

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

**Therapie der retinalen angiomatösen Proliferation (RAP) im  
Stadium III mittels intravitrealem Ranibizumab**

Julia Bockmaier

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation

1. Priv.-Doz. Dr. M. M. Maier
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Chr.-P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 27.06.2012 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2012  
angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>Anatomische und Physiologische Grundlagen</b> .....	<b>5</b>
1.1.1	Retina .....	5
1.1.2	Gefäßversorgung und Innervation der Retina .....	6
1.1.3	Makula und Fovea .....	6
1.1.4	Retinales Pigmentepithel .....	7
1.1.5	Bruch'sche Membran .....	7
1.1.6	Choroidea .....	7
1.1.7	VEGF (vascular endothelial growth factor) .....	8
<b>1.2</b>	<b>Definition von AMD und RAP</b> .....	<b>9</b>
1.2.1	Definition der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).....	9
1.2.2	Klinische Differenzierung der AMD [11] .....	9
1.2.3	Definition der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration (exsudative AMD).....	10
1.2.4	Definition der retinalen angiomatösen Proliferation .....	11
1.2.5	Stadieneinteilung der RAP nach Yannuzzi .....	12
1.2.6	Unterschiede zu anderen Formen der exsudativen AMD.....	13
1.2.7	Stadieneinteilung der choroidoretinalen Anastomose nach Gass et al.....	13
<b>1.3</b>	<b>Pathogenese und Pathophysiologie der RAP</b> .....	<b>14</b>
1.3.1	Tiermodelle zur Untersuchung der RAP in vivo .....	14
1.3.2	Einfluss von Wachstumsfaktoren bzw. ischämische Komponente der RAP-Entstehung. .....	16
1.3.3	Inflammatorische Komponente der RAP-Entstehung.....	17
1.3.4	Ursprung der Gefäßproliferationen.....	18
<b>1.4</b>	<b>Histopathologie</b> .....	<b>21</b>
<b>1.5</b>	<b>Epidemiologie</b> .....	<b>22</b>
<b>1.6</b>	<b>Klinische und angiographische Charakteristika</b> .....	<b>24</b>
1.6.1	Klinische und demographische Charakteristika bei Patienten mit RAP .....	24
1.6.2	Ophthalmoskopische und angiographische Charakteristika .....	24
1.6.3	Komplikationen.....	28
1.6.4	Prognose.....	28
<b>1.7</b>	<b>Diagnostische Möglichkeiten</b> .....	<b>28</b>
1.7.1	Funduskopie .....	29
1.7.2	Fluoreszenzangiographie .....	30
1.7.3	Indocyaningrün-Angiographie.....	31
1.7.4	Optische Kohärenztomographie.....	34
1.7.5	Zusammenfassung .....	39
<b>1.8</b>	<b>Differenzialdiagnose</b> .....	<b>39</b>
<b>1.9</b>	<b>Therapieoptionen und Therapierichtlinien: Schwerpunkt anti-VEGF Therapie</b> .....	<b>39</b>
1.9.1	Spontanverlauf .....	40
1.9.2	Chirurgische Therapieverfahren.....	41

1.9.3	Laserphotokoagulation für extrafoveale Läsionen .....	41
1.9.4	Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin (Visodyne®) .....	42
1.9.5	Anti-VEGF-Therapie .....	43
1.9.6	Kombinationstherapien aus PDT und anderen Wirkstoffen .....	45
<b>1.10</b>	<b>Zielsetzung der Studie</b> .....	<b>46</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>47</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv</b> .....	<b>47</b>
<b>2.2</b>	<b>Erfasste klinische Parameter und apparative diagnostische Verfahren</b> .....	<b>47</b>
2.2.1	Visus .....	48
2.2.2	Funduskopie .....	48
2.2.3	Optische Kohärenztomographie (OCT) .....	48
2.2.4	Fluoreszenzangiographie (FLA) .....	49
<b>2.3</b>	<b>Behandlung mit intravitrealen Lucentisinjektionen</b> .....	<b>51</b>
2.3.1	Durchführung der intravitrealen Injektionen von Ranibizumab .....	51
2.3.2	Injektionsschema .....	52
<b>2.4</b>	<b>Datenerhebung und statistische Auswertung</b> .....	<b>53</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>55</b>
<b>3.1</b>	<b>Übersicht über das ausgewertete Patientenkollektiv</b> .....	<b>55</b>
<b>3.2</b>	<b>Visusverlauf unter Lucentistherapie</b> .....	<b>55</b>
<b>3.3</b>	<b>Visusverlauf in Abhängigkeit vom Ausgangsvisus</b> .....	<b>56</b>
3.3.1	Vergleich Ausgangsvisus und Visus nach vier Monaten .....	56
3.3.2	Vergleich Ausgangsvisus und Visus nach acht Monaten .....	56
3.3.3	Visusveränderung in Zusammenhang mit dem Ausgangsvisus .....	57
<b>3.4</b>	<b>Visusentwicklung in Abhängigkeit der PED-Größe</b> .....	<b>57</b>
<b>3.5</b>	<b>Entwicklung der zentralen Netzhautdicke unter Lucentistherapie</b> .....	<b>58</b>
<b>Tabelle 4: Entwicklung der Netzhautdicke unter Lucentistherapie</b> .....		<b>59</b>
<b>3.6</b>	<b>Zusammenhang zwischen Visus und zentraler Netzhautdicke</b> .....	<b>59</b>
3.6.1	Korrelation der Entwicklung der zentralen Netzhautdicke mit der Entwicklung des Visus .....	59
3.6.2	Korrelation von Visus und zentraler Netzhautdicke beim letzten Follow-Up nach acht Monaten .....	59
3.6.3	Entwicklung der zentralen Netzhautdicke in Abhängigkeit zur zentralen Netzhautdicke vor Therapiebeginn .....	60
<b>3.7</b>	<b>Subjektive Beurteilung durch den Patienten</b> .....	<b>61</b>
<b>3.8</b>	<b>Erkrankung des Partnerauges</b> .....	<b>61</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>63</b>
<b>4.1</b>	<b>Entwicklung von Visus und CRT unter Therapie mit Ranibizumab</b> .....	<b>63</b>
4.1.1	Visusentwicklung und subjektive Beurteilung durch den Patienten .....	63
4.1.2	Entwicklung der zentralen Netzhautdicke .....	65
<b>4.2</b>	<b>Entwicklung von Visus und CRT unter anderen Monotherapien</b> .....	<b>66</b>
4.2.1	Visusentwicklung unter anderen anti-VEGF-Wirkstoffen .....	66

4.2.2	Visusentwicklung unter anderen Monotherapien .....	70
4.2.3	Entwicklung der CRT im Vergleich zu Studien mit anderen anti-VEGF-Wirkstoffen .....	71
4.2.4	Entwicklung der CRT unter PDT-Monotherapie .....	72
<b>4.3</b>	<b>Entwicklung von Visus und CRT unter verschiedenen Kombinations-therapien .....</b>	<b>72</b>
4.3.1	Entwicklung des Visus unter Kombinationstherapie mit PDT und IVTA .....	73
4.3.2	Entwicklung des Visus unter Kombinationstherapie mit PDT und IVR bzw. IVB .....	73
4.3.3	Entwicklung der CRT unter Kombinationstherapie mit PDT und IVTA.....	74
4.3.4	Entwicklung der CRT unter Kombinationstherapie aus PDT und IVR bzw. IVB .....	75
<b>4.4</b>	<b>Visusentwicklung in Abhängigkeit des Ausgangsvisus .....</b>	<b>76</b>
<b>4.5</b>	<b>Visusentwicklung und PED .....</b>	<b>76</b>
<b>4.6</b>	<b>Korrelation von Visus und Netzhautdicke .....</b>	<b>77</b>
<b>4.7</b>	<b>Vergleich mit Verlauf von RAP ohne Therapie.....</b>	<b>78</b>
<b>4.8</b>	<b>Ausblick über mögliche zukünftige therapeutische Ansätze.....</b>	<b>78</b>
<b>4.9</b>	<b>Komplikationen .....</b>	<b>79</b>
<b>4.10</b>	<b>Reinjektionen.....</b>	<b>79</b>
<b>4.11</b>	<b>Erkrankungen des Partnerauges .....</b>	<b>80</b>
<b>4.12</b>	<b>Kritik der Methoden .....</b>	<b>81</b>
<b>4.13</b>	<b>Mögliche Fehlerquellen.....</b>	<b>81</b>
<b>4.14</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>82</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>99</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>100</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomische und Physiologische Grundlagen

Zunächst sollen kurz die zum Verständnis der retinalen angiomatösen Proliferation als einer Erkrankung der Makula nötigen, anatomischen und physiologischen Grundlagen erläutert werden. Zum Aufbau des Auges siehe Abbildung 1.

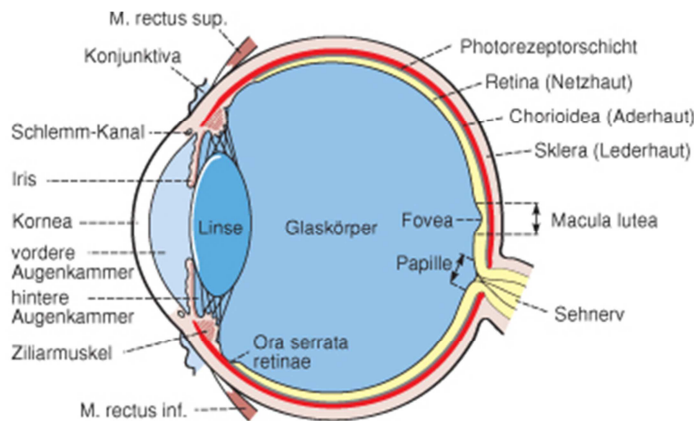


Abbildung 1: Aufbau des Auges [26]

### 1.1.1 Retina

Die Retina ist die innerste von drei übereinanderliegenden Schichten des Augapfels und besteht aus einem lichtempfindlichen Teil (Pars optica retinae), der an den Ora serrata in den lichtunempfindlichen Teil (Pars caeca retinae) übergeht [80]. Die Schichten der Retina sind in Abbildung 2 erläutert:

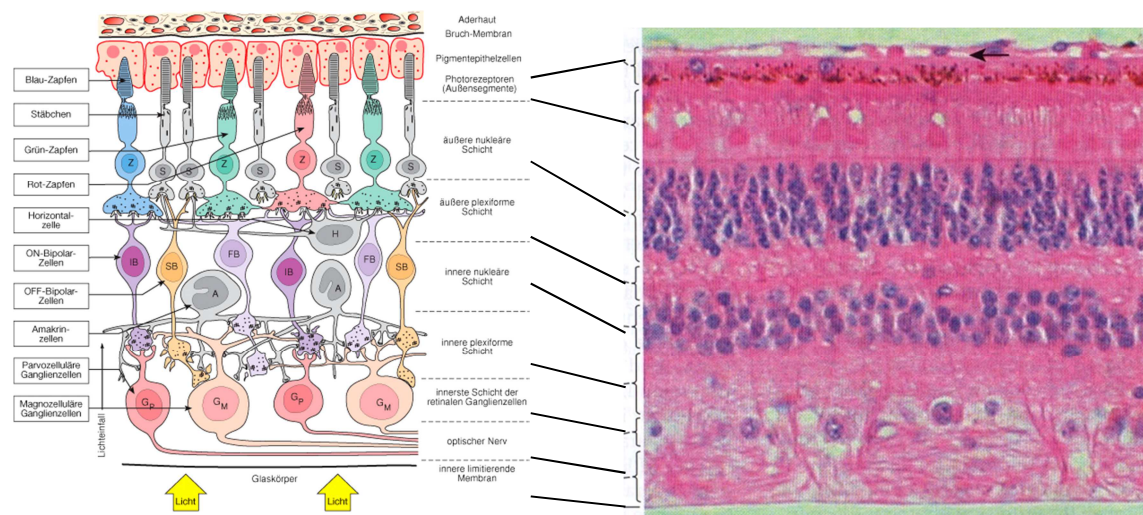


Abbildung 2: Aufbau der Retina (links schematisch, rechts lichtmikroskopisch; modifiziert nach [26, 118] )

Die Retina enthält etwa 120 Millionen dämmerungempfindliche Stäbchenrezeptoren und etwa 6 Millionen tageslichtempfindliche, farbtüchtige Zapfenrezeptoren. Diese leiten Informationen an die Bipolar- und Ganglienzellen der Retina weiter: Die Transduktionskaskade beginnt mit der Isomerisierung des Sehfärbstoffs Rhodopsin, der im Vitamin-A-Sehzyklus immer wieder regeneriert wird. In den Außensegmenten der Stäbchen und Zapfen wird Licht durch Aktivierung einer

Phosphodiesterase, die wiederum einen Kationenkanal steuert, in ein elektrisches und letztendlich in den Innensegmenten in ein chemisches Signal (Glutamat) umgesetzt. Über den N. opticus werden die visuellen Informationen schließlich ans Gehirn weitergeleitet [27].

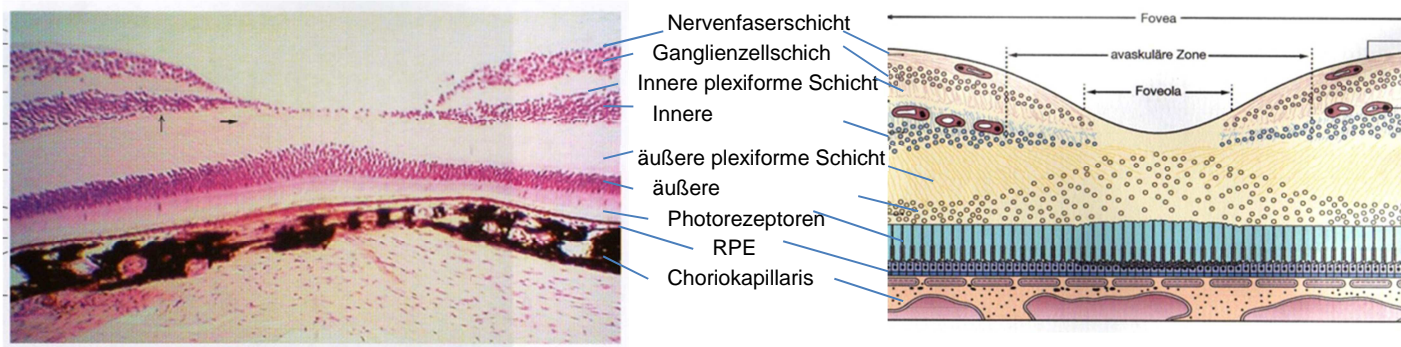
### **1.1.2 Gefäßversorgung und Innervation der Retina**

Die inneren Schichten der Retina (innere Grenzmembran bis innere Körnerschicht) werden von der A. centralis retinae versorgt, welche aus der A. ophthalmica entspringt. Sie tritt mit dem Sehnerv ins Auge ein und verzweigt sich an der inneren Retinaoberfläche. Die A. centralis retinae ist eine Endarterie ohne Anastomosen und teilt sich in vier Hauptäste auf.

Die äußeren Schichten der Retina (äußere Netzhautschicht bis Pigmentepithel) sind kapillarfrei. Sie werden durch Diffusion v.a. aus der kapillarreichen Lamina choriocapillaris der Choroidea ernährt. Die neurosensorische Retina ist nicht sensibel innerviert, weshalb Netzhauterkrankungen schmerzfrei verlaufen [80].

### **1.1.3 Makula und Fovea**

Die Makula ist ein rundes Gebiet am hinteren Pol mit einem ungefähren Durchmesser von 5,5 mm. Sie enthält Xanthophyll, was ihr die gelbe Farbe verleiht (Makula lutea = „gelber Fleck“). Die Fovea ist eine kleine Grube in der inneren Netzhautoberfläche im Zentrum der Makula mit einem ungefähren Durchmesser von 1,5 mm (entspricht etwa einem Papillendurchmesser). Sie erzeugt ophthalmoskopisch einen ovalen Lichtreflex, weil die Retina und die Membrana limitans interna in ihrem Rand etwas dicker sind [61]. Die Fovea wird auch als Stelle des schärfsten Sehens bezeichnet, da die Lichtreize an dieser Stelle fast ungehindert auf die Sinneszellen (1. Neuron) treffen. Die bipolaren Zellen (2. Neuron) sowie die Ganglienzellen (3. Neuron) sind dort zur Seite verlagert [80]. Die Foveola bildet den zentralen Boden der Fovea und hat lediglich einen Durchmesser von 0,35 mm. Sie ist der dünnste Netzhautteil, enthält keine Ganglienzellen und besteht nur aus Zapfen mit ihren Kernen. Die foveale avaskuläre Zone befindet sich innerhalb der Fovea, reicht aber über die Foveola hinaus. Sie besitzt einen variablen Durchmesser, ihre Lokalisation kann ausschließlich mit der Fluoreszenzangiographie genau bestimmt werden. Unter dem Umbo versteht man eine winzige Delle im Zentrum der Foveola, der mit dem Foveolarreflex korrespondiert. Sein Verlust kann frühes Zeichen einer Schädigung sein [61]. Abbildung 3 stellt den Aufbau der Fovea lichtmikroskopisch und schematisch dar.



**Abbildung 3:** Aufbau der Fovea (links lichtmikroskopisch, rechts schematisch) modiziert nach [61, 118]

#### 1.1.4 Retinales Pigmentepithel

Unter dem retinalen Pigmentepithel (RPE) versteht man eine einfache Schicht hexagonaler Zellen, deren Spitzen Villi tragen, die wiederum die äußeren Photorezeptorsegmente einhüllen. Die RPE-Zellen in der Fovea sind größer und enthalten mehr und größere Melanosomen als in der restlichen Retina. Die Adhäsion zwischen RPE und sensorischer Retina ist schwächer als die Adhäsion zwischen RPE und der Bruch-Membran, welche unter dem RPE lokalisiert ist [61].

Die Außensegmente der Photorezeptoren, die obersten ca. 100 Scheibchen, werden von den Pigmentepithelzellen phagozytiert, während am Zilium neue Scheibchen im Rahmen des Regenerationsprozesses nachwachsen [27].

Der Raum zwischen dem RPE und der sensorischen Retina wird als subretinaler Raum bezeichnet. Durch zwei Mechanismen verhindert das RPE die Akkumulation von Flüssigkeit im subretinalen Raum: Zum einen bilden die RPE-Zellen und die sie verbindenden „Tight junctions“ (Zonulae occludentes) die äußere Blut-Retina-Schranke, die verhindert, dass extrazelluläre Flüssigkeit, welche normalerweise aus der Choriokapillaris austritt, in den subretinalen Raum gelangt und zum anderen pumpt das RPE aktiv Ionen und Wasser aus dem subretinalen Raum [61].

#### 1.1.5 Bruch'sche Membran

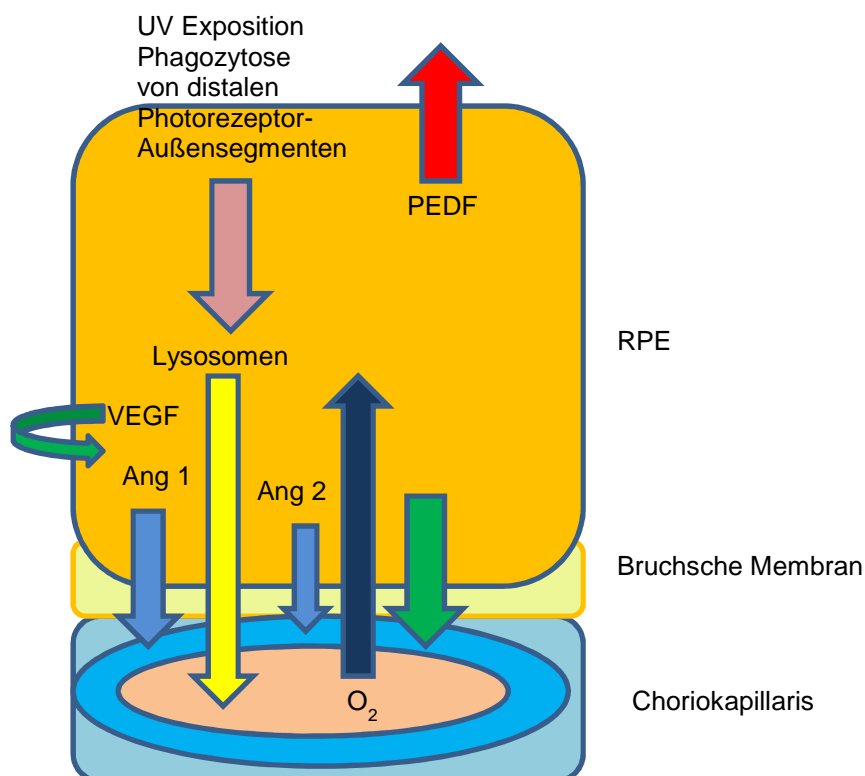
Die Bruch'sche Membran trennt das RPE von der Choriokapillaris und besteht elektronenmikroskopisch aus fünf Elementen: Der Basallamina des RPE, der inneren kollagenen Schicht, einem dicken Band aus elastischen Fasern, der äußeren kollagenen Schicht und der Basallamina der inneren Schicht der Choriokapillaris. Veränderungen innerhalb der Bruch-Membran sind für die Pathogenese vieler Makulaerkrankungen relevant [61].

#### 1.1.6 Choroidea

Die Choroidea ist neben der Iris und dem Corpus ciliare ein weiterer Teil der Tunica vasculosa bulbi (auch Uvea) und stellt die mittlere Hülle des Bulbus dar. Sie wird nach innen durch die Bruch-Membran begrenzt. Mit der Lamina vasculosa (Schicht großer Gefäße) und der Choriokapillaris (Schicht kleiner Gefäße) ist die Choroidea äußerst gefäßreich. Der Blutfluss durch die Choroidea ist der stärkste des gesamten Körpers. Die Funktion der Choroidea besteht in der Regulierung der Temperatur des Auges und der Ernährung der äußeren Netzhautschichten [80].

### 1.1.7 VEGF (vascular endothelial growth factor)

VEGF ist ein homodimerisches Glykoprotein und fungiert als Wachstumsfaktor speziell für Endothelzellen [30]. Er wird u.a. von Zellen des retinalen Pigmentepithels freigesetzt und hat Einfluss auf Proliferation, Überleben und Migration von Endothelzellen [103]. Abbildung 4 erläutert die Interaktion des RPE mit den umgebenden Zellen. Darüber hinaus können in der Retina Neuronen, Astrozyten, Perizyten, mikrovaskuläre Endothelzellen und Müller-Zellen VEGF bilden [146]. VEGF reguliert die Vaskulo- und Angiogenese und erhöht die Gefäßpermeabilität. Des Weiteren wird über retinale Leukostase und Neuroprotektion diskutiert. Die Genfamilie von VEGF umfasst VEGF-A, -B, -C, -D und den plazentaren Wachstumsfaktor (PlGF), die verschiedene Bindungsaffinitäten zu den drei VEGF-Rezeptoren aufweisen. VEGF-A ist dabei der am meisten untersuchte Wachstumsfaktor und wird am stärksten mit Angiogenese assoziiert, womit er auch Ziel von den meisten anti-VEGF-Wirkstoffen ist. VEGF besitzt drei verschiedene Rezeptortyrosinkinasen, welche die Effekte von VEGF bestimmen: VEGFR-1 besitzt positive und negative angiogenetische Effekte. VEGFR-2 vermittelt primär die mitogenen, angiogenen und die Gefäßpermeabilität beeinflussenden Wirkungen von VEGF-A. VEGFR-3 dient als Mediator von angiogenen Effekten auf Lymphgefäße. In letzter Zeit richtete sich die Aufmerksamkeit v.a. auf die pathologischen Wirkungen von VEGF-A, was zur Entwicklung einer neuen Substanzklasse von Medikamenten für neovaskuläre Augenerkrankungen und Krebserkrankungen führte. Dabei gilt zu beachten, dass VEGF-A in Geweben und Organsystemen auch eine physiologische Rolle spielt [11].



**Abbildung 4:** Physiologische Interaktion des RPE und der umgebenden Zellen (modifiziert nach [103]); PEDF: Pigment Epithelium Derived Factor, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, Ang 1: Angiopoietin 1, Ang 2: Angiopoietin 2, RPE: retinales Pigmentepithel



Es gibt mehrere Mechanismen, die mit zunehmendem Alter eine vermehrte Freisetzung von VEGF v.a. durch das RPE begünstigen: Zum einen kann die Gefäßdichte der Choriokapillaris im Alter um bis zu 45% abnehmen, was wahrscheinlich zu Hypoxie führt, die wiederum eine konsekutiv vermehrte VEGF-Expression im RPE auslöst. Darüber hinaus steigt die Dicke der Bruch-Membran mit dem Alter aufgrund von Umbauprozessen der extrazellulären Matrix durch fokale und diffuse Drusen und durch Einlagerung verschiedener Biomoleküle, gleichzeitig sinkt die Permeabilität z.B. für Serumproteine. Dies kommt zum Teil durch eine Akkumulation von Lipidanteilen durch unvollständigen Abbau der permanent durch das RPE phagozytierten, distalen Photorezeptoraußensegmente v.a. im Bereich der Makula zustande. Diese können VEGF binden und damit seine Diffusion vom RPE zur darunterliegenden Gefäßhaut behindern. Dadurch kommt es auch in den äußeren Netzhautschichten zu einem eingeschränkten Stoffwechsel zwischen Choriokapillaris und RPE, was wiederum zu Hypoxie und so zu erhöhter Freisetzung von VEGF führt [103].

Es besteht außerdem ein enges Zusammenwirken von VEGF mit Angiopoietinen und deren Rezeptor „Tie2“: Angiopoietin 1 besitzt eine Erhaltungsfunktion für reifes Endothel, Angiopoietin 2 erlaubt Gefäßneubildung in Gegenwart von VEGF und Gefäßregression in seiner Abwesenheit [103].

## **1.2 Definition von AMD und RAP**

Bei der retinalen angiomatösen Proliferation (RAP) handelt es sich um eine beinahe immer bilateral auftretende exsudative Makulaerkrankung, die von Yannuzzi et al. als Variante der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration beschrieben worden ist [62, 146].

In den letzten Jahren wurden viele Studien zur Pathogenese, zu histopathologischen Korrelaten sowie zu diagnostischen und therapeutischen Methoden dieser ungewöhnlichen Erkrankung veröffentlicht und diskutiert. Trotzdem ist bis heute weder die Pathogenese abschließend geklärt, noch existiert ein Konsens über eine eindeutig erfolgversprechende Therapie. Im Folgenden soll nun die Krankheit detailliert erläutert werden, wobei zur Einordnung auch kurz auf die altersabhängige Makuladegeneration bzw. ihre exsudative Form eingegangen wird.

### **1.2.1 Definition der altersabhängigen Makuladegeneration**

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine Stoffwechselstörung der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels, bei der es zur Ansammlung von Lipofuszingranula in den Pigmentepithelzellen und Ablagerungen in der Bruch'schen Membran (Drusen) kommt. Neben dem Alter gelten eine genetische Disposition und Umweltfaktoren als Ursache [7].

Die AMD stellt in der westlichen Welt die häufigste Ursache für Blindheit (entsprechend dem Gesetz) bei Patienten im Alter von über 50 Jahren dar [65]. Dabei ist ein Großteil der Patienten mit einem erheblichen Visusverlust an der neovaskulären bzw. „feuchten“ Form der AMD erkrankt, zu welcher auch die retinale angiomatöse Proliferation zählt [63].

### **1.2.2 Klinische Differenzierung der AMD [7]**

Die altersabhängige Makuladegeneration wird in folgende klinische Gruppen näher differenziert:

- Frühe Stadien der AMD
  - Drusen  
Umschriebene Hyper- und Depigmentierungen
  - Späte Stadien der AMD
    - „trockene“ Form: Geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels:  
Langsamer Untergang der Pigmentepithelzellen, der Aderhautkapillaren und der äußeren Schichten der neurosensorischen Netzhaut
    - Exsudative/ neovaskuläre/ „feuchte“ Form:
      - Choroidale Neovaskularisationen vom okkulten und/ oder klassischen Typ
      - Abhebung des retinalen Pigmentepithels
      - Disziforme Narbe als Endstadium
- Eine spezielle Unterform der exsudativen AMD ist die retinale angiomatöse Proliferation.

### **1.2.3 Definition der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration (exsudative AMD)**

Die exsudative Form der altersabhängigen Makuladegeneration ist mit der Entwicklung einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) verbunden: Darunter versteht man neugebildete, pathologische Gefäße, die unterhalb der Retina lokalisiert sind. Sie befinden sich zwischen Neuroretina und dem RPE („klassische CNV“) oder zwischen RPE und der Choriokapillaris („okkulte CNV“) und können zu Abhebungen des Pigmentepithels (= pigment epithelial detachment = PED) führen. Das Auftreten einer CNV führt zu einer exsudativen Makulopathie durch Flüssigkeitsausstrom in das angrenzende Gebiet mit retinalem und subretinalem Ödem, Blutungen und Ablagerungen von harten Lipidexsudaten. Die exsudative AMD stellt die häufigste Erblindungsursache des höheren Alters in westlichen Industrienationen dar [62].

Während sich die Ausbreitung der CNV normalerweise von der Choroidea ausgehend durch das retinale Pigmentepithel fortsetzt und nachfolgend die Retina infiltriert (evtl. mit der Ausbildung von choroideo-retinalen Anastomosen im fortgeschrittenen Stadium), ist bei der RAP der Ablauf höchstwahrscheinlich umgekehrt: Das heißt, es erfolgt eine primäre Proliferation von retinalen Gefäßen mit darauffolgender telangiektatischer Antwort, Entwicklung von retino-retinalen Anastomosen und Fortschreiten der Neovaskularisationen (NV) in den subretinalen Raum mit darauffolgender Ausbildung von retino-choroidalen Anastomosen und choroidalen Neovaskularisationen [2, 73].

Hayashi et al. bestätigten durch eine Genanalyse, dass RAP als Subtyp der AMD zu betrachten ist, der sich genetisch von der AMD unterscheidet: Es wurden Polymorphismen des ARMS 2-Gens sowie des CFH-Gens untersucht, da die Polymorphismen dieser beiden Gene hochsignifikant mit dem Auftreten einer AMD korreliert sind. Dabei hatte der ARMS 2- Polymorphismus A69S die stärkste Assoziation

zu RAP, trat jedoch auch bei der typischen AMD und bei der polypoidalen choroidalen Vaskulopathie auf, was RAP als genetisch distinkte Subform der AMD bestätigt [49].

#### **1.2.4 Definition der retinalen angiomatösen Proliferation**

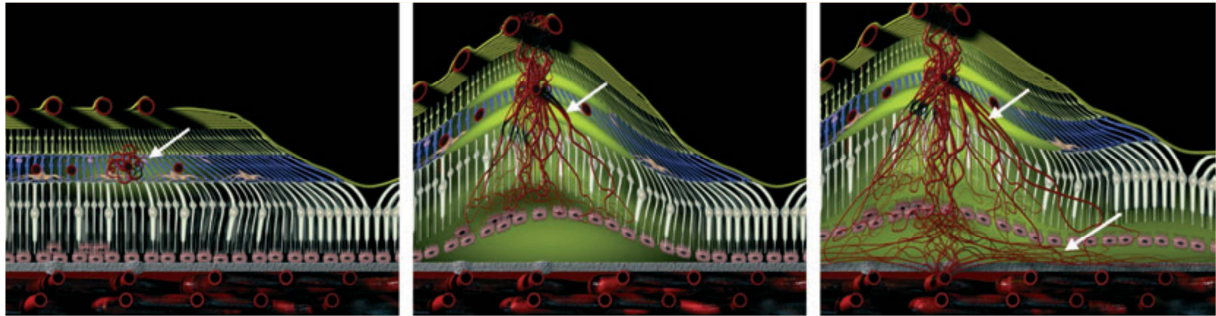
Unter der retinalen angiomatösen Proliferation (RAP) versteht man eine neovaskuläre Subform der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration. Bei der RAP-Läsion handelt es sich um eine angiomatöse Proliferation, die vermutlich von der neurosensorischen Retina ausgeht und eine Progression in den subretinalen sowie in den Raum unter dem retinalen Pigmentepithel (RPE) zeigt [62, 146, 147].

1985 beschrieben Sorenson et al. zum ersten Mal eine Kommunikation zwischen retinalem und choroidalem Kreislauf als Grund für wiederholtes Auftreten von choroidalen Neovaskularisationen und schließlichem Versagen der Therapie mit thermischen Laser. Dabei gingen die immer wieder einsprossenden Gefäße von der Retina aus [136]. Darauffolgend wurde RAP im Jahre 1992 von Hartnett et al. zum ersten Mal als eigenständige Krankheitsentität im Sinne einer Sonderform der exsudativen AMD mit Gefäßneubildungen, die dem retinalem Kreislauf entstammen, beschrieben und 1996 dann zunächst als „tiefer retinaler vaskulärer anomaler Komplex“ („deep retinal vascular anomalous complex“) bezeichnet [47, 48]. In der Literatur wird zudem der Ausdruck „chorioretinale Anastomose“ verwendet, der erstmals 1994 als aktive und progressive Subform der feuchten AMD beschrieben wurde. Diese entsprechen am ehesten dem Stadium III der RAP nach der Klassifikation von Yannuzzi und unterscheiden sich von den chronischen chorioretinalen Anastomosen, die in fortgeschrittenen Stadien der neovaskulären AMD bei disziformen Narben beobachtet werden [23, 51, 147].

Da angenommen wurde, dass es sich bei den anfänglichen retinalen Gefäßveränderungen um Neovaskularisationen mit kompensatorischen telangiektatischen Veränderungen handelt, wurde diese Variante der altersabhängigen Makuladegeneration als „retinale angiomatöse Proliferation“ bezeichnet [146]. Dieses Konzept wurde jedoch wiederholt in Frage gestellt, da lange geglaubt wurde, dass die gesamte Neovaskularisation bei der AMD ihren Ursprung in der Choroidea hat [24, 36]. Im Rahmen dieser Diskussion wurde aufgrund des unklaren Ursprungs der Gefäßproliferationen auch vorgeschlagen, RAP in „Typ 3 Neovaskularisation“ umzubenennen [146]. Damit wird auf das von Gass vorgeschlagene Klassifikationsystem für choroidale Neovaskularisationen zurückgegriffen, das Neovaskularisationen entsprechend ihrer anatomischen Beziehung zum RPE einteilt [35, 131]: eine „Typ 1 Neovaskularisation“ bedeutet, dass sich die Neovaskularisationen unterhalb des RPE befinden (okkulte CNV in der FLA); eine „Typ 2 Neovaskularisation“, dass die Gefäße das retinale Pigmentepithel durchdrungen haben, um sich im Raum unterhalb der neurosensorischen Schicht auszubreiten (klassische CNV in der FLA) [146]. Daher würde der Begriff „Typ 3 Neovaskularisation“ dann eine Ausbreitung der Gefäße innerhalb Retina selbst bezeichnen [131]. Diese Einteilung bezieht sich damit mehr auf die anatomischen Grundlagen als auf Spekulationen über den Gefäßursprung [146].

