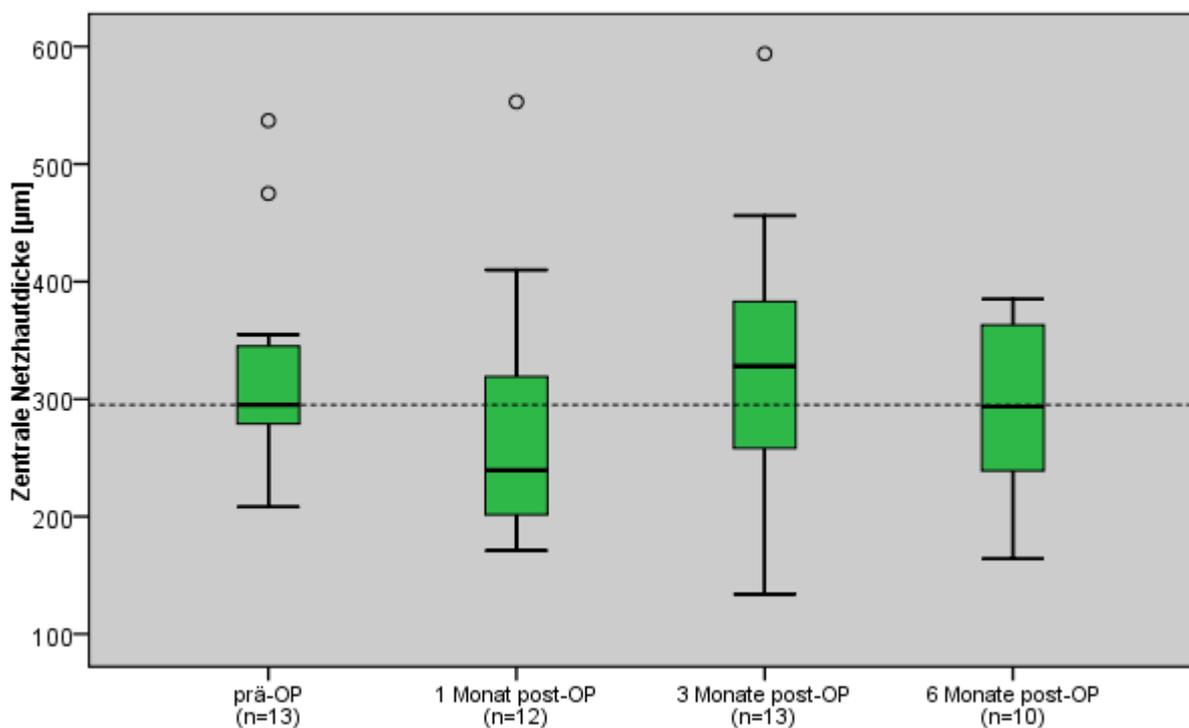


Abb. 29: Graphische Darstellung der zentralen Netzhautdicke in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe okkulte CNV

	n	Mittelwert [µm]	SD Abweichung	Minimum [µm]	Maximum [µm]	Median [µm]	p-Wert Wilcoxon
Zentr. Netzhautdicke Präoperativ	13	321	94,41	208	537	295	
Zentr. Netzhautdicke 1 Monat	12	280	110,41	171	553	239	0,055
Zentr. Netzhautdicke 3 Monate	13	327	116,88	134	594	328	0,807
Zentr. Netzhautdicke 6 Monate	10	292	75,56	164	385	293	0,285

Tabelle 27: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (Kombinationstherapie und Subgruppe okkulte CNV)

Exsudation in der FLA

Bei der geringen Anzahl von Patienten in dieser Gruppe konnte keine sichere Aussage über eine signifikante Veränderung der Exsudation getroffen werden.

Bei insgesamt 12 Patienten, die nach 3 Monaten untersucht wurden, kam es bei 2 zu einem Rückgang der Exsudation, bei 6 Patienten blieb sie unverändert, und bei 4 Patienten nahm der Flüssigkeitsaustritt zu.

Bei insgesamt 10 Patienten, die nach 6 Monaten untersucht wurden, wurde bei 2 Patienten ein Rückgang der Leckage verzeichnet, bei 5 Patienten blieb sie unverändert, und bei 2 Patienten kam es zu einer Zunahme der Exsudation (siehe Tabelle 28).

	N	Abnahme der Exsudation	Gleichbleibende Exsudation	Zunahme der Exsudation	p-Wert Binominal-Test
Präoperativ	13				
3 Monate	12	2 16,6%	6 50	4 33,4%	0,388
6 Monate	10	3 30%	5 50%	2 20%	0,109

Tabelle 28: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (Kombinationstherapie und Subgruppe okkulte CNV)

3.4.4 Anzahl der Behandlungen

Während des 6-monatigen Beobachtungszeitraums war bei insgesamt 24 Patienten (53,3 %) eine erneute Behandlung erforderlich. 2 Patienten (4,4 %) erhielten eine erneute PDT-Behandlung, 17 Patienten (37,8 %) erhielten eine erneute Kombinationstherapie aus IVTA und PDT, 4 Patienten (8,9 %) erhielten 2 IVTA/PDT-Behandlungen, und bei einem Patienten (2,2 %) waren 3 IVTA/PDT-Nachbehandlungen erforderlich. Es waren somit 0,53 Re-Behandlungen pro Patient notwendig, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv in der Kombinationstherapie-Gruppe.

3.4.5 Patienten jünger als 75 Jahre

In der jüngeren Patientengruppe schwankte der Median des Visus zwischen 0,3 und 0,2. Statistisch signifikante Veränderungen lagen nicht vor (siehe Tabelle 29).

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	21	0,30	0,17	0,05	0,6	0,3	
Visus Postoperativ	19	0,23	0,17	0,04	0,5	0,2	0,068
Visus 1 Monat	18	0,29	0,17	0,05	0,7	0,3	0,897
Visus 3 Monate	20	0,27	0,20	0,03	0,8	0,2	0,588
Visus 6 Monate	17	0,23	0,14	0,03	0,5	0,2	0,033

Tabelle 29: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe Patienten jünger als 75 Jahre)

3.4.6 Patienten älter als 75 Jahre

In der älteren Patientengruppe lag der Median des präoperativen Visus bei 0,2. Postoperativ fiel er signifikant auf 0,16 ($p = 0,008$). Auch zu den folgenden Untersuchungszeitpunkten ließ die Sehschärfe nach. Dies konnte jedoch laut Wilcoxon-Test nicht als überzufällig gewertet werden (siehe Tabelle 30).

	N	Mittelwert	SD Abweichung	Minimum	Maximum	Median	p-Wert Wilcoxon
Visus Präoperativ	24	0,30	0,23	0,04	0,8	0,2	
Visus Postoperativ	24	0,23	0,22	0,03	0,8	0,16	<u>0,008</u>
Visus 1 Monat	19	0,20	0,14	0,05	0,5	0,16	0,220
Visus 3 Monate	22	0,19	0,18	0,02	0,6	0,1	0,058
Visus 6 Monate	15	0,25	0,17	0,05	0,6	0,2	0,508

Tabelle 30: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe Patienten älter als 75 Jahre)

3.5 Fallbeispiele aus dem Studienkollektiv

Fallbeispiel a) in Abb. 30 und 31 sind die OCT- und FLA Befunde einer 75- jährigen Patientin mit klassischer CNV am linken Auge nach einer Kombinationstherapie aus PDT/IVTA dargestellt. Der präoperative Visus betrug 0,25 er fiel nach 3- und 6 Monaten auf 0,2. Die zentrale Netzhautdicke war präoperativ 308 μm , nach 3 Monaten 217 μm und nach 6 Monaten 206 μm , siehe Abb. 31. Außerdem zeigt sich eine Verkleinerung der Exsudation nach 3- und 6 Monaten, siehe Abb. 30. Zwischen dem 3-monats und 6-monats Zeitpunkt wurde eine erneute PDT/IVTA durchgeführt. Der geschilderte Fall entspricht somit in etwa der Gesamtgruppe der Patienten mit einer Kombinationstherapie. Es zeigt sich eine gute biologische Wirkung eine Verbesserung der Sehschärfe konnte jedoch nicht erreicht werden.

Fallbeispiel b) in Abb. 32 und 33 sind die OCT- und FLA Befunde einer 65- jährigen Patientin mit okkulten CNV am linken Auge nach einer Kombinationstherapie aus PDT/IVTA dargestellt. Der präoperative Visus betrug 0,4 nach 3- und 6 Monaten fiel er auf 0,3. Die zentrale Netzhautdicke war präoperativ 330 μm nach 3 Monaten 345 μm und 6 Monaten 290 μm , siehe Abb. 33. Vergleichbares lässt sich anhand der FLA-Befunde erkennen. Nach 3 Monaten zeigt sich keine Verbesserung der Exsudation, nach 6 Monaten zeigt sich jedoch ein deutlich besseres Bild als vor Beginn der Behandlung, siehe Abb. 32. Zwischen dem 3-monats und 6-monats Zeitpunkt wurde eine erneute PDT/IVTA durchgeführt. Dies entspricht in etwa dem etwas schlechteren Ergebnis der Patienten mit einer okkulten CNV im Vergleich zu den Patienten mit klassischer CNV nach PDT/IVTA.

Fallbeispiel c) in Abb. 34 und 35 sind die OCT- und FLA Befunde einer 82- jährigen Patientin mit okkulten CNV am linken Auge nach einer Monotherapie mit IVTA dargestellt. Der Ausgangsvisus betrug 0,1 er blieb bis zum Ende der Beobachtungszeit auf diesem Niveau. Die zentrale Netzhautdicke betrug präoperativ 193 μm nach 3 Monaten betrug sie 149 μm und nach 6 Monaten 145 μm , siehe Abb.35. Die Exsudation war nach 3- und 6 Monaten jeweils leicht rückläufig im Vergleich zum Ausgangsbefund, siehe Abb. 34. Dies zeigt eine gute Wirkung anhand der OCT- und FLA Befunde bei Patienten mit einem schlechten Ausgangsvisus, der Visus konnte jedoch nicht verbessert werden.

Fallbeispiel a:

Fluoreszenzangiographie Verlauf einer 75-jährigen Patientin mit klassischer CNV nach einer Kombinationstherapie (PDT/IVTA):

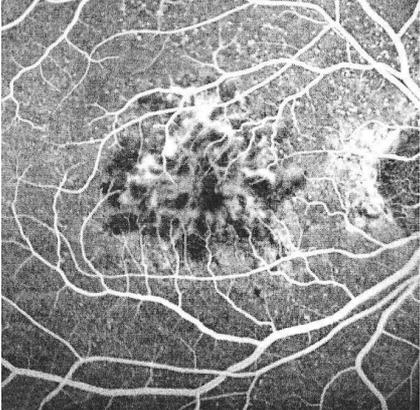
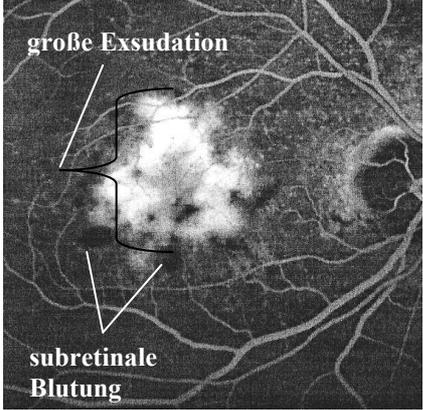
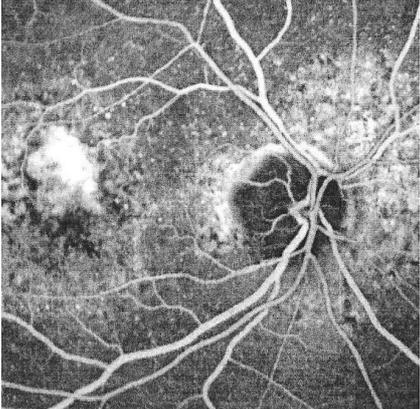
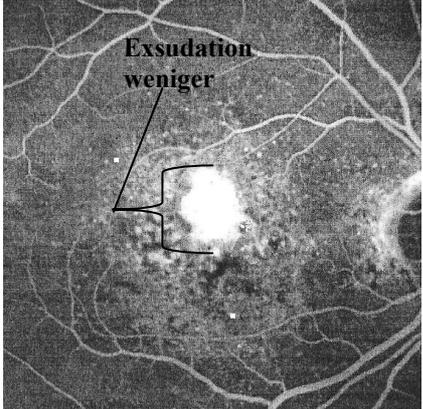
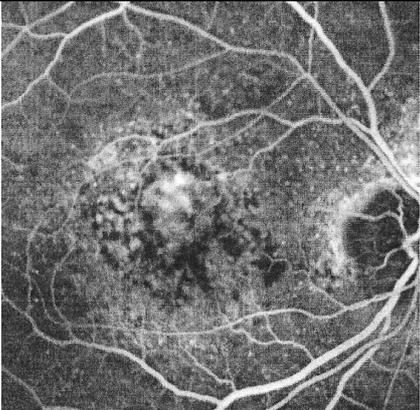
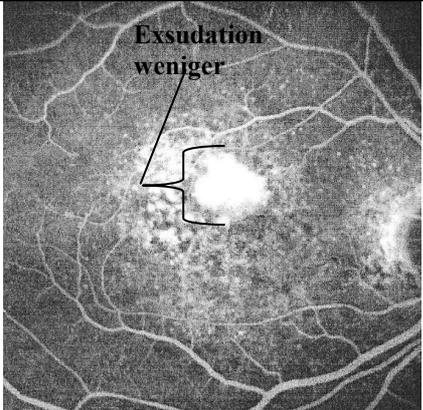
Zeitpunkt	FLA-Frühphase	FLA-Spätphase
Präoperativ		
Nach 3 Monaten		
Nach 6 Monaten		