In dieser Arbeit wird der Begriff „retinale angiomatöse Proliferation“ benutzt.

### 1.2.5 Stadieneinteilung der RAP nach Yannuzzi



**Abbildung 5:** Stadieneinteilung der RAP nach Yannuzzi et al.; links: RAP Stadium I (intraretinale Neovaskularisation); Mitte: RAP Stadium II (subretinale Neovaskularisation); rechts: RAP Stadium III (choroidale Neovaskularisation) [69]

Yannuzzi et al. teilten die retinale angiomatöse Proliferation in drei Verlaufsstadien ein (siehe auch Abbildung 5) [147].

#### **Stadium I: intraretinale Neovaskularisation (IRN)**

Es erfolgt eine Proliferation von intraretinalen Kapillaren ausgehend entweder, wie bei Yannuzzi et al. beschrieben, von einem tiefen kapillären Plexus im paramakulärem Gebiet mit vertikaler Progression oder von inneren Retinaschichten in Richtung des RPE, wie bei Brancato et al. vorgeschlagen [18, 114, 147]. Man findet ein umschriebenes Ödem der Netzhaut in der Umgebung der RAP-Läsion, multiple intraretinale Blutungen sowie retinale Gefäßkonvolute und –anomalien [62] im Sinne einer nodulären angiomatösen Masse in mittleren und tieferen Schichten der Netzhaut [51]. Im Stadium I zeichnen sich die Neovaskularisationen durch ein langsames, extrafoveoläres, meist asymptomatisches Wachstum aus. Oft wird die Läsion nur dann von Patient und Arzt bemerkt, wenn auch das Partnerauge betroffen ist [2].

#### **Stadium II: subretinale Neovaskularisation (SRN)**

Es bilden sich retino-retinale Anastomosen, ein zunehmendes intraretinales Ödem und eventuell eine seröse Abhebung des Pigmentepithels sowie subretinale Neovaskularisationen [114]: Im Laufe ihrer Entwicklung breiten sich die Gefäße unter die neurosensorische Retina im Sinne einer subretinalen Neovaskularisation (SRN) aus [146]. Yannuzzi et al. berichteten über retino-retinale Anastomosen bei 39% der Patienten mit RAP im Stadium II, deren perfundierende Arteriole und drainierende Venole meist die Form einer Haarnadelschleife bildeten [147]. Zudem können Blutungen in allen Ebenen der Netzhaut (prä-, intra- und subretinal) auftreten, die ebenfalls verhältnismäßig klein sind [2, 62]. Es erfolgt gewöhnlich keine horizontale Ausbreitung der SRN innerhalb der Retina [2]. Eine Abhebung des Pigmentepithels ist in beinahe allen Fällen vorhanden, wenn die SRN mit dem RPE fusioniert [2]. Liegt keine PED vor, spricht man vom Stadium IIA, liegt eine PED vor, vom Stadium IIB [43].

#### **Stadium III: choroidale Neovaskularisation (CNV)**

Schließlich erreichen die Neovaskularisationen den Raum unterhalb des RPE: Eine fibrovaskuläre RPE-Abhebung sowie retinal-choroidale Anastomosen mit der choroidalen Zirkulation unter dem

retinalen Pigmentepithel im Sinne einer choroidalen Neovaskularisation bilden sich aus [62, 146]. Der CNV-Komplex ist meist subfoveal lokalisiert, zusätzlich findet man parafoveale Lipidablagerungen [62]. Retino-retinale Anastomosen findet man in diesem Stadium nur selten [2].

Im Stadium III (Abbildung 6) kommt es zudem häufig zu Brüchen im retinalen Pigmentepithel. Diese könnten ein Grund für das schlechte Outcome und die hohe Komplikationsrate von fortgeschrittenen RAP-Läsionen, ob mit oder ohne Therapie, verglichen mit RAP-Läsionen im Stadium II sein. Da Brüche im abgehobenen Pigmentepithel eine Schwäche des RPE darstellen, kann es so leichter zu Rissen und großen Blutungen, den häufigsten Komplikationen von RAP-Läsionen unter Therapie mit PDT und intravitrealen anti-vasoproliferativen Substanzen, kommen [70].



**Abbildung 6:** Patient mit RAP im Stadium III vor Therapiebeginn (Oben links: Fundus, Oben Mitte: FLA Frühphase, Oben rechts: FLA Spätphase, Unten: OCT)

Bei Patienten mit RAP im Endstadium entwickelt sich eine disziforme subretinale fibrosierte Narbe [144].

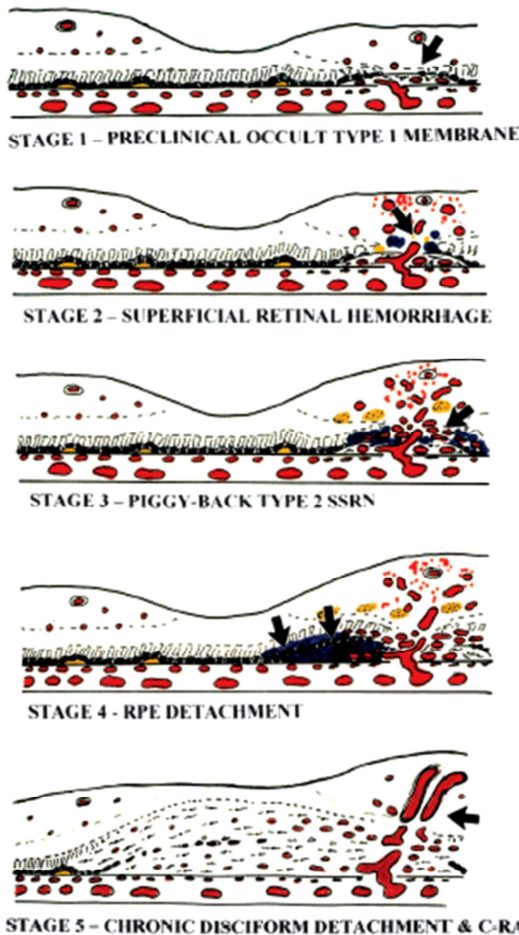
### 1.2.6 Unterschiede zu anderen Formen der exsudativen AMD

Im Gegensatz zur anderen Formen der exsudativen AMD entwickeln sich RAP-Läsionen nicht aus peripapillären Gebieten. Zudem sind die auftretenden, multiplen intraretinalen Hämorrhagien relativ klein im Vergleich zu den massiven Blutungen bei Patienten mit klassischer, okkulten oder polypoidaler CNV [2].

### 1.2.7 Stadieneinteilung der chorioretinalen Anastomose nach Gass et al.

In der nachfolgenden Abbildung 7 ist die Stadieneinteilung nach Gass et al. bei der Entwicklung von einer okkulten chorioretinalen Anastomose, einer in der Literatur ebenfalls verwendeten Bezeichnung für RAP-Läsionen (am ehesten im Stadium III), dargestellt: Dabei geht Gass et al. initial von der Entwicklung einer okkulten Typ 1 CNV mit assoziierten fokalen Bereichen atrophier äußerer Retina aus (Stadium 1). Dies steht im Gegensatz zu dem von Yannuzzi et al. propagierten Ablauf mit intraretinalem Ursprung der Neovaskularisationen [147]. Gass et al. sind der Ansicht, dass sich im

weiteren Verlauf oberflächliche retinale Blutungen aus den äußeren retinalen Kapillaren und der Typ 1 CNV entwickeln und es zur Ausbildung einer chorioretinalen Anastomose zwischen diesen beiden Gefäßkomplexen kommt (Stadium 2). Dies resultiert in der Bildung einer subretinalen Typ 2-neovaskulären Membran im Sinne einer sog. „Huckepack-“ („piggyback“) Neovaskularisation über die Typ 1-CNV (Stadium 3). Im Stadium 4 bildet sich eine seröse Pigmentepithelabhebung. Die Bildung einer disziformen Narbe stellt das Endstadium der Erkrankung dar (Stadium 5) [35].



**Stadium 1:** Atrophie der äußeren Retina (Pfeil) mit Annäherung von retinalen Kapillaren und okkulten Neovaskularisationen unterhalb des RPE (okkulte CNV Typ 1)

**Stadium 2:** Anastomose (Pfeil) zwischen retinalen Kapillaren und neuen Gefäßen (Typ 1), Dilatation der retinalen Kapillaren, intraretinale Blutungen

**Stadium 3:** Proliferation von Gefäßen (Typ 2) im subretinalen Raum (Pfeil); SSRN = subsensory retinal choroidal neovascularization

**Stadium 4:** Aktivierung von Typ 1 Gefäßen führt zu serösem Abheben (Pfeile)

**Stadium 5:** zusammengesetzte (sog. „Huckepack“) Typ 2- Typ 1 disziforme Narbe mit offener CRA (Pfeil)

**Abbildung 7:** Stadien der Entwicklung einer okkulten chorioretinalen Anastomose bei Patienten mit Drusen und AMD [35]

### 1.3 Pathogenese und Pathophysiologie der RAP

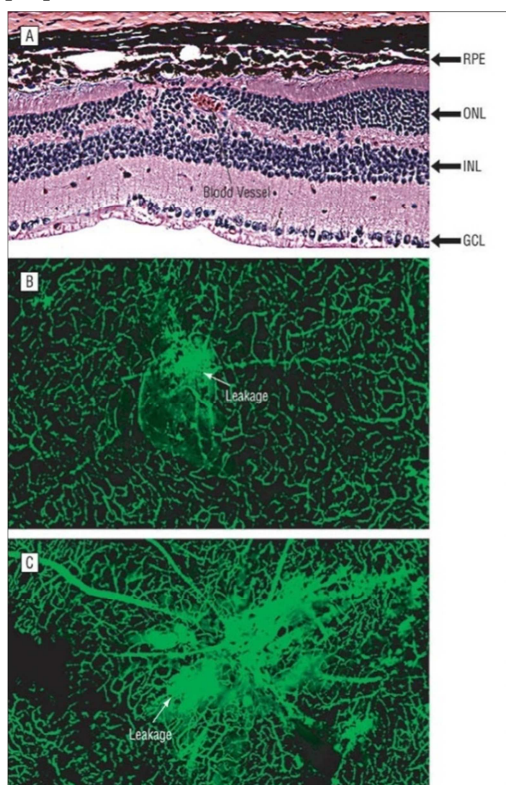
Wie auch bei anderen Formen der neovaskulären AMD, handelt es sich bei der RAP um eine multifaktoriell bedingte Krankheit, die durch ein Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, infektiösen Agenzien und Umwelteinflüssen bedingt wird [146]. Bezüglich der genetischen Prädisposition scheinen single-nukleotid-Polymorphismen des ARMS 2-Gens (ARMS = age-related maculopathy susceptibility 2) eine wichtige Rolle zu spielen und es gibt Hinweise darauf, dass diese als starker genetischer Marker der RAP dienen könnten (siehe auch „1.2 Definition von AMD und RAP“) [140].

#### 1.3.1 Tiermodelle zur Untersuchung der RAP in vivo

Zur Untersuchung der molekularen Mechanismen bei der Entstehung von retinalen Neovaskularisationen werden v.a. sogenannte Vldlr – knockout – Mäuse (Vldlr -/- Mäuse) verwendet.

Dabei steht Vldlr für very-low-density-lipoprotein-receptor. Man hat entdeckt, dass diese Mäuse der RAP-ähnliche charakteristische Kennzeichen entwickeln: Es entstehen zunächst in der äußeren plexiformen Schicht der Retina Neovaskularisationen, die im weiteren Verlauf choroidale Anastomosen bilden. Es gibt noch weitere transgene Mausmodelle, die RAP-ähnliche Läsionen entwickeln, etwa die spontane Bst-Chromosom-16-Mutations-Maus oder rho/VEGF-transgene Mäuse. Bei letzteren wird eine durch den Rhodopsin-Promotor verursachte Überexpression von VEGF in Photorezeptoren erzeugt, welche zunächst zu intra-, dann zu subretinalen Neovaskularisationen, einer RAP-Läsion entsprechend, führt. Dies bestätigt wiederum das Konzept, dass eine vermehrte VEGF-Produktion eine wesentliche ursächliche Rolle bei der Entstehung von RAP spielt. Insgesamt kommen jedoch hauptsächlich Vldlr  $-/-$  Mäuse bei der Simulation von RAP in vivo zur Untersuchung der molekularen Hintergründe zum Einsatz [42].

Hu et al. untersuchten die Vldlr-Expression in der Retina einer Wildtyp-Maus und die angiogenen Prozesse in der Vldlr  $-/-$  Maus. Dabei fanden sie zum einen eine Expression der Vldlr-mRNA in retinalen Gefäßendothelzellen und in RPE-Zellen des Wildtyps, zum anderen das Vldlr-Protein im RPE, in den Gefäßen der Ganglienzellschicht und um die äußere limitierende Membran der Retina herum. Dabei erfüllten die pathogenen Prozesse in der Netzhaut der Vldlr  $-/-$  Maus sämtliche histologischen und angiographischen Schlüsselkriterien der RAP im Menschen (Abbildung 8): Neovaskularisationen ausgehend von retinalen Gefäßen und fortschreitend in den subretinalen Raum (stufenweise intraretinale, subretinale und schließlich choroidale NV), Freilegung der Bruch'schen Membran, Unterbrechung des RPE, retinal-choroidale Anastomosen, darauffolgende Photorezeptordegeneration und RPE-Hypoxie sowie subretinale Fibrose im Endstadium. Dies bestätigt die Vldlr  $-/-$  Maus als Tiermodell, das Studien zu molekularen Mechanismen von RAP vereinfacht [55].



A: Nach acht Wochen sind deutlich ein neues Blutgefäß und der Austritt von Blut in die Retina sichtbar.

GCL: Ganglienzellschicht; INL: innere nukleäre Schicht; ONL: äußere nukleäre Schicht; RPE: retinales Pigmentepithel

B und C: Die Fluoreszein-Dextran-Angiographie zeigt das Austreten von Blut in die Retina

**Abbildung 8:** Neovaskularisation in der Retina von Vldlr -/- Mäusen [82]:

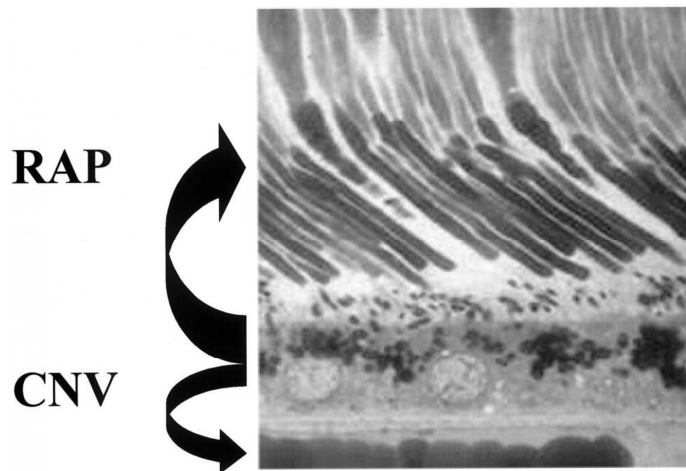
Pae et al. zeigten in ihrer Studie an Knockout-Mäusen, dass der Rezeptor Frizzled-4 (FZD4) des sekretierten Proteins Norrin sowohl für die physiologische als auch für die pathologische Angiogenese in der Retina und für die Regulation der Differenzierung retinaler Endothelzellen benötigt wird. Außerdem scheint FZD-4 für die Aufrechterhaltung der entstandenen Blut-Retina-Schranke wichtig zu sein [109]. Dies macht wahrscheinlich, dass FZD-4 bei der Pathogenese der retinalen angiomatösen Proliferation eine Rolle spielt und eventuell als zukünftiger therapeutischer Angriffspunkt fungieren könnte.

### **1.3.2 Einfluss von Wachstumsfaktoren bzw. ischämische Komponente der RAP-Entstehung**

Die genaue Ursache der retinalen angiomatösen Proliferation ist bis heute unbekannt. Man geht davon aus, dass die retinalen Neovaskularisationen pathophysiologisch durch eine vaskuläre Stimulation aufgrund einer Überexpression von VEGF ausgelöst werden, was auch die therapeutische Bedeutung der anti-VEGF-Wirkstoffe für diese Erkrankung erklärt [43]. Dabei können eine erhöhte VEGF-Expression und eventuell andere vasogene Mediatoren von Glaskörper, Retina und sogar von der Choroidea Neovaskularisationen in der Retina stimulieren, v.a. im prädisponierten, älteren Auge mit chronisch-degenerativen Veränderungen und Ischämie. VEGF wird bei Hypoxie und Ischämie hochreguliert und fördert nicht nur die Angiogenese in der Retina, sondern auch die Kapillardurchlässigkeit, was die zahlreichen kleinen Hämorrhagien in allen RAP-Stadien erklärt [2].

Dem retinalen Pigmentepithel wird eine kontrollierende Position bezüglich dem Gefäßwachstum zugesprochen, wobei lösliche Wachstumsfaktoren sowohl die Initiation als auch die Beendigung von neuem Gefäßwachstum steuern. Bei der retinalen angiomatösen Proliferation kommt es zu einer Veränderung im Gleichgewicht der Wachstumsfaktoren, die der apikalen Domäne (vs. basolaterale Domäne bei CNV) der Plasmamembran der Pigmentepithelzellen entstammen. Dadurch wird der Prozess der retinalen Neovaskularisationen initiiert. Dabei handelt es sich um den das Gefäßwachstum stimulierenden, bereits erwähnten VEGF sowie um den das Gefäßwachstum hemmenden PEDF (pigment-epithelial derived factor). Auch die Wachstumsfaktoren Angiopoietin 1 und 2 sowie deren Rezeptor Tie-2 scheinen eine modulierende Rolle bzgl. des Gefäßwachstums zu spielen. Im Normalzustand wird das Einwachsen von retinalen Blutgefäßen in die äußere Retina durch das retinale Pigmentepithel unterdrückt. Im Alter jedoch kommt es zu bestimmten Veränderungen bei der Produktion der Wachstumsfaktoren im RPE (Abbildung 9), deren Stimulus noch unbekannt ist: Eventuell könnte das sinkende metabolische Angebot durch eine verringerte Diffusion aufgrund der verdickten Bruchmembran oder das sinkende Sauerstoffangebot ursächlich involviert sein. Durch diese Veränderung im Gleichgewicht der Wachstumsfaktoren, die von der apikalen Plasmamembrandomäne der RPE-Zellen sezerniert werden, kommt es zu einer Invasion der äußeren Retina durch retinale Blutgefäße vor oder gleichzeitig mit dem Auftreten einer CNV [54].





**Abbildung 9:** Einfluss der Wachstumsfaktoren auf die Gefäßsituation der äußeren Retina und der Bruch'schen Membran: Bei einem Ungleichgewicht dieser Faktoren können Blutgefäße in diese Schichten von der Choroidea aus (CNV) oder von der inneren Retina aus (RAP) einsprossen [54].

Zudem fand man bei Infiltration des RPE durch sich nach posterior ausbreitende subretinale NV eine reaktive Pigmentveränderung als charakteristische Antwort: Dies stellt einen Versuch des RPE dar, die neuen Gefäße zu umhüllen und eine inhibitorische, antivasoproliferative Umgebung zu induzieren. In diesen fokalen Gebieten der Hyperpigmentation sind hohe Level an Autofluoreszenz gefunden worden mit Absorptionscharakteristika, die vermuten lassen, dass dieses Pigment zumindest teilweise vom Lipofuszin abstammt [2].

Dass eine ischämische Komponente eine Rolle bei der Entstehung von RAP spielt, zeigt sich auch bei der histopathologischen Untersuchung von chirurgisch exzidiertem Gewebe: Dabei fanden sich in der Netzhaut beginnende, fibrovaskuläre Membranen mit erhöhter VEGF-Konzentration [62].

### 1.3.3 Inflammatorische Komponente der RAP-Entstehung

Die inflammatorische Komponente der RAP-Entstehung bestätigten auch Li et al. bei der Untersuchung von biochemischen Veränderungen in der Netzhaut von Vldlr <sup>-/-</sup> Mäusen als Tiermodell der retinalen angiomatösen Proliferation. Dabei waren die Angiogenese-Faktoren VEGF und BFGF (basic fibroblast growth factor) in der RAP-ähnlichen Läsion signifikant erhöht, zudem befanden sich um die Läsion herum aktivierte Müller-Zellen (erkennbar an steigender Expression des glial fibrillary acidic protein). Auch das proinflammatorische Zytokin IL-18 und der Entzündungsmediator intercellular adhesion molecule-1 waren vor dem Auftreten von intraretinalen Neovaskularisationen erhöht. Insgesamt lässt dies auf eine inflammatorische Komponente bei der Entstehung von retinalen Neovaskularisationen in Vldlr <sup>-/-</sup> Mäusen schließen [82]. Auch Monson et al. zeigten in einer immunhistochemischen Färbung an einem Auge mit RAP, dass von den Endothelzellen innerhalb der RAP-Läsion und in der Bruch'schen Membran benachbart zur RAP-Läsion neben VEGF auch der von-Willebrand-Faktor exprimiert wird. Dabei trägt der von-Willebrand-Faktor (VWF) wahrscheinlich zur Entzündungsreaktion bei, da Neutrophile und Monozyten direkt an diesen binden [104]. Auch Shimada et al. fanden in der Umgebung von intraretinalen Neovaskularisationen eine Einwanderung von Makrophagen, wie im Rahmen einer Entzündungsreaktion der Fall ist [132]. Das Wissen über

diese inflammatorische Komponente in der Pathogenese von RAP könnte bei der Entwicklung neuer Therapieansätze helfen.

#### **1.3.4 Ursprung der Gefäßproliferationen**

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass Neovaskularisationen aus der Organisation von Gefäßvorläuferzellen entstehen, die bereits im Gewebe vorhanden sind, durch angiogenetische Faktoren oder durch Gewebeeinfiltration der angiomatösen Proliferation [2]. Es gibt verschiedene Thesen bezüglich des Ursprungs der Gefäßproliferationen, nämlich retinaler, choroidaler oder gemeinsamer Ursprung, wobei im Moment der retinale Ursprung der Gefäßproliferation als am wahrscheinlichsten gilt. Letztendlich ist der Abfolge der Neovaskularisationen bzw. deren Ursprung jedoch nicht vollständig geklärt und bleibt umstritten. Im Folgenden sollen die einzelnen Hypothesen kurz erläutert werden:

##### ***1.3.4.1 Retinaler Ursprung der Gefäßproliferationen***

Obwohl der Ursprung der Gefäßproliferationen bei der RAP nicht vollständig geklärt ist, wird mehrheitlich davon ausgegangen, dass die Neovaskularisationen ihren Ursprung in der Retina haben. Dabei werden v.a. klinische und angiographische Anhaltspunkte angeführt.

Die bereits geschilderten experimentellen Versuche mit transgenen Mäusen, die eindeutig von der Retina ausgehende Neovaskularisation zeigen, welche sich erst später in Richtung des RPE ausbreiten, sind umstritten: Man bezweifelt, ob sich diese Erkenntnisse auf den Menschen übertragen lassen, da sich die Retina des Menschen in Struktur und Organisation deutlich von der Retina der Mäuse unterscheidet [146].

Auch in histopathologischen Studien (siehe „1.4 Histopathologie“) wurde die Theorie des retinalen Ursprungs insofern bestätigt, dass zwar retinale Neovaskularisationen mit Ausbreitung unterhalb der Retina, jedoch keine choroidalen Neovaskularisationen gefunden wurden. Allerdings sind diese Studien durch die Abwesenheit einer choroidalen Zirkulation zur präzisen Feststellung einer möglichen CNV nur eingeschränkt aussagefähig [146].

In einem Tierexperiment, in welchem durch Lipidperoxid-Injektionen in den subretinalen Raum oxidativer Stress induziert wurde, kam es zur Migration von RPE-Zellen in den subretinalen Raum und in die äußere Retina. Es zeigte sich, dass diese abgelösten Zellen phagozytierte Tröpfchen von Lipidperoxid enthielten. Dies bedeutet, dass sich RPE-Zellen nach Exposition durch oxidativem Stress ablösen, in den subretinalen Raum und in die Retina einwandern und dort die VEGF-Sekretion erhöhen können. Dies könnte ein möglicher Ablauf bei der Entstehung von retinalen Neovaskularisationen sein [2].

Zudem wurde im Rahmen von chirurgischen ophthalmologischen Eingriffen die Hypothese des retinalen Ursprungs untermauert: Bei dem Versuch bei RAP-Patienten die neurosensorische Retina chirurgisch abzuheben, blieb die RAP-Läsion am RPE haften und verursachte so einen Riss in der Zellschicht [146]. Diese intraoperative Adhärenz zwischen der neovaskulären Membran und der

neurosensorischen Netzhaut ist ansonsten für eine klassische oder okkulte CNV im Rahmen der AMD eher untypisch [62].

Im Zusammenhang mit dem Argument, dass sämtliche Neovaskularisationen bei der AMD ihren Ursprung in der Choroidea haben [24, 36], sollte erwähnt werden, dass sich auch bei der idiopathischen perifovealen Teleangiektasie die Proliferation der retinalen Gefäße aus der tiefen Kapillarzirkulation der Netzhaut unterhalb der Retina fortsetzt, um eine subretinale Neovaskularisation (SRN) zu bilden. Bei dieser Krankheit sind der retinale Ursprung und die Art der Neovaskularisation ohne choroidealen Anteil unumstritten [146].

Darüber hinaus wird die Hypothese der retinalen Herkunft der RAP-Läsion auch von vielen Studien unterstützt, die den Ursprung der intraretinalen Neovaskularisation mittels OCT untersuchten: Bei Matsumoto et al. erschien in sieben von neun Augen mit RAP die intraretinale Neovaskularisation im Spectralis-OCT® (= spectral-domain OCT = SD-OCT) als eine hochreflektive Masse, die sich von der äußeren plexiformen Schicht bis zu den tieferen Schichten der Retina erstreckte. Das darunterliegende RPE war unterhalb der intraretinalen Neovaskularisationen in sämtlichen Augen unterbrochen. Alle Augen zeigten zudem ein retinales Ödem um die intraretinale NV herum. Seröse Abhebungen der Netzhaut wurden in nur zwei Augen mit RAP Stadium IIB festgestellt. In allen Augen entsprang die intraretinale Neovaskularisation außerhalb der fovealen avaskulären Zone [96]. Auch Truong et al. fanden in vier von fünf mit Fourier-Domain OCT untersuchten Augen mit RAP einen retinalen Ursprung der Neovaskularisationen [141]. Brancato et al. stellten zudem in keinem von 41 mit Time-Domain OCT untersuchten Augen eine choroidale Neovaskularisation fest [18]. Ebenso wurde diese Theorie auch durch eine Arbeit von Petropoulos et al. bestätigt, bei der die hyperreflektiven Läsionen im Sinne einer RAP im SD-OCT bei allen acht Patienten der Studie verschieden tief innerhalb der Retina lokalisiert waren (häufig in Verbindung mit einer PED) [113]. Auch in der Studie von Krebs et al. zu morphologischen Unterschieden von RAP-Läsionen im Stratus®- und Cirrus-OCT® schien das RPE in sämtlichen Augen intakt zu sein und es trat keine Hyperreflektivität hinter dem RPE auf, was eher die Theorie des retinalen Ursprungs unterstützt. Allerdings kann die Theorie von Gass et al. [36] nicht völlig verworfen werden, da evtl. einzelne kleine choroidale Gefäße, die das RPE durchdringen, trotz der hohen Auflösung des Cirrus-OCT® zu klein sind, um entdeckt zu werden [70].

#### ***1.3.4.2 Choroidaler Ursprung der Neovaskularisationen***

Es gibt jedoch auch diverse Argumente, die für eine choroidale Herkunft der Neovaskularisationen sprechen: Scott et al. und Bressler et al. plädieren sogar für die Bezeichnung „retinale Anastomose zur Läsion“. Sie gehen davon aus, dass eine choroidale Neovaskularisation der Entwicklung einer retinalen Gefäßanastomose zur Läsion vorausgeht. Typischerweise beginnt die Läsion als okkulte CNV ohne klassische Komponente. Daraufhin folgt das spätere Einsprossen eines retinalen Gefäßes in die Läsion, welches dann mit der CNV-Läsion innerhalb des subretinalen Raums in Verbindung steht [19, 131].

Zum einen argumentieren Befürworter dieser These, dass sämtliche anderen Makulopathien mit Neovaskularisationen, wie z.B. myopische Degeneration, multifokale Choroiditis, Histoplasmose oder angioide Netzhautstreifen, ganz klar choroidalen Ursprungs sind. Dabei muss jedoch auf die idiopathisch perifoveale Teleangiektasie hingewiesen werden, deren retinaler Ursprung der Neovaskularisation ohne choroidealen Anteil nicht bezweifelt wird.

Auch der geringe Erfolg einer Therapie von RAP im Stadium IIB (mit PED) durch Laserphotokoagulation kann auf eine choroidale Herkunft hinweisen. Zudem wird argumentiert, dass choroidale Neovaskularisationen, die de novo vom RPE und der Bruchmembran ausgehen, die Retina infiltrieren können, bevor sich eine Abhebung der neurosensorischen Retina oder des retinalen Pigmentepithels ausbildet. Außerdem spricht für eine choroidale Herkunft die aufeinanderfolgende Entwicklung von subretinalen Neovaskularisationen, choroidalen Neovaskularisationen und einer retinal-choroidalen Anastomose, deren Ursprung einfacher durch Gefäße aus dem choroidalen als aus dem retinalen Kreislauf erklärt werden kann. In der ursprünglichen Klassifikation wurde davon ausgegangen, dass bei einer RAP-Läsion im Stadium III die intraretinalen und subretinalen NV gemeinsam mit einer CNV auftreten, die unabhängig von der Proliferation in der Retina entsteht. Diese Abfolge erscheint für einige Experten unwahrscheinlich, da oft eine Abhebung des RPE dazwischen auftritt [146].

#### ***1.3.4.3 Gemischter Ursprung der Neovaskularisationen***

Es könnte jedoch auch beides möglich sein, d.h. retinaler und choroidaler Ursprung der Neovaskularisationen, zum Teil eventuell sogar gleichzeitig. Dafür spricht die Tatsache, dass vasogene Faktoren bzw. Zytokine (VEGF u.a.) sowohl in der Choroidea als auch in der Retina eine Gefäßantwort und somit eine duale Neovaskularisation hervorrufen können. Dabei bewirken Zytokine, die von retinalen Gliazellen, Perizyten, mikrovaskulären Endothelzellen und Müller-Zellen produziert werden, intraretinale NV, während vom RPE produzierte Zytokine zu choroidalen NV führen. Eine gleichzeitige Ausbreitung der choroidalen NV nach anterior und der retinalen NV nach posterior kann dann zur Ausbildung einer Anastomose führen („gemischte Neovaskularisation“). Die Anwesenheit von zwei verschiedenen Neovaskularisationsformen in Augen mit AMD ist dabei nicht ungewöhnlich: So wurde über gleichzeitiges Auftreten von okkulten und klassischer sowie von polypoidaler und klassischer CNV berichtet [146]. Truong et al. zeigten zudem in ihrer Studie mit hochauflösendem 3D-OCT, dass in späten Stadien der RAP retinale und choroidale Neovaskularisationen gleichzeitig und in frühen Stadien retinale NV ohne gleichzeitige CNV vorhanden sein können [141].

#### ***1.3.4.4 Zusammenfassung***

Zwar geht der Großteil der Experten davon aus, dass es sich um eine retinale Herkunft der Neovaskularisationen handelt, allerdings stellt der Verweis auf die idiopathische perifoveale Teleangiektasie und auf die Erkenntnisse aus Experimenten an transgenen Mäusen keinen Beweis dar. Es wäre durchaus möglich, dass die Ausbildung von Anastomosen choroidealer Gefäßausprossungen

mit der retinalen Zirkulation und sekundärer Telangiektasien zu dem falschen Schluss geführt hat, die Läsionen gingen von der Retina aus. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass eine histopathologische Untersuchung meist an Augen mit dem Endstadium der Erkrankung durchgeführt werden, so dass vorhergegangene Veränderungen in früheren Stadien nicht mehr oder nur schwer nachvollziehbar sind. Bis jedoch kein unumstrittener Beweis in Form von klinisch-pathologischen Korrelaten erbracht wird, bleibt die letztendliche Herkunft der Neovaskularisationen bei der RAP ungeklärt. Allerdings hätte die Kenntnis über die Herkunft der Läsionen Einfluss auf mögliche Behandlungsoptionen und Präventionsmöglichkeiten [146].

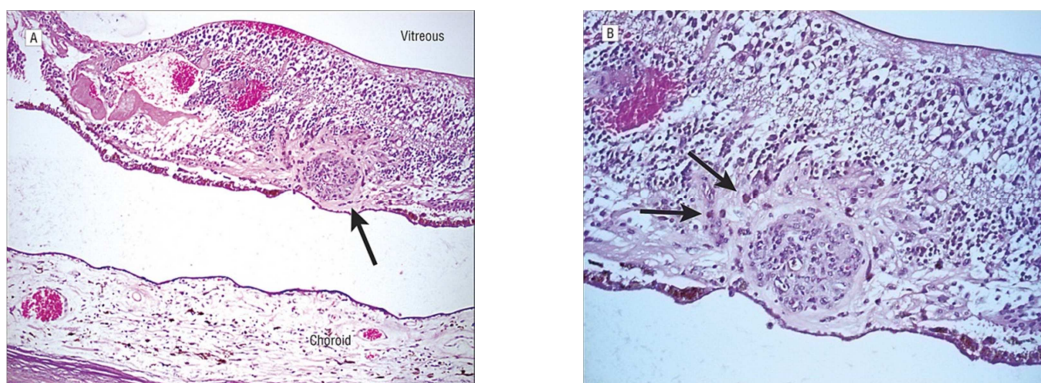
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zumindest drei Formen der vasogenen Entwicklung im Rahmen der RAP gibt:

- initial fokale, retinale Proliferation mit Progression
- fokale retinale Proliferation mit vorbestehender oder gleichzeitig auftretender choroidaler Proliferation
- initial fokale, choroidale Proliferation mit Progression

Allen drei Möglichkeiten gemeinsam ist das Vorhandensein von intraretinalen Neovaskularisationen entweder ausgehend von der Retina, von der Choroidea oder von beiden [146].

## 1.4 Histopathologie

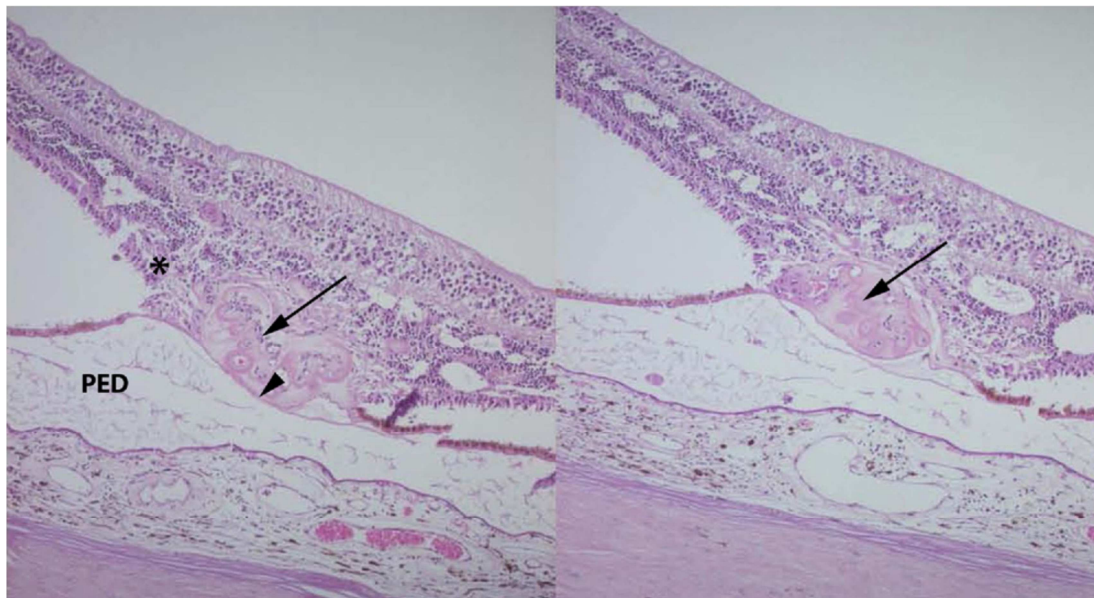
Verschiedene histopathologische Studien belegen die Theorie von Yannuzzi et al., dass die Neovaskularisationen einen retinalen Ursprung haben [64, 77, 104, 132]:



**Abbildung 10:** histopathologische Darstellung einer RAP-Läsion; A: intraretinaler vaskulärer Komplex im äußeren Teil der neurosensorischen Retina (Pfeil); B: Der intraretinale vaskuläre Komplex besteht aus einer umschriebenen Masse von Endothelzellen. Zellen des RPE mit Pigmentepithelgranula (Pfeile) umgeben die Läsion [104].

Lafaut et al. bestätigten bereits 2000, dass der von Hartnett et al. eingeführte Begriff des „tiefen retinalen vaskulären anomalen Komplexes“ als frühere Bezeichnung für RAP zu Recht so gewählt ist, da dieser histopathologisch mit Neovaskularisationen einhergeht, die von der Neuroretina ausgehen, in den subretinalen Raum einwachsen und insofern eine CNV nachahmen [77]. Monson et al. fanden eine histopathologische Korrelation des Fundus und der Fluoreszenzangiographie einer Patientin mit RAP mit einem neovaskulären intraretinalen angiomatösen Komplex ohne die Anwesenheit von Neovaskularisationen unterhalb des retinalen Pigmentepithels (siehe Abbildung 10). Eine immunhistochemische Färbung zeigte, dass in der retinalen angiomatösen Proliferation sowohl von-

Willebrand-Faktor als auch VEGF exprimiert werden. Dabei gibt VWF nicht nur einen Hinweis auf das Vorliegen einer AMD, sondern trägt auch zu deren Pathogenese und zur Entzündungsreaktion bei, da Neutrophile und Monozyten direkt an den von-Willebrand-Faktor binden [104]. Klein et al. stellten bei der Untersuchung des Partnerauges der bei Monson et al. beschriebenen Patientin ebenfalls eine retinale angiomatöse Proliferation fest, die auch durch frühere fluoreszenzangiographische Aufnahmen bestätigt wurde, allerdings weiter fortgeschritten war als in dem bei Monson et al. beschriebenen rechten Auge. Dabei zeigte sich ein Plexus von Blutgefäßen in der äußeren Retina umgeben von reichlich eosinophiler extrazellulärer Matrix und eine assoziierte seröse Pigmentepithelabhebung (Abbildung 11). Es fand sich weder ein Hinweis auf eine CNV noch kommunizierte die RAP-Läsion mit der Choroidea. Die seröse PED dürfte am ehesten, in Anbetracht der Lokalisation der RAP-Läsion in der äußeren Retina und der Anwesenheit von Flüssigkeit innerhalb der benachbarten Bruchmembran, durch den Zusammenbruch der Barriere des RPE und durch die Leckage aus dem neovaskulären Komplex verursacht worden sein [64].



**Abbildung 11:** Lichtmikroskopische Schnitte durch die RAP-Läsion; links: Blutgefäßplexus in der äußeren Retina (Pfeil) umgeben von einer eosinophilen extrazellulären Matrix; fehlendes benachbartes RPE (Pfeilspitze); Unterbrechung der äußeren Retina in diesem Gebiet mit Verlust der Photorezeptorschicht (Stern); rechts: Schnitt durch einen anderen Bereich der RAP-Läsion mit verminderter Durchgängigkeit der Plexusgefäße (Pfeil) [64]

Shimada et al. fanden multiple Drusen zusammen mit Makrophagenmigration und der Expression von hypoxia inducible factor (HIF), welche die VEGF-positiven retinalen Neovaskularisationen umgaben. Dies deutet auf ischämische und inflammatorische Komponenten der Entwicklung sowie des Fortschreitens der retinalen angiomatösen Proliferation hin. Die Anwesenheit von HIF lässt auf einen hypoxischen Zustand der RAP-Läsion schließen, was prädisponierend für eine VEGF-Expression ist [132].

## 1.5 Epidemiologie

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 80 Jahren, die Erkrankung tritt normalerweise nicht vor der 6. Lebensdekade auf [2]. Zur Frage nach dem geschlechtsverteiltem Auftreten der RAP gibt es

widersprüchliche Informationen [51, 62]. Yannuzzi et al. fanden in einer großen Studie (n=143) doppelt so viele weibliche Patienten mit RAP als männliche [147], Marticorena et al. sprechen sogar von einem Frauenanteil von 90% [93].

Auffällig ist, dass sich die typische klinische Präsentation der RAP deutlich von mehr verbreiteten Subformen der neovaskulären AMD unterscheidet: Zunächst ist das demographische Profil der RAP-Patienten zu erwähnen: Nur sehr selten wurde diese Variante bei Asiaten beobachtet und bislang wurde sie noch nicht bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe beschrieben. Die Patienten mit RAP sind älter als Patienten mit anderen Formen der neovaskulären AMD und typischerweise von weisser Hautfarbe [146]. Dies unterscheidet die RAP auch von der polypoidalen CNV, bei der eine Prädisposition bei pigmentierten Rassen gefunden wurde [2]. Patienten mit retinaler angiomatöse Proliferation machen etwa zwischen 8 und 22% [93, 131, 146] der Patienten mit einer neu diagnostizierten neovaskulären AMD aus. George et al. fanden sogar einen Anteil von etwa 25% bei der Untersuchung von 130 Augen mit neovaskulärer AMD [37]. Kuerzinger et al. erhielten bei der Untersuchung von 327 Patienten mit später AMD einen Anteil von 9,79% mit RAP [73]. Parravano et al. untersuchten 201 Patienten mit neovaskulärer AMD und fanden einen Anteil von 30% (Diagnose mittels FLA) bzw. 26% (Diagnose mittels ICGA) von RAP-Läsionen [111].

Da eine retinale angiomatöse Proliferation, besonders im Stadium III, oft mit einer okkulten CNV verwechselt bzw. als solche fehldiagnostiziert werden kann, ist es interessant, diesbezügliche Daten zu betrachten: Massacesi et al. untersuchten 270 Augen mit der klinischen Diagnose „okkulte CNV“ mittels Indocyaningrün-Angiographie auf das Vorliegen einer RAP und fanden diese bei ca. 20% des Patientenkollektivs. Dabei hatten 10% der Patienten mit okkulten CNV Typ 1 (d.h. mit PED) und 24,3% der Patienten mit okkulten CNV Typ 2 (d.h. ohne PED) eine RAP [95]. Marticorena et al. sprechen von einem Anteil von bis zu 25% der Patienten mit okkulten oder minimal klassischer CNV [93]. Axer-Siegel et al. hatten 2002 bereits 205 Augen mit okkulten CNV auf das Vorliegen von retino-choroidalen Anastomosen (ein alternativer Begriff für RAP) untersucht, diese liegen insbesondere im RAP-Stadium III vor (siehe „1.2 Definition von AMD und RAP“): Dabei fand er diese insgesamt bei 28%, in der Gruppe der Patienten mit okkulten CNV ohne PED bei 16% und bei 32% in der Gruppe mit okkulten CNV mit PED [5]. Dies zeigt, dass v.a. ein RAP-Stadium III leicht als okkulte CNV mit PED missinterpretiert werden kann. Slakter et al. und Krebs et al. fanden bei 21% (bzw. 27% der Patienten mit seröser PED) und 29% der Patienten mit okkulten CNV eine retino-choroidale Anastomose bzw. retinale angiomatöse Proliferation [72, 135]. Yannuzzi et al. stellten eine RAP in 38% der Augen mit fibrovaskulären PED fest [147]. Diese Daten zeigen, dass eine Unterscheidung zwischen okkulten CNV und RAP, v.a. im Stadium III, große Expertise und Erfahrung erfordert.

Man muss zudem beachten, dass RAP als seltene Komplikation auch bei Patienten mit idiopathischer perifovealer Teleangiektasie, retinalem Venenverschluss und nach Strahlentherapie beschrieben wurde

[2]. Es liegen jedoch keine Zahlen vor, ob und inwieweit es diesbezüglich zu Missinterpretationen kam.

## **1.6 Klinische und angiographische Charakteristika**

### **1.6.1 Klinische und demographische Charakteristika bei Patienten mit RAP**

Für RAP als Subform der exsudativen AMD spielt das Alter eine große Rolle: Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, an einer exsudativen AMD und damit auch an einer RAP zu erkranken. Auch in der hier beschriebenen retrospektiven Studie ist der Großteil der Patienten (85%) über 75 Jahre alt. Zudem hat man herausgefunden, dass typischerweise auch Neovaskularisationen im anfangs gesunden Partnerauge auftreten. Die jährliche und kumulative Rate übersteigt dabei deutlich die bei anderen Formen der AMD mit Neovaskularisationen [146]:

In einer Studie mit 52 Patienten mit RAP-Läsionen entwickelte das Partnerauge in 40% der Fälle nach einem Jahr, in 56% nach zwei Jahren und in 100% innerhalb von drei Jahren ebenfalls Neovaskularisationen. Dabei handelt es sich beinahe immer auch um RAP-Läsionen [41]. Im Vergleich dazu liegt die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Neovaskularisation am Partnerauge bei sämtlichen anderen Subformen der AMD mit Neovaskularisationen nur bei 43% [146]. Eine andere retrospektive Studie (n = 37) fand jedoch davon abweichende Zahlen: Dabei entwickelten nur 5,4 % der Patienten mit einer RAP-Läsion nach einem Jahr, 14,2 % nach zwei Jahren und 36,3 % nach drei Jahren ebenfalls eine RAP-Läsion am Partnerauge [21].

Allgemeine Symptome von Patienten mit Makulaerkrankungen, zu welchen die RAP gehört sind [61]:

- Herabgesetzte zentrale Sehschärfe: Die Patienten geben oft an „etwas befände sich vor der Stelle des schärfsten Sehen“ (positives Skotom), wohingegen Patienten mit einer Optikusneuropathie eher ein Loch in ihrem zentralen Gesichtsfeld wahrnehmen (negatives Skotom).
- Metamorphopsie, d.h. Verzerrtsehen
- Mikropsie, d.h. Verkleinerung des wahrgenommenen Bildes durch Separierung der Foveazapfen (selten)
- Makropsie, d.h. Vergrößerung des wahrgenommenen Bildes durch zusammengedrückte Zapfen (ebenfalls selten)

Auch die Patienten mit RAP stellen sich meist mit den typischen Beschwerden einer exsudativen Makulopathie wie Metamorphopsien, einem positiven Skotom und Verschwommensehen bzw. Visusminderung durch eine Flüssigkeitsleckage aus den Neovaskularisationen vor [62].

### **1.6.2 Ophthalmoskopische und angiographische Charakteristika**

Eine retinale angiomatöse Proliferation zeichnet sich durch folgende Charakteristika aus [43, 61, 146]:

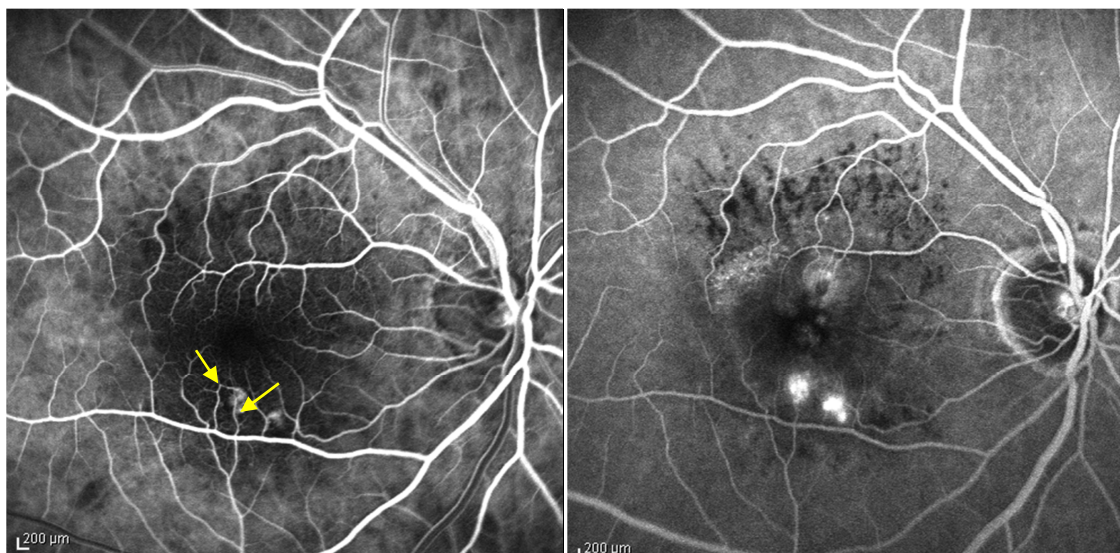
- Intraretinale Neovaskularisationen, die den intraretinalen mikrovaskulären Anomalien bei der diabetischen Retinopathie ähneln und meist aus dem tiefen paramakulären Kapillarplexus entspringen. Sie sind oft mit einer intraretinalen Blutung, einem Ödem und Exsudaten



vergesellschaftet. Dabei ist die Lage der anfänglichen Läsion immer extrafoveal, wahrscheinlich aufgrund des Fehlens von perifovealen Kapillaren. Zudem wurde noch nie beschrieben, dass eine RAP-Läsion im Bereich um die Papille herum oder im peripheren Fundusbereich aufgetreten ist. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt.

- Subretinale Neovaskularisationen unter der Photorezeptorschicht in Verbindung mit einem zunehmenden Ödem, intraretinaler und präretinaler Blutung und einer serösen Pigmentepithelabhebung
- Choroidale Neovaskularisationen mit fibrovaskulärer Pigmentepithelabhebung und retinochoroidaler Anastomose

Kleine, multiple, intraretinale Blutungen zählen zu den frühesten klinische Kennzeichen der RAP. Dies erleichtert eine Unterscheidung zur CNV, die im frühen Stadium nur selten mit intraretinalen Blutungen assoziiert ist. Außerdem sind die bei klassischer CNV, okkulter CNV und polypoidaler CNV auftretenden Blutungen meist massiv [56]. Große subretinale Blutungen (flächenmäßig größer als der halbe Papillendurchmesser) treten meist erst bei RAP-Läsionen im Stadium III auf, vorher kaum [146]. Oft umgibt ein intraretinales oder zystoides Makulaödem (typischerweise mehr als bei anderen Formen der neovaskulären AMD [146]) den Kern der kapillären Proliferationen [56]. Dieses Erscheinungsbild der RAP-Läsion kann fälschlicherweise für kleine Venenastverschlüsse gehalten werden [29]. Die kapillären Proliferationen gehen mit einer teleangiektatischen Reaktion der Umgebung einher mit sekundärer Dilatation der zuführenden retinalen Arteriolen und abführenden Venolen (Abbildung 12), wobei sich oft eine intraretinale, retinal-retinale Anastomose ausbildet.



**Abbildung 12:** Darstellung des zu- und abführenden Gefäßes (Pfeile) von intraretinalen Gefäßanomalien in der Frühphase der FLA (links) bei RAP im Stadium III; Spätphase (rechts)

Diese Veränderungen entstehen wahrscheinlich kompensatorisch für den Zufluss und Abfluss der angiomatösen Läsion [43, 146]. Sie breiten sich im Verlauf in den subretinalen Raum aus, verbinden sich mit dem RPE und führen so zu einer serösen PED. Diese subretinalen Neovaskularisationen erscheinen typischerweise nicht hyperpigmentiert wie bei CNV. Bis zum Stadium der subretinalen Neovaskularisationen ist die Vasoproliferation bei RAP-Läsionen sehr ähnlich zu der bei

idiopathischer perifovealer Teleangiektasie. Jedoch durchbricht in der RAP-Läsion die NV die geschwächte Bruch'sche Membran schließlich und es treten choroideale Neovaskularisation mit axonalen Verbindungen zwischen choroidalen und retinalen Kreisläufen (retinal-choroidale Anastomose) auf. Gewöhnlich tritt dies erst im Stadium III auf und ist meist nur anhand einer vaskularisierten PED zu diagnostizieren [43, 56, 146].

Bereits klinisch erkennbare Anzeichen einer retinochoroidalen Anastomose, die sich auch in der stereoskopischen Indocyaningrün- und Fluoreszein-Angiographie darstellen lassen, sind vermehrte harte Exsudate, neurosensorische Abhebungen bei AMD sowie parafoveale punktförmige Blutungen mit stereoskopisch in die Tiefe eintauchenden, spiralartigen Gefäßen (Abbildung 13). Dabei verjüngen sich die Netzhautgefäße der Anastomose nicht, wie dies normale Netzhautgefäße tun, sondern besitzen eine gleichmäßige Lumenbreite [51].

Das beschriebene abnorme Wachstum von Blutgefäßen innerhalb oder unter der Retina ist der Hauptgrund für einen irreversiblen retinalen Schaden und die Visusminderung in diesem Zustand [43].



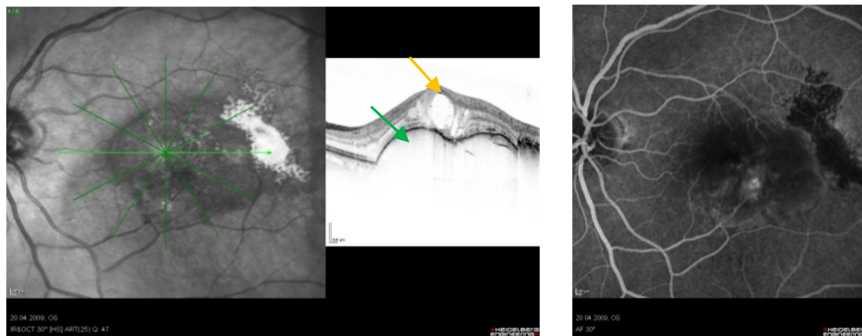
**Abbildung 13:** Fundus und FLA einer Patientin mit RAP im Stadium III mit Blockade durch Blutung im zentralen Makulabereich, Drusen und Gefäßproliferationen (dünner Pfeil)

#### **1.6.2.1 Pigmentepithelabhebung (pigment epithelial detachment = PED)**

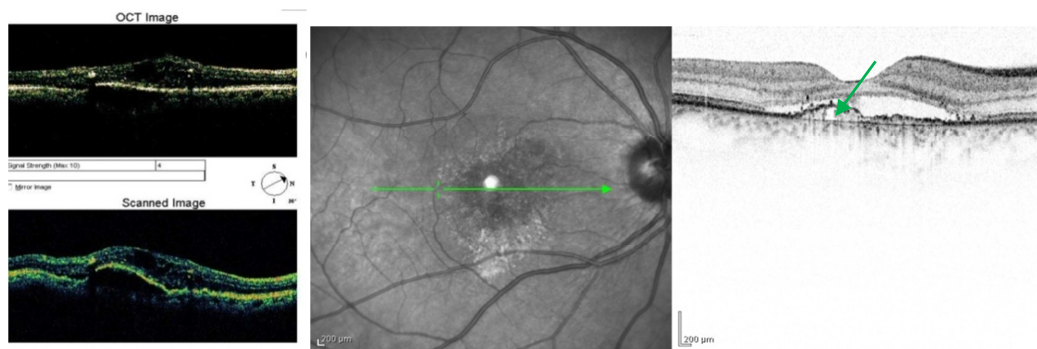
Da ab dem Stadium IIB definitionsgemäß immer eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels mit der retinalen angiomatösen Proliferation vergesellschaftet ist, soll im Folgenden diese kurz erläutert werden:

Eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels kann aus konfluierenden Drusen (Ablagerungen von anomalem Material zwischen Basalmembran des RPE und der inneren kollagenen Schicht der Bruch-Membran [61]) entstehen, da sich in dieser Situation das RPE sozusagen selbst „hochpumpt“: Dies geschieht aufgrund des durch Lipidablagerungen in der Bruch-Membran (hydrophobe Barriere) gehemmten physiologischen Flüssigkeitstransports von der Netzhaut Richtung Aderhaut [62]. Die Verdickung der Bruchmembran hängt zum einen mit altersbedingten Veränderungen zusammen, zum anderen spielen auch genetische Einflüsse und Umweltfaktoren eine Rolle [54]. Die primäre Klassifikation der PED geht von der FLA aus, das OCT erleichtert Diagnosestellung und Unterscheidung stark: Unter einer fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung versteht man eine PED mit gleichzeitig vorhandenen okkulten CNV-Komponenten und Leckage in der Spätphase. Sie gehört

per definitionem zur okkulten CNV und tritt bei der RAP v.a. im Stadium III auf (Abbildung 14, Abbildung 15). Davon zu unterscheiden sind die serösen Pigmentepithelabhebungen, die in der Angiographie als nierenförmige Hyperfluoreszenzen ohne Leckage erscheinen, im OCT als flüssigkeitsgefüllte Abhebung des RPE ohne CNV-Komponente (v.a. im RAP-Stadium IIB). Mischtypen mit einem kleinen CNV-Areal am Rande können auftreten. Trotz Abhebung des RPE kann der Visus über lange Zeit auf normalem Niveau stabil bleiben, mit und ohne Therapie besteht jedoch das Risiko eines RPE-Risses [62].



**Abbildung 14:** Pat. mit RAP-Läsion im Stadium III mit PED, links: OCT mit großer PED (Pfeil grün) mit intraretinalem zystoidem Ödem (Pfeil orange); rechts: FLA – Frühphase mit Hypofluoreszenz bei PED mit Abschattung sowie Blockade temporal bei harten Exsudaten



**Abbildung 15:** Pat. mit RAP-Läsion im Stadium III und PED (grüner Pfeil); links im Stratus-OCT®, rechts ähnliche Läsion im SD-OCT

### 1.6.2.2 Geographische Atrophie in RAP

Die sog. geographische Atrophie umfasst ca. 35% aller Fälle mit später AMD, mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der betroffenen Patienten [130]. Man versteht darunter eine langsam fortschreitende Atrophie der Photorezeptoren, des RPE und der Choriokapillaris [61]. Es kommt im Verlauf zu einer allmählichen Visusverschlechterung durch kontinuierliche Ausdehnung der betroffenen Netzhautflächen mit einhergehender Skotomvergrößerung auch über die Grenzen der Makula hinaus [130]. McBain et al. fanden vor kurzem heraus, dass eine geographischen Atrophie auch häufig bei Patienten mit retinaler angiomatöser Proliferation nach Therapie auftritt: Dabei hatten 36% der 53 nativen Augen mit RAP vor Therapiebeginn eine geographische Atrophie. Im Laufe des Follow-Ups (durchschnittlich 17 Monate) nach Therapie entwickelten 86% von 66 Augen entweder eine neue Atrophie oder eine Vergrößerung von bestehenden atrophischen Arealen. Bei beinahe allen der untersuchten Augen befanden sich die atrophischen Gebiete im Bereich der RAP-Läsion, bei 41% außerdem im Bereich einer vorher vorhandenen PED. Falls sich die Erkenntnis, dass RAP häufig nach

Therapie mit geographischer Atrophie vergesellschaftet ist, in weiteren Studien bestätigt wird, kann dies eine wichtige Rolle bei der Beratung von betroffenen Patienten spielen und für das Verständnis der Progression dieser Erkrankung auch nach Behandlung von Bedeutung sein [97].

### **1.6.3 Komplikationen**

Als Komplikationen in fortgeschrittenen Stadien können durch extensive Proliferationen, Retraktion oder Fortschreiten der Neovaskularisationen Risse im retinalen Pigmentepithel und makuläre Blutungen entstehen [23]. Risse im RPE und große Blutungen stellen die am häufigsten beschriebenen Komplikationen in der Behandlung von RAP-Läsionen mit photodynamischer Therapie (PDT) und intravitrealen anti-vasoproliferativen Substanzen dar. Diese könnten durch Brüche im abgehobenen RPE, wie sie vor allem im Stadium III auftreten, und der damit verbundenen Schwäche im RPE bedingt werden [70].

### **1.6.4 Prognose**

Über die sehr schlechte Prognose von RAP wird bei vielen Autoren berichtet [93]. Krebs et al. zeigten, dass bei Patienten mit unbehandelter okkulter CNV das gleichzeitige Vorliegen einer retinalen angiomatösen Proliferation (entsprechend dem RAP Stadium III) einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt und signifikant mit einem größeren Visusverlust und einer Vergrößerung der Läsionsgröße einhergeht [72]. RAP ist durch einen ungünstigen natürlichen Verlauf sowie durch eine schlechte Prognose, auch während der Therapie, gekennzeichnet. Gründe dafür könnten neben den Neovaskularisationen auch die intra- und subretinale Flüssigkeitsakkumulation sowie die Flüssigkeitsakkumulation unter dem Pigmentepithel sein [69]. Die schlechte Visusentwicklung von Patienten mit RAP ist wahrscheinlich mehr auf die intraretinale seröse Dissektion im Sinne eines intraretinalen Ödems zurückzuführen, als auf die RAP-Läsion an sich, da diese v.a. in frühen Stadien nie die foveoläre avaskuläre Zone betrifft [18].

## **1.7 Diagnostische Möglichkeiten**

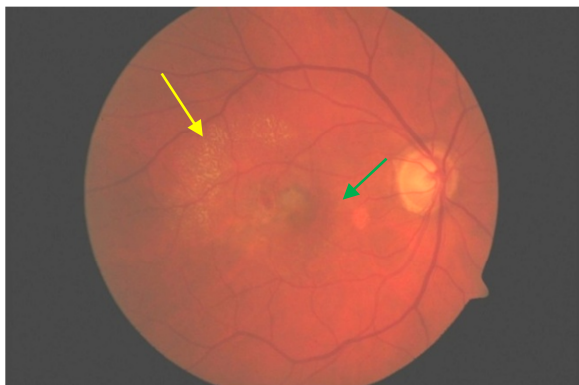
Die Diagnose einer RAP-Läsion umfasst neben der binokularen biomikroskopischen Untersuchung des Augenhintergrunds (binokulare Funduskopie) auch die Fluoreszenzangiographie (FLA), die Indocyaningrün-Angiographie (ICGA) und die optische Kohärenztomographie (OCT) [114], siehe hierzu auch Tabelle 1. Für die korrekte Stadieneinteilung sind die Fluoreszein- und die Indocyaningrünangiographie ausschlaggebend [62]. Parravano et al. zeigten, dass sich sowohl FLA als auch ICGA sehr gut zur generellen Diagnostik von RAP eignen und dass die Erkennung von RAP-Läsionen mit dynamischen Verfahren besser gelingt als mit statischen [111]. In den letzten Jahren sind RAP-Läsionen durch eine verbesserte Kenntnis über frühe klinische Merkmale häufiger diagnostiziert worden. Auch die Tatsache, dass RAP-Läsionen im Verlauf fast immer bilateral (siehe „1.6 Klinische und angiographische Charakteristika“) auftreten [41, 146], macht deutlich, wie wichtig eine engmaschige Kontrolle des Partnerauges ist, da bei diesem eine Diagnosestellung in frühen Stadien möglich ist.

	<b>Stadium I</b>	<b>Stadium II</b>	<b>Stadium III</b>
<b>Funduskopie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Umschriebenes Netzhautödem</li> <li>➤ Intraretinale Blutungen</li> <li>➤ Retinale Gefäßanomalien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Umschriebene, neurosensorische Abhebung der Netzhaut</li> <li>➤ Evtl. seröse RPE-Abhebung</li> <li>➤ Prä-, intra- und subretinale Blutungen</li> <li>➤ Retinoretinale Anastomosen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fibrovaskuläre RPE-Abhebung mit einer meist subfoveal lokalisierten CNV</li> <li>➤ Parafoveale Lipidablagerungen</li> </ul>
<b>Fluoreszein-angiographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Paramakuläre Hyperfluoreszenz durch</li> <li>➤ Anormale Netzhautgefäße (Frühphase)</li> <li>➤ Mit intraretinaler Leckage (Spätphase)</li> <li>➤ vertikal in die Tiefe der Retina gerichtete Kapillargefäße (stereoskopische FLA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hyperfluoreszenz durch Leckagen der intra- und subretinalen Neovaskularisationen</li> <li>➤ Hyperfluoreszenz entsprechend seröser RPE-Abhebung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bis zur Fovea reichende Hyperfluoreszenz durch Leckagen der choroidalen, intra- und subretinalen Neovaskularisationen</li> <li>➤ Fibrovaskuläre RPE-Abhebung</li> </ul>
<b>Indocyanin-grünangiographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fokale Hyperfluoreszenz der intraretinalen Neovaskularisationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fokale Hyperfluoreszenz</li> <li>➤ Tief in die Netzhaut ziehende, korkenzieherartige Gefäße</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fokale Hyperfluoreszenz</li> <li>➤ Darstellung der CNV durch eine plaqueartige Hyperfluoreszenz</li> </ul>
<b>Optische Kohärenztomographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Intraretinale Anomalie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ RPE-Abhebungen</li> <li>➤ Verbindung zwischen intra- und subretinalen Neovaskularisationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ RPE-Abhebungen</li> </ul>

**Tabelle 1:** Überblick über diagnostische Charakteristika in verschiedenen Stadien [51, 62]

### 1.7.1 Funduskopie

Obwohl die frühesten Fundusveränderungen, die aus extrafovealen intraretinalen Blutungen und z.T. aus intraretinalen Ödemen bestehen, auffällig und meist relativ gleichartig sind, ist die Diagnose der RAP mittels Funduskopie dennoch stark abhängig von der Erfahrung und Expertise des Untersuchers. Darüberhinaus wird das klinische Erscheinungsbild mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmend komplex und das Erkennen von intraretinalen Neovaskularisationen zunehmend schwierig. Daher weisen viele Patienten bei der Diagnose bereits eine RAP im Stadium III auf [114]. Ophthalmoskopisch findet man zudem Drusen (Abbildung 16) und einer AMD ähnelnde Veränderungen des retinalen Pigmentepithels [51]. Eine Stadieneinteilung ist funduskopisch nicht sicher möglich [62].

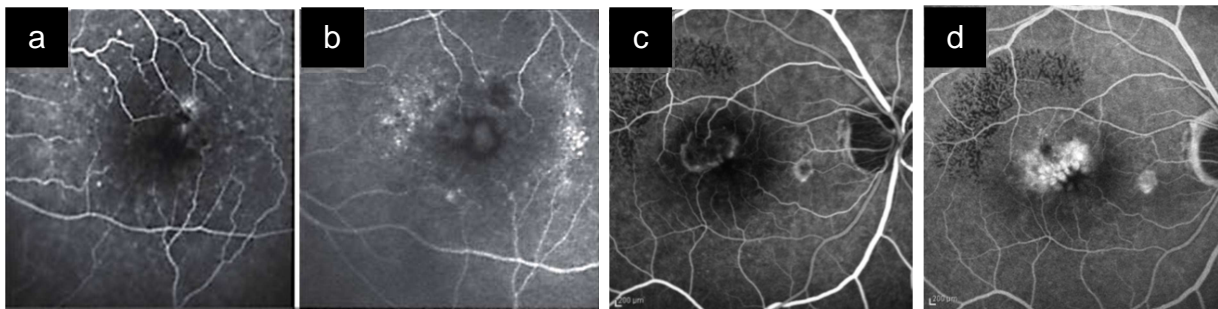


**Abbildung 16:** Typisches Bild des Fundus bei einer RAP-Läsion im Stadium III mit Drusen (gelber Pfeil) und einer intraretinalen Blutung (grüner Pfeil)

### 1.7.2 Fluoreszenzangiographie

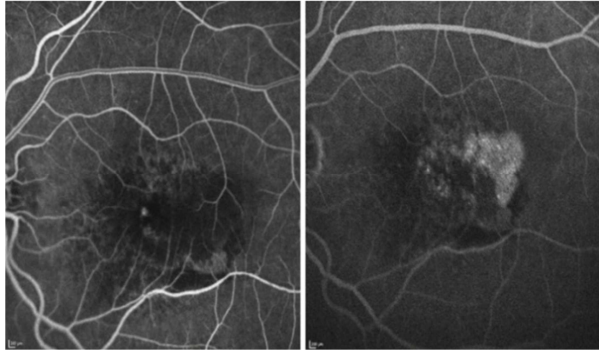
Bei der Fluoreszenzangiographie wird venös injiziertes Fluoreszein, das sich übers Gefäßsystem in den retinalen und choroidalen Gefäßen verteilt, durch blaues Licht zur Fluoreszenz angeregt, welche von einer Kamera aufgezeichnet wird. Die Fluoreszenzangiographie dient zur Diagnose von vaskulären retinalen Erkrankungen, da bei Störungen der Blut-Netzhaut-Schranke durch die Zonulae occludentes im Kapillarendothel Fluoreszein aus den Netzhautgefäßen austritt [80].