Abb. 30: Darstellung der FLA- Befunde (Früh- und Spätphase) einer Patientin mit klassischer CNV nach PDT/IVTA. Es zeigt sich eine Verkleinerung der Exsudation nach 3- und 6 Monaten, auch die subretinale Blutung ist rückläufig

OCT-Befund der oben genannten 75-jährigen Patientin mit klassischer CNV nach PDT/IVTA:

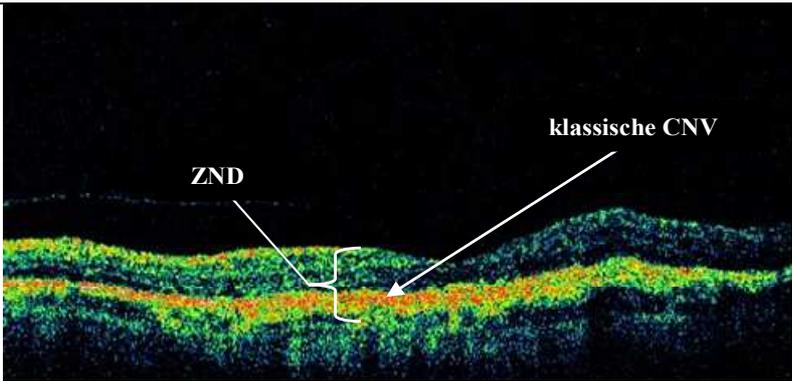
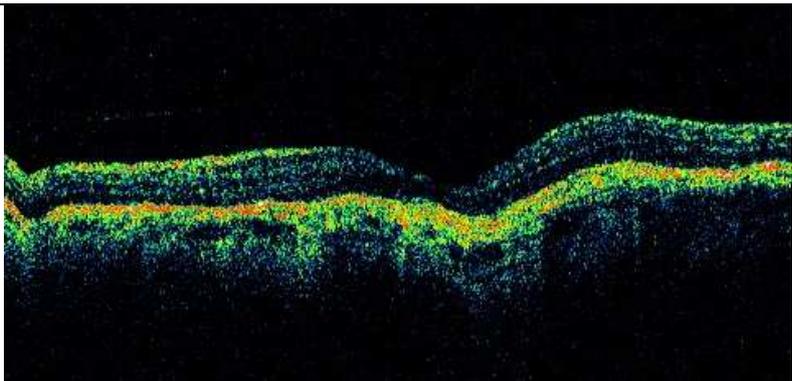
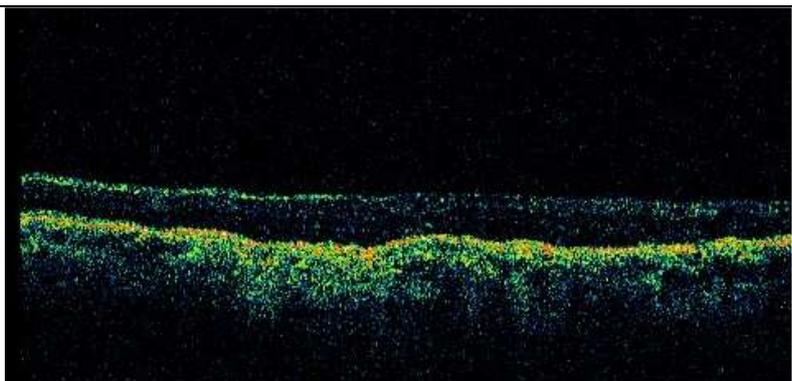
Zeitpunkt	OCT-Befunde 90° Schnitte
Präoperativ	
Nach 3 Monaten	
Nach 6 Monaten	

Abb. 31: Darstellung der OCT-Befunde einer Patientin mit klassischer CNV. 3- und 6 Monate nach PDT/IVTA. Zu erkennen der Rückgang der CNV und der ZND. CNV = choroidale Neovaskularisation; ZND = zentrale Netzhautdicke

Fallbeispiel b:

Fluoreszenzangiographie Verlauf einer 65-jährigen Patientin mit okkulten CNV nach einer Kombinationstherapie (PDT/IVTA):

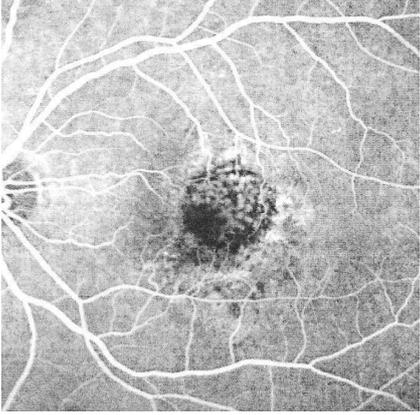
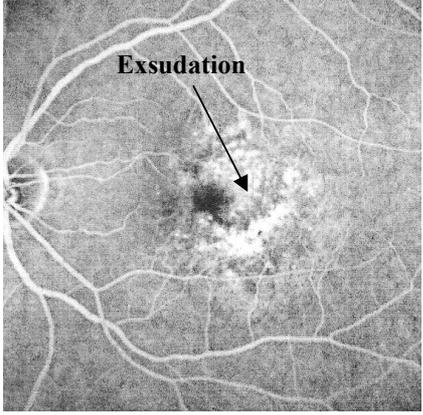
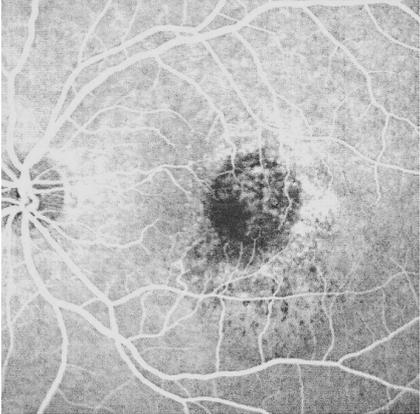
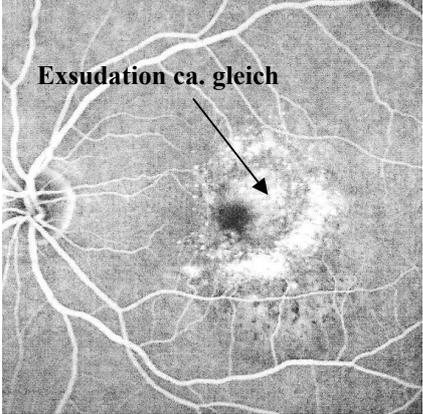
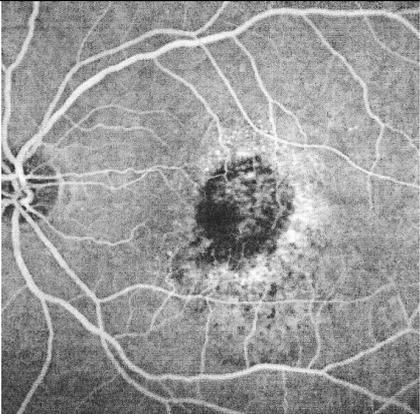
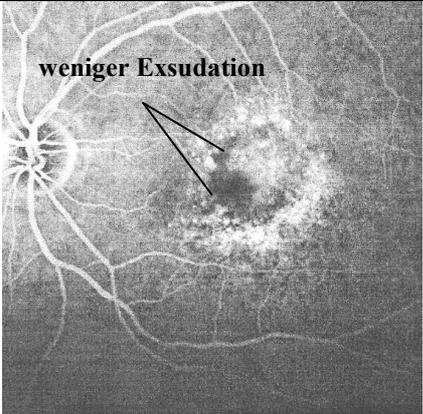
Zeitpunkt	FLA-Frühphase	FLA-Spätphase
Präoperativ		 Exsudation
Nach 3 Monaten		 Exsudation ca. gleich
Nach 6 Monaten		 weniger Exsudation

Abb. 32: Darstellung der FLA- Befunde (Früh- und Spätphase) einer Patientin mit okkulten CNV nach PDT/IVTA. Es zeigt sich ein Rückgang der Exsudation nach 6 Monaten. Nach 3 Monaten zeigt sich ein vergleichbares Bild wie vor Beginn der Behandlung

OCT-Befund der oben genannten 65-jährigen Patientin mit okkulten CNV nach PDT/IVTA:

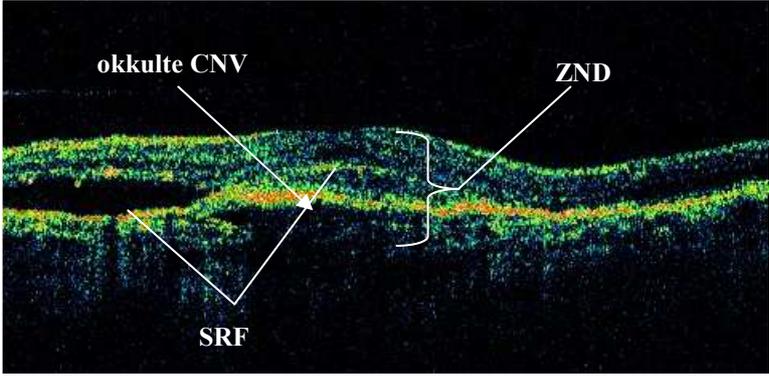
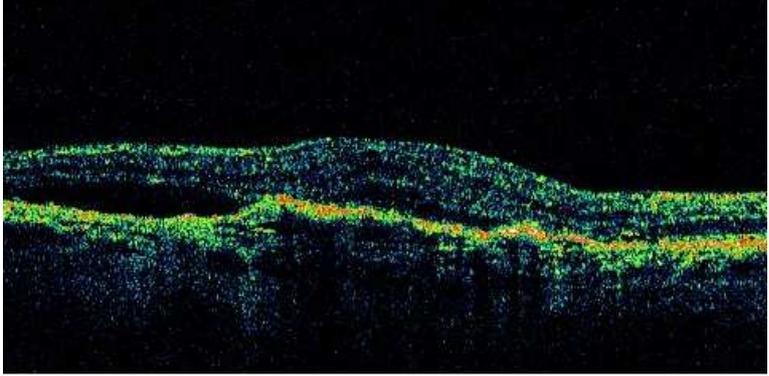
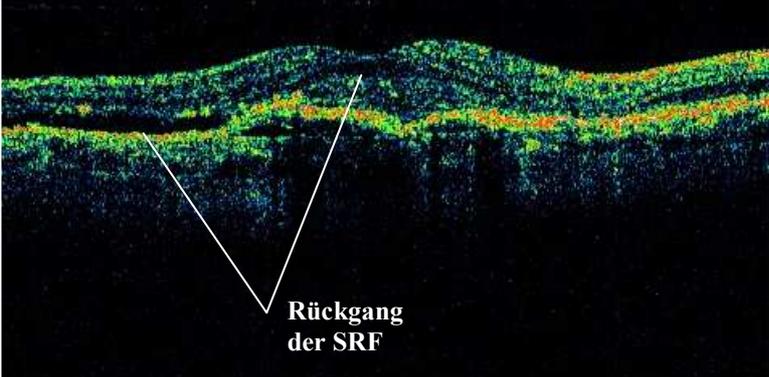
Zeitpunkt	OCT-Befunde 90° Schnitte
Präoperativ	 <p>The image shows a cross-section of the retina with a prominent elevation. Labels include 'okkulte CNV' pointing to the elevated area, 'ZND' pointing to the thickened central retina, and 'SRF' pointing to the fluid layer below the retina.</p>
Nach 3 Monaten	 <p>The image shows a similar cross-section to the preoperative stage, with the elevated area and fluid layer still present, indicating no improvement.</p>
Nach 6 Monaten	 <p>The image shows a reduction in the fluid layer below the retina, labeled as 'Rückgang der SRF'.</p>

Abb. 33: Darstellung der OCT-Befunde einer Patientin mit okkulten CNV. 3- und 6 Monate nach PDT/IVTA. Analog zu den FLA-Befunden zeigt sich ein Rückgang der ZND und der SRF nach 6 Monaten. Der 3- Monatsbefund zeigt keine Verbesserung. CNV = choroidale Neovaskularisation; ZND = zentrale Netzhautdicke; SRF = subretinale Flüssigkeit

Fallbeispiel c:

Fluoreszenzangiographie Verlauf einer 84-jährigen Patientin mit okkultem CNV nach einer Monotherapie (IVTA):

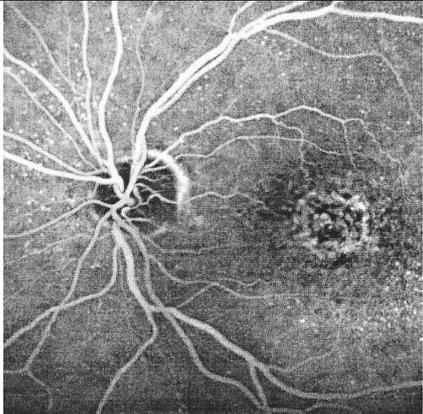
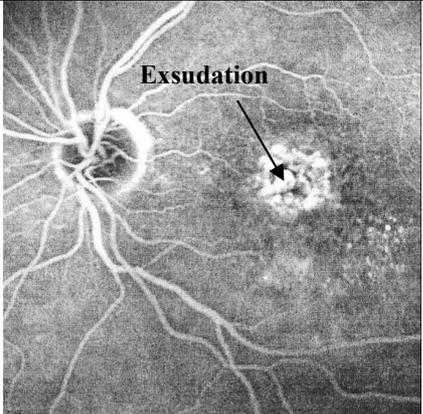
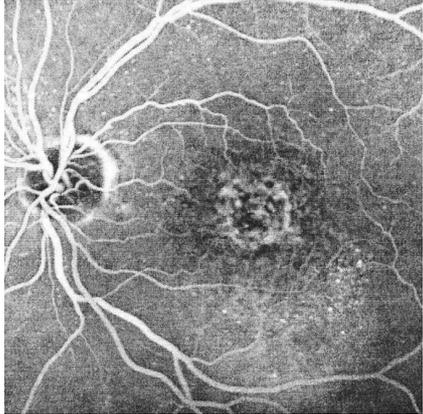
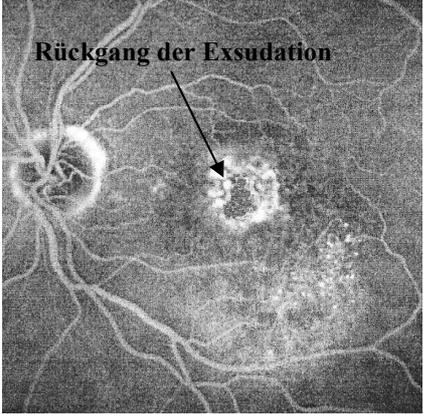
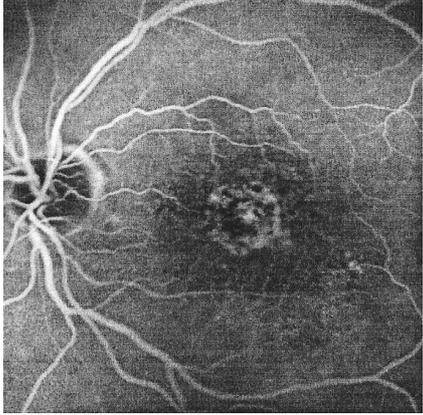
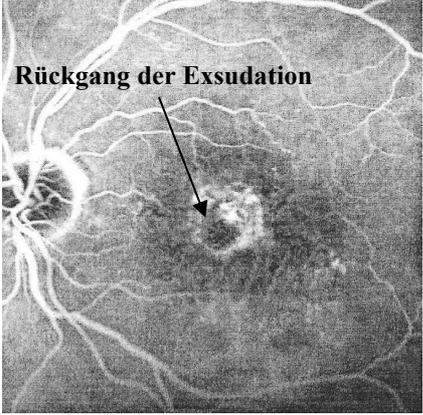
Zeitpunkt	FLA-Frühphase	FLA-Spätphase
Präoperativ		 Exsudation
Nach 3 Monaten		 Rückgang der Exsudation
Nach 6 Monaten		 Rückgang der Exsudation

Abb. 34: Darstellung der FLA- Befunde (Früh- und Spätphase) einer Patientin mit okkultem CNV nach IVTA. Es zeigt sich ein leichter Rückgang der Exsudation nach 3- und 6 Monaten, wobei auch am Ende der Beobachtungszeit noch eine ausgeprägte Exsudation zu erkennen ist

OCT-Befund der oben genannten 82-jährigen Patientin mit okkulten CNV nach IVTA:

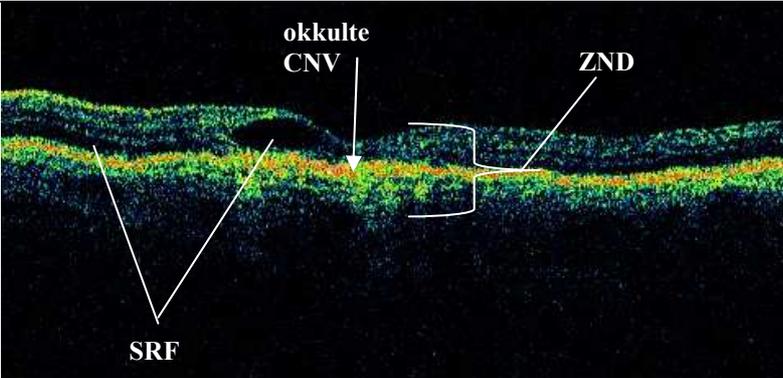
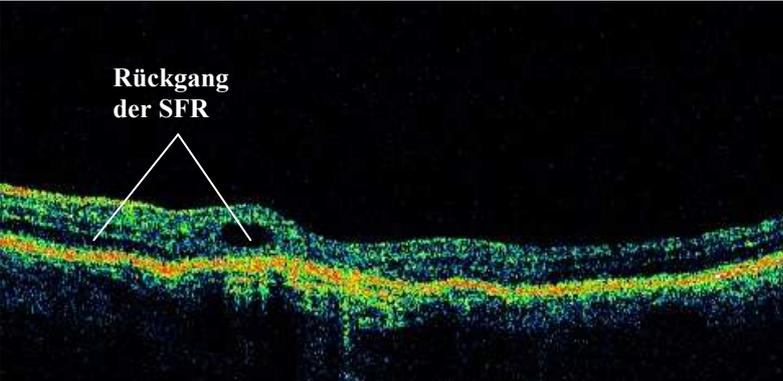
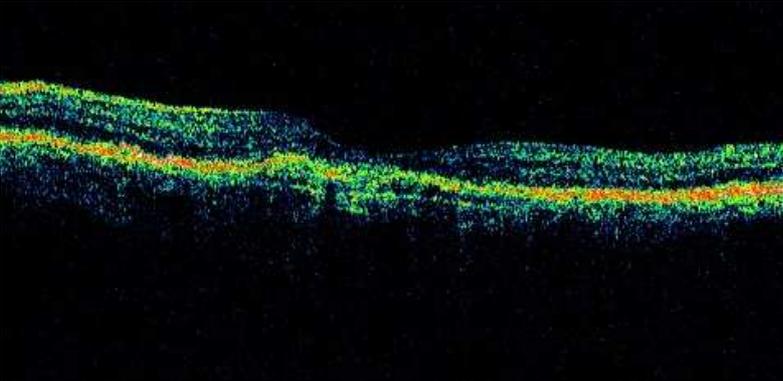
Zeitpunkt	OCT-Befunde 0° Schnitte
Präoperativ	
Nach 3 Monaten	
Nach 6 Monaten	

Abb. 35: Darstellung der OCT-Befunde einer Patientin mit okkulten CNV. 3- und 6 Monate nach IVTA. Deutlich zu erkennen der Rückgang der ZND und der SRF v. a. nach 6 Monaten. CNV = choroidale Neovaskularisation; ZND = zentrale Netzhautdicke; SRF = subretinale Flüssigkeit

4 Diskussion

4.1 Triamcinolon-Monotherapie

Schon 1995 veröffentlichten Penfold und Mitarbeiter eine Pilotstudie über den möglichen Einsatz von intravitrealem TA bei der Behandlung der exsudativen AMD [Penfold et al. 1995]. In einer weiteren Pilotstudie von Challa et al., die 1998 daran anschloss, wurden 30 Augen von Patienten untersucht, die 4 mg TA intravitreal injiziert bekommen hatten. Die Beobachtungszeit betrug 18 Monate. Es zeigte sich, dass bei diesen Patienten der Visusverlust nicht so gravierend verlief wie bei einer historischen Kontrollgruppe ohne Therapie [Challa et al. 1998]. Es ist anzumerken, dass eine Monotherapie mit IVTA zu Beginn dieser Arbeit 2005 noch erfolgversprechender schien als zum Zeitpunkt der Fertigstellung. Vor allem der Einsatz von intravitreal verabreichten VEGF-Inhibitor-Medikamenten wie Ranibizumab, Bevacizumab und Pegaptanib zeigten in Studien häufig bessere Ergebnisse und ein geringeres Nebenwirkungsprofil. Die DOG erachtete in ihrer Stellungnahme bezüglich der Behandlung einer feuchten AMD aus dem Jahr 2007 die intravitreale Therapie mit TA für nicht sinnvoll [DOG e.V.; Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, 2007]. In der aktuellen Stellungnahme von 2009 wird sie nicht mehr erwähnt [Aktuelle Stellungnahme der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, 2009].

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden im Folgenden mit anderen Arbeiten verglichen und im Anschluss in Hinblick auf andere, zur Verfügung stehende intravitreale Monotherapien verglichen.

4.1.1 Visus

Der Visus fiel in der Gruppe der Monotherapie signifikant nach 1, 3 und 6 Monaten ($p = 0,028/0,029/0,008$) sowie nicht signifikant postoperativ ($p = 0,54$). Es zeigte sich somit kein Ansprechen hinsichtlich der Sehschärfe. Vor allem nach 6 Monaten hat sich der Median der Sehschärfe fast halbiert, von 0,3 präinjectionem auf 0,16 nach 6 Monaten. Dies entspricht einem ähnlichen Verlauf wie bei einer feuchten AMD ohne Therapie. Eine Studie an 19 Patienten mit einer klassischen, subfovealen CNV ohne Therapie zeigte nach 2 Jahren eine Halbierung der Sehschärfe von 0,16 auf 0,05 [Elsner et al. 2001]. Dem schließt sich eine Placebo-kontrollierte Studie an. Die Verum-Gruppe hatte 4 mg intravitreales TA erhalten. Nach 12 Monaten ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 2 Gruppen berechnen. In beiden Gruppen kam es zu einem schweren Verlust der Sehschärfe [Gillies et

al. 2003]. Eine retrospektive Folgestudie des gleichen Autors an 11 Augen mit minimal klassischer CNV zeigte keine signifikante Veränderung des Visus nach IVTA 1 und 3 Monate postinjectionem [Gillies et al. 2007].

In einer weiteren Arbeit wurden 24 Patienten evaluiert. Diese Patienten hatten nach einer ersten TA-Injektion (20 mg TA) einen signifikant besseren Visus. Der Visus fiel jedoch, verglichen mit dem Ausgangswert, im Verlauf signifikant ab. Eine zweite TA-Behandlung mit 20 mg TA zeigte eine kurzfristige Stabilisierung der Sehschärfe. Am Ende der Beobachtungszeit hatten signifikant mehr Patienten einen schlechteren Visus als vor Beginn der Behandlung [Jonas et al. 2006 b]. Es zeigte sich in dieser Studie somit allenfalls ein kurzfristiger Effekt einer TA-Injektion, die Langzeitprognose einer exsudativen AMD scheint die Behandlung allerdings kaum zu beeinflussen.

Eine frühere Studie, die 2000 von Danis et al. veröffentlicht wurde, zeigte hingegen nach einer Behandlung an 27 Patientenaugen mit 4 mg TA im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant besseren Visus nach 3 und 6 Monaten postinjectionem [Danis et al. 2000]. Eine andere Arbeit untersuchte den Behandlungserfolg in Bezug auf den Ausgangsvisus. Bei einem präoperativen Visus von $< 0,20$ war nach einer TA-Injektion in der Regel eine Visuszunahme zu beobachten. War der Ausgangsvisus jedoch $> 0,20$, so fiel der Visus meist ab [Jonas et al. 2004].

Ähnliches lässt sich auch in dieser Arbeit erkennen. Der Visusverlust zeigte sich v. a. in der Gruppe der Patienten, die einen Ausgangsvisus von $> 0,2$ hatten (signifikant nach 1, 3 und 6 Monaten ($p = 0,024/0,025/0,017$), sowie nicht signifikant postoperativ ($p=0,67$)). Der Visus zeigte jedoch ein stabiles Niveau bei Patienten, deren Sehschärfe vor Beginn der Behandlung $\leq 0,2$ war. Hier hielt sich der Median des Visus stabil bei 0,1.

Eine Arbeit von Joans und Mitarbeitern zeigte, dass die subfoveale CNV am besten auf eine Injektion anzusprechen scheint. Behandelte Augen mit einer Abhebung der RPE zeigten ein besseres Ansprechen als solche mit einer minimal klassischen subfovealen CNV, bei der sich der Visus nicht mehr änderte [Jonas et al. 2004]. Eine weitere Studie von Jonas und Mitarbeitern an 146 Patientenaugen nach 20 mg TA zeigte keinen Unterschied zwischen den verschiedenen CNV-Typen [Joans et al. 2006 c].

Beim Vergleich der CNV-Subgruppen zeigte sich in unserer Studie ein signifikant abnehmender Visus in der Gruppe der okkulten CNV mit PED nach 1, 3 und 6 Monaten ($p = 0,036/0,021/0,009$) sowie nicht signifikant postoperativ ($p = 0,096$), wobei er bei Patienten mit rein okkulten CNV stabil bei 0,2 blieb. Dies ist am ehesten auf die ohnehin schlechtere

Prognose einer okkulten CNV mit PED zurückzuführen. Einen positiven Effekt bei Patienten mit einer okkulten CNV mit PED wie in Arbeiten von Jonas oder Suttner beschrieben [Jonas et al. 2004, Suttner et al. 2007] konnten wir in dieser Arbeit nicht zeigen.

Die 6 Patienten mit einer klassischen CNV aus unserer Arbeit zeigen mit einem Median des Visus um 0,1 und einem Median der zentralen Netzhautdicke um 400 μm den Trend eines stabilen Visus und einer stabilen zentralen Netzhautdicke. Eindeutige statistische Aussagen lassen sich aufgrund der geringen Patientenzahl nicht treffen.

Hinsichtlich des Alters der Patienten und einem Erfolg der Behandlung lassen sich keine eindeutigen Aussagen machen.

In dieser Arbeit konnte somit ein teilweiser Erfolg bei Patienten, die einen Ausgangsvisus von $\leq 0,2$ aufweisen (hier blieb der Visus konstant bei 0,1) und bei Patienten mit einer überwiegend okkulten CNV (hier blieb der Median des Visus über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 0,2) gezeigt werden. Dies spricht für eine Stabilisierung der natürlichen Progression der exsudativen CNV in diesen Subgruppen.