Die retinale angiomatöse Proliferation kann oft in der Transit-Phase der FLA gesehen werden, ist jedoch in der Spätphase der FLA meist nicht von umgebenden okkulten Blutungen zu unterscheiden. Aufgrund des frühen Austretens des Fluoreszeins in die Retina (bei zystoidem Makulaödem) oder in subretinale bzw. unter dem RPE gelegene Räume sind RAP-Läsionen in der FLA oft schwierig darzustellen [29]. Oft können auch Neovaskularisationen nicht abgegrenzt werden aufgrund mangelnder Kontrastierung durch den Fluoreszenzfarbstoff [146]. Die FLA ist v.a. nützlich zur Identifikation von RAP im Frühstadium (Abbildung 17A), da in späteren Stadien (Abbildung 17B und C) durch den Fluoreszenzfarbstoff der gesamte vaskuläre und exsudative Vorgang angefärbt wird, was meist als okkulte CNV interpretiert wird [146].



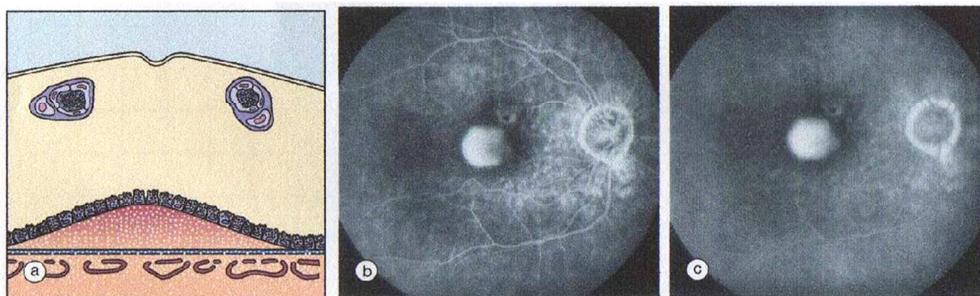
**Abbildung 17:** Fluoreszenzangiographische Befunde der verschiedenen RAP-Stadien; a: RAP im Stadium I mit paramakulärer Hyperfluoreszenz und vertikal in die Tiefe gerichteten Kapillargefäßen [16], b: RAP im Stadium II mit intra- und subretinaler Hyperfluoreszenz durch Leakage der intra- und subretinalen Neovaskularisationen; Hyperfluoreszenz der serösen PED [16], c und d: RAP im Stadium III mit Hyperfluoreszenz der intraretinalen, subretinalen und choroidalen Neovaskularisationen

Das fluoreszenzangiographische Erscheinungsbild einer RAP entspricht oft dem einer rein okkulten oder minimal klassischen CNV [61]. Während die klassische CNV gut umschriebene Läsionen mit früher Hyperfluoreszenz aufweist, haben Patienten mit okkulten CNV und RAP meist intra- und subretinale Hyperfluoreszenzen mit schlecht definierten Rändern, weshalb es schwierig ist, allein mit der FLA zwischen diesen beiden Formen der exsudativen AMD zu differenzieren [56]. Jedoch stellt sich eine CNV sowohl in der FLA als auch in der ICGA als eine gleichmäßig verteilte schwächere Hyperfluoreszenz (Abbildung 18) dar, wohingegen eine RAP zusätzlich fokale intensive Hyperfluoreszenzen („hot spots“ in der ICGA) als Ausdruck von retinalen Proliferationen aufweist [73].



**Abbildung 18:** FLA in der Früh- (links) und Spätphase (rechts) bei okkultem CNV [137]

Eine seröse PED hat laut Gass et al. in der FLA eine klassische Erscheinung als Pooling des Fluoreszenzfarbstoffes in der Spätphase (Abbildung 19) mit oder ohne eingekerbte Begrenzungen [34].



**Abbildung 19 a, b, c:** Pigmentepithelabhebung: Hyperfluoreszenz durch eine Ansammlung des Fluoreszenzfarbstoffes im Raum unterhalb des retinalen Pigmentepithels [61]

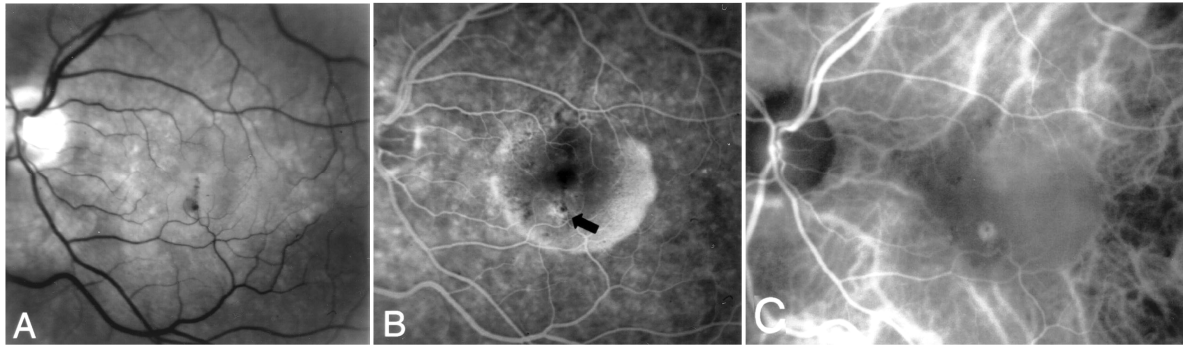
Allerdings stellt sie sich laut Rouvas et al. bei der RAP nicht derart dar. Eine mögliche Erklärung könnte die unterschiedliche Ereignisabfolge in CNV und RAP sein: Während die CNV von der Choroidea ausgeht, dann eine PED entsteht und später Flüssigkeit in die Retina eindringt, geht RAP wahrscheinlich von der inneren Retina aus, einhergehend mit Blutungen innerhalb der Retina und darauffolgender PED-Entstehung. Daher kann das Vorhandensein von intraretinaler Flüssigkeit das Erkennen einer darunterliegenden PED erschweren. Aus diesem Grund kann die FLA wahrscheinlich nicht in allen Fällen die PED bei RAP-Läsionen darstellen [123].

### 1.7.3 Indocyaningrün-Angiographie

Die Bedeutung der ICGA bei der Diagnose der RAP wurde von vielen Autoren beschrieben [29, 45, 74]. Bei der Indocyaningrün-Angiographie absorbiert und emittiert der Farbstoff Indocyaningrün (ICG) Licht nahe dem infrarotem Ende des elektromagnetischem Spektrums und kann so besser als Fluoreszein das Pigment, Exsudate und Blut durchdringen, was zu Bildern der Choroidea und ihrer assoziierten Erkrankungen mit höherer Auflösung führt. Das große ICG-Molekül wird beinahe gänzlich proteingebunden im Blut transportiert und kann damit die Choriokapillaris nicht passieren. Deshalb breitet sich der Farbstoff nicht wie Fluoreszein extensiv durch deren Fenestrationen aus, was zu einer diffusen subretinalen Hyperfluoreszenz mit Verdeckung der tiefen Schichten der choroidalen Zirkulation führen würde. Ebenso wenig kommt es zu größerem Farbaustritt unter serösen Abhebungen der Neuroretina oder der RPE [29]. Die Indocyaningrün-Angiographie eignet sich deshalb v.a. zur Darstellung der vaskulären Komponente der Neovaskularisation [146]. Im Gegensatz zur FLA

Abbildung 20A), in der RAP-Läsionen in der Spätphase nur schwer erkennbar sind, lassen sich gerade in der mittleren und späten Phase der ICGA diese am besten darstellen, wenn ihre Hyperfluoreszenz im Sinne eines intraretinalen Farbaustritts zunimmt [29].

Da die ICG mit langwelligem Licht durchgeführt wird, das tiefer in die Netzhautschichten eindringt, lassen sich choroidale Strukturen dadurch besser darstellen. So zeigen sich in der ICG-Angiographie Neovaskularisationen mit entsprechendem Quellpunkt („hot spot“) in mittleren oder späten Aufnahmen (Abbildung 20B und C). Der „hot spot“ bezeichnet eine gut abgrenzbare, abnormal intensive, fokale Hyperfluoreszenz mit einer Größe unter der Papillenfläche [46, 51, 147].

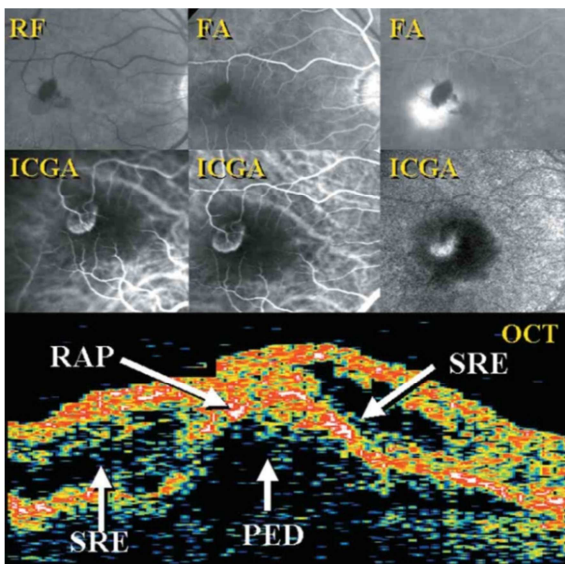


**Abbildung 20:** RAP-Läsionen in FLA und ICGA; A: rotfreie Fundusfotografie einer intraretinalen angiomatösen Läsion mit kleinen intraretinalen Blutungen über einer PED; B: gefärbte PED im Sinne einer fokalen, vergleichsweise größeren Hyperfluoreszenz (Pfeil) entsprechend einer RAP in der FLA; C: „hot spot“ entsprechend der RAP über einer hypofluoreszenten PED in der ICGA (Mittelfase) [29]

Fernandes et al. untersuchten die Häufigkeit und die Struktur von „hot spots“ in der ICGA bei Patienten mit neovaskulärer AMD: Bei der Untersuchung von 220 Augen fanden sie in 16% das Auftreten von „hot spots“. Dabei lag diesem Phänomen in 62% der Fälle eine polypoidale CNV, in 30% eine RAP und in 8% eine fokale, okkulte CNV zugrunde. RAP-Läsionen sind in der Frühphase der ICGA nur schwer erkennbar, im Unterschied zu polypoidalen CNV. Letztere erscheinen außerdem bevorzugt im peripapillären Gebiet, wohingegen RAP-Läsionen ausschließlich in para- und juxtafovealen Regionen identifiziert wurden. Alle Patienten mit RAP-Läsionen hatten „hot spots“ in der Makula, die nahe am, aber immer exzentrisch zum fovealen Zentrum gelegen waren. In den Fällen, in denen eine seröse PED mit den RAP-Läsionen assoziiert war, traten die „hot spots“ immer neben dem Zentrum der PED auf, während sie bei okkulten und polypoidalen CNV typischerweise am Rand der PED erschienen. Von der Ätiologie her sind „hot spots“ bei RAP klar von denen bei polypoidaler CNV und bei fokaler okkulten CNV zu unterscheiden. Erstens gehen die Neovaskularisationen bei diesen Formen von der Choroida unter der abgehobenen Makula und nicht von der Retina aus. Zweitens besitzen diese anderen „hot spots“ keine Affinität zur Fusion von retinalem und choroidalem Kreislauf durch Bildung von Anastomosen. Drittens sind „hot spots“ im Rahmen von RAP mit multiplen, kleinen, oberflächlichen retinalen Blutungen assoziiert. Dabei muss der intraretinale „hot spot“ in der ICGA bei Patienten mit RAP von einem retinalen Makroaneurysma oder kleinen kapillären Hämangiomen abgegrenzt werden, die in der Angiographie ähnlich erscheinen [29].



Zudem ist eine genaue Identifizierung von zuführenden Arteriolen und abführenden Venolen und assoziierten retinal-retinalen bzw. retinochoroidalen Anastomosen, wie sie bei RAP im Stadium III auftreten, möglich [114]. Ein Abfluss von Indocyaningrün in der Spätphase in intraretinale Räume oder zystische Ödeme hinein ist ein weiteres Kennzeichen einer RAP-Läsion [146]. Während eine seröse PED relativ hypofluoreszent erscheint, stellt eine fibrovaskuläre RPE-Abhebung sich als plaque-ähnliche Hyperfluoreszenz dar. In präretinalen Blutungen ist eine bessere Darstellung der retinalen Gefäßanomalien (Blockade in der FLA) möglich [51]. Yannuzzi et al. und Slakter et al. beschrieben in der Spätphase der ICGA jeweils ein intraretinales Austreten des Farbstoffs in der Umgebung der verblassenden Neovaskularisation bzw. der RAP-Läsion. Diese Färbung geht wahrscheinlich auf intraretinale Fibrinablagerungen zurück [135, 147]. Dieses erscheint in der FLA transparent, färbt sich jedoch in der ICGA kräftig an und führt zu hyperfluoreszenten Gebieten in der mittleren und späten Phase (Abbildung 21). Das könnte erklären, warum Patienten mit RAP in der FLA bisweilen keine intraretinale Färbung zeigen, sich diese flüssigkeitsgefüllten Räume aber in der ICGA hyperfluoreszent und abgrenzbar anfärben [29].



In der rotfreien Fundusfotographie (RF) und in der FLA (links Frühphase, rechts Spätphase) sieht man eine intraretinale Blutung, die die NV verschleiert, aus der der Farbstoff langsam austritt.

In der ICGA (von links nach rechts Früh-, Mittel- und Spätphase) ist der neovaskuläre Komplex und seine Verbindung zur retinalen Zirkulation klar erkennbar.

Im OCT zeigt sich eine intraretinale Hyperreflexion der RAP-Läsion und große hyporeflektive Gebiete in den retinalen Schichten verteilt (intraretinales seröse Ödem = SRE), auch eine PED ist unterhalb der RAP-Läsion erkennbar.

**Abbildung 21:** Darstellung einer RAP-Läsion [18]

Rouvas et al. schlugen vor kurzem auch ein Klassifikationssystem der RAP vor, das auf der ICGA basiert: Dabei wird zwischen fokaler, irregulärer, zirkulärer, multifokaler und kombinierter Hyperfluoreszenz unterschieden. Dies könnte zu einer frühzeitigen Diagnose von RAP beitragen und für Prognose und klinische Verlaufsdokumentation benutzt werden. Das im oberen Absatz beschriebene Phänomen des zentralen Auswaschens des Farbstoffs mit umgebender Hyperfluoreszenz in der ICGA fand sich lediglich bei zirkulären RAP-Läsionen. Zudem zeigen RAP-Läsionen ohne PED ausschließlich intraretinale Flüssigkeit im OCT und haben eine fokale Hyperfluoreszenz. Ein plötzliches Abbrechen des retinalen Gefäßverlaufs in der ICGA wurde nur bei zirkulären und irregulären RAP-Läsionen beobachtet [123].

Eine Einschränkung der ICG-Angiographie ist die mangelnde Tiefenwahrnehmung, weshalb keine präzise Lokalisation von der Tiefe des neovaskulären Prozesses möglich ist [114]. Zwar können mit

der Hochgeschwindigkeits-Stereo-ICGA retinale Gefäßanastomosen gezeigt werden, allerdings lassen sich kleine, choroidale Beteiligungen nicht darstellen, so dass auch diese Methode keinen eindeutigen Beweis über den retinalen Ursprung von RAP-Läsionen liefert [146].

#### **1.7.4 Optische Kohärenztomographie**

Beim OCT handelt es sich um ein nicht-invasives, berührungsfreies, hochauflösendes bildgebendes Verfahren, das bei verschiedenen retinalen Erkrankungen und beim Glaukom diagnostisch zum Einsatz kommt. Auch für die Diagnose und die Therapiekontrolle einer RAP spielt es eine wichtige Rolle. Dabei werden, ähnlich wie beim Ultraschall, in vivo Querschnittsbilder der Retina mit einer Auflösung von bis zu 10µm (3µm axial, 10µm horizontal im hochauflösenden OCT) angefertigt, so dass die epi-, intra- und subretinale Morphologie detailgenau beurteilt werden kann [114]. Diese Querschnitte stellen letztlich der Histologie ähnliche Schnittbilder in vivo dar [18]. Dies kann differentialdiagnostisch sehr hilfreich sein. Dafür werden statt den Reflexionen von akustischen Wellen wie beim Ultraschall die von Infrarotlicht-Wellen benutzt. Die zeitliche Verzögerung der Reflexion des Infrarotlichts aus verschiedenen Gewebeschichten wird durch die Verwendung von Interferometrie bestimmt [56]. Im OCT werden die verschiedenen Schichten der Retina durch verschiedene Farben entsprechend ihrer Reflexionsstärke dargestellt: Während hoch-reflektierende Schichten (z.B. Nervenfaserschicht, plexiforme Schichten, RPE, Choroidea sowie die RAP-Läsion selbst) in hellen Farben (weiß und rot) dargestellt werden, erscheinen gering-reflektierende Schichten (z.B. nukleäre Schichten und Außen- bzw. Innensegmente der Photorezeptoren, intraretinales Ödem) in dunklen Farben (blau und schwarz) [18, 56]. Laut Hee et al. beträgt die zentrale foveale Netzhautdicke in gesunden Augen durchschnittlich  $147 \mu\text{m} \pm 17 \mu\text{m}$  (time-domain OCT), Chaber et al. fanden einen Wert von mittleren Wert von  $218 \mu\text{m}$  bzw.  $282 \mu\text{m}$  im time-domain bzw. frequency-domain OCT [22, 50]. Der Unterschied zwischen time-domain OCT und spectral-domain OCT (= SD-OCT) beruht darauf, dass das time-domain OCT eine andere Referenzlinie als das SD-OCT verwendet.

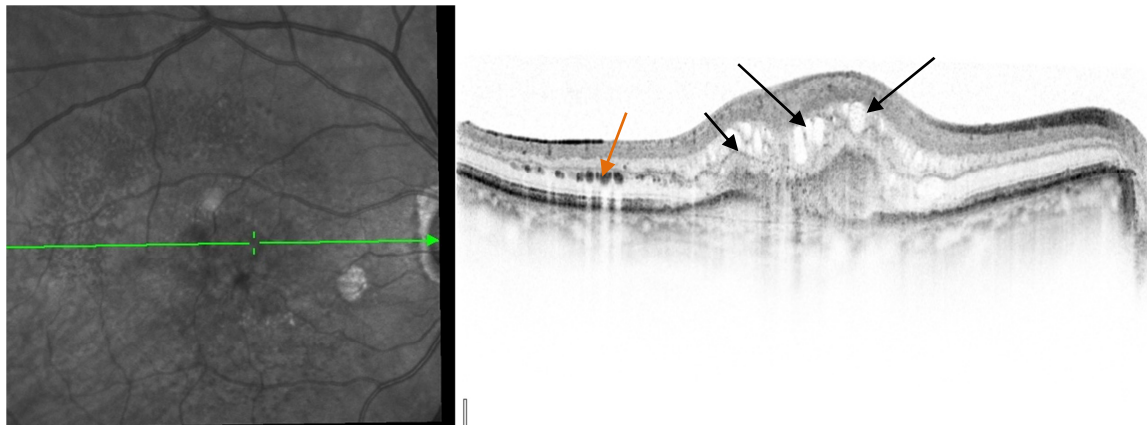
Interessanterweise kann in RAP-Läsionen in Schichten über dem RPE und der Choriokapillaris eine erhöhte Reflektivität festgestellt werden im Sinne einer retinalen und subretinalen Neovaskularisation [56]. Im Unterschied zu früher können mit den hochauflösenden OCT-Technologien penetrierende Gefäße heute besser dargestellt werden. Früher wurden RAP-Läsionen oft erst spät im Verlauf identifiziert, wenn retinale Beteiligung klar ersichtlich war, was wiederum den retinalen Ursprung zu bestätigen schien. Tatsächlich scheinen retinal zuführende und abführende Gefäße typischerweise Kennzeichen eines fortgeschrittenen Stadiums (Stadium II) der RAP-Läsion zu sein [146]. Die optische Kohärenztomographie ist jedoch v.a. im Anfangsstadium einer RAP-Läsion diagnostisch wertvoll, um die Gefäße und zystische Veränderung innerhalb der Retina darzustellen [146]. Je nach RAP-Stadium lassen sich sekundäre zystoide und degenerative Veränderungen der Netzhaut darstellen, sie stellen bei Erstdiagnose einen Hinweis auf das Vorliegen einer RAP dar [51].

Typische strukturelle Veränderungen im OCT bei RAP sind [114]:

- Zunehmende foveale Netzhautdicke
- Zystisches Makulaödem bestehend aus großen zentralen Zysten und kleinen zystoiden Räumen (Abbildung 22), v.a. in äußeren Schichten der Retina lokalisiert
- Seröse Abhebung der Retina
- Hochgradig reflektierende intraretinale Masse, die über einem mäßig bis stark abgehobenen RPE liegt (dies entspricht dem „hot spot“ in der ICGA)

Beobachtete Veränderungen nach erfolgreicher Therapie (z.B. nach Injektionen von Ranibizumab oder Laserphotokoagulation) [114]:

- Signifikante Abnahme der fovealen Dicke
- Abnahme bis Verschwinden des zystischen Makulaödems und der retinalen Abhebung
- Im Falle einer Laserphotokoagulation: Dickenabnahme der neurosensorischen Retina, die über dem behandelten Gebiet lag



**Abbildung 22:** Darstellung einer RAP-Läsion (Stadium III) im OCT, zu erkennen ist neben der deutlichen Dickenzunahme der Netzhaut auch ein zystoides Ödem in der Retina (siehe schwarze Pfeile) sowie harte Exsudate (oranjer Pfeil)

Das früheste Zeichen einer RAP im OCT, entsprechend dem Stadium I der Erkrankung, d.h. intraretinaler Neovaskularisation, besteht in einem fokalen Gebiet erhöhter intraretinaler Reflektivität, normalerweise extrafoveal und nicht mit anderen epi-, intra- oder subretinalen Veränderungen oder retinaler Verdickung assoziiert. Dieses Gebiet spiegelt die fokale Fläche mit intraretinaler Färbung in der FLA und diejenige mit intensiver Hyperfluoreszenz (sog. „hot spot“) in der ICG-Angiographie wieder (siehe Abbildung vorherige Seite). Falls auch intraretinale Blutungen vorhanden sind, können diese nicht von der intraretinalen vaskulären Proliferation unterschieden werden, da beide im OCT hyperreflektiv erscheinen.

Die Anzeichen des Fortschreitens der RAP im OCT werden durch die Anwesenheit von intra- und subretinaler Flüssigkeit repräsentiert: Zum einen (z.B. beim Makulaödem) sind gut- umschriebene, konfluierende, intraretinale hyporeflektive Räume zu erkennen, die auf die äußere Retina im extrafovealen Gebiet beschränkt sind, jedoch die gesamte retinale Dicke im fovealen Zentrum involvieren. Dort sind sie auch durch reflektive Septen klar voneinander getrennt. Zum anderen (z.B. bei neurosensorischer Abhebung) ist bisweilen ein gut umschriebener, hyporeflektiver Raum zwischen

der neurosensorischen fovealen Retina und der äußeren hochreflektiven Schicht entsprechend dem RPE zu erkennen. Sobald die RAP-Läsion den subretinalen Raum erreicht hat und mit dem RPE fusioniert, entwickelt sich häufig eine seröse Abhebung des RPE (Stadium II, subretinale Neovaskularisation). Während in der FLA und in der ICGA nicht zwischen Makulaödem, lokaler neurosensorischer Abhebung und seröser PED unterschieden werden kann, sind im OCT Veränderungen jedes einzelnen Kennzeichens erkennbar [114]. Eine seröse PED stellt sich im OCT als kuppelförmige Erhebung der äußeren hochreflektiven Schicht mit einer darunterliegenden optisch nicht reflektierenden Schicht im Sinne von unter dem RPE gelegener Flüssigkeit dar [56].

Bei weiterem Fortschreiten der RAP und Entstehung von choroidalen Neovaskularisationen nehmen das seitliche Ausmaß und die Höhe der PED, genauso wie der hyporeflektive Raum im Sinne von intra- und subretinaler Flüssigkeit, zu. Aufgrund der Tatsache, dass das OCT limitiert ist bei der Identifizierung des choroidalen Ausmaßes der Neovaskularisation, kann jedoch nicht klar zwischen Stufe 2 (subretinaler Neovaskularisation) und Stufe 3 (choroidale Neovaskularisation) unterschieden werden. Dies liegt daran, dass mit dem OCT nicht zwischen aktiv proliferierenden neuen Gefäßen und Narbengewebe differenziert werden kann und Strukturen unter dem RPE nur schlecht eingesehen werden können, da das OCT Signal am RPE reflektiert und zurückgestreut wird [114]. Zudem können gegenwärtige OCT Systeme, sobald eine seröse oder vaskularisierte PED auftritt, Veränderungen unterhalb des Pigmentepithels nicht mehr genau bemessen. Blut, Exsudate und Neovaskularisationen unterhalb der RPE rufen eine Lichtreflexionen hervor, die nicht klar unterscheidbar sind [146].

Zur Untersuchung vor Therapiebeginn und zu deren Verlaufskontrolle wird das OCT besonders zur Messung der zentralen Netzhautdicke und der PED-Größe benutzt. Diese Parameter können, wie auch in dieser Studie, zur objektiven und quantitativen Bemessung und Aufzeichnung von Netzhautödem und PED verwendet werden [114].

Beim Vergleich von zwei Studien von Kuerzinger et al. und Yannuzzi et al. fand sich eine Überlegenheit der Diagnostik aus OCT und ICGA bzw. FLA gegenüber einer Diagnostik ohne OCT: Mithilfe des OCTs konnten mehr Augen, die eine RAP aufwiesen, in höhere Stadien eingeteilt werden als nur mit Hilfe der Angiographie. Der Grund für den Unterschied liegt am ehesten an den mithilfe des OCTs möglichen Querschnitten durch die retinale Schicht: Dadurch sind Pigmentepithelabhebungen, Makulaödem und zystoide Veränderungen sowie retinochoroidale Anastomosen besser als in der ICGA zu erkennen [73].

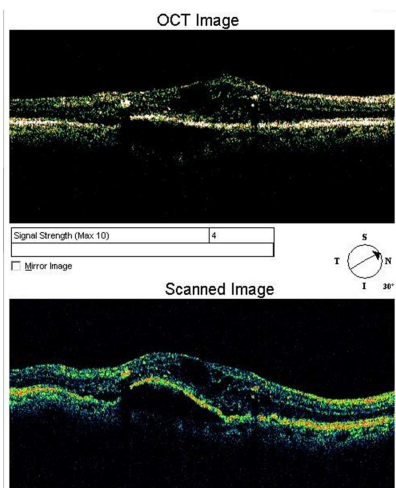
Auch Brancato et al. fanden 100% (n=41) der mit FLA und ICGA diagnostizierten RAP-Läsionen im OCT als fokales hyperreflektives Gebiet in der Neuroretina, meist nahe der inneren Oberfläche des RPE (bei 71%). Die Umgebung der RAP-Läsion stellte sich dabei meist hyporeflektiv dar, v.a. aufgrund von serösem intraretinalen Ödem. Dabei erwies sich das OCT v.a. bei der Darstellung von Ausmaß und Position des intraretinalen Ödems sowie der PED als nützlich und somit als wertvolle Ergänzung zu FLA und ICGA bei der Diagnostik einer RAP [18]. Im Gegensatz zu Brancato et al. mutmaßten Yannuzzi et al., dass die RAP-Läsion in den mittleren retinalen Schichten beginnt, von

einem tiefen kapillären Plexus entspringt und sich erst im weiteren Verlauf Richtung RPE und zum darunterliegenden Raum ausbreitet [48, 147].

Insgesamt stellt das OCT eine sinnvolle Ergänzung zur angiographischen Diagnostik insbesondere zur Stadieneinteilung dar. Im Folgenden soll nun kurz auf die wesentlichen Unterschiede bzw. Charakteristika der RAP in den zwei verschiedenen OCT-Formen, Time-Domain und Frequency-Domain OCT eingegangen werden:

#### 1.7.4.1 Time-Domain OCT (Stratus OCT®)

Das Time-Domain OCT stellt die Pigmentepithelabhebung dar (für gewöhnlich als hyporeflektive Fläche) und die intraretinale Leckage. Exsudative Reaktionen zeichnen sich immer durch eine erhöhte Netzhautdicke und insbesondere zahlreiche und konfluierende zystoide Räume aus. Meist findet man sie in zwei Schichten der Retina und gelegentlich werden sie von subretinaler Flüssigkeit mit PED (Abbildung 23) begleitet, die durch die Anwesenheit von tiefen choroidaler Neovaskularisation entstanden ist [23].



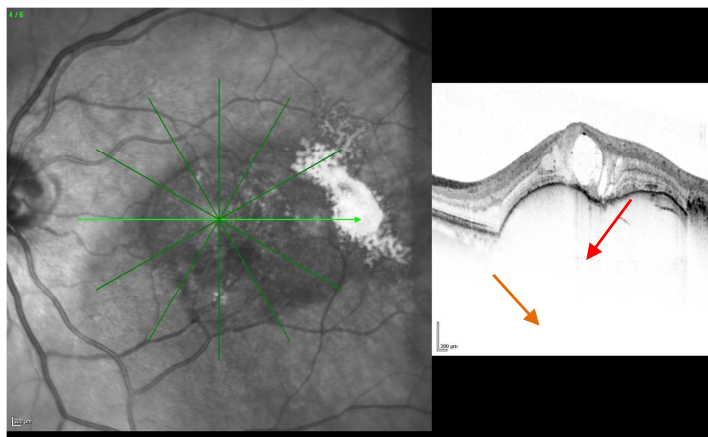
**Abbildung 23:** RAP-Läsion im Stadium III im Time-Domain OCT (Stratus OCT®). Erkennbar ist die deutlich verdickte Netzhaut mit Pigmentepithelabhebung sowie zystoiden Räumen.

#### 1.7.4.2 Hochauflösendes OCT (Spectralis OCT® = spectral domain OCT = SD-OCT oder Fourier-Domain OCT bzw. Cirrus OCT®)

Laut einer Studie von Truong et al. liefern Aufnahmen mit dem Fourier-Domain OCT detailgenaue Informationen in vivo über die Anatomie der RAP-Läsionen, die histologischen Schnitten ähneln sowie zusätzliche Information über makuläre Details, die im Time-Domain OCT nicht erfasst werden. Da das Time-Domain OCT länger zur Bilderstellung braucht und seine axiale und laterale Auflösung etwa 15 µm beträgt, erlaubt es keine adäquate Identifikation von RAP Läsionen wegen der langsamen Geschwindigkeit und der verhältnismäßig niedrigen Auflösung. Das Fourier-Domain OCT hingegen ist 20 bis 40mal schneller und erreicht zudem eine höhere Auflösung (3 µm axial, 10 µm horizontal), indem es eine Lichtquelle mit größerer Bandbreite benutzt [141].

Das Erscheinungsbild der Läsion ist im SD-OCT sehr zweideutig bzgl. der anatomischen Lokalisation. Im fortgeschrittenen Stadium treten lokale Unterbrechungen des RPE auf und es findet sich hyperfluoreszentes Gewebe, das sich von der Choroidea ausgehend in die Retina wölbt und das mit der chorioretinalen Anastomose in Verbindung zu stehen scheint [23]. Auch Petropoulos et al. bestätigten das SD-OCT als wertvolle ergänzende Bildgebung zur Diagnosestellung bei RAP, v.a. aufgrund der punktgenauen Ortung der RAP-Läsion durch die hohe Auflösung und Aufnahmegeschwindigkeit. Dabei konnte mit Hilfe des SD-OCTs in allen 8 Fällen RAP nicht nur als hyperreflektive intraretinale Läsion lokalisiert werden, sondern auch die anatomische Beziehung zwischen RAP Läsion und seröser PED (

Abbildung 24) ebenso wie Ausmaß und Lokalisation von subretinaler Flüssigkeit und choroidaler Neovaskularisation dargestellt werden. Damit war sogar eine Stadieneinteilung der Erkrankung möglich. Allerdings ist es alleine nicht zur Diagnosestellung ausreichend, denn Fluoreszein- und ICG Angiographie spielen weiterhin eine wichtige Rolle zur Diagnose von RAP, da diese Methoden den genauen Verlauf der Anastomosen und/ oder des neovaskulären Netzwerks zeigen und uns dynamische Informationen bezüglich der Füllung des Netzwerks im Zeitverlauf zur Verfügung stellen



können, welche allein anhand des OCTs nicht gewonnen werden können [113].

Erkennbar sind eine massive PED (oranger Pfeil), deutliche Netzhautdickenzunahme sowie ein zystoides Ödem der Makula (roter Pfeil).

**Abbildung 24:** RAP-Läsion im Stadium III im SD-OCT

Auch Krebs et al. berichteten in deren Studie an 12 Augen von Vorteilen des Cirrus – OCT (= SD-OCT bzw. frequency-domain OCT) gegenüber dem Stratus-OCT®, v.a. zur Untersuchung von juxtafovealen Pathologien: Zwar konnten intraretinale Zysten, subretinale Flüssigkeitsakkumulation sowie Abhebungen des RPE mit beiden erkannt werden, allerdings wurde der hyperreflektive Bereich, der der Neovaskularisation entspricht, mit dem Cirrus-OCT® in 100% der Fälle, mit dem Stratus-OCT® nur in 83% der Fälle erkannt. Zudem konnten Brüche im RPE, die bei allen RAP-Läsionen im Stadium III vorhanden waren, mit dem Stratus-OCT® bei 17% der Augen nicht erkannt werden. Dies hängt am ehesten mit der Anzahl der durchgeführten Scans zusammen: Während beim Cirrus-OCT® 200 x 200 Scans durchgeführt werden, sind es beim Stratus-OCT® nur sechs radiale Scans. Daher können kleine morphologische Veränderungen, v.a. juxtafoveal oder extrafoveal lokalisierte, mit

größerer Zuverlässigkeit mit dem Cirrus-OCT<sup>®</sup> festgestellt werden. Zudem konnte mit dem Cirrus-OCT<sup>®</sup> der pathologische Bereich sogar ohne Kenntnis der Lokalisation durch Angiographie erkannt werden [70].