Vielversprechendere Studien, die eine mögliche Verbesserung der Sehschärfe nahelegten und uns veranlassten, den Behandlungserfolg einer intravitrealen TA-Gabe näher zu untersuchen, liegen meist schon länger zurück und wurden häufig durch Folgearbeiten widerlegt. Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass eine intravitreale TA-Monotherapie die Sehleistung allenfalls kurzfristig verbessern kann, aber scheinbar keinen dauerhaften Erfolg verspricht [Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.; Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, 2007].

4.1.2 Augeninnendruck

Der Augeninnendruck blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil. Die in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen eines Anstiegs des Augeninnendrucks blieben in unserem Studienkollektiv aus [Danis et al. 2000, Jaissle et al. 2004, Bakri et al. 2003].

In einem Leitartikel, der 2004 im „Ophthalmologe“ erschien, wird ausdrücklich auf diese Nebenwirkung hingewiesen. In dem Artikel werden Studien zitiert, bei denen ebenfalls 4 mg Triamcinolon verwendet wurden. Im Verlauf kam es bei 43 % der Patienten zu einem Druckanstieg vom 5 mmHg und mehr bzw. in einer anderen Studie bei 77 % der Patienten zu einem Druckanstieg von 5 mmHg und mehr [Jonas 2005]. Auch neuere Studien bestätigen

diese Tendenz. So wurde die Komplikationsrate bezüglich eines erhöhten Augeninnendrucks von Jonas JB 2006 auf ca. 40 % beziffert [Jonas 2006 a].

Von den 53 Patienten der TA-Monotherapie war bei nur 4 Patienten eine augendrucksenkende Medikation erforderlich. Auch unter Ausschluss dieser 4 Patienten ergab sich kein nennenswerter Anstieg des IOP. Weitere Nebenwirkungen wie eine Progression der Katarakt oder Endophthalmitis wurden bei der Evaluation der Daten nicht festgehalten.

4.1.3 Zentrale Netzhautdicke in der OCT

Die zentrale Netzhautdicke fiel in dieser Studiengruppe nach 1 Monat signifikant ab ($p = 0,036$). Nach 3 und nach 6 Monaten war der Rückgang der Dicke zwar nachweisbar, jedoch nicht mehr statistisch signifikant ($p = 0,648/0,082$). Die zentrale Netzhautdicke, die das Ausmaß des retinalen Makulaödems repräsentiert, kann somit nach einer intravitrealen Injektion als abnehmend bezeichnet werden. Auch im Vergleich der CNV-Formen okkulte CNV und okkulte CNV mit PED zeigte sich der Trend eines Rückgangs der zentralen Netzhautdicke, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die bereits oben erwähnten Arbeiten von Gillies und Mitarbeiter zeigten beide einen signifikanten Rückgang der zentralen Netzhautdicke in der OCT nach 1 bzw. nach 3 Monaten [Gillies et al. 2003, 2007].

Es konnte damit ebenso wie in dieser Arbeit ein eindeutiger biologischer Effekt der intravitrealen TA-Behandlung nachgewiesen werden. Dies scheint aber nicht zu einer Verbesserung der Sehschärfe zu führen.

4.1.4 Exsudation, beurteilt anhand der FLA-Befunde

Eine Abnahme der Exsudation anhand der FLA-Befunde und somit eine permeabilitätsreduzierende Wirkung des Kortisons auf die CNV konnte gezeigt werden. Es kam nach 3 Monaten bei 74 % der Patienten zu keinem weiteren Fortschreiten der Leckage ($p = 0,002$). Bei 45,7 % kam es zu einem Stillstand und bei 28,3 % zu einer Abnahme der Exsudation. Nach 6 Monaten wurde ein ähnliches Untersuchungsergebnis erhoben. Bei 17,5 % der Patienten war die Exsudation rückläufig, und bei 52,5 % der Patienten kam es zu einem Stillstand. Somit kam es bei 70 % zu keinem weiteren Fortschreiten der Leckage. Diese Veränderungen werden im Binominaltest als signifikant angegeben ($p = 0,018$). Die signifikante Veränderung der Leckage zeigte sich v. a. in der Gruppe der rein okkulten CNV. Hier kam es bei 82,6 % der Patienten zu einer gleichbleibenden oder verringerten Exsudation nach 3 Monaten ($p = 0,03$) und bei 81 % nach 6 Monaten ($p = 0,07$). Bei der okkulten CNV mit PED war keine signifikante Veränderung zu berechnen. Das Ergebnis spiegelt sich auch

im Verhalten des Visus in beiden Gruppen wider. Die Sehschärfe wird in der Gruppe der okkulten CNV mit PED deutlich schlechter.

Die guten Ergebnisse bezüglich der zentralen Netzhautdicke und der FLA-Befunde spiegeln eine gute biologische Wirksamkeit des intravitreal verabreichten Kortisons auf die Hemmung der Angiogenese und des entzündlichen Prozesses wider.

Vergleiche mit anderen Studien sind hier nicht sinnvoll. Eine ähnliche Einteilung der FLA-Befunde, wie sie von unserer Arbeitsgruppe verwendet wurde (Abnahme der Exsudation, gleichbleibende Exsudation und Zunahme der Exsudation), wird in der Literatur nicht verwendet.

4.1.5 Schlussfolgerung

Die überwiegend günstige Studienlage der intravitrealen Anti-VEGF-Medikamente und das geringe Nebenwirkungsprofil haben den Einsatz von intravitrealem TA, welches eine uneinheitliche Studienlage und v. a. ein erhebliches Nebenwirkungspotenzial aufweist, in den letzten Jahren überholt [Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.; Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, 2007].

Pegaptanib zeigte in 2-Jahres-Ergebnissen der V.I.S.O.N.-Studie einen stabilen Visus, und die Patienten profitierten deutlich von der Behandlung, verglichen mit der Placebo-Gruppe. Pegaptanib wurde 2004 in den USA zur intravitrealen Therapie zugelassen. Es zeigte sich in Studien allerdings, dass eine Injektion alle 6 Wochen nötig war und über 2 Jahre fortgesetzt werden musste. Wurde die Behandlung schon nach 1 Jahr beendet, so zeigte sich kein Unterschied zur Placebo-Gruppe. Nennenswerte Nebenwirkungen wurden nicht berichtet [The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.O.N.) Clinical Trial Group 2005]. Diese große Studie zeigte einen eindeutig Behandlungserfolg mit nahezu keinen Nebenwirkungen.

Vergleichbares gilt für Ranibizumab. Zwei Phase-3-Studien an über 1000 Patienten zeigten, dass intravitreales Ranibizumab über 2 Jahre einem Visusverlust von mehr als 3 Zeilen entgegenwirkt, verglichen mit einem drastischen Visusverlust in der Placebo-Gruppe. Außerdem zeigte sich ein besseres Ergebnis als bei Patienten mit einer PDT [Rosenfeld et al. 2006, Brown et al. 2006]. In den Zulassungsarbeiten zeigte sich kein Anhalt für systemische Nebenwirkungen, lediglich ein geringer Anteil an Uveitis und Endophthalmitis wurde beschrieben. Als weiteres Anti-VEGF-Medikament ist Bevacizumab zu nennen. Auch hier liegen gute Studienergebnisse vor, die in der Empfehlung der DOG zusammengefasst wurden.

Systemische Nebenwirkungen wie thrombembolische Ereignisse werden diskutiert, konnten jedoch nicht eindeutig in Korrelation mit Bevacizumab gebracht werden [Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.; Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, 2007]. An Invitro-Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pegaptanib, Ranibizumab und Bevacizumab auf die Hemmung des Wachstums der Aderhaut gezeigt werden [Spitzer et al. 2007].

Anhand der Daten aus dieser Arbeit können wir kein eindeutiges Ansprechen der TA-Injektion erkennen. Auch wenn eine gute biologische Wirksamkeit anhand der OCT und FLA Befunde erkennbar ist, konnte doch eine Progression des Visusverlustes nicht aufgehalten werden. Da die Studienlage bessere und sichere Medikamente aufweisen kann, scheint auch aus unserer Sicht eine Monotherapie mit intravitrealem TA nicht sinnvoll.

4.2 Kombination der photodynamischen Therapie mit Verteporfin und intravitrealem Triamcinolon

Zusammenfassend lassen sich die Vor- und Nachteile der PDT mit Verteporfin folgendermaßen darstellen: Die photodynamische Therapie hat eine gute kurzfristige chemotoxische Wirkung. Es kann jedoch schon kurze Zeit nach der Behandlung zu einer Reperfusion und einem erneuten Wachstum der CNV kommen. In der Regel sind mehrere Nachbehandlungen erforderlich. Zulassungsstudien, Phase-IV, wie beispielsweise die VIP- oder TAP-Studien zeigten eine gute Wirkung der PDT-Behandlung, verglichen mit den Placebo Gruppen. Jedoch sind auch hier häufige Nachbehandlungen beschrieben

[Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization. VIP report 2, 2001; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group 2, 2001]. Durch die Kombination von PDT und TA soll die Wirkung verlängert und ev. synergistische Effekte ausgenutzt werden. Dabei soll das antiinflammatorische und direkte antiangiogene Potenzial des Kortisons ausgenutzt werden. Außerdem sollen die Entzündungsreaktion und die vermehrte Ausschüttung von VEGF nach einer PDT/IVTA vermindert werden [Tatar et al. 2006].

Eine Pilotstudie aus dem Jahre 2003 untersuchte 26 Augen. Es zeigte sich nach einer Kombinationstherapie ein Visusverlust von nicht mehr als 3 Zeilen sowie eine geringe Re-Behandlungszahl. Dies legt den Nutzen bezüglich einer verringerten Wiederbehandlungsrate und einer Visusstabilisierung bei einer Kombinationstherapie aus intravitrealem Triamcinolon und einer PDT nahe [Spaide et al. 2003].

Andere Arbeiten zeigten, dass die IVTA/PDT der alleinigen PDT überlegen ist z. B. [Arias et al. 2006, Ruiz-Moreno et al. 2006].

Die Ergebnisse der Visuentwicklung, der zentralen Netzhautdicke, des Augeninnendrucks, des Ausmaßes der Exsudation und der Anzahl der Nachbehandlungen werden im Folgenden diskutiert und im Anschluss mit den Ergebnissen anderer Kombinationsbehandlungen verglichen. Ein Vergleich der IVTA-Monotherapie mit der Kombination aus IVTA und PDT scheint aus heutiger Sicht nicht mehr sinnvoll zu sein. Durch zahlreiche Empfehlungen und Studien wird die alleinige IVTA-Injektion bei der AMD auch in der Off-Label-Behandlung heute mittlerweile nicht mehr eingesetzt.

4.2.1 Visus

Der Median der Sehschärfe bei Patienten in diesem Studienarm fällt postoperativ signifikant ab von 0,25 auf 0,2 ($p = 0,002$). Zum Zeitpunkt der folgenden Untersuchungen bleibt der Visus jedoch bei einem stabilen Wert um 0,2. Der Visusverlust wurde im Wilcoxon-Test als n. s. berechnet ($p = 0,318$ nach 1 Monat, $p = 0,73$ nach 3 Monaten und $p = 0,053$ nach 6 Monaten). Dies kann zumindest als Stabilisierung des Visus gewertet werden, da davon ausgegangen werden kann, dass es ohne Therapie zu einem rascheren und kontinuierlicheren Visusverlust gekommen wäre. Hier sei nochmals die Studie von Elsner und Mitarbeitern aus 2001 erwähnt, die den Spontanverlauf der klassischen CNV ohne Therapie beschreibt und die Verläufe der Placebo-Gruppen der Zulassungsstudien z. B. VIP oder TAP [Elsner et al. 2001; Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization. VIP report 2. 2001; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group 2. 2001]. Ein ähnliches Ergebnis beschreiben Chaudhary und Mitarbeiter in einer Arbeit, in der die PDT-Monobehandlung mit der Kombinationstherapie (TA/PDT) verglichen wird. In der Studie zeigten Patienten in der Kombinationsgruppe einen stabilen Visus über 12 Monate, wohingegen sich der Visus in der PDT-Gruppe verschlechterte [Chaudhary et al. 2007]. In einer weiteren Arbeit, die den Erfolg einer IVTA/PDT über 12 Monate untersuchte, kam es ebenfalls zu einem ähnlichen Ergebnis. Wie in unserer Arbeit nahm der Visus im Vergleich zum Ausgangswert ab, die Abnahme war jedoch nicht signifikant [Fackler et al. 2006].

Augustin und Mitarbeiter zeigten, dass eine Kombinationsbehandlung von Vorteil ist. Bei der Studie wurden 184 Augen über einen Zeitraum von durchschnittlich 38 Wochen nach 25 mg intravitrealer TA Injektion und folgender PDT beobachtet. Dabei zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten eine signifikante Zunahme der mittleren Sehschärfe, und auch die Anzahl der

Nachbehandlungen war geringer als im Vergleich zur Monotherapie. Ob eine Nachbehandlung erforderlich wurde, wurde anhand einer erneuten Zunahme der Leckage beurteilt [Augustin et al. 2006 a], wobei keine klare Subgruppenuntersuchung der verschiedenen CNV-Formen vorgenommen wurde.

Auch eine weitere Studie zeigte einen signifikant besseren Visus bei Patienten 3, 6 und 9 Monate nach einer Kombinationsbehandlung. Dieser positive Effekt konnte jedoch nach 12 Monaten nicht mehr nachgewiesen werden. Hier war die mittlere Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert sogar leicht abgefallen. Auch hier wird eine geringere Re-Behandlungszahl beschrieben [Spaide et al. 2005]. Ein vergleichbar gutes Ergebnis mit einem auch nur vorübergehenden Visusgewinn konnten wir in unserer Arbeit allerdings nicht nachweisen.

Ein negatives Studienergebnis bezüglich einer Kombination aus IVTA und PDT zeigte eine retrospektive Studie an 60 Augen, die sich im Mittel über 16 Monate erstreckte. Nach 1 Jahr konnte bei 5 % der Patienten eine Verbesserung der mittleren Sehschärfe von mehr als 3 Zeilen, bei 38,3 % der Patienten ein stabiler Visus mit einem Visusverlust von weniger als 3 Zeilen erreicht werden. Bei 56,7 % kam es zu einem Visusverlust von mehr als 3 Zeilen. Bei mehr als der Hälfte der Patienten konnte somit eine weitere Progression nicht verhindert werden. Als Nutzen der Behandlung kann die niedrige Anzahl von PDT-Nachbehandlungen betrachtet werden [Ergun et al. 2006].

In einer neueren Studie an 84 Patienten wurde untersucht, ob die Kombination IVTA gegenüber der alleinigen PDT überlegen ist. Nach 1 Monat war in beiden Gruppen ein Visus-Gewinn zu verzeichnen, die Sehschärfe verschlechterte sich jedoch von da an progressiv in beiden Gruppen bis zum Ende der Studie nach 2 Jahren. Es zeigte sich somit auch hier allenfalls ein kurzfristiger Effekt, unabhängig davon ob PDT alleine oder PDT/IVTA eingesetzt wurden. Auch in dieser Arbeit wird eine signifikant geringere Behandlungszahl in der Kombinationsgruppe beschrieben [Piermarocchi et al. 2008]. Ein Visusgewinn konnte in unserem Studienkollektiv zu keinem Zeitpunkt gezeigt werden. Jedoch zeigte sich auch hier eine geringe Behandlungszahl (siehe dazu 4.2.5).

Wie in der Monotherapie-Gruppe zeigte sich bei Patienten in der Subgruppe mit einem schlechten Ausgangsvisus von $\leq 0,2$ ($n = 22$) eine stabile Sehschärfe. Hier blieb der Median des Visus über 3 Monate bei 0,1 und war nach 6 Monaten mit 0,15 sogar etwas besser als vor Beginn der Behandlung.

Dagegen wiesen die Patienten mit einem besseren Ausgangsvisus von $> 0,2$ ($n = 23$) zu allen Beobachtungszeitpunkten einen signifikanten Visusverlust auf ($p=0,002/0,033/0,023/0,001$). Auch in der beschriebenen Arbeiten von Ergun und Schadlu wird der Ausgangsvisus als wichtigster Prädiktor für den Erfolg der Behandlung beschrieben. Patienten mit einem guten Ausgangsvisus hatten deutlich häufiger einen schlechteren Visus als vor Beginn der Behandlung [Ergun et al. 2006, Schadlu et al. 2007].

Eine Arbeit von Augustin und Mitarbeitern an 41 Augen mit okkulten CNV zeigte, dass sich der Visus nach PDT/IVTA verbesserte und bei den meisten Patienten weniger Nachbehandlungen erforderlich waren [Augustin et al. 2006 b].

Bei den 13 Patienten mit einer okkulten CNV in unserer Arbeit hatte der Median des Visus nach 6 Monaten seinen Ausgangswert von 0,3 wieder erreicht. Zwischenzeitlich war er jedoch postoperativ auf 0,2 und nach 3 Monaten auf 0,1 abgesunken (p -Werte: Postoperativ 0,035, 1 Monat 0,858, 3 Monate 0,561, 6 Monate 0,281).

Anhand der Daten aus der VIO-Studie (Visudyne in Occult), in der kein Nutzen der PDT bei Patienten mit okkulten CNV gezeigt werden konnte, ist die Indikation einer PDT Monotherapie mit Visudyne® (Verteporfin) 2007 zurückgenommen worden [Mitteilung an Fachärzte über die Streichung der Indikation okkulter choroidale Neovaskularisierung (CNV) aufgrund von altersbedingter Makuladegeneration (AMD) für Visudyne (Verteporfin), 2007]. Somit scheint eine PDT/IVTA in dieser Subgruppe auch nicht sinnvoll zu sein, auch wenn sich anhand unserer Arbeit keine eindeutigen Unterschiede zu den Patienten mit klassischer CNV nachweisen ließen.

Die Arbeit von Arias zeigte gute Ergebnisse bezüglich des Visus und der zentralen Netzhautdicke bei Patienten mit klassischer CNV [Arias et al. 2006].

Ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich des Therapieerfolgs nach IVTA/PDT bei Patienten mit klassischer und okkulten CNV zeigte eine Arbeit aus den USA an 39 Augen [Schadlu et al. 2007]. Die Patienten mit klassischer CNV ($n = 31$) aus unserem Studienkollektiv zeigten nach 6 Monaten wieder einen Median von 0,2 wie vor der Behandlung. Postoperativ betrug er 0,16 und nach 3 Monaten 0,18 (p -Werte: Postoperativ 0,026 (s.), 1 Monat 0,431, 3 Monate 0,081, 6 Monate 0,115). Somit zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zur Gesamtgruppe.

Da nur 1 Patient mit minimal klassischer CNV in die Studie aufgenommen wurde, lässt sich diesbezüglich keine Aussage machen.

Hinsichtlich des Alters der Patienten konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die bei Beginn der Behandlung jünger oder älter als 75 Jahre waren, zeigen.

4.2.2 Augeninnendruck

Zu einem signifikanten Anstieg des IOP kam es, wie schon in der Gruppe der Monotherapie nicht. Von insgesamt 45 Patienten war bei 4 Patienten (8,8 %) eine augendrucksenkende Medikation erforderlich. Unterschiede in den verschiedenen Subgruppen ergaben sich nicht. Hier kommt die Studienlage in der Regel zu den gleichen Ergebnissen wie bei der TA-Monotherapie. In fast allen oben erwähnten Arbeiten wird ein Anstieg des IOP bei 20-30% der Patienten beschrieben.

In einer Studie aus Japan über 12 Monate wird die Wirksamkeit und Nebenwirkungshäufigkeit nach einer Behandlung mit niedrig dosiertem, intravitrealem Triamcinolon (2 mg) und einer Standard-PDT untersucht. Sie zeigte, verglichen mit Untersuchungen, bei denen höher dosiertes TA verwendet wurde, eine deutlich niedrigere Häufigkeit an Nebenwirkungen. Außerdem war bei 77 % der Patienten ein stabiler oder verbesserter Visus festgestellt worden. Die Re-Behandlungszahl betrug nur 1,36, und die Leckage in der FLA war bei den meisten Patienten zurückgegangen oder gleichbleibend [Iwama et al. 2008].

4.2.3 Zentrale Netzhautdicke

Die eindrucklichste Verbesserung in der Gruppe der Kombinationstherapie zeigte sich bezüglich der verringerten zentralen Netzhautdicke. Die verdickte zentrale Netzhaut kann, ähnlich einer Schwellung bei einer Weichteilentzündung, als Ausdruck eines aktiven immunologischen Prozesses angesehen werden. Einen Rückgang der zentralen Netzhautdicke und damit des Makulaödems werten wir daher als Abnahme des aktiv-entzündlichen Prozesses einer AMD.

Nach 1 Monat ergab sich ein höchst signifikanter Rückgang der zentralen Netzhautdicke. Der Median war von 297 μm auf 244 μm gesunken. Anhand des Wilcoxon-Tests ergibt dies einen p-Wert von $p < 0,001$. Nach 3 Monaten war sie mit 268 μm wieder leicht zunehmend und auch nicht mehr signifikant im Vergleich zum Ausgangswert $p = 0,113$. Nach 6 Monaten war wieder ein hoch-signifikanter Rückgang der Dicke auf 245 μm zu erkennen ($p = 0,002$).

Die oben erwähnte Arbeit von Fackler und Mitarbeitern zeigte schon hinsichtlich des Visus ein ähnliches Studienergebnis auch bezüglich der zentralen Netzhautdicke wird dort ein Rückgang beschrieben, wenn auch nicht signifikant [Fackler et al. 2006].

Arias und Mitarbeiter beschrieben in ihrer Arbeit einen signifikant größeren Rückgang der Zentralen Netzhautdicke bei Patienten mit einer IVT/PDT, verglichen mit einer PDT Monotherapie [Arias et al. 2006].

Ähnlich gute Ergebnisse zeigte eine Studie an 40 Patienten über 3 Monate nach einer Kombinationstherapie aus IVTA/PDT. Die zentrale Netzhautdicke verringerte sich signifikant nach 1 und nach 3 Monaten. Außerdem wurde ein signifikant besserer Visus nach 1 Monat beschrieben [Lie et al. 2008]. Eine Arbeit, die die Wirkung von IVTA/PDT versus intravitreales Bevacizumab alleine untersuchte, zeigte ein ähnlich gutes Ergebnis im Hinblick auf die zentrale Netzhautdicke in beiden Studienarmen [Hahn et al. 2007].

Dies kann bei stabilisierender Wirkung auf den Visus ebenfalls als Behandlungserfolg gewertet werden. Von der Behandlung profitieren v. a. Patienten mit einer klassischen CNV. Hier zeigte sich der Rückgang des Ödems zu den erwähnten Zeitpunkten ($p = 0,001/0,061/0,002$), wohingegen Patienten mit einer okkulten CNV keinen signifikanten Rückgang der mittleren zentralen Netzhautdicke hatten. Bei einem Ausgangswert von $295 \mu\text{m}$ war sie nach 1 Monat deutlich zurück gegangen auf $239 \mu\text{m}$ ($p = 0,005$). Nach 3 Monaten war sie jedoch mit $328 \mu\text{m}$ im Vergleich zum Ausgangswert angestiegen ($p = 0,807$) und, nach 6 Monaten hatte sie mit $293 \mu\text{m}$ in etwa den gleichen Wert wie vor der Behandlung ($p=0,285$).

4.2.4 Exsudation, beurteilt anhand der FLA-Befunde

Das Ausmaß der Exsudation ist in dieser Gruppe unspezifisch. Es folgt einer zufälligen Verteilung. Aussagen bezüglich der Signifikanz lassen sich nicht machen. Jedoch zeigten nach 3 Monaten 29,3 % der Patienten eine verringerte Exsudation in der FLA, und bei 26,8 % war sie gleichbleibend. Nach 6 Monaten betrug der Anteil der Patienten mit einem verringerten Flüssigkeitsaustritts 34,3 %, bei 32,4 % war er gleichbleibend. Somit sind es prozentual mehr Patienten, die einen Rückgang der Exsudation aufweisen, verglichen mit der Gruppe der Monotherapie. Bei den CNV-Subgruppen war es v. a. die klassische CNV, die einen permeabilitätssteigernden Effekt zeigte. So kam es bei 32,2 % zu einem Rückgang der Leckage nach 3 Monaten und bei 37,5% nach 6 Monaten. In der Gruppe der okkulten CNV waren es 16,6 % (nach 3 Monaten) und 30 % nach 6 Monaten. Somit lässt sich durchaus ein positiver Effekt auf die Permeabilität der neovaskulären Gefäße erkennen, wenn auch Signifikanzen fehlen.

Wie schon erwähnt, ist ein Vergleich der Exsudation anhand der FLA-Befunde mit anderen Studien nicht sinnvoll. Jedoch wird eine Persistenz der Leckage in der FLA nach erfolgter Behandlung meist als Parameter für eine erneute Behandlung herangezogen [Spaide et al. 2003, Pauleikhoff et al. 2005]. Die guten Ergebnisse bezüglich einer verringerten oder gleichbleibenden Leckage in dieser Arbeit bestätigen somit indirekt die geringe Anzahl an Re-Behandlungen in der Kombinationstherapie-Gruppe.

4.2.5 Anzahl der Behandlungen

Etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine weitere PDT bzw. IVTA/PDT-Behandlung (53,3 %). Im Durchschnitt waren 0,53 neuerliche Behandlungen pro Patient während der 6 Monate erforderlich. Nur bei 1 Patienten waren mehr als 2 Re-Behandlungen nötig.

Das ist deutlich weniger als bei einer PDT-Monotherapie zu erwarten gewesen wäre. Im VIP-Report 2, 2001 war im Durchschnitt 5 mal über 24 Monate eine PDT erforderlich [Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization, VIP report 2, 2001]. In einer anderen Arbeit werden 2,8 Nachbehandlungen über 12 Monate bei Patienten mit einer PDT-Monotherapie genannt. In der erwähnten Arbeit zeigte sich außerdem, dass Patienten mit einer Kombinationstherapie etwa die Hälfte an Behandlungen benötigten [Ruiz-Moreno et al. 2006]. Auch Ergun und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei Patienten mit einer Kombinationstherapie im Mittel nur 1 Nachbehandlung in 16 Monaten notwendig war [Ergun et al. 2006]. Eine weitere Beobachtung an 41 Patienten beziffert die durchschnittliche Behandlungszahl auf 1,8 in 2 Jahren [Augustin et al. 2006 b].

Auch neuere Arbeiten bestätigen dies. So konnte beispielsweise in einer Arbeit von Iwama mit 2 mg IVTA und einer Standard-PDT gezeigt werden, dass die Behandlungszahl mit 1,36 Behandlungen über 12 Monate niedriger ist als bei einer reinen PDT zu erwarten gewesen wäre [Iwama et al. 2008].

Bei einer alleinigen PDT wäre demnach bei nahezu jedem Patienten in 6 Monaten eine Nachbehandlung zu erwarten gewesen, entgegen den 53,3 %, wie in unserer Arbeit erhoben. Demnach fällt auch in unserer Beobachtung eine deutlich niedrigere Behandlungszahl als erwartet auf.