### **1.7.5 Zusammenfassung**

Zusammenfassend sollte v.a. bei intraretinalen Blutungen, harten Exsudaten, einem „hot spot“ in der ICGA oder bei Pigmentepithelabhebungen eine retinale angiomatöse Proliferation in Erwägung gezogen werden [99]. Dabei besteht die optimale Diagnostik in einer Kombination aus orientierender Funduskopie, FLA und ICGA für eine ausreichende zeitliche Auflösung und retinale Flussdarstellung sowie SD-OCT zur genauen Interpretation der Netzhautveränderungen. Die Informationen dieser multimodalen Diagnostik ermöglichen eine Stadieneinteilung der RAP und eine Identifizierung von Anastomosen.

## **1.8 Differenzialdiagnose**

Der RAP-Läsion vom Erscheinungsbild her ähnlich und dadurch differentialdiagnostisch von Bedeutung sind Vaskulopathien der Netzhaut, wie z.B. die diabetische Makulopathie, der Venenastverschluss und die idiopathische perifoveale retinale Teleangiektasie. Diese sind daher durch Anamnese, Alter, Lokalisation der Netzhautblutungen und die stereoskopische Angiographie mit Fluoreszein und Indocyaningrün von der RAP abzugrenzen. Häufig können im Stadium II auch die gut abgrenzbare Hyperfluoreszenz und die begleitende PED als minimal klassische CNV im Rahmen einer neovaskulären AMD missinterpretiert werden. Jedoch sollte das Vorhandensein von epi- und intraretinalen Blutungen, intraretinalen Neovaskularisationen und von in die Tiefe reichenden Netzhautgefäßen beim Untersucher den Verdacht eher auf eine RAP-Läsion lenken. Mit stereoskopischer Fluoreszein- und Indocyaningrünangiographie kann die genaue Diagnose gestellt werden [62].

Differentialdiagnostisch sollte auch beachtet werden, dass eine choroidoretinale Anastomose ebenso als Komplikation bei anderen Makulaerkrankungen wie etwa idiopathischer perifoveolärer Teleangiektasie, Toxoplasmose, vasoproliferativen chorioretinalen Tumoren und einer AMD im Endstadium sowie nach Strahlenexposition, Trauma und nach Photokoagulation auftreten kann [18, 29]. Subretinale Neovaskularisationen in Verbindung mit der retinalen Zirkulation können auch bei Patienten mit idiopathischer perifoveolärer Teleangiektasie gesehen werden, wobei diese Patienten jedoch eine verhältnismäßig gesundes RPE besitzen und keine PED bzw. keine choroidale Komponente vorliegt [2].

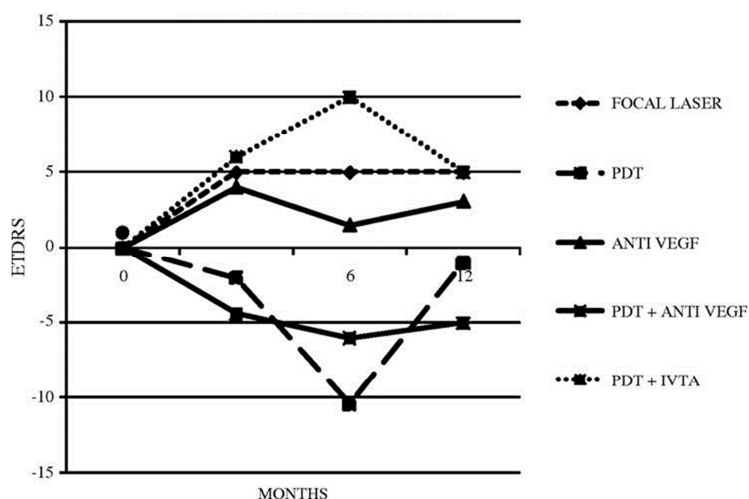
## **1.9 Therapieoptionen und Therapierichtlinien: Schwerpunkt anti-VEGF Therapie**

Laut Literatur zeigen RAP Läsionen meist ein schlechtes Ansprechen auf eine Therapie und bis heute ist die optimale Therapie, die zu einer zufriedenstellenden Visusverbesserung und kompletten

Kontrolle der Läsion führt, nicht endgültig geklärt, da diese Läsion bei großen Phase-III-Studien ein Ausschlusskriterium darstellte und da Studien mit kleinen Patientenzahlen und kurzer Follow-Up-Zeit kritisch bewertet werden sollten. Jedoch ist davon auszugehen, dass die Therapie der RAP stadienadaptiert erfolgen sollte. Ohne Therapie resultiert die RAP im Endstadium in einer disziformen Makulanarbe mit entsprechendem Visusverlust [62, 131]. Aufgrund der häufigen Rezidive sind auch unter Therapie regelmäßige Kontrollen notwendig [51].

In der Vergangenheit diskutierte Therapieoptionen reichen von direkter Laserfotokoagulation, transpupillärer Thermotherapie, chirurgischer Exzision der Läsion, chirurgischer Ablation des retinalen Versorgungsgefäßes, photodynamischer Therapie (PDT) mit Verteporfin, gesteuert von Fluoreszein oder Indocyaningrün-Farbstoff mit oder ohne intravitrealen Triaminolon, periokulärem Anecortave Acetat bis hin zur Therapie mit anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-Substanzen, wie z.B. Pegaptanib sodium, Ranibizumab (Lucentis®) oder Bevacizumab (Avastin®) reichte. Häufig wurden auch verschiedene Therapien in Kombination angewendet [131].

Auch eine kombinierte Therapie, bestehend aus einer intravitrealen Anwendung von Triamcinolon Acetonid, zur Beseitigung der intraretinalen und unter dem Pigmentepithel bestehenden Exsudate, und einer photodynamischen Therapie mit Verteporfin wird als mögliche Therapieform eingesetzt (siehe Abbildung 25). Ebenso stellt die Laserphotokoagulation eine immer noch mögliche Therapieform für extrafoveale Läsionen dar. In letzter Zeit wurden viele Studien zur Therapie von RAP mit den neuen anti-VEGF-Wirkstoffen veröffentlicht, die vasogene Prozesse bei der Pathogenese der Erkrankung inhibieren. Dabei haben Kurzzeitergebnisse unter der Behandlung mit Ranibizumab und Bevacizumab vielversprechende Ergebnisse geliefert [146].



**Abbildung 25:** Überblick über die Auswirkungen verschiedener Therapieverfahren auf die Visusentwicklung (Visusangabe nach Anweisung: ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) [43]

Der Spontanverlauf der retinalen angiomatösen Proliferation und die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sollen nun im Einzelnen kurz dargestellt werden.

### 1.9.1 Spontanverlauf

Mehrere Studien belegen, dass die RAP als Subform der AMD mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [144]. So stellten Yannuzzi et al. fest, dass sich die retinale angiomatöse Proliferation



nicht nur in ihrem natürlichem Verlauf und ihrer Pathogenese, sondern auch in ihrem Ansprechen auf Therapie von der neovaskulären AMD unterscheidet [146]. Bottoni et al. zeigten, dass RAP-Läsionen auch unter Therapie noch mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind und im Endstadium oft mit einer disziformen Narbe und dementsprechenden Visusverlust einhergehen [16, 48].

Bisher wurde nur über zwei Fälle berichtet, in dem es zur spontanen Regression einer RAP kam: Dabei handelte es sich zum einen um eine 67-jährige Patientin, die sich mit einer durch OCT und ICGA und FLA bestätigter RAP im Stadium IIB vorstellte und bei Wiedervorstellung fünf Monate später ohne Therapie eine Auflösung der Leckage in der FLA und eine Wiederherstellung der normalen Schichtung der Retina im OCT [83]. Möglicherweise hat dabei das verhältnismäßig geringe Alter der Patientin eine Rolle gespielt. Zum anderen berichteten auch Freund et al. über eine spontane Regression einer beidseitigen RAP-Läsion [32].

### **1.9.2 Chirurgische Therapieverfahren**

Chirurgische Therapieverfahren im Sinne einer Entfernung der zuführenden Gefäße und des neovaskulären Komplexes erzielten in den Stadien I und II insgesamt keine guten Ergebnisse [62], auch wenn vereinzelt wie z.B. bei Borrillo et al. mit speziellen chirurgischen Methoden Erfolge beschrieben wurden [12]. Shiragami et al. berichteten sogar über ein Wiederauftreten der RAP Läsionen bei 100% nach der chirurgischen Ablation der retinalen zuführenden und abführenden Gefäße der RAP-Läsionen. Dies zeigt deutlich, dass diese Therapieoption für die Behandlung von RAP nicht effektiv ist [134]. Auch eine kombinierte Therapie aus chirurgischer Ablation des retinalen zuführenden und abführenden Gefäßes und photodynamischer Therapie bei RAP im Stadium III erwies sich aufgrund der hohen Rate der Reperfusion der retinalen zuführenden Gefäße als nicht nützlich [107]. Die chirurgische Exzision von Neovaskularisationen bei RAP ergab nicht nur keine Visusverbesserung, sondern im Gegenteil, diese resultierte in Defekten des RPE und der Choriokapillaris sowie Glaskörperblutungen als Komplikation [133].

Angesichts der möglichen, schweren Komplikationen, der fehlenden ambulanten Durchführbarkeit und des operativen Aufwandes [98] in Kombination mit den geringen Fallzahlen vorliegender Studien haben sich chirurgische Verfahren bei der Therapie der RAP nicht durchgesetzt. Für Therapieversager mit fortschreitender Visusminderung stellt allerdings die Makulatranslokation eine Therapieoption dar [62].

### **1.9.3 Laserphotokoagulation für extrafoveale Läsionen**

Direkte Laserphotokoagulation ist die standardgemäße Behandlung von extrafovealer choroidaler Neovaskularisation [43]. Johnson et al. beschrieben zum ersten Mal die fokale Laserphotokoagulation bei Patienten mit frühen Stadien von RAP. Dabei konnte eine Visusstabilisierung erreicht werden durch Kontrolle der Blutungen der RAP sowie ein Aufhalten des angiomatösen Prozesses [59]. Für einige Studien wurde Laserphotokoagulation auch für die Behandlung von extrafovealen RAP-Läsionen verwendet [43]. Die direkte Behandlung mit einem fokalen Laser stabilisiert zwar den

größten Teil der RAP-Läsion, jedoch handelt es sich dabei nur um einen vorübergehenden Effekt und es wurden keine signifikante Visusverbesserungen berichtet [43].

Eine spezielle Form der Laserfotokoagulation, die transpupilläre Thermotherapie (TTT), führt in 40% der Fälle zu einer Verödung des „feeder vessels“, allerdings kommt es nachfolgend zur Narbenbildung, wodurch der Erfolg dieser Therapie eingeschränkt ist [43]. Die Ergebnisse unter transpupillärer Thermotherapie fielen sehr unterschiedlich aus [16, 76].

#### **1.9.4 Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin (Visodyne®)**

Das Prinzip der PDT besteht in einer gezielten Inaktivierung und einer schnelleren Vernarbung von choroidalen Neovaskularisation. Dabei soll nicht nur die weitere Ausdehnung der Gefäßmembran, sondern auch der Austritt von seröser Flüssigkeit in das umgebende Gewebe gestoppt werden. Diese Therapieoption läuft in zwei Stufen ab:

- Zunächst wird der photosensible, lichtaktivierbare Farbstoff Verteporfin intravenös injiziert.
- Dann wird der Farbstoff nach 15 Minuten für 83 Sekunden mit einem nicht thermisch wirksamen Laser (Lichtdosis 50 J/cm<sup>2</sup>) aktiviert. Seine Spotgröße entspricht der Größe der zentralen CNV.

Die aktivierte Substanz löst biochemische Prozesse aus, die zu einer Schädigung der endothelialen Auskleidung der CNV führen. In den darauffolgenden Tagen kommt es zu einer Photothrombose und so zu einem Verschluss der CNV. Jedoch sprossen in den folgenden Monaten erneut Gefäße in das ursprüngliche Kapillarnetz ein und bewirken die Rekanalisation der CNV, so dass in der Regel eine mehrfache Behandlung nötig ist [112]. Beurteilt wird der Erfolg einer PDT mittels Fluoreszenzangiographie nach zwei bis drei Monaten, um über eine Fortsetzung der PDT zu entscheiden [10].

Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die darüber liegende Retina nicht mitgeschädigt wird und aus diesem Grund auch bei subfovealer Lage eine mehrfache Behandlung möglich ist [112]. Außerdem handelt sich um ein komplikationsarmes Verfahren, mit dem die längsten Erfahrungen in klinischen Studien und im klinischen Alltag gewonnen wurden [10]. Es wird jedoch zunehmend bei der Behandlung von neovaskulären Formen der AMD von den neuen intravitrealen Behandlungsverfahren verdrängt und ist nur noch vereinzelt als Alternativbehandlung anzusehen [119].

Es ist schwierig eine Stabilisierung der RAP-Läsion durch die Anwendung von PDT vorherzusagen, da die PDT auf die CNV und nicht auf retinale Gefäße abzielt, welche die Quelle der Neovaskularisation bei RAP zu sein scheinen [43]. Erstmals wurde die PDT als Monotherapie der retinalen angiomatösen Proliferation 2004 von Boscia et al. beschrieben. Bei RAP-Läsionen mit kleinen PEDs konnte eine Visusstabilisierung erzielt werden, allerdings kann ab einer PED-Größe > 50% der RAP-Läsion ein akuter Riss im retinalen Pigmentepithel verursacht werden [14]. Allerdings ergab eine kumulative Auswertung von Studien mit alleiniger Therapie mit PDT eine

Visusverschlechterung nach drei, sechs und zwölf Monaten [43]. Als Monotherapie lieferte die PDT in den Stadien II und III kein befriedigendes funktionelles und morphologisches Ergebnis [15, 62].

Insgesamt scheinen kombinierte Therapien aus PDT mit antiproliferativen bzw. anti-VEGF-Wirkstoffen bessere Ergebnisse zu erzielen als eine Monotherapie mit PDT [100].

### **1.9.5 Anti-VEGF-Therapie**

VEGF wird von den RPE-Zellen physiologischerweise produziert, kann aber durch altersabhängige Veränderungen in der Bruch'schen Membran und im RPE stimuliert werden und dadurch Neovaskularisationen auslösen und aufrechterhalten [112]. Man geht davon aus, dass pathophysiologisch eine Überexpression von VEGF als Auslöser für die retinalen Neovaskularisationen fungiert, was die Wirkung von Anti-VEGF-Wirkstoffen auf die RAP erklärt [43]. Das Vorhandensein von VEGF wurde auch durch immunhistochemische Färbungen am Auge eines Patienten mit RAP von Monson et al. 2008 beschrieben [104].

Verschiedene Studien diskutieren die Behandlung mit anti-VEGF Wirkstoffen als eine vielversprechende Therapieoption im Sinne von Visusverbesserung bzw. -stabilisierung und Abnahme der zentralen Netzhautdicke bei Patienten mit RAP-Läsionen [43, 131]. Gupta et al. und Maier et al. zeigten zudem, dass alle drei für die Behandlung der exsudativen AMD verwendeten anti-VEGF Wirkstoffe, nämlich Bevacizumab (Lucentis®), Ranibizumab (Avastin®) und Pegaptanib sodium (Macugen®) sowohl die vaskulären Blutungen reduzieren als auch den Visus der RAP-Patienten verbessern bzw. zumindest stabilisieren konnten [43, 87]. Im Folgenden sollen die einzelnen Substanzen und deren therapeutische Auswirkungen kurz erläutert werden.

#### **1.9.5.1 Pegaptanib (Macugen®)**

Pegaptanib ist ein Oligonukleotid-Aptamer, das wie ein Antikörper wirkt und nach intravitrealer Applikation die Netzhaut penetriert, spezifisch an eine VEGF-Unterform (VEGF 165) bindet und diese neutralisieren kann. So werden rezeptorvermittelte Reaktionen in den Endothelzellen der intraretinalen und evtl. der subretinalen bzw. choroidalen Neovaskularisationen verhindert. Entzündliche Nebenwirkungen traten nur selten auf, jedoch wurden in klinischen Studien injektionsbedingte Endophthalmitiden beobachtet [112]. Pegaptanib ist seit Anfang Juni 2006 unter dem Handelsnamen Macugen® in der Dosierung 0,3mg pro Injektion für die Therapie der neovaskulären AMD zugelassen [119]. Da seine Wirkung im Laufe der Zeit im Glaskörper und in der Retina aufgrund des natürlichen Abbaus nachlässt, ist eine wiederholte Applikation alle sechs Wochen erforderlich. Dabei werden jeweils 0,3mg des Aptamers intravitreal via Pars plana appliziert [112]. Die Studie von Mahmood et al. ergab als einzige bisher publizierte Studie zur Therapie speziell von RAP mit Pegaptanib zwar einen stabilisierenden Effekt auf die Krankheitsprogression, jedoch konnte weder eine Visusverbesserung noch eine signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke erreicht werden [86]. Daher erscheint derzeit, v.a. im Vergleich mit den Therapieerfolgen unter anderen anti-VEGF Wirkstoffen, eine Therapie mit Pegaptanib nicht empfehlenswert.

### **1.9.5.2 Ranibizumab (Lucentis®)**

Ranibizumab (rhuFab V2 = recombinantly produced humanized Fab fragment antibody V2 – Version 2) ist ein humanisiertes, therapeutisch eingesetztes Antikörperfragment, das alle Isoformen des Wachstumsfaktor VEGF (A-VEGF) nach intravitrealer Injektion bindet und inaktiviert und somit das Wachstum und die Permeabilität der neu gebildeten Blutgefäße hemmt. Damit wird das Fortschreiten einer exsudativen AMD und der Verlust des Sehvermögens gebremst [10]. Das Gefäßwachstum wird aufgehalten und aufgrund der permeabilitätsreduzierenden Wirkung von Ranibizumab verringert sich meist das Anschwellen der Retina (Abnahme der zentralen Netzhautdicke im OCT) und der Visus kann stabilisiert oder verbessert werden [31].

Jedoch kommt es auch bei Ranibizumab nach einiger Zeit zu einer Inaktivierung, so dass es alle vier Wochen intraokular erneut appliziert werden muss. Passagere entzündliche Nebenwirkungen sind beschrieben worden [112]. Es wurde zudem bei der Therapie von Patienten, bei denen eine RAP oder okkulte CNV mit einer serösen Pigmentepithelabhebung assoziiert war, die Entstehung von Einrissen des Pigmentepithels (RPE-Rip) in ähnlichen Größenordnungen wie bei anderen Anti-VEGF-Medikamenten beobachtet. In den Zulassungsstudien zur Behandlung der exsudativen AMD fand sich kein Anhalt für systemische Nebenwirkungen von Ranibizumab, allerdings wurde in der SAILOR-Studie sowie in der Metaanalyse aller Studien eine leicht erhöhte Inzidenz (nicht signifikant) von Schlaganfällen gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe gefunden, die jedoch unter der Häufigkeit von unbehandelten Vergleichsgruppen lag. Zudem fanden sich in der Metaanalyse Hinweise, dass Patienten mit erhöhtem Apoplexrisiko ein höheres Gefährdungspotential durch Schlaganfallrezidive unter der Behandlung mit Ranibizumab haben könnten [119].

Ranibizumab wurde im Januar 2007 unter dem Handelsnamen Lucentis® in der Dosierung von 0,5mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen. RAP-Läsionen wurden in den Phase-III-Studien jedoch ausgeschlossen. In den drei großen Studien MARINA [120], PIER [117] und PRONTO [79], in denen die Effekte von Ranibizumab auf verschiedene Formen der CNV (MARINA: minimal klassische oder okkulte CNV; PIER: vorwiegend klassische, minimal klassische oder okkulte CNV, PRONTO: subfoveale CNV) getestet wurden, bestätigte sich der positive Einfluss auf die Visusentwicklung. Allerdings stellte für die oben genannten großen Studien RAP ein Ausschlusskriterium dar [117, 120], lediglich in die PRONTO-Studie wurde eine Subgruppenanalyse für Patienten mit RAP durchgeführt [79]. In der Fachinformation für die europäische Zulassung wird eine initiale Aufsättigung von drei Injektionen, gefolgt von einer individuellen, visusgesteuerten Erhaltungstherapie empfohlen. Bislang sind jedoch die Parameter zur Therapiedauer und Wiederbehandlung noch nicht eindeutig definiert worden. Die individuelle Behandlungshäufigkeit und -dauer kann nur durch eine engmaschige Kontrolle der Patienten festgelegt werden [119].

Die meisten bisher veröffentlichten Studien zur Therapie der retinalen angiomatösen Proliferation als Unterform der neovaskulären AMD mit Ranibizumab ergaben eine Visusverbesserung [67, 68, 78, 85]. In sämtlichen Arbeiten wurde auch eine Reduktion der zentralen Netzhautdicke festgestellt [4, 67,

68, 78, 85, 124]. Allerdings müssen diese Studien aufgrund zum Teil kurzer Follow-Up-Zeiten, geringer Fallzahlen und mangelnder Differenzierung in RAP-Stadien vorsichtig interpretiert werden.

### **1.9.5.3 Bevacizumab (Avastin®)**

Bevacizumab ähnelt vom Aufbau her Ranibizumab, einem humanisiertem Antikörper-Fragment, hat jedoch ein höheres Molekulargewicht und eine zweifache Bindungsdomäne und damit eine längere Halbwertszeit, so dass sich größere Intervalle zwischen indizierten Wiederbehandlungen ergeben. Das Wirkprinzip von Bevacizumab entspricht dem der anderen VEGF-Inhibitoren, er ist gegen alle VEGF-Unterformen wirksam: Zum einen kann durch die Verringerung der v.a. VEGF-vermittelten Hyperpermeabilität des Gefäßendothels von Neovaskularisationen ein anti-exsudativer Effekt erzielt werden, andererseits wird eine anti-proliferative Wirkung auf retinale und choroidale Neovaskularisationen beobachtet [10, 112].

Bevacizumab ist arzneimittelrechtlich zwar bereits für die Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms zugelassen [112], jedoch in Deutschland weder für die intravitreale Anwendung noch für die Behandlung der AMD. Sicher ist, dass Bevacizumab einen nachweisbaren positiven Effekt in der Therapie der neovaskulären AMD hat und das Infektionsrisiko nach intravitrealer Applikation bei Einhaltung üblicher Standards nicht von dem Risiko anderer intravitreal applizierter Medikamente abweicht [119]. Im Unterschied zur intravenösen Injektion ist bei der intravitrealen Applikation von einem wesentlich günstigerem Nebenwirkungsspektrum auszugehen, da die intravitreal angewendeten Dosierung um den Faktor 400 niedriger sind als bei systemischer Applikation. Bevacizumab stellt eine kostengünstige „off label“ Therapie für Patienten mit neovaskulären AMD-Formen dar, für die nach bisherigen Studienergebnissen noch keine Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen oder bei denen zugelassene Therapieverfahren kein ausreichendes Ansprechen gezeigt haben [10]. Eine Vielzahl von Studien untersuchte bisher die Auswirkungen einer Therapie mit Bevacizumab auf RAP-Läsionen [3, 25, 38, 39, 58, 60, 85, 102, 105, 110].

### **1.9.6 Kombinationstherapien aus PDT und anderen Wirkstoffen**

Häufig wird PDT mit Verteporfin mit der intraokulären Applikation von Triamcinolon kombiniert. Triamcinolon ist ein Kortikosteroid und hat damit einen direkten und indirekten Einfluss auf die Angiogenese, auf die Permeabilität von Blutgefäßen und auf Entzündungsprozesse. Das Problem an Triamcinolon ist, dass die anti-angiogenetische Komponente seiner Wirkung im Verhältnis zur entzündungshemmenden Komponente nur sehr gering ist. Deshalb und aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen wie Tensioanstieg, Katarakt-Progression und Endophthalmitisrisiko erscheint eine Monotherapie mit Triamcinolon nicht sinnvoll.

In Kombination mit PDT wird Triamcinolon zeitnah vor oder nach einer PDT intravitreal injiziert, wodurch vermutlich die einer PDT-Behandlung folgende Expression von Wachstumsfaktoren (v.a. von VEGF) verringert wird. Meist werden 4mg Triamcinolon in 0,1ml gelöst appliziert. Es scheint durch diese kombinierte Therapie ein geringe Zahl an Wiederbehandlungen nötig zu sein [112]. Es

konnte gezeigt werden, dass eine Kombination beider Behandlungsmethoden ohne schweren Sehverlust (< 30 Buchstaben) und ohne schwere okuläre Nebenwirkungen angewendet und durch die kombinierte Therapie evtl. eine schnellere Vernarbung der choroidalen Neovaskularisationen erreicht werden kann [119].

In Studien an Patienten mit retinaler angiomatöse Proliferation war der Visus nach drei, sechs und zwölf Monaten höher wie der Ausgangsvisus. Dabei ist die Wirkung von IVTA als Kortikosteroid v.a. auf die Beeinflussung der inflammatorischen Reaktion zurückzuführen. IVTA führt zwar kurzfristig zu einem Visusanstieg durch eine verminderte Exsudation durch die Neovaskularisation und eine daraus resultierende Abnahme der subretinalen Flüssigkeit, allerdings kann es langfristig das kontinuierliche Fortschreiten der Neovaskularisationen nicht beenden [43]. Außerdem wurden Rezidive und atrophische Veränderungen im Bereich der zentralen Netzhaut nach dieser Therapie beobachtet [62]. Aus diesem Grund stellt die kombinierte Therapie aus PDT und IVTA noch keine zufriedenstellende Möglichkeit für eine langfristige, komplikationsarme Visusverbesserung in der Behandlung der RAP dar.

Zunehmend wird in verschiedenen Studien auch die Kombinationstherapie aus photodynamischer Therapie und intravitrealen Anti-VEGF-Wirkstoffen wie Ranibizumab (IVR) und Bevacizumab (IVB) untersucht [88, 90]. Dabei wird das Prinzip der Inaktivierung und Vernarbung von choroidalen Neovaskularisationen durch die photodynamische Therapie mit die Angiogenese hemmenden Wirkstoffen kombiniert. Dies macht auch insofern Sinn, da in den Monaten nach erstmaliger PDT meist erneut Gefäße in das ursprüngliche Kapillarnetz einsprossen und die Rekanalisation der CNV bewirken [88, 90, 112], was durch die Angiogenese hemmende Wirkstoffe verhindert werden könnte. Insgesamt scheinen kombinierte Therapien aus PDT mit antiproliferativen (IVTA) bzw. anti-VEGF-Wirkstoffen (Bevacizumab, Ranibizumab) bessere Ergebnisse zu erzielen als eine Monotherapie mit PDT [88, 90, 100].

### **1.10 Zielsetzung der Studie**

Ziel der Studie war es, die Wirkung der intravitrealen Applikation des anti-VEGF-Wirkstoffes Ranibizumab (Lucentis®), v.a. auf Visusverlauf und zentrale Netzhautdicke bei Patienten mit retinaler angiomatöser Proliferation im Stadium III zu überprüfen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In die retrospektive Studie waren im Zeitraum von 01.01.2007 – 31.08.2010 Patienten mit exsudativer AMD eingeschlossen, bei denen an Hand von Funduskopie, FLA und OCT sowie klinischem Verlauf eine retinale angiomatöse Proliferation gesichert diagnostiziert wurde. In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit retinaler angiomatöser Proliferation im Stadium III aufgenommen, um eine Vergleichbarkeit mit exsudativer AMD herstellen zu können.

Ausschlusskriterium war jegliche Vorbehandlung (wie z.B. Laserphotokoagulation, PDT, intravitreale Injektionen von Steroiden oder anti-VEGF-Wirkstoffen) in einem Zeitraum von drei Monaten vor Beginn der Aufsättigungsphase mit intravitrealer Lucentis®-Eingabe. Als Ausschlusskriterium galt zudem eine bekannte Niereninsuffizienz oder Fluoreszeininunverträglichkeit. Es wurde kein Grenzvisus und keine Alterslimitierung vorgegeben.

In der Aufsättigungsphase wurden die Patienten mit dreifachen Lucentis®-Injektionen jeweils im Abstand von einem Monat behandelt. Diese Aufsättigungstherapie wurde bei Bedarf, d.h. im Falle einer bestehenden oder fortschreitenden Läsionsaktivität wiederholt (Erhaltungsphase). Dabei waren die genauen Kriterien für eine erneute Behandlung eine Visusverschlechterung, neu aufgetretene Blutungen in der Funduskopie, verbleibende Flüssigkeit oder Zunahme der zentralen Netzhautdicke im OCT sowie bleibende Leckage in der FLA.

Für die Studie wurden jeweils vor der ersten Lucentisinjektion sowie vier Monate und acht Monate danach eine Funduskopie, eine Fluoreszenzangiographie und eine optische Kohärenztomographie durchgeführt und Visus, zentrale Netzhautdicke, Pigmentepithelabhebungen und eventuell wiederaufgetretene Läsionsaktivität für die Indikation zur erneuten Injektion erfasst. Da die Kontrolle sechs Monate nach der ersten Lucentisinjektion ein Großteil der Patienten nicht wahrnahmen, wurden für die Studie die Ergebnisse der Kontrollen nach vier bzw. acht Monaten verwendet.

In die Studie wurden 33 Patienten eingeschlossen, 21 (64%) Frauen und 12 (36%) Männer. 28 (85%) der Patienten waren über 75 Jahre alt, 5 Patienten (15%) unter 75 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter lag bei 79 Jahren, der jüngste Patient war 51 Jahre alt, der älteste 91 Jahre alt.

### **2.2 Erfasste klinische Parameter und apparative diagnostische Verfahren**

Es wurden neben Alter und Geschlecht der Patienten, die Anzahl der Injektionen bzw. Reinjektionen, der subjektive Eindruck des Patienten bzgl. des Therapieerfolgs, der Visus, fluoreszenzangiographische Parameter und die Netzhautdicke mittels OCT miterfasst. Des Weiteren wurden eventuelle Komplikationen wie Tensioanstieg, Blutungen, Endophthalmitis, Risse im Pigmentepithel etc. miterfasst. Im Folgenden soll kurz auf die wichtigsten Parameter bzw. Verfahren eingegangen werden.

### 2.2.1 Visus

Der Visus wurde entsprechend dem Standard anhand der BVA- (Berufsverband der Augenärzte) Leitlinien unter der bestmöglichen Korrektur festgestellt: Das nicht zu untersuchende Auge wurde dabei mit einem Okkluder abgedeckt, dann sollte der Patient in einem Abstand von fünf Metern numerische Optotypen gemäß der DIN 58220 definierten Beleuchtungsbedingungen ablesen. Die Optotypen wurden von einem Projektor auf eine Leinwand projiziert. War beim Patienten nurmehr ein Fingerzählen möglich, so erhielt er den Dezimalvisus 0,01, konnte er lediglich Handbewegungen wahrnehmen, den Dezimalvisus 0,005. Anschließend wurden die Werte für bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien in das logMAR-System umgerechnet: Dabei steht MAR für „Minimal Angle of Resolution“, es handelt sich dabei um den Kehrwert der Sehschärfe, d.h. der Wert der Sehschärfe im logMAR System nimmt bei Zunahme des Sehvermögens ab. Dies sollte besonders bei der graphischen Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

### 2.2.2 Funduskopie

Eine Funduskopie wurde vor der ersten Injektion zur Diagnosestellung, nach vier und nach acht Monaten durchgeführt: Dabei wurde mit Tropicamid und Phenylephrin-HCl eine Mydriasis erzeugt und anschließend der Augenhintergrund gespiegelt (Abbildung 26).

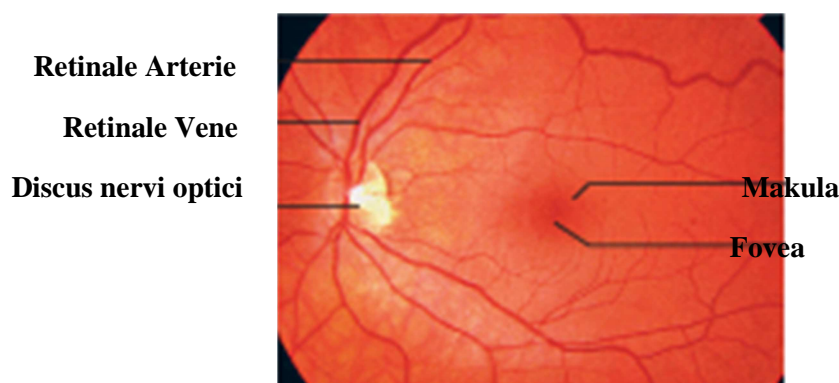


Abbildung 26: Physiologischer Augenhintergrund in der Funduskopie [75]

### 2.2.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT wurde zur Bestimmung der zentralen Netzhautdicke bei allen Verlaufsuntersuchungen angewandt. Bis einschließlich des Jahres 2007 wurde das Stratus III-OCT<sup>®</sup> (Carl Zeiss Meditec Inc.) verwendet, dabei handelt es sich um ein Time-domain-OCT; danach das Spectralis-OCT<sup>®</sup> (Heidelberg Engineering GmbH 2008), ein Frequency-domain-OCT. Die Patienten wurden in Mydriasis durch je einen Tropfen Tropicamid (Mydriaticum-Stulln<sup>®</sup>) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS<sup>®</sup> 5%) im abgedunkelten Raum untersucht. Unter der Anweisung, mit dem zu untersuchenden Auge den vorgegebenen Markierungspunkt im OCT und mit dem Partnerauge einen externen blinkenden Punkt zu fixieren, wurde mit Hilfe der integrierten Funduskamera der Messstrahl auf die Makula fokussiert und jeweils sechs hochauflösende radiale 6-mm-Scans im 30°-Winkel durchgeführt.