Viele weitere Studien beschreiben bei Patienten mit einer Kombinationstherapie aus IVTA/PDT eine geringere Re-Behandlungszahl als erwartet [z. B. Augustin et al. 2006 a, Spaide et al. 2005, Piermarocchi et al. 2008].

Die aktuelle ITAP-Studie konnte allerdings in einer 6-Monatsstudie keinen Unterschied bezüglich der Behandlungshäufigkeit zwischen PDT alleine und einer Kombination aus IVTA und PDT zeigen [Gamulescu et al. 2009].

4.2.6 Schlussfolgerung

Vergleicht man die Kombination aus IVTA/PDT mit anderen Therapiemöglichkeiten, so zeigte beispielsweise eine Studie an 30 Augen, dass es bei Patienten mit einer intravitrealen Bevacizumab-Injektion nach 3 Monaten zu einem signifikant besseren Visus kam, wohingegen die Sehleistung bei Patienten mit einer IVTA/PDT-Behandlung abnahm. Die mittlere zentrale Netzhautdicke nahm in beiden Gruppen gleichermaßen ab [Hahn et al. 2007].

Außerdem liegen Pilotstudien vor, in denen die Kombination von PDT mit Anti-VEGF Medikamenten untersucht wurde. Dabei konnte gezeigt werden, dass dadurch meist ein schwerer Sehverlust verhindert werden konnte und dass es durch die Kombination zu einer schnelleren Vernarbung der CNV kommt [Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Stand März 2009].

In unserer Studiengruppe zeigte sich eine gute biologische Wirksamkeit von IVTA und PDT, aber die gewünschte Verbesserung der Sehschärfe konnte nicht erzielt werden. Auch die geringe Anzahl an Re-Behandlungen spiegelt v. a. die biologische Wirksamkeit wider, denn es kommt nach der Behandlung meist zu einer geringeren Leckage und einer Abnahme der zentralen Netzhautdicke, was auch in unserer Arbeit gezeigt werden konnte. Diese Untersuchungsbefunde dienen als Parameter dafür, ob eine erneute Behandlung erfolgen soll. Der pathomorphologische Befund hat sich also formal nach einer Behandlung häufig gebessert, aber der Visus konnte nach einer leichten Abnahme lediglich stabilisiert werden.

Außerdem scheinen anhand unserer Arbeit und den aufgeführten Studien v. a. Patienten mit einem schlechten Ausgangsvisus und mit einer klassischen CNV von der Behandlung zu profitieren.

Vergleichbar zur Monotherapie sind auch in der Kombinationstherapie erfolgversprechende und risikoärmere Behandlungen, die PDT mit intravitrealen Anti-VEGF-Medikamenten kombinieren, in Studien beschrieben worden.

Als wesentlichen Vorteil einer IVTA/PDT konnten auch wir, wie in der Literatur mehrfach beschrieben, eine geringere Re-Behandlungshäufigkeit als erwartet und eine gute biologische Wirkung anhand der OCT- und FLA-Befunde zeigen. Vielleicht können Kombinationstherapien mit sehr niedrigen Dosen an IVTA, wie in der beschriebene Studie von Iwama und Mitarbeitern, in der 2 mg TA eingesetzt wurden und nach 12 Monaten gute Ergebnisse bezüglich des Visus sowie der Behandlungshäufigkeit gezeigt wurden, auch hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile mit den Anti-VEGF-Medikamenten verglichen werden [Iwama et al. 2008]. Hier könnte eine vergleichbare Wirkung bei geringerer Behandlungszahl für den Klinikalltag bedeutsam sein.

Eine weitere diskutierte Einsatzmöglichkeit wäre, die Behandlung aus IVTA/PDT mit einem Anti-VEGF-Medikament zu kombinieren. So zeigte eine Studie an 31 Augen über 6 Monate nach einer „Triple“-Therapie aus IVTA/PDT und Bevacizumab bei 61,1 % der Patienten einen stabilen Visus oder einen Visusgewinn und bei 27,8 % einen Visusgewinn von mehr als 3 Zeilen. Außerdem war bei 77,8% der Patienten nur 1 „Triple“-Therapie erforderlich [Yip et al. 2009]. Dies zeigt ein sehr gutes Ansprechen der Patienten auf diese Therapie und eine sehr niedrige Behandlungszahl. Eine weitere Veröffentlichung beschreibt eine „Triple“-Therapie mit zusätzlich Pegaptanib an 16 Patienten über 6 Monate. Es zeigte sich ein verbesserter oder stabiler Visus, und die zentrale Netzhautdicke war signifikant rückläufig. Vor allem Patienten, die zuvor noch keine anderweitige Therapie erhalten hatten, profitierten von der „Tripple“-Therapie [Liggett et al. 2006]. Ob eine 3-fach-Therapie anderen Therapieoptionen überlegen ist und ob das Nebenwirkungsrisiko vertretbar ist, müssen weitere Studien mit größeren Fallzahlen zeigen.

5 Literatur

- 1) Abdelsalam, A., Del Priore, L., Zarbin, M.A.: Drusen in age-related macular degeneration: Pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol.* 44 (1999) 1-29
- 2) Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol.* 119 (2001) 1417-1436
- 3) Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands
Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration
(http://www.dog.org/publikationen/Stellungnahme_Makuladegeneration_200903.pdf) Stand März 2009
- 4) Alberti, W.E., Richard, G., Sagermann, R.H.: Age-related Macular Degeneration. Current Treatment Concepts. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (2001)
- 5) Arias, L., Garcia-Arumi, J., Ramon, J.M., Badia, M., Rubio, M., Pujol, O.: Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmol.* 113 (2006) 2243-2250
- 6) Augustin, A.J., Collins, J.F., Krieglstein, G.K.: Augenheilkunde. Mit 138 Tabellen. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2. komplett überarb. und erweiterte Ausgabe (2001)
- 7) Augustin, A.J., Schmidt-Erfurth, U.: Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 113 (2006 a) 14-22

- 8) Augustin A.J, Schmidt-Erfurth U.: Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 141 (2006 b) 638-645
- 9) Bakri, S.J., Beer, P.M.: The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *Ophthalmic surg laser* 34 (2003) 386-390
- 10) Benyelles, N., Soubrane G. : Age related macular degeneration. *La Revue du Praticien.* 56 (2006) 1194-1201
- 11) Bhisitkul, R.B. : Vascular endothelial growth factor biology : Clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 90 (2006) 1542-1547
- 12) Bhutto, I.A., McLeod, D.S., Hasegawa, T., Kim, S.Y., Merges, C., Tong, P., Luty, G.A.: Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 82 (2006) 99-110
- 13) Bird, A.C., Bressler, N.M., Bressler, S.B., Chisholm, I.H., Cosas, G., Davis, G., de Jong, P.T., Klaver, C.C., Klein, B.E., Klein, R., et al.: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 39 (1995) 367-74
- 14) Blaauwgeers, H.G., Holtkamp, G.M., Rutten, H., Witmer, A.N., Koolwijk, P., Partanen, T.A., Alitalo, K., Kroon, M.E., Kijlstra, A., van Hinsbergh, V.W., Schlingemann, R.O.: Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol.* 155 (1999) 421-428
- 15) Bressler, N.M., Bressler, S.B., Fine, S.L.: Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 32 (1988) 375-413
- 16) Bressler, N., Bressler, S., and West, S.: The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Archives of Ophthalmology.* 107 (1989) 847-852

- 17) Bressler, S.B., Maguire, M.G., Bressler, N.M., Fine, S.L.: Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 108 (1990) 1442-1447
- 18) Bressler, S.B., Childs, A.L., Haller, J.A.: Submacular Surgery Trials (SST) Research Group: Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmol.* 111 (2004) 1993–2006
- 19) Brown, D.M., Kaiser, P.K., Michels, M., et al.: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 355 (2006) 1432-1444
- 20) Challa, J.K., Gillies, M.C., Penfold, P.L., Gyory, J.F., Hunyor, A.B., Billson, F.A.: Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol.* 26 (1998) 277-281
- 21) Chaudhary, V., Mao, A., Hooper, P.L., Sheidow, T.G.: Triamcinolone acetate as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology.* 114 (2007) 2183-2189
- 22) Danis, R.P., Ciulla, T.A., Pratt, L.M., Anliker, W.: Intravitreal triamcinolone acetate in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 20 (2000) 244-250
- 23) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V (DOG) .: Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie.* 104 (2007) 628–634
- 24) Donati, G., Kapetanios, A.D., Pournaras, C.J.: Principles of treatment of choroidal neovascularization with photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Semin ophthalmol.* 4 (1999) 2-10
- 25) Elsner, A.E., S.A., Burns, and J.J. Weiter: Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus, *Vision Research.* 36 (1996) 191-205

- 26) Elsner, H., Barbazetto, I., Schmidt-Erfurth, U.: Spontanverlauf bei klassischer, subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei AMD. *Ophthalmologe*. 98 (2001) 665–670
- 27) Ergun, E., Maár, N., Ansari-Shahrezaei, S., Wimpissinger, B., Krepler, K., Wedrich, A., Stur, M.: Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 142 (2006) 10-16
- 28) Fackler, T.K., Reddy, S., Bearely, S., Stinnett, S, Fekrat, S., Cooney, M.J.: Retrospective review of eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone. *Ann Acad Med Singapore*. 35 (2006) 701-705
- 29) Fercher, A.F., Mengedoht, K., Wener, W.: Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett*. 13 (1988) 1867–1869
- 30) Ferrara, N., Damico, L., Shams, N., Lowman, H., Kim, R.: Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 26 (2006) 859-870
- 31) Feucht, M., Fuisting, B., Richard, G.: Transpupillare Thermotherapie bei subfovealer chorioidaler Neovaskularisation. *Ophthalmologe*. 101 (2004) 1105–1110
- 32) Friedman, D.S., Katz, J, Bressler, N.M., Rahmani, B., Tielsch, J.M.: Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmol*. 106 (1999) 1049-1055
- 33) Gamulescu, M.A., Schubert, K., Thormann, S., Attaran, M., Dueck, N., Wiechens, B., Spital, G., Stroux, A., Wachtlin, J.: ITAP - 6-month results of a prospective, randomised phase 3 study for evaluation of the combination therapy of PDT and intravitreal triamcinolone in exudative AMD. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 226 (2009) 60-65

- 34) Gehrs, K.M., Anderson, D.H., Johnson, L.V., Hegeman, G.S.: Age-related macular degeneration, emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med.* 38 (2006) 38 450-471
- 35) Gillies, M.C., Simpson, J.M., Luo, W. et al. : A randomized clinical trail of a single dose of intravitral triamcinolone acetate for neovascular age-related macular degeneration. One year results. *Arch Ophthalmol.* 121 (2003) 667-673
- 36) Gillies, M.C., Larsson, J.: The effect of intravitreal triamcinolone on foveal edema in exudative macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 144 (2007) 134-136
- 37) Grehn, F.: *Augenheilkunde. Mit 357 farbigen Abbildungen und 21 Tabellen.* Springer-Verlag Heidelberg, New York. 28. vollst. Überarbeitete und aktualisierte Auflage (2003)
- 38) Guymer, R.H., Chong, E.W.: Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust.* 184 (2006) 455-458
- 39) Hahn, R., Sacu, S., Michels, S., Varga, A., Weigert, G., Geitzenauer, W., Vécsei-Marlovits, P., Schmidt-Erfurth, U.: Intravitreal bevacizumab versus verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate in patients with neovascular age-related macula degeneration. *Ophthalmologie.* 104 (2007) 588-593
- 40) Heimann, H., Kellner, U., Foerster, M.H., eds.: *Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes.* Georg Thieme-Verlag Stuttgart (2004) 24-31
- 41) Heeschen, C., Jang, J.J., Weis, M., Pathak, A., Kaji, S., Hu, R.S., Tsao, P.S, Johnson, F.L., Cooke, J.P.: Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* 7 (2001) 833-839
- 42) Holz, F.G., Gross-Jendroska M, and Eckstein, A.: Colour contrast sensitivity in patients with age-related Bruch's membrane changes. *German J Ophthalmol.* 4 (1995) 336-341
- 43) Holz, F.G., Bellmann, C., Margaritidis, M., Schütt, F., Otto, T.P., Völcker, H.E.: Patterns of increased in vivo fundus autofluorescence in the junktional zone of geographic atrophy of

the retinal pigment epithelium associated with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Exp Clin Ophthalmol.* 237 (1999) 145-152

44) Holz, F.G., Pauleikhoff, D., Klein, R., Bird, A.C.: Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol.* 137 (2004) 504-510

45) Holz, F.G., Pauleikhoff, D., Spaide, R., Bird, A.C.: Altersabhängige Makuladegeneration. Mit 20 Tabellen und 107 Abbildungen. Springer-Verlag Heidelberg, New York 2 Auflage (2004)

46) Holz, F.G., Bindewald-Willich, A., Schmitz-Valckenberg, S., Eter, N., Scholl, H.: Neue Entwicklungen in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. *Dtsch Arztebl.* 103 (2006) 482–487

47) Hoshino, M., Mizuno, K., Ichikawa, H.: Aging alterations of retina and choroid of Japanese: light microscopic study of macular region of 176 eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 28 (1984) 89-102

48) Hyman, L.G., Lilienfeld, A.M., Ferris, F.L 3rd., Fine, S.L.: Senile macular degeneration: a case control study. *American Journal of Epidemiology.* 118 (1983) 213-227

49) Iwama, D., Otani, A., Sasahara, M., Yodoi, Y., Gotoh, N., Tamura, H., Tsujikawa, A., Yoshimura, N.: Photodynamic therapy combined with low-dose intravitreal triamcinolone acetonide for age-related macular degeneration refractory to photodynamic therapy alone. *Br J Ophthalmol.* 92 (2008) 1352-1356

50) Jaissle, G.B., Szurman, P., Bartz-Schmidt, K.U.: Nebenwirkungen und Komplikationen der intravitrealen Triamcinolonacetamid Therapie. *Ophthalmologe.* 101 (2004) 121-128

51) Jousen, A.M., Heussen, F.M., Joeres, S.: Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 142 (2006) 17–30

- 52) Johnson, P.T., Betts, K.E., Radeke, M.J., Hageman, G.S., Anderson, D.H., Johnson, L.V.: Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103 (2006) 17456-17461
- 53) Jonas, J.B., Kreissig, I., Degenring, R.: Intraocular pressure after intravitral injection of triamcinolone acetoid. *Br J Ophthalmol*. 87 (2003) 24-27
- 54) Jonas J.B, Kreissig I, Kampeter B, Degenring R.F.: Intravitreales Triamcinolonacetoid zur Behandlung intraokulärer ödimatöser und neovaskulärer Erkrankungen. *Ophthalmologie*. 101 (2004) 111-120
- 55) Jonas, J.B.: Intravitreal triamcinolone acetone for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol*. 83 (2005) 645-663
- 56) Jonas, J.B.: Intravitreal triamcinolone acetone: A change in a paradigm. *Ophthalmic Res*. 38 (2006 a) 218-245
- 57) Jonas, J.B., Spandau, U.H., Kampeter, B.A., Vossmerbaeumer, U., Harder, B.: Repeated intravitreal injection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 38 (2006 b) 324-328
- 58) Jonas, J.B., Struven, V., Kampeter, B.A., Harder, B., Spandau, U.H., Schlichtenbrede, F.: Visual acuity change after intravitreal triamcinolone in various types of exudative age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther*. 22 (2006 c) 370-376
- 59) Karow, T., Lang-Roth, R.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (2003) 508-512
- 60) Khan, J.C., Thurlby, D.A., Shahid, H., Clayton, D.G., Yates, J.R., Bradley, M., Moore, A.T., Bird, A.C.: Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of

cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J ophthalmol.* 90 (2006) 75-80

61) Kijlstra, A., La Heij, E., Hendrikse, F.: Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm.* 13 (2005) 3-11

62) Klein, R., Klein, B. and Wang Q.: Prevalence of age related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 99 (1992) 933-943

63) Klein, R., Klein, B.E.K., Jensen, S.C., Meuer, S.M.: The 5-year incidence and progression of age related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 104 (1997) 7-21

64) Klein, R., Klein, B.E., Tomany, S.C., Meuer, S.M., Huang, G.H.: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmol.* 109 (2002) 1767-1779

65) Klein, R.J., Zeiss, C., Chew, E.Y., Tsai, J.Y., Sackler, R.S., Hayes, C., Henning, A.K., SanGiovanni, J.P., Mane, S.M., Myne, S.T., Bracken, M.B., Ferris, F.L., Otto, J., Barnstable, C., Ho, J.: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 308 (2005) 385-389

66) Knudtson, M.D., Klein, R., Klein, B.E.: Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 90 (2006) 1461-1463

67) Ladewig, M.S., Ziemssen, F., Jaissle, G., Helb, H-M., Scholl, H., Eter, N., Bartz-Schmidt, K.U., Holz, F.G.: Intravitreales Bevacizumab bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologe.* 103 (2006) 463-470

68) Leibowitz, H., Kruger D.E., and Maunder, L.R.: The Framingham Eye study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 24 (1980) 335-610

- 69) Leitlinien von BVA und DOG. Altersbedingte Makuladegeneration. (<http://www.augeninfo.de/leit/leit21.htm>) Stand 27.12.2001
- 70) Lie, S., Aue, A., Sacu, S., Simader, C., Polak, K., Schmidt-Erfurth U.: Time-course and characteristic morphology of retinal changes following combination of verteporfin therapy and intravitreal triamcinolone in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* (2008) [Epub ahead of print]
- 71) Liggett, P.E., Colina, J., Chaudhry, N.A., Tom, D., Haffner, G.: Triple therapy of intravitreal triamcinolone, photodynamic therapy, and pegaptanib sodium for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 142 (2006) 1072-1074
- 72) Lu, L., Hackett, S.F., Mincey, A., Lai, H., Campochiaro, P.A.: Effects of different types of oxidative stress in RPE cells. *J. Cell Physiol.* 1 (2006) 119-125
- 73) Machemer, R., Sugita, G., Tano, Y.: Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 77 (1979) 171-180
- 74) Macular Photocoagulation Study Group: Risk factors for choroidal neovascularization treatment in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration, *Arch Ophthalmol.* 115 (1997) 741-747
- 75) Meyers, S.M., Zachary, A.A.: Monozygotic twins with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 106 (1988) 651-653
- 76) Miller, D.W., Jousen, A.M., Holz, F.G.: Die molekularen Mechanismen der neovaskulären AMD. *Ophthalmologie.* 100 (2003) 92-96
- 77) Mitchell, P., Wang, J.J., Foran, S., Smith, W.: Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 109 (2002) 1092-1097

- 78) Mitteilung an Fachärzte über die Streichung der Indikation okkulte chorioidale Neovaskularisierung (CNV) auf Grund von altersbedingter Makuladegeneration (AMD) für Visudyne (Verteporfin). (http://www.ifap.de/pdf/Visudyne_160507.pdf. 2007) Stand 2007
- 79) Morimura, H., Fischman, G.A., Grover, S.A., Fulton, A.B., Berson, E.L., Dryja, T.P.: Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95 (1998) 3088-3093
- 80) Ng, E.W., Adamis, A.P.: Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 40 (2005) 352-368
- 81) Novotny, H.R., Alvis, D.L.: A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 24 (1961) 82-86
- 82) Nowak, J.Z., Wiktorowska-Owczarek, A.: Neovascularization in ocular tissues: mechanisms and role of proangiogenic and antiangiogenic factors. *Klin Oczna*. 106 (2004) 90-97
- 83) Pauleikhoff, D., Bornfeld, N., Gabel, V.P., Holz, F., Roeder, H.: Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbundes der Augenärzte. *Klinisches Monatsblatt Augenheilkd*. 222 (2005) 381-388
- 84) Penfold, P.L., Gyory, J.F., Hunyor, A.B., Billson, F.A.: Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol*. 23 (1995) 293-298
- 85) Penfold, P.L., Wen, L., Madigan, M.C., King, N.J., Provis, J.M.: Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 43 (2002) 3125-3130
- 86) Peter, P. Eckstein.: *Angewandte Statistik mit SPSS*. Gräbner-Verlag 5 Auflage (2006)
- 87) Piermarocchi, S., Sartore, M., Lo Giudice, G., Maritan, V., Midena, E., Segato, T.: Combination of photodynamic therapy and intraocular triamcinolone for exudative age-

related macular degeneration and long-term chorioretinal macular atrophy. *Arch Ophthalmol.* 126 (2008) 1367-1374

88) Piguet, B., Wells, J.A., Palmwang, I.B.: Age-related Bruch's membrane change: A clinical study of the relative role of heredity and environment. *Br. J Ophthalmol.* 77 (1993) 400-403

89) Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 115 (1997) 741-747

90) Rosenfeld, P.J., Brown, D.M., Heier, J.S et al.: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 355 (2006) 1419-1431

91) Rückmann, A.V., Fitzke, F.W., Bird, A.C.: Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 38 (1997) 478-486

92) Ruiz-Moreno, J.M., Montero, J.A., Barile, S., Zarbin, M.A.: Photodynamic therapy and high-dose intravitreal triamcinolone to treat exudative age-related macular degeneration: 1-year outcome. *Retina.* 26 (2006) 602-612

93) Schadlu, R., Kymes, S.M., Apte, R.S.: Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: effect of initial visual acuity on treatment response. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 245 (2007) 1667-1672

94) Schaermeyer, U., Heimann, K.: Current understanding on the role of retinal pigment epithelium and its pigmentation. *Pigment Cell Res.* 12 (1999) 219-236

95) Schaudig, U.: Optische Kohärenztomographie. Leitthema: Makuladiagnostik *Ophthalmologie.* 98 (2001) 26-34

96) Schrader, W.F.: Age related macular degeneration a socio-economic time bomb in our aging society. *Der Ophthalmologe* 103 (2006) 742-748

- 97) Schütt, F., Davies, S., Kopitz, J., Holz, F.G., Boulton, M.: A-2E a retinoid of lipofuscin, is photo-damaging in human RPE cells. *Ophthalmologie*. 97 (2000) 682-687
- 98) Seddon, J.M., Ajani, U.A., Sperduto, R.D., Hiller, R., Blair, N., Burton, T.C., Farber, M.D., Gragoudas, E.S., Haller, J., Miller, D.T.: Dietary carotenoids, vitamins A, C and E, and advanced age-related macular degeneration, Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*. 272 (1994) 1413-1420
- 99) Spaide, R.F., et al.: Combined Photodynamic Therapy with Vertporfin an Intravitreal Triamcinalone Acetonide for Choroidal Neovaskularization. *Ophthalmology*. 110 (2003) 1517-1525
- 100) Spaide, R.F., Sorenson, J., Maranan, L.: Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for nonsubfoveal choroidal neovascularization. *Retina*. 25 (2005) 685-690
- 101) Spitzer, M.S., Yoeruek E., Sierra, A. et al.: Comparative antiproliferative and cytotoxic profil of bevacizumab, pegaptanib and ranibizumab on different ocular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 245 (2007) 1837-1842
- 102) Sutter, F.K., Kurz-Levin, M.M., Scherrer, M., Barthelmes, D., Fleischhauer, J.C., Helbig, H.: Intravitreal triamcinolone acetonide for serous retinal pigment epithelial detachments in exudative age-related macular degeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 224 (2007) 297-299
- 103) Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 109 (1999) 1242-1257
- 104) Tatar, O., Adam, A., Shinoda, K., Stalmans, P., Eckardt, C., Lüke, M., Bartz-Schmidt, K.U., Grisanti, S.: Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 142 (2006) 95-104

- 105) The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.O.N.) Clinical Trial Group: Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with Pegaptanib Sodium. An exploratory analysis. *Retina*. 25 (2005) 815-827
- 106) Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group, Photodynamic Therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: Two years results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2. *Arch Ophthalmol*. 119 (2001) 198-207
- 107) 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 (VIP) report 2. *Am J Ophthalmol*. 131 (2001) 541-560
- 108) Vinding, T., Appeyard, M., Nyboe, J.: Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 70 (1992) 66-72
- 109) Vingerling, J.R., Dielemans, I., Hofman, A., Grobbee, D.E., Hijmering, M., Kramer, C.F., de Jong, P.T.: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 102 (1995) 205-210
- 110) Wingate, R.J.B., Beaumont, P.E.: Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust NZJ Ophthalmol*. 27 (1999) 431-432
- 111) Yip, P.P., Woo C.F., Tang, H.H., Ho, C.K.: Triple therapy for neovascular age-related macular degeneration using single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab and triamcinolone. *Br J Ophthalmol*. 93 (2009) 754-758

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Makula lutea. [Quelle: Dissertation Michael Völker.: Die Pigmentepithelabhebung als Form der altersabhängigen Makuladegeneration. Ein Vergleich der Behandlungsmethoden: Photodynamische Therapie und Makulatranslokation. <http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=972532439>. 2004]

Abb. 2: Aufbau der Netzhaut. Quelle: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Retina.jpg>

Abb. 3: Schematische Darstellung einer CNV. [Quelle: Dissertation Michael Völker.: Die Pigmentepithelabhebung als Form der altersabhängigen Makuladegeneration. Ein Vergleich der Behandlungsmethoden: Photodynamische Therapie und Makulatranslokation. <http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=972532439>. 2004]

Abb. 4: Darstellung der Netzhaut in der OCT [Quelle: http://www.lindenhospital.ch/d/lindenhof/kontakt/pdf/akzente_2_07.pdf]

Abb. 5: Darstellung einer CNV oben als Fundusphoto und unten in der OCT [Quelle: www.myvisiontest.com/newsarchive.php?id=755]

Abb. 6: Fundusphoto, dass das Ödem einer CNV zeigt [Quelle: http://www.lindenhospital.ch/d/lindenhof/kontakt/pdf/akzente_2_07.pdf]

Abb. 7: Typisches FLA-Bild einer klassischen CNV in der FLA. [Quelle: http://www.lindenhospital.ch/d/lindenhof/kontakt/pdf/akzente_2_07.pdf]

Abb. 8 a: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie-Gruppe, Darstellung als Boxplot

Abb. 8 b: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie-Gruppe, Darstellung der Mittelwerte mit 2-facher Standardabweichung

Abb. 9: Graphisch dargestellter Verlauf des Augeninnendrucks in der Monotherapie-Gruppe

Abb. 10 a: Graphisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke in der Monotherapie-Gruppe, Darstellung als Boxplot

Abb. 10 b: Graphisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke in der Monotherapie-Gruppe, Darstellung der Mittelwerte mit 2-facher Standardabweichung

Abb. 11: Kreisdiagramm der Exsudation nach 3 Monaten in der Monotherapie-Gruppe

Abb. 12: Kreisdiagramm der Exsudation nach 6 Monaten in der Monotherapie-Gruppe

Abb. 13: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie, Subgruppe Visus > 0,2

Abb. 14: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie, Subgruppe Visus ≤ 0,2

Abb. 15: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie-Gruppe, Subgruppe okkulte CNV

Abb. 16: Graphische Darstellung der zentralen Netzhautdicke in der Monotherapie-Gruppe, Subgruppe okkulte CNV

Abb. 17: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Monotherapie-Gruppe, Subgruppe okkulte CNV mit PED