Während beim Stratus III-OCT<sup>®</sup> (Abbildung 27a) mit Hilfe einer integrierten Analysesoftware die zentrale Netzhautdicke sofort berechnet wurde, musste diese beim SD-OCT (Abbildung 27b) manuell berechnet werden: Dazu wurde im SD-OCT die Netzhautdicke in der Fovea, sowie jeweils 0,5 mm

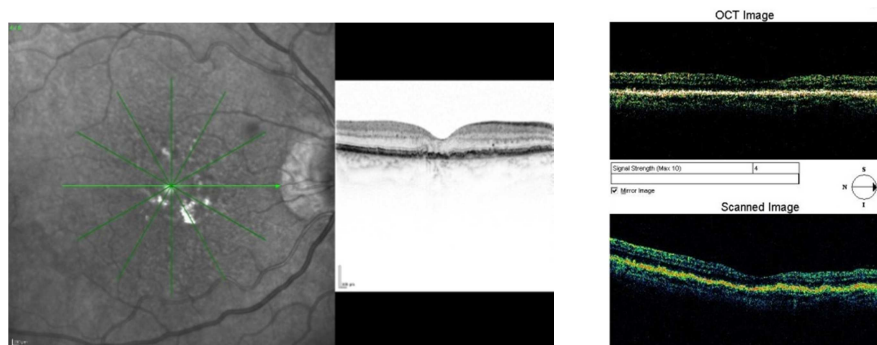


parafoveal links und rechts gemessen und aus diesen Werten jeweils der Mittelwert gebildet. Anschließend wurden entsprechend der Publikation von Chaber et al. 40 µm subtrahiert, um eine Vergleichbarkeit mit der im Stratus III-OCT<sup>®</sup> erhaltenen zentralen Netzhautdicke herstellen zu können [22].

Dies beruht auf folgender Tatsache: Da beim Stratus-OCT<sup>®</sup> die Schichten der äußeren Photorezeptorsegmente und des retinalen Pigmentepithels nicht für die Berechnung miteingefasst werden, beim SD-OCT hingegen schon, ist die gemessene zentrale Makuladicke im Stratus-OCT<sup>®</sup> im Durchschnitt etwas geringer als im SD-OCT [22].

Die Messung der Netzhautdicke wurde wie bei Politoa et al. beschrieben durchgeführt: dabei werden die Messkreuzchen manuell zwischen der inneren hochreflektierenden Bande und dem äußeren Rand der Netzhautschichten positioniert. Zur Bestimmung der PED-Größe werden diese zwischen dem inneren Rand der abgehobenen äußeren hochreflektierenden Bande (RPE) und der Erstreckung der normalen, „nicht-abgehobenen“ RPE-Ebene („vermutete“ Bruch'sche Membran) unterhalb des tatsächlichen RPE positioniert [114].

Ein OCT wurde vor Beginn der Injektionen, nach vier und nach acht Monaten durchgeführt.



**Abbildung 27:** Beispiel für die Aufnahme einer Netzhaut

a. mit dem SD-OCT

b. mit dem Stratus-OCT<sup>®</sup>

#### 2.2.4 Fluoreszenzangiographie (FLA)

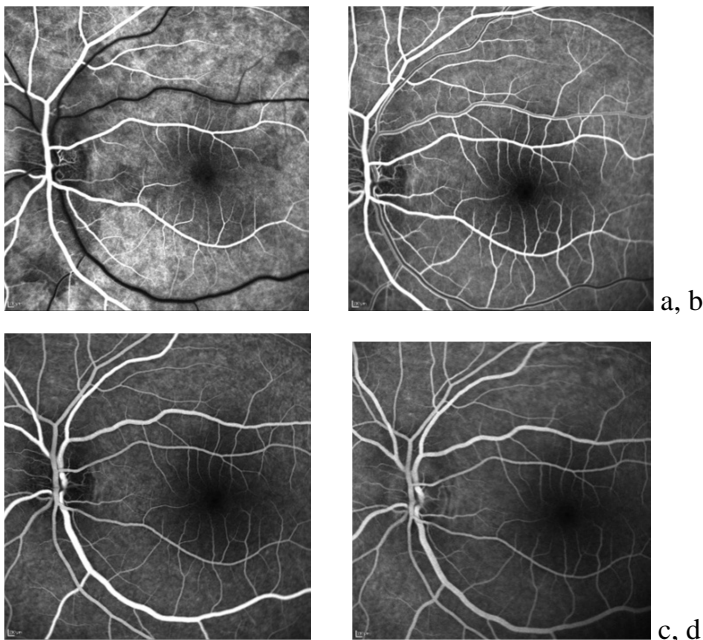
Die FLA dient zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Durchblutung der retinalen und choroidalen Gefäße, wobei bei der Interpretation immer Patientenanamnese und ophthalmoskopische Befunde berücksichtigt werden sollten.

Bei der Fluoreszenzangiographie wird als Kontrastmittel intravenös appliziertes Natriumfluoreszein durch Licht bei einer Wellenlänge von 465 nm zur Fluoreszenz bei 525nm angeregt. Das emittierte Licht wird durch einen speziellen Filter und eine Funduskamera zur Darstellung des Augenhintergrunds erfasst und gespeichert.

Im Rahmen der Studie wurden mit dem Heidelberg-Retina-Angiograph digitale angiographische Aufnahmen erstellt. Nachdem ein peripherer Venenzugang gelegt wurde, ist bei den Patienten mit Tropicamid (Mydriaticum-Stulln<sup>®</sup>) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS<sup>®</sup> 5%) - Tropfen eine Mydriasis erzeugt worden. Nachdem der Fundus mit der Funduskamera dokumentiert wurde und nach Einschwenken des Sperrfilters ein Autofluoreszenz-Bild abgespeichert wurde, applizierte man

standardmäßig 5ml der 10%igen Natriumfluoreszein-Lösung als Bolus über den intravenösen Zugang. Diese verteilt sich daraufhin über das Blutgefäßsystem auch in den retinalen und choroidalen Gefäßen. Bei der Gefäßpassage werden die präarterielle, die arterielle, die arteriovenöse und die venöse Phase unterschieden [61]:

- **choroidale (präarterielle) Phase:** Abbildung 28a  
Beginn etwa 8-12s nach Injektion, Füllung der Gefäße der Choroidea mit Fluoreszein, noch kein Fluoreszein in den retinalen Gefäßen
- **arterielle Phase:** **Error! Reference source not found.**  
Füllung der Arterien und Fortsetzen der choroidalen Füllung
- **arteriovenöse (kapilläre) Phase:** Abbildung 28b  
vollständige Füllung von retinalen Arterien und Kapillaren; früher lamellärer Fluss des Fluoreszein in den Venen (v.a. an den Seitenwänden erkennbar, axiale Hypofluoreszenz)
- **venöse Phase:** Abbildung 28c  
frühe Phase mit vollständiger arterieller und kapillärer Füllung mit deutlichem lamellären venösen Fluss, mittlere Phase mit vollständiger venöser Füllung, späte Phase mit Rückgang der Farbstoffkonzentration in die Arterie
- **Spätphase (Eliminationsphase):** Abbildung 28d  
zunehmendes Schwächerwerden der Farbstoffintensität, nach 5-10 min nicht mehr angiographisch sichtbar; Ausscheidung innerhalb weniger Stunden



**Abbildung 28:** Normales Angiogramm

a. Arterielle Phase, b. arteriovenöse Phase, c. mittlere venöse Phase, d. späte Phase (Elimination)

Die Fluoreszenzangiographie wurde vor Beginn der Injektionen von Ranibizumab zur Diagnosesicherung und Darstellung der Läsionsaktivität in Kombination mit OCT und Funduskopie sowie nach vier und nach acht Monaten zur Verlaufsbeurteilung bzw. zur Feststellung einer bestehenden oder wiederaufgetretenen Läsionsaktivität durchgeführt.

## **2.3 Behandlung mit intravitrealen Lucentisinjektionen**

### **2.3.1 Durchführung der intravitrealen Injektionen von Ranibizumab**

Die Injektion von Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>) wurde entsprechend der Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (April 2007) durchgeführt [9]:

Dabei wurden die Patienten zunächst über mögliche Komplikationen (Gefahr der Endophthalmitis, Netzhautablösung, intraokuläre Blutung, Augeninnendruckanstieg) aufgeklärt. Sämtliche Injektionen fanden dann als ambulante Eingriffe im Operationsaal statt. Nachdem bei den Patienten mittels Eintropfen von Tropicamid (Mydriacum-Stulln<sup>®</sup>) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS<sup>®</sup>) eine Mydriasis erzeugt worden war, erfolgte eine topische Anästhesie mit dreimal 1-2 Tropfen des Lokalanästhetikums Proparacain<sup>®</sup>. Anschließend wurde die Augenoberfläche mit 10ml einer 5%igen Povidon-Iod-Lösung gespült. Zunächst erfolgte die Desinfektion der periokularen Haut der Lider und der Zilien mit 10%igem Povidon-Iod. Es wurde standardmäßig mit chirurgischer Händedesinfektion, sterilen Operationshandschuhen, sterilen Spritzen und Kanülen, einem sterilen Abdecktuch und Lidspekulum gearbeitet. Im Bedarfsfall wurde ein steriles Parazentesemesser bereitgestellt. Nachdem das sterile Lidspekulum eingesetzt wurde, wurde erneut mit 5%iger Povidon-Iod-Lösung gespült und dann wurde der Patient gebeten nach medial oben zu blicken und diese Position des Auges zu halten. Nun wurde die Konjunktiva an der geplanten Injektionsstelle im temporal unteren Quadranten mit einer sterilen Pinzette verschoben und über die pars plana in 3,5mm Limbusabstand mit einer 12 mm langen, 30-Gauge-Nadel ins Auge eingestochen und 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>) in 0,05 ml Volumen mittig in den Glaskörper langsam injiziert unter maximal 6mm Eindringtiefe. Um einen möglichen Reflux zu verhindern, wurde nach dem Herausziehen der Nadel auf die Einstichstelle mit der Pinzette Druck ausgeübt. Danach wurde die Bindehaut zurückgeschoben. Postoperativ prüfte man die Lichtscheinwahrnehmung, um im Falle einer retinalen Perfusionsstörung aufgrund eines intraokularen Druckanstiegs sofort mit einer drucksenkenden Therapie beginnen zu können.

Außerdem wurde postoperativ je nach Befund für ca. 7 Tage je ein Tropfen des Kombinationspräparats Dexamethason (1mg/ml), Neomycinsulfat 3500 I.E./ml und Polymyxin-B-Sulfat (6000 I.E./ml) als Isopto-Max<sup>®</sup> Augentropfensuspension viermal täglich ins Auge getropft und ein Termin zur postoperativen Kontrolle am Tag nach der Injektion, meist beim niedergelassenen Augenarzt, vereinbart. Außerdem wurden die Patienten eindringlich aufgeklärt sich bei klinischer Verschlechterung, v.a. bei Zeichen einer Endophthalmitis (Rötung, stechender Druck, Schmerzen, Brennen, Schleiersehen, Visusminderung) sofort wiedervorzustellen.

### 2.3.2 Injektionsschema

In der Europäischen Union und damit auch in Deutschland wird Ranibizumab gemäß Zulassung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die neovaskuläre Form der AMD, zu der auch die retinale angiomatöse Proliferation definitionsgemäß gehört, angewandt:

Von dieser Institution werden nach der Initialphase mit drei monatlichen Injektionen eine individuelle visusabhängige Erhaltungstherapie empfohlen [40]. Dabei sollte immer dann eine erneute Injektion erfolgen, wenn sich der Visus um mehr als 5 Buchstaben verschlechtert. Diese Strategie beruht auf einem rein mathematischen Modell der Visusverläufe der Zulassungsstudien ANCHOR [20], MARINA [17] und PIER [1, 117], das im Durchschnitt 8,1 Injektionen pro Patient im ersten Behandlungsjahr kalkuliert hat.

Allgemein ist die initiale Behandlung der neovaskulären AMD mit drei Injektionen im Monatsabstand auch international etabliert und wird als „Aufsättigungsphase“ bezeichnet.

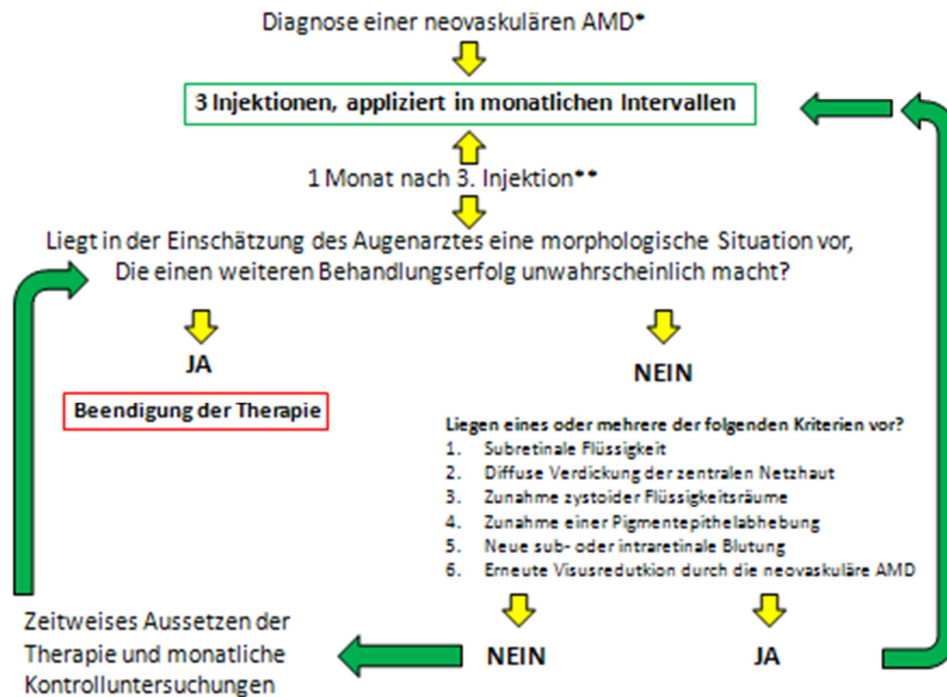
In den großen prospektiven Studien PIER [1, 117] und EXCITE [129] wurde die schematische Verlängerung der Behandlungsintervalle auf drei Monate getestet und dabei festgestellt, dass der mittlere Visus kontinuierlich abnahm und das Makulaödem im Sinne eines „rebounds“ wiederauftrat. In der PRONTO-Studie [79] wurden alternativ zu fixen Behandlungsintervallen im Anschluss an die Initialphase flexible, individuell bedarfsgesteuerte („pro re nata, PRN“) Behandlungsschemata verwendet und analysiert. Dabei war die PRONTO-Studie die einzige Studie die auch Patienten mit RAP-Läsionen (25% aller Läsionen) einschloss. Es wurde festgestellt, dass Patienten mit RAP-Läsionen v.a. im ersten Jahr nach Therapiebeginn häufigere Wiederbehandlungen im Vergleich zu anderen Subformen der neovaskulären AMD benötigten [79]. Dabei konnte der Visus auf dem Stand nach der „Aufsättigungsphase“ über einen Zeitraum von zwei Jahren im Mittel gehalten werden. In der SUSTAIN-Studie [53], einer ähnlichen Studie ebenfalls nach dem PRN-Regime durchgeführt, konnte der initiale Visusgewinn von +5,8 Buchstaben nicht ganz gehalten werden (+3,6 Buchstaben nach 12 Monaten).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass monatliche Injektionen der einzig sichere Weg sind, einen initialen Visusgewinn über die Zeit zu erhalten. Statistische Behandlungsintervalle von drei Monaten (PIER; EXCITE [1, 117, 129]) erzielten nicht die gewünschten Erfolg, PRN-Regime wie in der SUSTAIN- [53] oder PRONTO-Studie [79] benötigen eine engmaschige (monatliche) Kontrolle der Patienten mit aufwändiger Diagnostik, um zum frühestmöglichen Zeitpunkt eine neuerliche Aktivität des neovaskulären Prozesses zu erkennen. Eine Wiederbehandlung zu einem späteren Zeitpunkt bei bereits eingetretener Funktionsminderung führt meist zu irreversiblen Ausfällen.

Im klinischen Alltag lässt sich nach der „Aufsättigungsphase“ mit drei Injektionen im monatlichen Abstand eine Wiederbehandlung nach dem PRN-Regime am besten umsetzen, das entsprechend der Zulassung von Ranibizumab in Deutschland stark visusverlaufsorientiert ist [8].

In dieser Studie wurde nicht nur nach dem Visusverlauf, sondern auch anhand von Fluoreszenzangiographie und der OCT-Untersuchungen, d.h. morphologischen Kriterien, über eine fortbestehende oder wieder aufgetretene Läsionsaktivität entschieden, wie es vom Berufsverband der

Augenärzte Deutschlands e. V. und von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. empfohlen wird (Abbildung 29): Eine Wiederbehandlung sollte entsprechend morphologischen Kriterien und nicht nach funktionellen Kriterien („Morphologie vor Funktion“) erfolgen, da eine Funktionsminderung als Auslöser der Wiederbehandlung meist schon mit irreversiblen Funktionseinbußen einhergeht [8].



**Abbildung 29:** Behandlungsalgorithmus zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären AMD; modifiziert nach [8]  
 \* Diagnose basierend auf Funduskopie, Fluoreszein-Angiographie, SD-OCT-Evaluation der gesamten Makula; BCVA  
 \*\* monatliche Untersuchung mit Funduskopie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makularegion; BCVA; Fluoreszein-Angiographie, wenn Funduskopie oder OCT Krankheitsverlauf nicht erklärt (Anm.: bei RAP FLA standardmäßig)

Den Patienten wurde dementsprechend standardmäßig zunächst drei Mal in vierwöchigen Abständen Ranibizumab (Lucentis®) injiziert. Dann wurde, je nach Befundentwicklung bzw. entsprechend dem Wiederauftreten von angiomatösen Proliferationen (Beurteilung durch Visus, Fundus, Fluoreszenzangiographie und OCT), erneut dreimal injiziert.

## 2.4 Datenerhebung und statistische Auswertung

Visuswerte und der Zeitpunkt der OCT- und FLA-Untersuchungen sowie die subjektive Visusbeurteilung durch den Patienten wurden der Krankenakte des Patienten entnommen. OCT- und FLA-Untersuchungen wurden anhand der elektronisch gespeicherten Daten ausgewertet. Da die zentrale Netzhautdicke bei einigen Patienten nicht nur mit dem Stratus OCT® (Carl Zeiss Meditec Inc.), sondern auch mit dem Spectralis-OCT® (Heidelberg Engineering GmbH 2008) gemessen wurde, wurde die Netzhautdicke des SD-OCT entsprechend dem Stratus-OCT® berechnet (siehe Abschnitt 2.2 „Erfasste klinische Parameter und apparative diagnostische Verfahren – Optische Kohärenztomographie“).

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgt mittels der Analyse aller verfügbaren Daten. Ausgewertet wurden Visus, OCT und FLA, subjektive Beurteilung und Erkrankung des Partnerauges nach vier und acht Monaten.

Die statistisch berechneten Daten werden in Tabellen dargestellt, wobei p-Werte kleiner als 0,05 (signifikant) kursiv gekennzeichnet werden.

Die Grafiken und die statistische Auswertung wurden mit dem Programm SPSS und mit Microsoft Excel erstellt. Folgende statistische Methoden wurden verwendet: Berechnung des arithmetischen Mittels, des Medians, der Standardabweichung, des Minimums, des Maximums und des 95%igen-Konfidenzintervalls, des Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman-Rho) sowie der t-Test für gepaarte Stichproben und die Regressionsgerade. Einige sollen im Folgenden näher erläutert werden:

**Spearman-Rho-Rangkorrelationskoeffizient:** Dieser wird angewendet für verbundene Stichproben als Maß für den linearen Zusammenhang der Ausprägung zweier Merkmale (mindestens ordinal skaliert [149]). Von verbundenen Stichproben spricht man, wenn mehrere Merkmalsausprägungen (in diesem Falle z.B. Visus und zentrale Netzhautdicke) jeweils am gleichen Individuum (hier Patient) festgestellt wurden und deshalb zusammengehören [13].

**Regressionsgerade:** In dem am häufigsten vorkommenden Fall des linearen Zusammenhangs werden die Parameter b und a der Geradengleichung  $y = bx + a$  ermittelt. Diese sogenannte Regressionsgerade ist diejenige Gerade, für die die Summe der Quadrate der Abweichungen aller Punkte von dieser Geraden ein Minimum wird. Dabei ist b der Regressionskoeffizient. Bei positiver Korrelation ist b positiv, bei negativer Korrelation negativ. Parameter a ist der Ordinatenabschnitt und gibt den Punkt wieder, an dem die Regressionsgerade die y-Achse schneidet [149].

**t-Test für gepaarte Stichproben** (in diesem Fall 2-Stichproben Test): Der Begriff „verbundene Stichproben“ bedeutet, dass je zwei Beobachtungen (z.B. Visuswerte zu verschiedenen Kontrollzeitpunkten) aus beiden Stichproben von einer Versuchseinheit (hier ein Patient) stammen und daher stochastisch abhängig sind. Klassisches Anwendungsbeispiel ist die Vorher-Nachher-Studie, wie in diesem Fall vor und nach Injektionen von Ranibizumab [138].

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ( $p < 0,05$ ) wurde als statistisch signifikant definiert,  $p < 0,01$  galt als statistisch hoch signifikant.

Die Visuswerte im Ergebnisteil werden in logMAR (logarithm of the minimal angle of resolution) angegeben. Dabei entsprechen niedrige Werte im logMAR-System einem guten Visus und umgekehrt. Die Auswertung erfolgte zusammen mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Übersicht über das ausgewertete Patientenkollektiv

In die Studie wurden 33 Patienten eingeschlossen, davon 21 (64%) Frauen und 12 (36%) Männer. 28 (85%) der Patienten waren über 75 Jahre alt, 5 Patienten (15%) unter 75 Jahre

alt. Das durchschnittliche Alter lag bei 79 Jahren, der jüngste Patient war 51 Jahre alt, der älteste 91 Jahre alt. Dabei war bei 19 Patienten (58%) das linke Auge betroffen, bei 14 Patienten (42%) das rechte Auge. Aufgrund von v.a. mangelnder Compliance der Patienten und Dokumentationslücken konnten leider nicht bei allen Patienten zu jedem Zeitpunkt die gewünschten Daten erhoben werden, so dass sämtliche Daten der Kontrolluntersuchung nach vier Monaten, jedoch mit 27 von 33 Patienten nur 82% der Kontrolluntersuchungen nach acht Monaten zur Verfügung standen.

Von den 33 eingeschlossenen Patienten wurden 22 (67%) bis zur 8-Monatskontrolle mehrfach aufgesättigt. Die durchschnittliche Anzahl der Reinjektionen im Falle erneuter angiomatöser Neovaskularisationen betrug 2,27 Injektionen.

Erwähnenswert und v.a. für die Diskussion der Ergebnisse zu berücksichtigen ist, dass sämtliche in die Studie eingeschlossenen Patienten eine RAP im Stadium III im Sinne der Yanuzzi-Klassifikation entsprechend [147] einer okkulten CNV hatten. Dabei hatten 64% der Patienten eine RAP Stadium III mit Abhebung des Pigmentepithels (PED), nur 36% eine RAP Stadium III ohne Abhebung des Pigmentepithels.

#### 3.2 Visusverlauf unter Lucentistherapie

Die folgende Grafik (Abbildung 30) zeigt den Visusverlauf über acht Monate. Der Visus wurde entsprechend den Leitlinien des Berufsverbands der Augenärzte unter der bestmöglichen Korrektur erfasst (BCVA = best corrected visual acuity) und in logMAR angegeben.

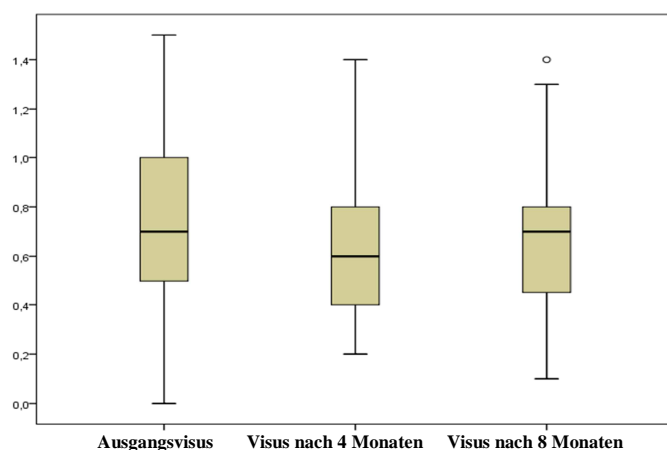


Abbildung 30: Visusentwicklung (in logMAR) unter Therapie mit Ranibizumab

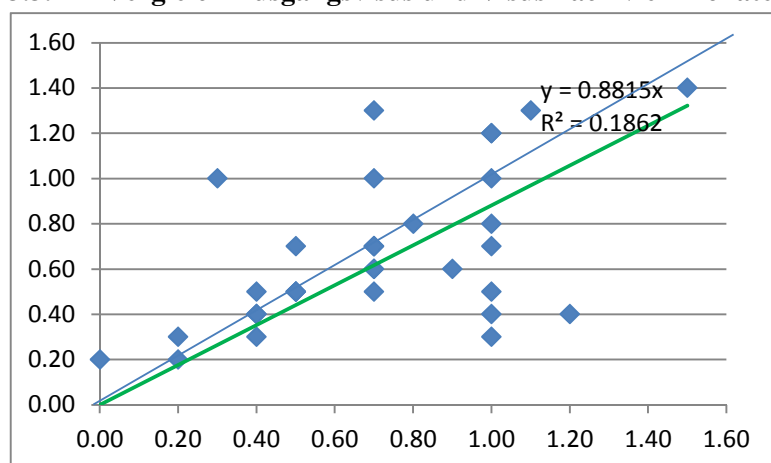
Betrachtet man das arithmetische Mittel, so ist der Visus nach vier Monaten angestiegen und hält sich auf diesem Niveau bis zur Kontrolle nach acht Monaten. Allerdings ergab sich zu keinem der beiden Kontrollzeitpunkte eine statistisch signifikante Visusveränderung im Vergleich zum Visus vor Therapiebeginn (Tabelle 2).

Visus	Baseline	Vier Monate	Acht Monate
N	33	33	27
Minimum	0	0,2	0,1
Maximum	1,5	1,4	1,4
Median	0,70	0,60	0,70
Arithmetisches Mittel	0,71	0,67	0,67
Standardabweichung	0,33	0,33	0,36
p-Wert des T-Tests		0,511	0,868

**Tabelle 2:** Visusentwicklung unter Therapie mit Ranibizumab

### 3.3 Visusverlauf in Abhängigkeit vom Ausgangsvisus

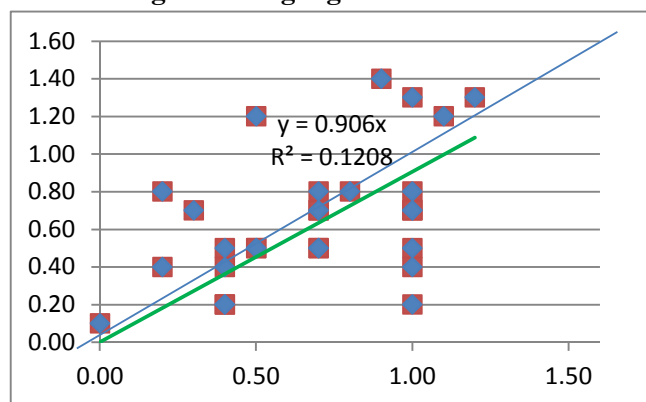
#### 3.3.1 Vergleich Ausgangsvisus und Visus nach vier Monaten



**Abbildung 31:** Visusentwicklung nach vier Monaten; x-Achse = Ausgangsvisus, y-Achse = Visus nach 4 Monaten; Visuswerte im logMAR-System angegeben

Die meisten Punkte (n=11) befinden sich unter der Gerade (Steigung = 1) in Abbildung 31 im Sinne eines kleineren End- als Ausgangsvisus und somit einer Visusverbesserung, sechs Punkte befinden sich auf der Gerade im Sinne einer Visusstabilisierung. Mit einer Steigung unter 1 (0,881) zeigt die Trendlinie (grün) an, dass ein höherer Ausgangsvisus mit einem höheren Endvisus korreliert ist, dieser jedoch tendenziell unter dem Ausgangsvisus liegt. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,554.

#### 3.3.2 Vergleich Ausgangsvisus und Visus nach acht Monaten



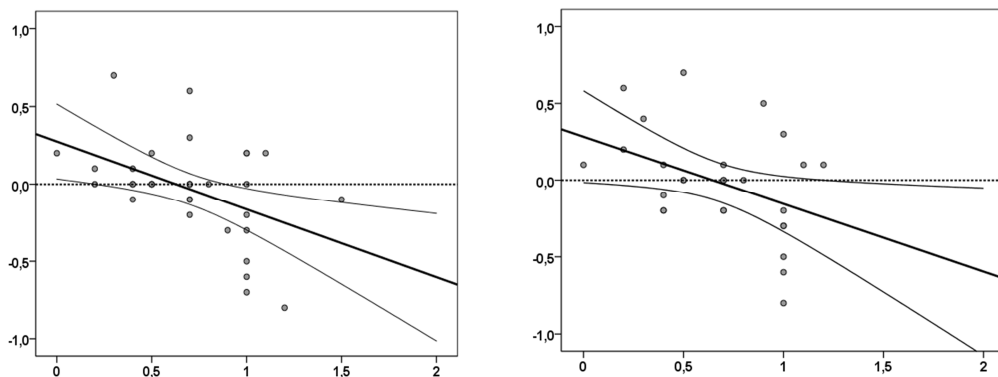
**Abbildung 32:** Visusentwicklung nach acht Monaten; x-Achse = Ausgangsvisus, y-Achse = Visus nach acht Monaten; Visuswerte im logMAR-System angegeben

Es befinden sich nun mehr Punkte überhalb der eingezeichneten Geraden (n=11) in Abbildung 32 im Abnahme des Visus. Auf der x-Achse ist der Ausgangsvisus vor Therapiebeginn aufgetragen, auf der



y-Achse der Visus acht Monate nach Therapiebeginn. Es ist festzustellen, dass je höher und damit je schlechter der Ausgangsvisus ist (siehe Trendlinie), desto höher und damit schlechter ist auch der Endvisus. Im Vergleich zur Kontrolle nach vier Monaten hat sich die Trendlinie der Geraden mit der Steigung 1 angenähert, was bedeutet, dass der Unterschied zwischen Ausgangs- und Endvisus geringer wurde. Der Korrelationskoeffizient liegt bei 0,496.

### 3.3.3 Visusveränderung in Zusammenhang mit dem Ausgangsvisus



**Abbildung 33:** Visusveränderung im Zusammenhang mit dem Ausgangsvisus zum Kontrollzeitpunkt von vier Monaten (links) und nach acht Monaten (rechts); x-Achse: Ausgangsvisus [logMAR]; y-Achse: Differenz ( $\Delta$ logMAR) zwischen Visus nach vier bzw. acht Monaten und Ausgangsvisus

Abbildung 33 zeigt die Visusveränderung zwischen Ausgangsvisus und Visus zum Kontrollzeitpunkt von vier bzw. acht Monaten im Vergleich zum Ausgangsvisus, d.h. es wird untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen Ausgangsvisus und Visusveränderung im Verlauf besteht:

Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient lag bei -0,437 und mit  $p = 0,011$  ergab sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Visusdifferenz nach vier Monaten zum Ausgangsvisus. Dies besagt, dass Patienten mit einem schlechterem Ausgangsvisus eine größere Visusverbesserung zeigten. Auch nach acht Monaten bestätigt sich dieser Zusammenhang zwischen Ausgangsvisus und der Visusdifferenz: Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient beträgt - 0,404 und  $p = 0,037$ , was eine statistisch signifikante (wenn auch geringere Signifikanz als bei der 4-Monats-Visusdifferenz) Abhängigkeit der Visusdifferenz zum Ausgangsvisus bedeutet im Sinne größeren Zunahme des Visus (größere negative Visusdifferenz) bei schlechteren Visusausgangswerten (siehe Tabelle 3).

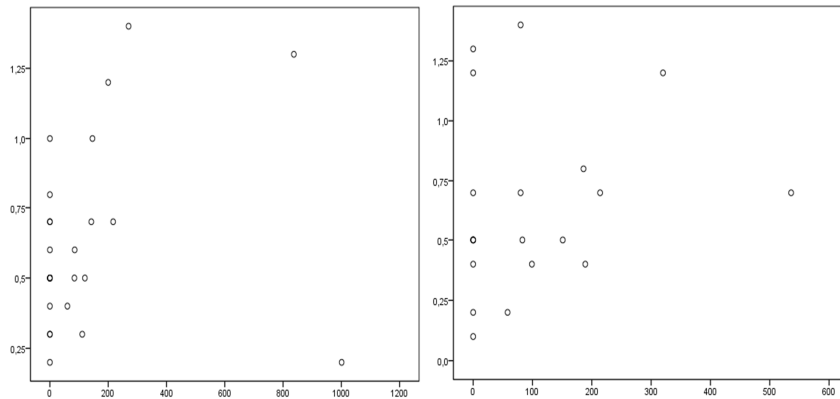
		BCVA baseline		
		Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
Spearman-Rho	BCVA baseline	1,000	.	33
	diff BCVA month 4/ baseline	-,437*	,011	33
	diff BCVA month 8/ baseline	-,404*	,037	27

**Tabelle 3:** Korrelation von Visus nach vier bzw. acht Monaten mit dem Ausgangsvisus

### 3.4 Visusentwicklung in Abhängigkeit der PED-Größe

Eine PED lag zu Therapiebeginn bei 64% der Patienten ( $n=33$ ) vor, nach acht Monaten noch bei 52% der Patienten ( $n=23$ ). In der folgenden Grafik (Abbildung 34) ist die Abhebung des Pigmentepithels in

Abhängigkeit zum Ausgangsvisus (in logMAR) zum 4-Monats- und 8-Monatskontrollzeitpunkt dargestellt.

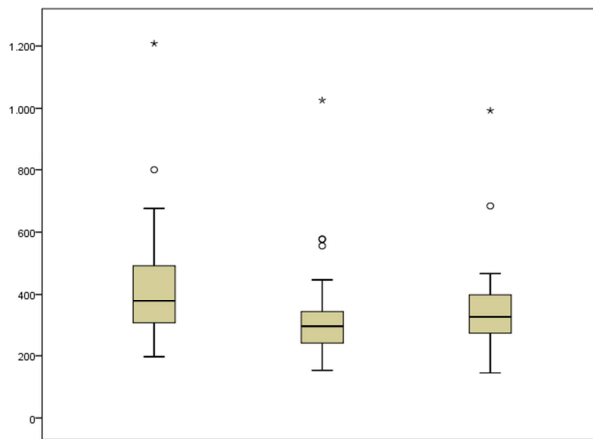


**Abbildung 34:** Visusentwicklung nach vier (links) und acht Monaten (rechts) in Abhängigkeit der PED-Größe; x-Achse: PED [µm] nach vier (links) bzw. acht (rechts) Monaten; y-Achse: Visus [logMAR] nach vier (links) bzw. acht (rechts) Monaten

Zum 4-Monatskontrollzeitpunkt liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,314, zum 8-Monatskontrollzeitpunkt bei 0,226, beide Korrelationen sind nicht statistisch signifikant. Es ist jedoch eine Tendenz erkennbar, dass schlechte (d.h. große) Visuswerte mit größeren Pigmentepithelabhebungen verbunden sind.