Abb. 18: Graphische Darstellung der zentralen Netzhautdicke in der Monotherapie-Gruppe, Subgruppe okkulte CNV mit PED

Abb. 19 a: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Darstellung als Boxplot

Abb. 19 b: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Darstellung der Mittelwerte mit 2-facher Standardabweichung

Abb. 20: Graphisch dargestellter Verlauf des Augeninnendrucks in der Kombinationstherapie-Gruppe

Abb. 21 a: Graphisch dargestellter Verlauf der Zentralen Netzhautdicke in der Kombinationstherapie-Gruppe, Darstellung als Boxplot

Abb. 21 b: Graphisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke in der Kombinationstherapie-Gruppe, Darstellung der Mittelwerte mit 2-facher Standardabweichung

Abb. 22: Kreisdiagramm der Exsudation nach 3 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe

Abb. 23: Kreisdiagramm der Exsudation nach 6 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe

Abb. 24: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe Visus > 0,2

Abb. 25: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe Visus ≤ 0,2

Abb. 26: Graphisch dargestellter Verlauf des Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe klassische CNV

Abb. 27: Graphische Darstellung der zentralen Netzhautdicke in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe klassische CNV

Abb. 28: Graphisch dargestellter Verlauf der Visus in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe okkulte CNV

Abb. 29: Graphische Darstellung der zentralen Netzhautdicke in der Kombinationstherapie-Gruppe, Subgruppe okkulte CNV

Abb. 30: Darstellung der FLA- Befunde (Früh- und Spätphase) einer Patientin mit klassischer CNV. 3- und 6 Monate nach PDT/IVTA

Abb. 31: Darstellung der OCT-Befunde einer Patientin mit klassischer CNV. 3- und 6 Monate nach PDT/IVTA

Abb. 32: Darstellung der FLA- Befunde (Früh- und Spätphase) einer Patientin mit okkulten CNV. 3- und 6 Monate nach PDT/IVTA

Abb. 33: Darstellung der OCT-Befunde einer Patientin mit okkulten CNV. 3- und 6 Monaten nach PDT/IVTA

Abb. 34: Darstellung der FLA- Befunde (Früh- und Spätphase) einer Patientin mit okkulten CNV. 3- und 6 Monate nach IVTA

Abb. 35: Darstellung der OCT-Befunde einer Patientin mit okkulten CNV. 3- und 6-Monaten nach IVTA

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Monotherapie)

Tabelle 2: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Augeninnendrucks (TA-Monotherapie)

Tabelle 3: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (TA-Monotherapie)

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (TA-Monotherapie)

Tabelle 5: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe Ausgangsvisus > 0,2)

Tabelle 6: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe Ausgangsvisus \leq 0,2)

Tabelle 7: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Monotherapie und Subgruppe okkulte CNV)

Tabelle 8: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (TA-Monotherapie, Subgruppe okkulte CNV)

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (TA-Monotherapie und Subgruppe okkulte CNV)

Tabelle 10: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe okkulte CNV mit PED)

Tabelle 11: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (TA-Monotherapie, Subgruppe okkulte CNV mit PED)

Tabelle 12: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (TA-Monotherapie und Subgruppe okkulte CNV mit PED)

Tabelle 13: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe klassische CNV)

Tabelle 14: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (TA-Monotherapie, Subgruppe klassische CNV)

Tabelle 15: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe Patienten jünger als 75 Jahre)

Tabelle 16: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (TA-Monotherapie und Subgruppe Patienten älter als 75 Jahre)

Tabelle 17: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie)

Tabelle 18: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Augeninnendrucks (Kombinationstherapie)

Tabelle 19: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (Kombinationstherapie)

Tabelle 20: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (Kombinationstherapie)

Tabelle 21: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe Ausgangsvisus $> 0,2$)

Tabelle 22: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe Ausgangsvisus $\leq 0,2$)

Tabelle 23: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe klassische CNV)

Tabelle 24: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (Kombinationstherapie und Subgruppe klassische CNV)

Tabelle 25: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (Kombinationstherapie und Subgruppe klassische CNV)

Tabelle 26: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe okkulte CNV)

Tabelle 27: Tabellarisch dargestellter Verlauf der zentralen Netzhautdicke (Kombinationstherapie und Subgruppe okkulte CNV)

Tabelle 28: Tabellarische Darstellung über das Ausmaß der Exsudation (Kombinationstherapie und Subgruppe okkulte CNV)

Tabelle 29: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe Patienten jünger als 75 Jahre)

Tabelle 30.: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Visus (Kombinationstherapie und Subgruppe Patienten älter als 75 Jahre)

8 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung:	Bedeutung:
A2-E	N-Retinylyden-N-Retinylyäthanolamin
Abb.	Abbildung
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
AMP	Altersbedingte Makulopathie
Ang	Angiopoietin
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
BVA	Berufsverband der Augenärzte
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CRP	C-Reaktives Protein
DIN	Deutsche Industrienorm
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
e. V.	Eingetragener Verein
i. v.	Intra venös
FGF2	Fibroblast Growth Factor 2
FLA	Fluoreszenzangiographie
G	Gauge/Gage
IVTA	Intravitreales Triamcinolon
ITAP	Intravitreal Triamcinolone and PDT
J	Joule
M	Meter
Max.	Maximum
Mg	Milligramm
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPS	Macular Photocoagulation Study Group (MPS)
mW	Milliwatt
N	Anzahl
Nm	Nanometer
n.s.	Nicht signifikant
OCT	Optical coherence tomography / Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PED	Pigmentepithel-Detachment (Pigmentepithelabhebung)
PEDF	Pigment Epithelium-Derived Growth Factor

RPE	Retinales Pigmentepithel
Post-OP	Postoperative
s.	Signifikant
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TA	Triamcinolon
TAP-Study	Treatment of AMD with Photodynamic Therapy
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor / Vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor
VIO	Visudyne in Occult
VIP	Verteporfin in Photodynamic Therapy
VISION-Studie	VEGF Inhibition Study in Ocular Nevascularization
µm	Mikrometer

9 Zusammenfassung

Hintergrund: In einer retrospektiven Datenanalyse über 6 Monate wurde der Effekt von 4 mg intravitrealem Triamcinolon alleine als Monotherapie (IVTA) und in Kombination mit einer photodynamischen Standardtherapie mit Verteporfin (SPDT/IVTA) bei Patienten mit neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) evaluiert. Die Studie erfolgte in der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar in München.

Patienten und Methoden: Erfasst wurden die bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) und der Augeninnendruck (präoperativ, postoperativ sowie nach 1, 3 und 6 Monaten). Die mittlere zentrale Netzhautdicke mittels OCT präoperativ nach 1 Monat, 3 und 6 Monaten. Eine semiquantitative Analyse der CNV-Aktivität wurde anhand der Läsionsgröße und des Exsudationsverhaltens in der FLA nach 3 und 6 Monaten durchgeführt. In der Studie wurden Daten von insgesamt 98 Patienten (98 Augen) ausgewertet. Diese wurden auf zwei Studienarme aufgeteilt.

a) Monotherapie: 53 Patienten mit 22 (41,5%) Männer und 31 (58,5%) Frauen. Das mittlere Alter betrug 74,8 Jahre. Angiographisch wurden folgende Subgruppen identifiziert: Okkulte CNV bei 27 Patienten (51%), okkulte CNV mit PED bei 20 Patienten (37,7%) und klassische CNV bei 6 Patienten (11,3%). Injiziert wurden 4 mg Triamcinolon.

b) Kombinationstherapie: 45 Patienten (45 Augen), 22 (48,9%) Männer und 23 (51,1%) Frauen. Das mittlere Alter lag bei 76,7 Jahren. Angiographisch wurden folgende Subgruppen identifiziert: Klassische CNV bei 31 Patienten (68,9%), okkulte CNV bei 13 Patienten (28,9%) und minimal-klassische CNV bei einem Patient (2,2%). Es wurde eine Standard PDT mit einer Lichtdosis von 50 J/cm² (SPDT/IVTA) durchgeführt. Anschließend wurde nach 12 h bis 24 h eine intravitreale Injektion mit 4 mg Triamcinolon durchgeführt.

Ergebnisse: Zusammengefasst werden Ergebnisse der Gesamtgruppe und relevante Ergebnisse der Subgruppen.

Monotherapie: Der mittlere Visus: 0,34 präoperativ, 0,30 postoperativ, 0,28 nach 1 Monat, 0,29 nach 3 Monaten und 0,28 nach 6 Monaten (p-Werte: 0,054/0,028/0,029/0,008). Postoperativ war der Abfall n.s. Augeninnendruck in mmHg: Ausgangswert 15, postoperativ 15, 1 Monat 16, 3 Monate 15 und 6 Monate 16. P-Werte n.s. Zentrale Netzhautdicke in µm: Ausgangswert 289, 1 Monat 281 (p=0,036), 3 Monate 289 (p=0,648), 6 Monate 264 (p=0,082). Exsudation in der FLA: Nach 3 Monaten: 28,3% weniger, 45,7% gleich und 26,0% mehr. Nach 6 Monaten: 17,5% weniger, 52,5% gleich und 30% mehr. Statistisch signifikant (p=0,002 nach 3 Monaten und p=0,018 nach 6 Monaten).

Visusverlust v. a. in der Gruppe mit einem Ausgangsvisus von $> 0,2$ ($n=30$), s. nach 1 Monat $p=0,024$, nach 3 Monaten $p=0,025$ und nach 6 Monaten $p=0,017$. In der Gruppe $\leq 0,2$ ist der Visusverlust zu keinem Zeitpunkt s. Signifikanter Rückgang des Visus in der Gruppe der okkulten CNV mit PED ($n=20$), 1 Monat $p=0,036$, 3 Monate $p=0,21$, 6 Monate $p=0,009$. Visusveränderungen in der Gruppe mit okkulten CNV ($n=27$) $p=n.s.$ auch statistisch signifikanter Rückgang der Exsudation in der Gruppe der okkulten CNV: 30,4% weniger, 52,2% gleich und 17,4% mehr nach 3 Monaten und n.s. 23,8% weniger, 57,2% gleich und 19% nach 6 Monaten. P-Werte: 3 Monate=0,03, 6 Monate=0,07.

Kombinationstherapie: Der mittlere Visus fiel von 0,25 präoperativ auf 0,2 postoperativ und nach 1 Monat. Nach 3 Monaten auf 0,18 und nach 6 Monaten betrug er wieder 0,2. Statistisch signifikant war die Änderung postoperativ ($p=0,002$), die Änderungen nach 1, 3 und 6 Monaten waren n.s. (p-Werte: 0,318/0,073/0,053). Augeninnendruck in mmHg: Ausgangswert 15, postoperativ 15, 1 Monat 16, 3 Monate 16, 6 Monate 16. P-Werte=n.s. Zentrale Netzhautdicke in μm : Ausgangswert 319, 1 Monat 268 ($p=0,000$), 3 Monate 285 ($p=0,113$) und 6 Monate 259 ($p=0,002$). Exsudation in der FLA: Nach 3 Monaten: 29,3% weniger, 26,8% gleich und 43,9% mehr. Im Binominaltest $p=n.s.$ Nach 6 Monaten: 35,3% weniger, 32,4% gleich und 32,4% mehr; $p=n.s.$ Bei 53,3% der Patienten war eine Nachbehandlung erforderlich. Das entspricht einer mittleren Anzahl von 0,53 pro Patient.

Visusverlust v.a. in der Gruppe mit einem Ausgangsvisus von $>0,2$ ($n=30$): Statistisch signifikant verringerter Visus zu allen Beobachtungzeitpunkten; p-Werte: 0,002 postoperativ, 0,033 1 Monat, 0,23 3 Monate, 0,001 6 Monate. Die verringerte zentrale Netzhautdicke zeigte sich vor allem bei Patienten mit einer klassischen CNV ($n=28$); p-Werte: 0,001 1 Monat, 0,061 3 Monate und 0,002 6 Monate.

Schlussfolgerung: Die Monotherapie (IVTA) zeigte eine gute biologische Wirkung anhand der OCT- und FLA-Befunde. Die Ergebnisse hinsichtlich der Sehschärfe waren allerdings unbefriedigend. Die Kombinationstherapie (SPDT/IVTA) zeigte ebenfalls eine gute biologische Wirkung, v. a. bei Patienten mit einer klassischen CNV und mit niedrigem Ausgangsvisus. Eine Verbesserung der Sehschärfe konnte dabei nicht gezeigt werden, jedoch stabilisierte sich die Sehschärfe. Bei Patienten mit einem relativ guten Ausgangsvisus von $>0,2$ kam es trotz Therapie zu einem rapiden Visusverlust. Es zeigte sich außerdem eine niedrige Anzahl von Re-Behandlungen. Die Behandlung scheint geeignet bei Patienten, bei denen neuere Therapieoptionen wie intravitreale Anti-VEGF-Medikamente kontraindiziert sind, oder in Kombination mit anderen Behandlungen. Außerdem scheint v. a. die niedrige Anzahl an benötigten Behandlungen für den Klinikalltag Relevanz zu haben.

10 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) C. P. Lohmann für die Bereitstellung des interessanten Themas.

Besonderen Dank gilt Herrn OA Dr. med. Matthias Maier für die freundliche und geduldige Hilfe während der gesamten Zeit und dass er bis zum Abschluss der Arbeit an mich geglaubt hat.

Vor allem danke ich Herrn Dr. med. Nikolaus Feucht für die praktische Hilfestellung, angefangen bei der Datenerhebung, Auswertung bis hin zur Korrektur der Dissertation, vielen Dank.

Außerdem bedanke ich mich bei der gesamten Abteilung für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) C. P. Lohmann, die diese Arbeit möglich gemacht habe.