### 3.5 Entwicklung der zentralen Netzhautdicke unter Lucentistherapie

Im Folgenden wird die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke im OCT dargestellt:



Zentrale Netzhautdicke vor Therapie nach vier Monaten nach acht Monaten [µm]  
**Abbildung 35:** Entwicklung der Netzhautdicke unter Therapie mit Ranibizumab

Graphisch lässt sich beim Vergleich der zentralen Netzhautdicke zum 4-Monatszeitpunkt mit der Netzhautdicke vor Therapie eine Abnahme erkennen (Abbildung 35), nach acht Monaten liegt die Netzhautdicke immer noch unter dem Ausgangswert, ist jedoch im Vergleich zur 4-Monatskontrolle leicht angestiegen (siehe Tabelle 4). Die Abnahme der zentralen Netzhautdicke vom Zeitpunkt vor Therapiebeginn zum 4-Monatszeitpunkt ist statistisch signifikant ( $p = 0,01$ ).

Zentrale Netzhautdicke	Vor Therapiebeginn	Vier Monate	Acht Monate
N	33	33	27
Minimum (µm)	197	153	145
Maximum (µm)	1208	1026	993

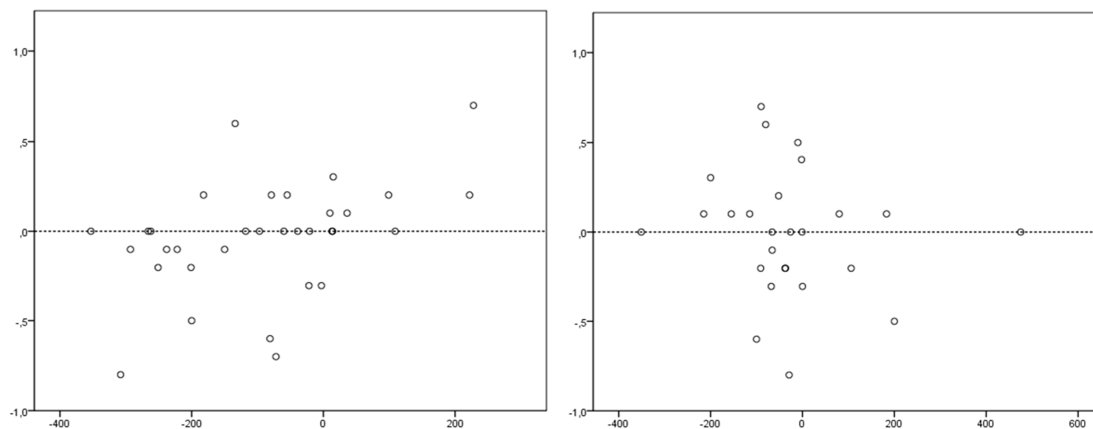
Median ( $\mu\text{m}$ )	378	295	325
Arithmetisches Mittel ( $\mu\text{m}$ )	421	331	351
Standardabweichung ( $\mu\text{m}$ )	197	166	168
p-Wert des t-Tests		0,001	0,088

**Tabelle 4:** Entwicklung der Netzhautdicke unter Therapie mit Ranibizumab

### 3.6 Zusammenhang zwischen Visus und zentraler Netzhautdicke

#### 3.6.1 Korrelation der Entwicklung der zentralen Netzhautdicke mit der Entwicklung des Visus

In den folgenden beiden Grafiken (Abbildung 36) wird der Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Visus und der Entwicklung der zentralen Netzhautdicke nach vier und nach acht Monaten untersucht: Die Änderungen der Netzhautdicke (in  $\mu\text{m}$ ) wurden gegen die Änderung des Visus (in logMAR) aufgetragen:



**Abbildung 36:** Korrelation der Entwicklung der Netzhautdicke mit der Entwicklung des Visus; x-Achse: Differenz aus zentraler Netzhautdicke nach vier (rechts) bzw. acht (links) Monaten und Ausgangswert vor Therapie; y-Achse: Differenz aus Visus nach vier (links) bzw. acht (rechts) Monaten und Ausgangswert vor Therapie

Zum 4-Monatskontrollzeitpunkt waren große Abnahmen der zentralen Netzhautdicke signifikant ( $p=0,005$ ) mit großen Abnahmen des Visus im logMAR-System, d.h. mit Visusverbesserungen korreliert. Bei der 8-Monatskontrolle ließ sich dieser Zusammenhang allerdings nicht mehr nachweisen (Tabelle 5).

		diff logMAR Zeit:baseline		
		Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
Spearman-Rho	diff fth month 4/ baseline	,476**	,005	33
	diff fth month 8/ baseline	-,184	,369	26

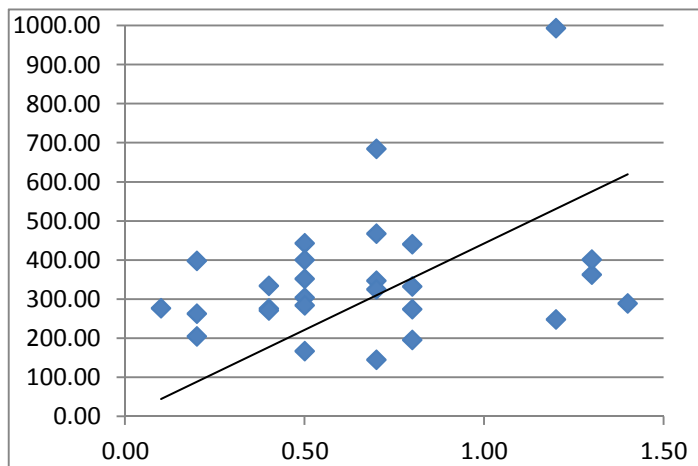
**Tabelle 5:** Korrelation der Entwicklungen von Netzhautdicke und Visus

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Extremwerte ( $n=1$ ) wurden nicht berücksichtigt.

#### 3.6.2 Korrelation von Visus und zentraler Netzhautdicke beim letzten Follow-Up nach acht Monaten

Im Folgenden (Abbildung 37) ist die Korrelation von Visus und Netzhautdicke beim Follow-Up nach acht Monaten dargestellt:

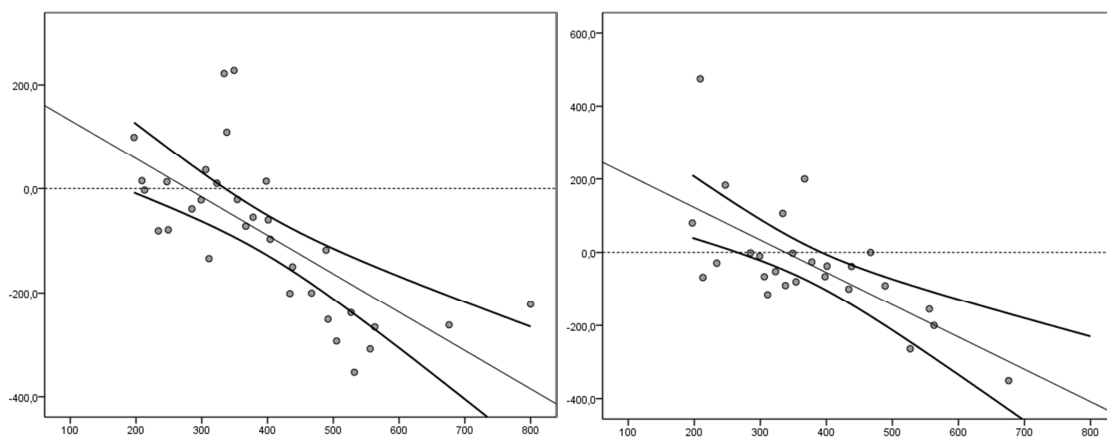


**Abbildung 37:** Korrelation von Visus und Netzhautdicke beim letzten Follow-Up; x-Achse: Visuswerte nach acht Monaten in logMAR; y-Achse: zentrale Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$

Wie die Gerade anschaulich darstellt, findet man einen Zusammenhang zwischen schlechtem Visus und großer Netzhautdicke beim letzten Follow-Up nach acht Monaten. Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient liegt bei 0,169.

### 3.6.3 Entwicklung der zentralen Netzhautdicke in Abhängigkeit zur zentralen Netzhautdicke vor Therapiebeginn

Abbildung 38 zeigt die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke im Vergleich zur Netzhautdicke vor Therapiebeginn:



**Abbildung 38:** Entwicklung von Netzhautdicke in Abhängigkeit zur Netzhautdicke vor Therapiebeginn; x-Achse: zentrale Netzhautdicke vor Therapie in  $\mu\text{m}$ ; y-Achse: Differenz aus zentraler Netzhautdicke nach vier (links) bzw. acht (rechts) Monaten und Ausgangswert vor Therapie in  $\mu\text{m}$

Graphisch ist erkennbar, dass hohe Ausgangswerte der zentralen Netzhautdicke mit einer starken Abnahme der zentralen Netzhautdicke zum 4-Monatszeitpunkt verbunden sind, d.h. Patienten, die vor Therapiebeginn eine übermäßig erhöhte zentrale Netzhautdicke aufweisen, profitieren morphologisch mehr von der Therapie als Patienten, deren zentrale Netzhautdicke bereits vor Therapiebeginn eher im Normbereich lag. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient lag bei  $-0,771$ , d.h. große Netzhautdicken korrelieren mit einer großen negativen Differenz, d.h. mit einer Abnahme der zentralen Netzhautdicke.

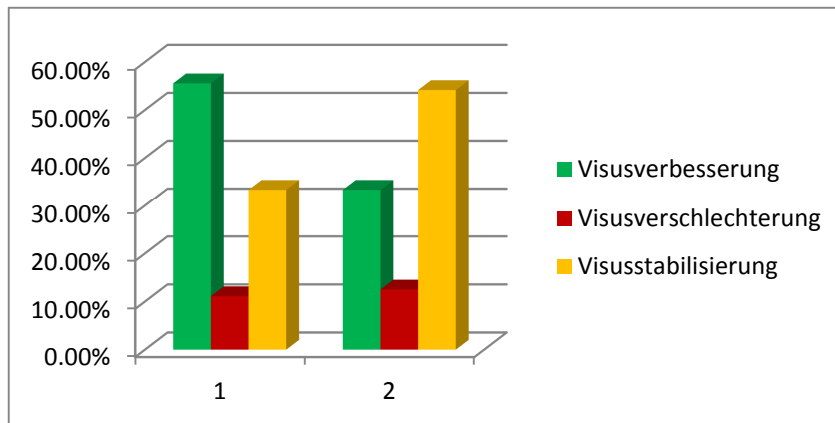
Auch die Werte der 8-Monatskontrolle bestätigen den zuvor gefundenen Zusammenhang, dass große Netzhautdicken vor Beginn der Therapie mit einer großen Abnahme der Netzhautdicke im Therapieverlauf korrelieren. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient liegt hier bei -0,596 (Tabelle 6). Zu beachten ist, dass Extremwerte (n=1) nicht berücksichtigt wurden.

		CRT baseline		
		Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
Spearman-Rho	diff CRT month 4/ baseline	-,771**	,000	32
	diff CRT month 8/ baseline	-,596**	,001	26

**Tabelle 6:** Entwicklung von Netzhautdicke in Abhängigkeit zur Netzhautdicke vor Therapiebeginn  
 \*\*. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

### 3.7 Subjektive Beurteilung durch den Patienten

Abbildung 39 stellt die subjektive Visusbeurteilung durch den Patienten dar:



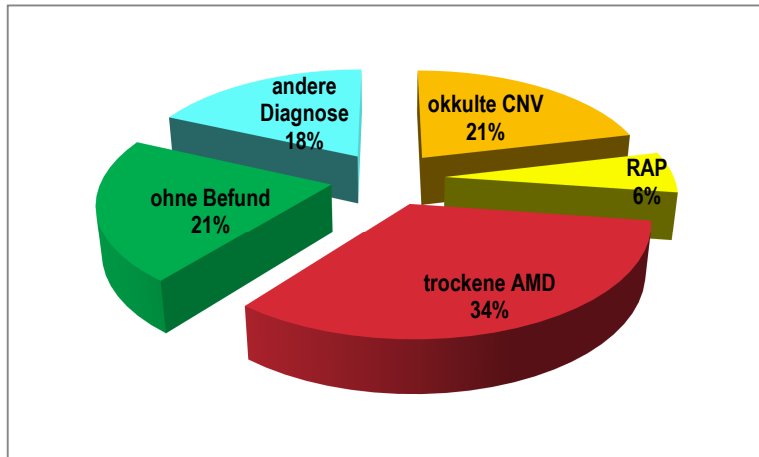
1 = 4-Monatskontrolle, 2 = 8-Monatskontrolle

**Abbildung 39:** Subjektive Beurteilung der Visusentwicklung durch den Patienten

Es zeigt sich, dass bei der 4-Monatskontrolle 56% der Patienten eine subjektive Visusverbesserung und 33% eine Visusstabilisierung angeben. Bei der 8-Monatskontrolle kehrt sich dieses Verhältnis um: 54% geben eine Visusstabilisierung an, nur 33% eine Visusverbesserung. Dieses Ergebnis passt auch zu den absoluten Visuswerten, die bei der 4-Monatskontrolle eine Abnahme von 0,71 auf 0,67 aufweisen und sich zur 8-Monatskontrolle dann bei 0,67 stabilisieren.

### 3.8 Erkrankung des Partnerauges

Im Folgenden (Abbildung 40) ist die Verteilung der Erkrankungen des Partnerauges dargestellt (n=33):



**Abbildung 40:** Erkrankungen des Partnerauges

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups hatten zwei Patienten auch auf dem Partnerauge eine RAP-Läsion entwickelt. Von den 21% (n=7) der Patienten mit okkulten CNV auf dem Partnerauge hatten 9% (n=3) zusätzlich eine Pigmentepithelabhebung. Unter den Patienten mit anderen Diagnosen (18%, n=6) hatten jeweils zwei Patienten eine Junius-Kuhnt-Narbe, eine Venenastthrombose und eine Makulanarbe.

## **4 Diskussion**

Generell unterscheidet sich die retinale angiomatöse Proliferation sowohl in ihrem natürlichem Verlauf als auch in ihrem Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen von der exsudativen AMD [16, 35, 110, 144, 147]. In zahlreichen Studien wurden viele verschiedene Therapieverfahren für RAP untersucht, man erhielt jedoch meist unbefriedigende Ergebnisse [16, 43]. In der Vergangenheit diskutierte Therapieoptionen reichen von direkter Laserfotokoagulation, transpupillärer Thermotherapie, chirurgischer Exzision der Läsion, chirurgischer Ablation des retinalen Versorgungsgefäßes, photodynamischer Therapie (PDT) mit Verteporfin, gesteuert von Fluoreszein oder Indocyaningrün – Farbstoff mit oder ohne intravitrealen Triamcinolon bis hin zu periokulärem Anecortave Acetat. Häufig wurden auch verschiedene Therapieverfahren in Kombination angewendet [131]. In den letzten Jahren wurde zunehmend die Therapie mit anti-VEGF - Substanzen, wie z.B. Pegaptanib sodium, Ranibizumab oder Bevacizumab untersucht. Dabei lieferten v.a. die Studien von Shimada et al. und Monson et al. Hinweise auf einen erfolgsversprechenden pathophysiologischen Ansatz dieser Therapieoption [104, 132]. Immunhistochemische Färbungen zeigten, dass in RAP-Läsionen neben dem von-Willebrand-Faktor v.a. VEGF in großem Ausmaß exprimiert wird, was dessen Bedeutung als therapeutischen Angriffspunkt deutlich macht [104, 132]. Auch konnten für die beiden hauptsächlich verwendeten anti-VEGF-Wirkstoffe Ranibizumab [4, 67, 68, 78, 85, 110, 121] und Bevacizumab [3, 25, 38, 39, 58, 60, 102, 110] in mehreren Studien positive Effekte auf Visusverlauf und zentrale Netzhautdicke nachgewiesen werden. Die kürzlich erschienene CATT-Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede von intravitrealem Bevacizumab und Ranibizumab (gleiches Injektionsschema) auf den Visusverlauf bei Patienten mit neovaskulärer AMD, allerdings waren keine Patienten mit RAP eingeschlossen [94]. Parodi et al. fanden jedoch in der bisher einzigen Studie über den direkten Vergleich von Ranibizumab und Bevacizumab bei Patienten mit RAP-Läsionen im Stadium I und IIB keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen bzgl. dem Visusverlauf im ersten Jahr nach Therapiebeginn. Allerdings scheint Ranibizumab sowohl etwas bessere Ergebnisse auf den Visusverlauf bei Patienten mit RAP im Stadium IIB erzielt zu haben, als auch in 90% der Fälle zu einer kompletten Auflösung der Pigmentepithelabhebung geführt zu haben (vs. 40% unter Bevacizumab) [110]. Dies zeigt, dass die Anwendung von Ranibizumab v.a. bei Patienten in einem fortgeschrittenen RAP-Stadium Vorteile zu haben scheint.

In der hier vorliegenden Studie wurden die Effekte von Ranibizumab speziell auf Patienten im RAP-Stadium III untersucht.

### **4.1 Entwicklung von Visus und CRT unter Therapie mit Ranibizumab**

#### **4.1.1 Visusentwicklung unter Ranibizumab**

Bei Patienten im RAP-Stadium III konnte in dieser Studie durch die Therapie mit Ranibizumab mindestens eine Visusstabilisierung erzielt werden, was bei einer rasant fortschreitenden, mit großem

Visusverlust einhergehenden Krankheit wie RAP, insbesondere im Stadium III [144], als positives Ergebnis zu werten ist. So zeigten auch Reche-Frutos et al., dass RAP im Stadium IIB und III mit einer schlechteren Prognose bzgl. Visusentwicklung und anatomisch-morphologischen Veränderungen auch unter Therapie mit Ranibizumab vergesellschaftet ist im Vergleich zu RAP in früheren Stadien [116]. Ebenso war bei Montero et al. der Visus von Patienten mit RAP im Stadium II im Vergleich zu RAP im Stadium III signifikant besser und blieb dies auch während der nächsten drei bzw. zwölf Monate unter Therapie mit Bevacizumab [105].

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Visusentwicklung in bereits publizierten Studien zur Therapie von RAP mit Ranibizumab gegeben werden und deren Ergebnisse denen der vorliegenden Studie gegenübergestellt werden (siehe auch

Tabelle 7 im Anhang). Bei den meisten der vorgestellten Studien wurde das gleiche Therapieschema mit anfangs drei monatlichen Injektionen und anschließender Wiederbehandlung pro re nata (PRN) verwendet (ansonsten wird das Therapieschema explizit erwähnt).

Die meisten bisher veröffentlichten Studien zur Therapie von retinaler angiomatöser Proliferation mit Ranibizumab zeigten eine Visusverbesserung [67, 68, 78, 110], nur in zwei Studien wurde lediglich eine Visusstabilisierung bzw. diskrete Visusverschlechterung zum Endzeitpunkt des Follow-ups [4, 124] beschrieben. Generell sind die Studien aufgrund unterschiedlicher Follow-up-Zeiten (Minimum von 5,8 Monaten bei Atmani et al. [4] bis zum Maximum von 13,4 Monaten bei Konstantinidis et al. [67]), verschiedener Anzahl von Augen (maximal 53 [116], minimal 4 [78]), unterschiedlicher Injektionsfrequenz (minimal 3,46 [68], maximal 5,92 [124] vs. 5,27 in dieser Studie) sowie der unterschiedlichen RAP-Stadien innerhalb der Studien schwer miteinander vergleichbar. Da die Ergebnisse lediglich in einer der bisher veröffentlichten Studien [116] in Abhängigkeit der RAP-Stadien betrachtet wurden, nimmt die vorliegende Studie dadurch, dass ausschließlich Patienten mit RAP im Stadium III untersucht wurden, eine besondere Stellung ein. Zudem ist sie mit n=33 die bisher größte Studie an Patienten mit RAP im Stadium III und, abgesehen von der Studie von Reche-Frutos et al. [116], auch die größte Studie zur Therapie von RAP mit Ranibizumab.

Die bislang besten Ergebnisse bzgl. der Therapie von RAP mit Ranibizumab lieferte eine Studie an 31 Augen von Konstantinidis et al. [67]: Es konnte eine Verbesserung des mittleren Visus von logMAR 0,72 prä injectionem auf logMAR 0,5 nach vier und nach sechs Monaten sowie auf logMAR 0,45 bei der letzten Kontrolluntersuchung nach durchschnittlich 13,4 Monaten erreicht werden. Der Unterschied in der Visusverbesserung, die in der vorliegenden Studie deutlich geringer ausfällt, ist wahrscheinlich auf den geringen Anteil an Patienten mit RAP im Stadium III (16% vs. 100%) und der damit verbundenen günstigeren Prognose zurückzuführen. Außerdem kommt hinzu, dass in der vorliegenden Studie der Anteil an Patienten mit PED im Sinne eines fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums mit 64 (vs. 35% bei Konstantinidis et al.) beinahe doppelt so groß ist. Dies kann eine fehlende Wiederbehandlung aufgrund von durch die PED schwerer erkennbarer erneuter oder bestehender Läsionsaktivität wahrscheinlicher machen [67]. Des Weiteren sei auch auf den



schwierigen Vergleich von zwei verschiedenen Kontrollzeitpunkten, nämlich acht Monate und 13,4 Monate hingewiesen [67]. Eine Studie an 26 Augen von Kramann et al. ergab ebenfalls eine Visusentwicklung (Mittelwert) unter Ranibizumab-Therapie von logMAR 0,75 prä injectionem auf logMAR 0,53, logMAR 0,66 bzw. logMAR 0,7 nach vier, sechs bzw. neun Monaten [68]. Die Tendenz entspricht damit dem Ergebnis dieser Studie: Nach anfänglicher Visusverbesserung erfolgt eine Visusstabilisierung bzw. wie in der Studie von Kramann et al. eine erneute Annäherung an den Ausgangsvisus. Die v.a. bei der 4-Monats-Kontrolle besseren Ergebnisse der Studie von Kramann et al. beruhen höchstwahrscheinlich auf der Tatsache, dass lediglich zwei Patienten in der Studie von Kramann et al. RAP Stadium III aufwiesen und Patienten mit RAP im Stadium II den höchsten Therapiebenefit im Sinne einer signifikanten Visusverbesserung davontrugen [68]. Auch zeigt die geringere durchschnittliche Injektionsfrequenz bei Kramann et al. (3,46 vs. 5,27 in dieser Studie), dass RAP-Läsionen im Stadium III eine intensivere Therapie benötigen [68]. Auch Lai et al. erhielten eine Visusverbesserung unter Therapie mit Ranibizumab von logMAR 0,89 vor Therapie auf logMAR 0,63 zum Endzeitpunkt des Follow-Ups nach 6,75 Monaten. Allerdings wird diese Studie in ihrer prognostischen Aussagekraft durch die geringe Fallzahl ( $n = 4$ ) und eine fehlende Subgruppenanalyse für die einzelnen RAP-Stadien stark limitiert [78].

Hingegen zeigte sich in der Studie von Atmani et al. ( $n = 29$ , RAP im Stadium II und III) unter Therapie mit Ranibizumab eine geringer ausgeprägte Visusverbesserung als in der vorliegenden Studie, von logMAR 0,49 vor Therapiebeginn auf logMAR 0,48 im Monat 4 und 6 bzw. logMAR 0,53 im Monat 12 nach Therapiebeginn [4]. Dies könnte u.a. auf den höheren Anteil an Patienten mit PED (86,2%) zurückzuführen sein, welcher die Visusentwicklung aufgrund von dadurch vermehrt unentdeckter RAP-Läsionsaktivität und darausfolgender mangelnder Wiederbehandlung beeinflusst haben kann [67]. Die Tatsache, dass keine genaue Zuteilung zu den RAP-Stadien vorgenommen wurde, erschwert jedoch einen direkten Vergleich. Auch in der Studie von Rouvas et al. fand sich eine geringer ausgeprägte Visusverbesserung zum Endzeitpunkt des Follow-ups nach 8,38 Monaten unter Monotherapie mit intravitrealem Ranibizumab ( $n=13$ , RAP-Stadium II: 76,9%, RAP-Stadium III: 23,1%). Mit einer geringen Fallzahl von  $n = 13$  der fehlenden Subgruppenanalyse für die einzelnen RAP-Stadien ist die prognostische Aussagekraft der Studie von Rouvas et al. allerdings eingeschränkt [124].

#### **4.1.2 Entwicklung der zentralen Netzhautdicke**

Die zentrale Netzhautdicke ergab im Mittel eine signifikante Abnahme von  $421\mu\text{m}$  vor Therapiebeginn auf  $331\mu\text{m}$  nach vier Monaten und einen geringfügigen Wiederanstieg auf  $351\mu\text{m}$  nach acht Monaten, was aber immer noch deutlich unter dem Ausgangswert liegt. Die Auswertung der Entwicklung der Netzhautdicke in Bezug auf die anfängliche Netzhautdicke ergab, dass diejenigen Patienten mit einer großen Netzhautdicke vor Therapiebeginn signifikant mehr von der Therapie profitierten im Sinne einer größeren Abnahme der Netzhautdicke als diejenigen Patienten, die bereits zu Therapiebeginn eine kleinere zentrale Netzhautdicke aufwiesen. Dies entspricht der Entwicklung

der Visusdifferenzen in Zusammenhang mit dem Visus vor Therapiebeginn. Unter der Therapie mit Ranibizumab kommt es also kurzfristig gesehen zu einer Abnahme der Netzhautdicke, langfristig am ehesten zu einer Stabilisierung auf einem geringeren Niveau, wobei die Patienten mit einer großen Netzhautdicke vor Therapiebeginn am meisten von der Therapie profitieren im Sinne einer größeren Abnahme der Netzhautdicke.

Sämtliche Studien zur Therapie von RAP-Läsionen mit Ranibizumab berichten von einer Abnahme der zentralen Netzhautdicke zum jeweiligen Endpunkt des Follow-Ups [4, 67, 68, 78, 110, 124]. Die durchschnittliche Follow-Up Zeit dieser Studien betrug 8,81 Monate, die durchschnittliche Abnahme der Netzhautdicke lag bei 137µm. Dieser Wert ist im Vergleich zur Abnahme in der vorliegenden Studie ausgeprägter, was v.a. auf den geringeren Anteil (max. 26% bei Reche-Frutos et al. [116]) im RAP-Stadium III zurückzuführen sein dürfte. Die Ergebnisse von Kramann et al. stimmen mit den Resultaten dieser Studie überein im Sinne eines anfänglichen guten Ansprechens auf die Injektionen von Ranibizumab und dann einer erneuten Läsionsaktivität. Außerdem zeigte sich, dass die Abnahme der CRT im dritten Follow-up-Monat bei Patienten mit RAP im Stadium II ausgeprägter ist als bei Patienten mit RAP im Stadium I [68]. Auch bei Konstantinidis et al. trat die größte (85%) Abnahme der CRT im ersten Monat nach der einmaligen Injektion von Ranibizumab auf [67], ebenso bei Atmani et al. [4].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die meisten Studien zur Therapie von RAP mit Ranibizumab über eine Visusverbesserung und Abnahme der Netzhautdicke berichten (siehe hierzu auch

Tabelle 7 im Anhang), wobei der größte Effekt in den ersten Monaten nach Injektion von Ranibizumab auftritt und danach wieder etwas rückläufig ist. Dies unterstreicht die Bedeutung von engmaschigen Nachkontrollen zur raschen Erkennung von Läsionsaktivität und damit verbundenen sofortigen Reinjektionen. Die vorgestellte Studie hebt sich von allen anderen publizierten Studien dadurch ab, dass speziell das Ansprechen von Patienten mit dem RAP-Stadium III auf die Therapie mit Ranibizumab untersucht wurde: Selbst in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium konnte dabei eine Visusstabilisierung und eine signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke nach vier Monaten erreicht werden. Außerdem besitzt die vorgestellte Studie mit n=33 die größte Fallzahl aller bisher veröffentlichten Studien zur Therapie von RAP mit Ranibizumab im Stadium III.

## **4.2 Entwicklung von Visus und CRT unter anderen Monotherapien**

### **4.2.1 Visusentwicklung unter anderen anti-VEGF-Wirkstoffen**

Neben Ranibizumab (Lucentis®) kamen in verschiedenen Studien auch Bevacizumab (Avastin®) und Pegaptanib sodium (Macugen®) zum Einsatz und es zeigte sich, dass damit sowohl die vaskulären Blutungen reduziert als auch der Visus der RAP-Patienten verbessert bzw. zumindest stabilisiert (siehe hierzu auch

Tabelle 7) werden konnte [43]. Hemeida et al. (n = 20; RAP-Stadium II: 5, RAP-Stadium III: 15) fanden unter anti-VEGF-Therapie bei 100% der Patienten einen stabilen oder sogar verbesserten Visus einen Monat und drei Monate nach Therapiebeginn, bei 62,5% sogar noch nach zwei Jahren. Dabei wurden die Patienten mit Ranibizumab, Bevacizumab oder beiden im Verlauf behandelt. Da jedoch bei der Auswertung nicht nach den einzelnen anti-VEGF-Substanzen unterschieden wurde, ist ein direkter Vergleich mit der vorliegenden Studie schwierig. Allerdings bestätigte sich, wie auch in anderen Studien, u.a. von Meyerle et al. [102], ein signifikanter kurzzeitiger Therapieerfolg (bis einschließlich der 3-Monatskontrolle) der anti-VEGF-Therapie [52].

### **Visusentwicklung unter Therapie mit Pegaptanib sodium**

Lommatzsch et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse 61 Patienten mit RAP im Stadium II und III nach Yanuzzi, bei denen eine Pigmentepithelabhebung vorlag: Dabei wurden 29 Patienten mit Ranibizumab, 15 Patienten mit Bevacizumab und 17 Patienten mit Pegaptanib entsprechend den Empfehlungen der DOG und RG zur Therapie der exsudativen AMD intravitreal behandelt. Die durchschnittliche Follow-Up Dauer betrug 26,9 Monate. Nach 12 Monaten war die Visusverbesserung jedoch rückläufig. So zeigte sich im Verlauf des ersten Jahres ein Trend zur Visusstabilisierung bis zur geringen Visusverbesserung, im Laufe des zweiten Jahres allerdings ein signifikanter linearer Trend zur Visusverschlechterung, v.a. bei Bevacizumab und Pegaptanib. Lediglich bei Ranibizumab lag der Endvisus über dem Ausgangsvisus [85]. Auch Mahmood et al. berichteten 2009 in einer Studie an 16 Patienten mit RAP (15 Patienten mit RAP im Stadium III) unter der Therapie mit Pegaptanib sodium über einen Visusverschlechterung von 0,8logMAR vor Therapie auf 0,9 logMAR nach 6 Monaten [86]. Dies unterstützt die bereits in der Studie von Lommatzsch et al. [85] genannte Feststellung, dass die Therapie mit Pegaptanib einer Behandlung mit Bevacizumab bzw. Ranibizumab unterlegen ist. Dies wird auch deutlich beim Vergleich mit der vorliegenden Studie, was durch den ähnlichen Anteil an Patienten mit RAP im Stadium III (93,8% bei Mahmood et al., 100% in der vorliegenden Studie) gut möglich ist: Während sich der Visus unter Therapie mit Pegaptanib sodium zunehmend verschlechtert, kommt es unter Therapie mit Ranibizumab zur Visusstabilisierung auch in diesem fortgeschrittenem Stadium.

Zusammenfassend ergaben die beiden bisher publizierten Studien zur Therapie speziell von RAP mit Pegaptanib sodium zwar einen stabilisierenden Effekt auf die Krankheitsprogression, jedoch konnte weder eine Visusverbesserung noch eine signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke erreicht werden [85, 86]. Daher erscheint derzeit, v.a. im Vergleich mit den Therapieerfolgen unter anderen anti-VEGF Wirkstoffen, eine Therapie mit Pegaptanib nicht empfehlenswert. Die therapeutische Unterlegenheit von Pegaptanib gegenüber Bevacizumab ist möglicherweise zum einen auf die kürzere Halbwertszeit und die dadurch häufiger notwendigen Injektionen zurückzuführen, zum anderen auf die Tatsache, dass Pegaptanib lediglich gegen e i n e Isoform von VEGF-A, Bevacizumab und Ranibizumab jedoch gegen sämtliche Isoformen wirksam sind [10, 112].

## **Visusentwicklung unter Therapie mit Bevacizumab**

Grundsätzlich muss auf die unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften von Ranibizumab und Bevacizumab hingewiesen werden: Während die vitreale Halbwertszeit von 0,5 mg Ranibizumab 2,88 Tage beträgt und nicht im Serum des anderen, nichtinjizierten Auges auftritt, beträgt die von Bevacizumab 4,32 Tage und kommt möglicherweise außerdem in kleinen Mengen auch im Partnerauge vor [6]. Nicht zuletzt dürften auch Kostengründe bei der Anwendung von Bevacizumab und Ranibizumab eine Rolle spielen. So kostet eine Einzeldosis Ranibizumab das 40-fache einer Einzeldosis Bevacizumab [94]. Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Substanzen besteht darin, dass Ranibizumab bereits in niedrigeren Konzentrationen im Vergleich zu Bevacizumab VEGF besser neutralisiert, länger und stärker wirksam ist und die Retina zu einem größeren Anteil durchdringt [101]. Im Folgenden sollen kurz die Ergebnisse verschiedener Studien zur Therapie von RAP mit Bevacizumab vorgestellt und mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie mit Ranibizumab verglichen werden. Sämtliche bisher zur Therapie von retinaler angiomatöser Proliferation mit Bevacizumab veröffentlichte Studien (siehe auch

Tabelle 7) berichteten über eine Visusverbesserung bzw. eine Visusstabilisierung [3, 25, 38, 39, 58, 60, 86, 102, 105, 110]. Lediglich die Studie von Lommatzsch et al. ergab eine Visusverschlechterung. Dies liegt jedoch am wahrscheinlichsten an der im Vergleich zu allen anderen Studien deutlich längeren Follow-up-Zeit mit Endpunkt erst nach durchschnittlich 27 Monaten und daran, dass ausschließlich Patienten mit PED eingeschlossen wurden [85]. Allerdings haben diese Ergebnisse insofern eine eingeschränkte Aussagekraft, da die meisten Studien mit Bevacizumab weder RAP-Stadium, noch Läsionsgröße oder Lokalisation der Läsion enthielten und die Fallzahlen gering waren [43]. Im Folgenden soll auf einige dieser Studien näher eingegangen werden:

Bei Joeres et al. (n=16; RAP im Stadium II; 81% mit PED) verbesserte sich der Fernvisus von logMAR 0,68 auf logMAR 0,51 nach einem Monat, der Nahvisus von logMAR 0,58 auf logMAR 0,50. Bei der Kontrolle nach zwei und drei Monaten blieben diese Werte stabil. Ein Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie gestaltet sich insofern schwierig, da bei der Studie von Joeres et al. maximal bis zu drei Monate post injectionem kontrolliert wurde, danach der Visusverlauf aber nicht mehr dokumentiert wurde. Das kurzfristig bessere Ergebnis der Studie von Joeres et al. wird zum einen durch die Unterscheidung zwischen Nah- und Fernvisus, zum anderen durch die geringere Fallzahl und durch den Unterschied im RAP-Stadium bedingt beeinflusst [58].

Interessant ist auch eine Studie von Wolf et al., in der die Visusentwicklung bei 82 Augen entsprechend den verschiedenen RAP-Stadien unter Therapie mit Bevacizumab beschrieben wird: Dabei wurde unabhängig vom Stadium in der Phase der Aufsättigung ein Visusanstieg um logMAR 0,50 erzielt, in der Phase der Erhaltungstherapie zunächst eine Stabilisierung, fünf Monate nach Beendigung der Aufsättigungsphase dann jedoch eine Verschlechterung um logMAR 0,55, verglichen mit dem Wert am Ende der Aufsättigungstherapie, beobachtet. Dieser Trend setzte sich auch in der 9- und 12-Monatskontrolle fort. Im Rahmen der Aufsättigungstherapie wurde bei den Patienten mit RAP

im Stadium III die geringste Visusverbesserung erzielt. Dies kann auch in Bezug auf die vorliegende Studie ausgewertet werden, da klar ersichtlich ist, dass Patienten mit RAP im Stadium III schlechter auf die Therapie ansprechen als Patienten in früheren Stadien. In beiden Studien wurde ein kurzfristiger Therapieerfolg deutlich, allerdings zeigte sich im langfristigen Verlauf ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung [145].

Auch Montero et al. untersuchte die Auswirkungen von Bevacizumab auf 26 Augen in zwei Gruppen mit RAP Stadium II (54%) und RAP Stadium III (46%). Die Ergebnisse der RAP-Stadium III-Gruppe ähneln denen in der vorliegenden Studie zur Therapie mit Ranibizumab. Es lässt sich durch Bevacizumab lt. Montero et al. zumindest eine Visusstabilisierung erreichen, wobei eine RAP im Stadium II zumindest anfangs bzgl. der Visusentwicklung prognostisch günstiger erscheint, wie schon von Wolf et al. beschrieben wurde [145]. Auch hier wird deutlich, dass der Haupteffekt einer anti-VEGF-Therapie kurz nach Aufsättigungsende am größten ist und dann entsprechend dem RAP-Stadium mehr oder weniger stark nachlässt. Dies bestätigt, wie wichtig regelmäßige und gründliche Nachkontrollen sind, um bei Läsionsaktivität sofort mit einer erneuten Aufsättigung beginnen und so den anfänglichen Effekt erhalten zu können [105].

In einer anderen Studie von Ghazi et al. wurden 13 Augen mit RAP (53,8 % Stadium II, 46,2 % Stadium III) durch intravitreale Injektionen von Bevacizumab behandelt und drei Monate lang nachkontrolliert. Dabei verbesserte sich der mittlere Visus von logMAR 1,00 auf logMAR 0,75 nach drei Monaten. Die Visusverbesserung ist ausgeprägter als unter Therapie mit Ranibizumab in der vorliegenden Studie. Möglicher Einflussfaktor könnte das unterschiedliche Behandlungsschema mit verschiedenen Kontrollzeitpunkten sein: Während bei Ranibizumab dreimal im einmonatigen Abstand injiziert wurde und dann vier Monate bzw. acht Monate nach Therapiebeginn kontrolliert wurde, handelte es sich bei Bevacizumab um eine einmalige Injektion mit Kontrolle ausschließlich nach drei Monaten. Außerdem kann die Stadienzuteilung (46,2 % vs. 100% Stadium III) und die Tatsache, dass 92,3 % der Patienten in der Studie von Ghazi et al. vorbehandelt waren (PDT: 61,5%, Laserfotokoagulation: 15,4%, intravitreale Injektion von Pegaptanib: 15,4%) die Ergebnisse beeinflusst haben [39].

Zusammenfassend wurde auch unter Therapie von RAP mit Bevacizumab in sämtlichen Studien eine Visusverbesserung bzw. – stabilisierung und eine Abnahme der Netzhautdicke beobachtet, wobei diese Effekte ebenso wie unter der Therapie mit Ranibizumab mit steigendem Abstand des letzten Follow-ups zunehmend geringer wurden [60, 85, 105]. Dies spricht dafür, dass durch die Therapie mit anti-VEGF-Wirkstoffen eine retinale angiomatöse Proliferation nicht vollständig geheilt, sondern die Aggressivität der Erkrankung vermindert und die Progression gehemmt wird. Eine klare Bevorzugung von Ranibizumab oder Bevacizumab ist zum derzeitigen Zeitpunkt aufgrund der verschiedenen Studiengrößen und RAP-Stadien sowie der unterschiedlichen Vorbehandlungen und Kontrollzeitpunkte nicht möglich. Bisher gibt es lediglich zwei Studien, die die Therapie mit Ranibizumab und Bevacizumab vergleichend beschreiben: Bei Lommatzsch et al. fand sich ein

schlechterer Visusverlauf unter Bevacizumab [85], bei Parodi et al. zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Effektivität dieser beiden Substanzen bei RAP im Stadium I und II [110]. Um jedoch einen aussagekräftigen Unterschied festzustellen, wäre eine langfristige, randomisierte, prospektive Studie an einer großen Gruppe von nicht vortheraPIerten Patienten, welche mit Bevacizumab bzw. Ranibizumab behandelt werden, nötig.

#### **4.2.2 Visusentwicklung unter anderen Monotherapien**

Zunächst soll auf verschiedene Studien über Behandlung der RAP-Läsionen mit photodynamischer Therapie eingegangen und, soweit möglich, diese den Ergebnissen der vorliegenden Studie gegenüber gestellt werden. Da die PDT auf die CNV und nicht auf retinale GefäÙe abzielt, welche die Quelle der Neovaskularisation bei RAP zu sein scheinen, ist es schwierig, deren Auswirkung auf die RAP-Läsion vorherzusagen. Eine kumulative Auswertung von Studien mit alleiniger Therapie mit PDT ergab eine Visusverschlechterung von - 2 ETDRS nach drei Monaten, -10 ETDRS nach sechs Monaten und -1 ETDRS nach zwölf Monaten [43]. Mehrere Studien belegen, dass unter der Monotherapie mit PDT nicht nur keine Visusverbesserung erreicht werden kann, sondern zusätzlich häufig Komplikationen in Form von Rissen im Pigmentepithel auftreten [14-16, 71]. Bezüglich einer Monotherapie an Patienten mit RAP-Stadium II und III bestätigte auch Boscia et al., dass v.a. bei größeren Läsionen diese sogar verschlimmert werden können im Sinne einer Ausweitung der Läsion bzw. einer disziformen Transformation oder eines Risses im Pigmentepithel [14, 15]. Daher ist die weitgehend komplikationsarme und in Hinblick auf Visusverbesserung und -stabilisierung vielversprechende Therapie mit Ranibizumab sogar bei Patienten mit RAP im Stadium III einer Monotherapie mit PDT überlegen.

Weitere Therapieverfahren wie direkte Laserfotokoagulation der Läsion oder des VersorgungsgefäÙes, gestreute, „gitterartige“ Laserfotokoagulation und transpupilläre Thermotherapie mit Verödung des „feeder vessels“ wurden in einer großen Studie von Bottoni et al. 2005 untersucht: Betrachtet man nur die RAP-Stadium III Gruppe, so sinkt bei allen vier der oben genannten Therapieverfahren der Visus ab bis zur Endkontrolle nach ca. 20 Monaten, am wenigsten drastisch unter der direkten Laserfotokoagulation der Läsion [16]. Auch chirurgische Therapieverfahren im Sinne einer Entfernung der zuführenden GefäÙe und des neovaskulären Komplexes erzielten v.a. in den Stadien I und II keine guten Ergebnisse [62]. Insgesamt haben sich diese Therapieverfahren als wenig erfolgversprechend erwiesen, so dass sie beinahe vollständig von den neuen anti-VEGF-Wirkstoffen evtl. in Kombinationstherapien verdrängt worden sind. Dies unterstreicht auch ein Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie mit Ranibizumab, in der zumindest eine Visusstabilisierung bei Patienten mit RAP im Stadium III erzielt werden kann. Außerdem wurde unter transpupillärer Thermotherapie zur Therapie einer RAP-Läsion über die Entstehung von rasch fortschreitenden Narbenbildung berichtet [76] und nach chirurgischer Ablation über erneutes Wiederauftreten der RAP-Läsion [128].

### **4.2.3 Entwicklung der CRT im Vergleich zu Studien mit anderen anti-VEGF-Wirkstoffen**

#### **Entwicklung der CRT unter Therapie mit Pegaptanib sodium**

Lommatzsch et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse die Auswirkungen der Therapie mit Ranibizumab, Bevacizumab oder Pegaptanib auf Patienten mit RAP im Stadium II und III, jeweils mit PED und stellten fest, dass die Behandlung mit Bevacizumab und Ranibizumab signifikant besser war als die Behandlung mit Pegaptanib. Allerdings wurde die durchschnittliche Abnahme der zentralen Netzhautdicke nicht substanzspezifisch angegeben, sondern nur allgemein: Sie verringerte sich nach dem ersten Injektionszyklus um 81,2 $\mu$ m, nach zwölf Monaten war die Netzhautdicke immer noch um durchschnittlich 68,4 $\mu$ m geringer als vor Therapiebeginn. Die im Verlauf rückläufige Verringerung der Netzhautdicke stimmt mit den Ergebnissen der hier beschriebenen Studie überein [85].

Mahmood et al. berichteten in ihrer Studie unter der Therapie mit Pegaptanib sodium über einen Anstieg der zentralen Netzhautdicke zunächst von 325 $\mu$ m vor Therapie auf 343 $\mu$ m nach drei Monaten und über einen geringen Rückgang nach sechs Monaten auf 321 $\mu$ m [86]. Dies unterstützt die bereits in der Studie von Lommatzsch et al. [85] genannte Feststellung, dass die Therapie mit Pegaptanib einer Behandlung mit Bevacizumab bzw. Ranibizumab unterlegen ist. Das zeigt sich auch beim Vergleich mit der vorliegenden Studie, was durch den ähnlichen Anteil an Patienten mit RAP im Stadium III (15 von 16 Patienten bei Mahmood et al.) möglich ist: Während die Netzhautdicke unter Therapie mit Pegaptanib sodium zunehmend steigt, kommt es unter Therapie mit Ranibizumab zur Abnahme der Netzhautdicke auch in diesem fortgeschrittenem Stadium.

#### **Entwicklung der CRT unter Therapie mit Bevacizumab**

Auch in sämtlichen Studien zur Therapie von RAP mit Bevacizumab kam es zu einer Abnahme der zentralen Netzhautdicke [25, 38, 39, 58, 102, 110], die durchschnittlich 82,78 $\mu$ m nach 6,17 Monaten betrug (siehe auch

Tabelle 7). Im Folgenden soll kurz auf einige ausgewählte Studien eingegangen werden und ihre Unterschiede zur vorliegenden Studie aufgezeigt werden:

Bei Joeres et al. reduzierte sich die zentrale Netzhautdicke von 16 Augen mit RAP im Stadium II (81% mit PED) unter intravitrealem Bevacizumab von 367 $\mu$ m vor Therapie signifikant auf 255 $\mu$ m drei Monate nach der Injektion. Der zuletzt genannte Wert entspricht in etwa der in der beschriebenen Studie gefundenen Abnahme von 421 $\mu$ m auf 331 $\mu$ m nach vier Monaten. Ein Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie gestaltet sich insofern schwierig, da bei der Studie von Joeres et al. maximal bis drei Monate post injectionem kontrolliert wurde. Das kurzfristig bessere Ergebnis der Studie von Joeres et al. wird zum einen durch die Unterscheidung zwischen Nah- und Fernvisus, zum anderen durch die geringere Fallzahl und durch den Unterschied im RAP-Stadium bedingt (bei Joeres et al. 100% RAP-Stadium II) beeinflusst [58]. In einer Studie von Ghazi et al. an 13 Augen mit RAP (53,8 % Stadium II, 46,2 % Stadium III) nahm die zentrale Netzhautdicke unter Bevacizumab signifikant von 369 $\mu$ m auf 216 $\mu$ m bzw. 315 $\mu$ m nach zwei bzw. drei Monaten ab. Auch die vorliegende Studie

bestätigt diese anfänglich starke Abnahme der zentralen Netzhautdicke mit anschließender Stabilisierung auf einem etwas höheren Niveau. Die Stadienzuteilung (46,2 % vs. 100% Stadium III) und die Tatsache, dass 92,3 % der Patienten in der Studie von Ghazi et al. vorbehandelt waren, könnte jedoch die Ergebnisse beeinflusst haben [39]. Ebenfalls erwähnenswert ist die Studie von Gharbiya et al., die die Behandlung von 17 Augen mit RAP-Läsionen (alle im RAP Stadium II oder III; keine genaue Differenzierung; PED bei 35%) mit drei monatlichen Injektionen von intravitrealem Bevacizumab untersucht: Die zentrale Netzhautdicke verringerte sich von 297 $\mu$ m auf 237 $\mu$ m nach 12 Monaten. Auch hier fand der Großteil der Abnahme der zentralen Netzhautdicke im ersten Monat nach Injektion statt. Die Tatsache, dass bei Gharbiya et al. keine Aussagen über das RAP-Stadium gemacht wurden, erschwert die Beurteilung des Ergebnisses [38].

#### **4.2.4 Entwicklung der CRT unter PDT-Monotherapie**

Wie bereits im Abschnitt zur Visusentwicklung dargelegt wurde, zeigen mehrere Studien, dass unter der Monotherapie mit PDT nicht nur keine Visusverbesserung oder Abnahme der Netzhautdicke erreicht werden kann, sondern zusätzlich häufig Komplikationen in Form von Rissen im Pigmentepithel auftreten [14-16, 71]. Die weitgehend komplikationsarme und funktionell wie morphologisch vielversprechende Therapie mit Ranibizumab ist daher einer Monotherapie mit PDT überlegen.

### **4.3 Entwicklung von Visus und CRT unter verschiedenen Kombinationstherapien**

Zusammenfassend ergaben sämtliche Studien (n=15) zur Kombinationstherapie (PDT in Kombination mit IVTA, IVB und IVR) eine Visusverbesserung um logMAR 0,09 nach durchschnittlich 11,81 Monaten (siehe auch Tabelle 8) [33][142][108][115][91][126][106][124][127][143][84][81][125].

Dem gegenüber steht eine ähnliche Visusverbesserung von logMAR 0,04 unter Therapie mit Ranibizumab nach vier und nach acht Monaten in dieser Studie. Dabei ist zu bedenken, dass lediglich eine einzige Studie entsprechend der hier vorgestellten nur Augen im RAP-Stadium III betrachtet hat und es in dieser zu einer Visusverschlechterung um logMAR 0,08 nach 12 Monaten kam [106]. Da die restlichen Studien an Patienten mit unterschiedlichen RAP-Stadien durchgeführt wurden, ist eine Vergleichbarkeit schwierig.

Die bisher veröffentlichten zehn Studien über die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke (siehe Tabelle 8) an Patienten mit retinaler angiomatöser Proliferation unter Kombinationstherapie ergaben durchschnittlich eine Abnahme um 173,9 $\mu$ m nach 11,43 Monaten [71][126][124][127][143][84][81][125]. Unter Therapie mit Ranibizumab nahm die zentrale Netzhautdicke gegenüber dem Ausgangswert um 90 $\mu$ m bzw. 70 $\mu$ m nach vier bzw. acht Monaten ab. Auch hier könnte die geringere Abnahme am wahrscheinlichsten an der Tatsache liegen, dass keine der Studien ausschließlich Patienten im RAP-Stadium III untersuchte.



Im Folgenden sollen kurz die verschiedenen Kombinationstherapien den Ergebnissen dieser Studie gegenübergestellt werden.

#### **4.3.1 Entwicklung des Visus unter Kombinationstherapie mit PDT und IVTA**

In Studien an Patienten mit retinaler angiomatöser Proliferation lag die mittlere Visusveränderung bei einer Therapie mit PDT und IVTA bei + 6 ETDRS nach drei Monaten, + 10 ETDRS nach sechs Monaten und +5 ETDRS nach zwölf Monaten. IVTA führt kurzfristig zu einem Visusanstieg durch eine verminderte Exsudation durch die Neovaskularisation und eine daraus resultierende Abnahme der subretinalen Flüssigkeit, aber es kann langfristig das kontinuierliche Fortschreiten der Neovaskularisationen nicht beenden [43]. Zwar fanden einige Studien eine Visusverbesserung unter Kombinationstherapie mit PDT und IVTA [33, 91, 108, 115, 124, 142], allerdings ergab die einzige mit der vorliegenden Studie vergleichbare Arbeit (ebenfalls ausschließlich RAP im Stadium III) von Montero et al. (n=19) eine Visusverschlechterung nach 12 Monaten [106]. Dies zeigt, dass die Therapie mit Ranibizumab an Patienten im RAP-Stadium III einer Kombinationstherapie aus IVTA und PDT wahrscheinlich überlegen ist. Auch Saito et al. fanden eine Visusverschlechterung in der mit IVTA und PDT behandelten Gruppe im Gegensatz zu der mit PDT und einem anderen anti-VEGF-Wirkstoff (Bevacizumab) behandelten Gruppe [126]. Zudem wurden Rezidive und atrophische Veränderungen im Bereich der zentralen Netzhaut nach dieser Therapie beobachtet [62] und das gehäufte Auftreten von makulären Atrophien beschrieben [139].

Daher stellt die kombinierte Therapie aus PDT und IVTA keine zufriedenstellende Möglichkeit für eine langfristige, komplikationsarme Visusverbesserung in der Behandlung der RAP dar.

#### **4.3.2 Entwicklung des Visus unter Kombinationstherapie mit PDT und IVB bzw. IVB**

Saito et al. fanden in ihrer Studie (85% RAP im Stadium II) heraus, dass die Therapie aus IVB und PDT verglichen mit IVTA und PDT signifikant effektiver war bzgl. Visusverbesserung und – stabilisierung und außerdem die Anzahl an Wiederbehandlungen für Patienten mit RAP reduzierte [126]. Vergleicht man dies nun mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, so erscheint der Visusanstieg unter der Therapie mit IVB und PDT (siehe Tabelle 8) lt. der Studie von Saito et al. demjenigen unter Ranibizumab überlegen [126]. In einer Studie von Viola et al. ergab sich keine signifikante Visusveränderung im Verlauf, es fällt jedoch eine Tendenz zur kurzfristigen Visusverbesserung mit im Verlauf wieder sinkendem Visus auf [143]. Die Ergebnisse von Viola et al. stehen damit im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studien von Saito und von Lo Giudice [84, 126, 127], die einen überlegenen Effekt der Therapie mit IVB und PDT gezeigt hatten. Verglichen mit den in dieser Studie eruierten Ergebnissen, kann mit Ranibizumab als Monotherapie eher eine Stabilisierung erreicht werden. Dabei könnte die geringe Fallzahl dieser Studien (11 bzw. 12 bei Saito et al. und 8 bei Lo Giudice et al. vs. 21 bei Viola et al. und 33 in dieser Studie) und der geringe bzw. fehlende Anteil an Patienten mit RAP im Stadium III die Ergebnisse beeinflusst haben [143]. Zudem wurde unter der kombinierten Therapie mit PDT und IVB eine Förderung von photochemischem

Stress in der normalen Choroidea mit einer verlängerten und vergrößerten Hypofluoreszenz im ICG beschrieben, entsprechend einer Ischämie innerhalb der normalen Choriokapillaris [122].

Lee et al. präsentierten 2011 eine interessante Studie zur Therapie von RAP mit intravitrealem Ranibizumab und PDT bei Patienten mit PED (n=10; keine Differenzierung zu RAP II oder III): Dabei verbesserte sich der Visus signifikant von logMAR 0,80 auf logMAR 0,49 nach drei Monaten und logMAR 0,50 nach sechs Monaten [81]. Ebenso untersuchten Marjanovic et al. die Auswirkungen einer Therapie mit Ranibizumab alleine und in Kombination mit PDT in einer retrospektiven Studie an 25 Patienten und fanden unter Kombinationstherapie einen Visusanstieg bei sämtlichen Patienten mit RAP im Stadium I und bei den meisten Patienten mit RAP im Stadium II. Zudem wurde ein größerer Visusanstieg als unter Monotherapie bei sämtlichen Patienten festgestellt [92]. Vergleicht man die Ergebnisse der Studien von Lee et al. und Marjanovic et al. mit den in der hier beschriebenen Studie erhaltenen Werte, fällt eine deutlich größere Visusverbesserung unter der Kombinationstherapie aus PDT und IVR im Vergleich zur Monotherapie mit IVR auf. Zwar können die kleineren Fallzahlen und die verschiedenen RAP-Stadien der beiden Studien eine Bias bedingen, allerdings sollte dieser Sachverhalt trotzdem in randomisierten Fall-Kontroll-Studien mit größeren Fallzahlen weiter untersucht werden, um eine mögliche Überlegenheit der kombinierten Therapie abzuklären. Aufgrund der Ergänzung der beiden Therapieprinzipien wäre dies durchaus vorstellbar. Auch die Ergebnisse von Rouvas et al. sprechen zumindest für eine Stabilisierung des Visus unter Therapie mit IVR und PDT. Darüber hinaus war der Anteil der persistierenden intra- bzw. subretinalen Flüssigkeit oder der PED größer in der Gruppe mit Monotherapie mit Ranibizumab. Außerdem sprach die niedrigere Rezidivrate (15,38% unter Kombinationstherapie zu 23,07% unter Ranibizumab) und die geringere Zahl an Visusverschlechterungen (23,07% unter Kombinationstherapie zu 38,46% unter Ranibizumab) mehr für eine Kombinationstherapie [124].

#### **4.3.3 Entwicklung der CRT unter Kombinationstherapie mit PDT und IVTA**

Die zentrale Netzhautdicke nahm unter Therapie mit PDT und IVTA im Durchschnitt um 92µm nach 13,45 Monaten ab in bis dato veröffentlichten Studien [1, 71, 124, 126]. In der bereits erwähnten Studie von Rouvas et al. wurde u.a. die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke unter Therapie mit PDT in Kombination mit IVR und IVTA bei Patienten mit RAP im Stadium II untersucht: In der mit PDT und IVTA behandelten Gruppe sank die CRT am stärksten von 245µm auf 195µm nach 16,36 Monaten [124]. So ergab sich ein signifikanter Trend bzgl. der anatomisch-morphologischen Verbesserung in dieser Gruppe: Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Saito et al., die Überlegenheit der mit PDT und einem anderen anti-VEGF-Wirkstoff (Bevacizumab) gegenüber der mit IVTA und PDT behandelten Gruppe herausfanden [126]. Zu bedenken ist auch hier das unterschiedliche RAP-Stadium der Patienten, das einen prognostischen Einfluss hat und die geringe Zahl der Patienten mit RAP im Stadium III, was einen direkten Vergleich mit der vorliegenden Studie erschwert.

#### **4.3.4 Entwicklung der CRT unter Kombinationstherapie aus PDT und IVR bzw. IVB**

In bisher veröffentlichten Studien kam es unter der Therapie mit PDT und IVB zu einer Reduktion der zentralen Netzhautdicke um durchschnittlich 238µm nach neun Monaten [84, 126, 127, 143].

Saito et al. verglichen in ihrer Studie die Kombinationstherapie von PDT und IVTA bzw. PDT und IVB: Dabei wurde eine signifikante Überlegenheit der kombinierten Therapie aus IVB und PDT festgestellt, die sowohl in der Abnahme der Netzhautdicke als in der Visusentwicklung widerspiegelt wurde [126]. Zwei weitere Arbeiten von Saito et al. und Lo Giudice et al. zeigten ebenfalls gute Ergebnisse für eine kombinierte Therapie von RAP mit IVB und PDT [84, 127]. In allen Studien erschwerte jedoch der geringe Anteil an Patienten mit RAP im Stadium III und die kleine Fallzahl einen direkten Vergleich mit der in dieser Studie beschriebenen Therapie mit Ranibizumab [1, 84, 126, 127]. Auch Viola et al. untersuchten die Auswirkung von einer kombinierten Therapie mit PDT und IVB auf 21 Augen von 18 Patienten mit RAP (RAP-Stadium I: 24%, RAP-Stadium II: 57%, RAP-Stadium III: 19%): Die CRT nahm signifikant von 349µm auf 248µm nach neun Monaten ab. Dabei war die größte Reduktion der zentralen Netzhautdicke im ersten Monat nach Therapiebeginn, dann kam es nach sechs Monaten verglichen mit der Netzhautdicke nach einem Monat wieder zu einem signifikanten Anstieg, der jedoch immer noch unter der Ausgangsnetzhautdicke lag [143].

In bisher veröffentlichten Studien zur Kombinationstherapie aus PDT und IVR wurde eine durchschnittliche Abnahme der zentralen Netzhautdicke um 170µm nach 12,67 Monaten beobachtet [1, 81, 124, 125]. Lee et al. stellten 2011 eine interessante Studie zur Therapie von RAP mit intravitrealem Ranibizumab und PDT an Patienten mit PED (n=10; keine Differenzierung zu RAP II oder III; alle mit PED) vor: Dabei sank die zentrale Netzhautdicke signifikant nach drei Monaten und stabilisierte sich auf diesem Niveau bis zum letzten Kontrollzeitpunkt nach zwölf Monaten [81]. Ebenso untersuchten Marjanovic et al. die Auswirkungen einer Therapie mit Ranibizumab alleine und in Kombination mit PDT in einer retrospektiven Studie an 25 Patienten: Dabei fanden sie unter Kombinationstherapie eine Abnahme der zentralen Netzhautdicke bei sämtlichen Patienten mit RAP im Stadium I und bei den meisten Patienten mit RAP im Stadium II [92].

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Monotherapie der Kombinationstherapie sowie der alleinigen Therapie mit Ranibizumab nicht nur in Bezug auf die Visusentwicklung, sondern auch in Bezug auf die Abnahme der Netzhautdicke unterlegen scheint. Welche der Kombinationstherapien aus PDT und IVTA bzw. IVB oder IVR nun allerdings die besten Ergebnisse erzielt, dazu gibt es bisher widersprüchliche Ergebnisse [33, 71, 81, 84, 91, 106, 108, 115, 124, 126, 127, 142, 143]. Zwar liegt die durchschnittliche Abnahme der Netzhautdicke unter Kombination von PDT mit Anti-VEGF-Wirkstoffen deutlich höher als unter Kombination mit IVTA (238µm bzw. 170µm unter PDT und IVB bzw. IVR zu 92µm unter PDT und IVTA), jedoch beeinflussen die unterschiedliche Verteilung der RAP-Stadien und die geringen Fallzahlen die prognostische Aussagekraft. Ein direkter Vergleich mit der vorliegenden Studie ist nur bei der Studie von Montero et al. möglich, da bei beiden Arbeiten

100% der Patienten eine RAP im Stadium III aufweisen [106]. Montero et al. stellte PDT als Monotherapie einer Kombinationstherapie aus PDT und intravitrealen bzw. periokulärem Triamcinolon gegenüber und fand dabei eine Überlegenheit der Therapie mit PDT und IVTA. Da jedoch zu sämtlichen Kontrollzeitpunkten (bis max. 12 Monate) der Visus bei allen drei Therapieverfahren unter dem Ausgangsvisus lag, erzielte die Therapie mit Ranibizumab entsprechend der vorliegenden Studie mit einer Visusverbesserung nach vier und Visusstabilisierung nach acht Monaten bessere Ergebnisse. Dies lässt auf eine mögliche Überlegenheit von Ranibizumab nicht nur gegenüber PDT-Monotherapie, sondern auch gegenüber PDT & IVTA-Kombinationstherapie bei Patienten mit RAP im Stadium III schließen [106].

#### **4.4 Visusentwicklung in Abhängigkeit des Ausgangsvisus**

Vergleicht man die Absolutwerte des Ausgangsvisus mit den Visuswerten nach vier bzw. acht Monaten, erhält man eine positive Korrelation: hohe Ausgangswerte gehen mit hohen Werten nach vier bzw. acht Monaten einher, d.h. Patienten mit einem schlechteren Ausgangsvisus neigen auch zu einem schlechteren Endvisus und umgekehrt. Vergleicht man dagegen nur die Visusdifferenzen, d.h. 4-Monatsvisus – Ausgangsvisus und 8-Monatsvisus – Ausgangsvisus mit dem jeweiligen Ausgangsvisus, so lässt sich der Trend erkennen, dass Patienten, die einen schlechteren Ausgangsvisus aufweisen, mehr von der Therapie profitieren im Sinne größerer negativer Visusdifferenzen, d.h. einer größeren Visusverbesserung, als Patienten, die bereits einen verhältnismäßig besseren Ausgangsvisus bei Therapiebeginn hatten. Dieser Zusammenhang ist sowohl nach vier als auch nach acht Monaten signifikant ( $p = 0,011$  und  $p = 0,037$ )

#### **4.5 Visusentwicklung und PED**

Ab dem Stadium IIB ist definitionsgemäß immer eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels mit der retinalen angiomatösen Proliferation vergesellschaftet [147]. Betrachtet man den Zusammenhang der PED-Größe mit der Visusentwicklung, so wurde festgestellt, dass tendenziell größere Pigmentepithelabhebungen mit schlechteren Visuswerten korrelieren. Auch Reche-Frutos et al. bestätigten in ihrer Studie an 53 Augen mit RAP-Läsionen unter Therapie mit Ranibizumab-Therapie, dass Patienten mit RAP im Stadium II ohne PED (IIA) eine bessere Visusentwicklung und anatomisch-morphologische Entwicklung zeigen als Patienten mit RAP im Stadium II mit PED (IIB) bzw. im Stadium III [116]. Parodi et al. fanden zudem heraus, dass Ranibizumab offensichtlich besser zur Behandlung von Pigmentepithelabhebungen geeignet ist als Bevacizumab: In ihrer Studie an 50 Patienten zeigte sich in der mit Ranibizumab behandelten Gruppe in 90% der Fälle eine komplette Rückbildung der PED, wohingegen dies nur in 40% in der mit Bevacizumab behandelten Gruppe der Fall war. Dabei könnte die geringe Größe des Ranibizumab-Moleküls dazu beigetragen haben, dass es tiefer in die Pigmentepithelabhebung vordringt und daher effektiver ist [110]. Auch dies bestätigt den Nutzen einer Therapie v.a. von höhergradigen RAP-Läsionen (ab Stadium IIB mit PED vergesellschaftet) mit Ranibizumab. In einer Studie von Gharbiya et al., bei der die Behandlung von

17 Augen mit RAP-Läsionen (alle im RAP Stadium II oder III; keine genaue Differenzierung; PED bei 35%) mit drei monatlichen Injektionen von intravitrealem Bevacizumab erfolgte, wurden zwei Gruppen gebildet: Patienten mit PED (64,7%) und ohne PED (35,3%). In der Gruppe ohne PED verbesserte sich der Ausgangsvisus von logMAR 0,24 auf logMAR 0,04 nach 12 Monaten, in der Gruppe mit PED von logMAR 0,44 auf lediglich logMAR 0,34 nach 12 Monaten. Dabei waren sowohl die Visusveränderungen innerhalb der Gruppen, als auch der jeweilige Visusunterschied zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne PED statistisch hoch signifikant. Somit war das Vorliegen einer PED vor Therapiebeginn mit einem statistisch signifikant schlechterem Visusverlauf verbunden [38].

Ein schlechterer Ausgangsvisus in der Gruppe mit PED (n=12) wurde auch in der vorliegenden Studie beschrieben (Mittelwert logMAR 0,68 vs. logMAR 0,72), allerdings blieb der Median in beiden Gruppen nach vier bzw. acht Monaten konstant bei 0,70logMAR. Ein möglicher Grund könnte u.a. der allgemein prognostisch ungünstigere Verlauf von RAP im Stadium III sein, unabhängig von der PED und die Neuentstehung von Pigmentepithelabhebungen bei vier Patienten.

Außerdem ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie wie auch in einer Studie von Rouvas et al. [124] der Anteil an Patienten mit PED im Sinne eines fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums mit 64 bzw. 61,5% um ein Vielfaches höher ist als in vielen anderen vergleichbaren Studien zur retinalen angiomatösen Proliferation (z.B. vs. 35% bei Konstantinidis et al. [67]). Die Folge kann eine fehlende Wiederbehandlung aufgrund von durch die PED schwerer erkennbarer, erneuter oder bestehender Läsionsaktivität wahrscheinlicher machen [67]. Dies wiederum könnte zu einem geringeren Visusanstieg und einer geringeren Abnahme der Netzhautdicke in Studien mit einem hohen Anteil an Patienten mit PED beitragen und sollte daher berücksichtigt werden.

#### **4.6 Korrelation von Visus und Netzhautdicke**

Vergleicht man die Entwicklung der Netzhautdicke mit der Visuentwicklung (Differenzen der jeweiligen Werte nach vier bzw. acht Monaten zum Ausgangswert), wurde zum 4-Monatskontrollzeitpunkt eine signifikante Korrelation von großen Abnahmen der Netzhautdicke mit großen Visusverbesserungen, d.h. großen Abnahmen des Visus im logMAR-System, festgestellt. Nach acht Monaten ließ sich dieser Zusammenhang allerdings nicht mehr nachweisen, was wahrscheinlich daran liegt, dass sich der Visus im Zeitraum zwischen vier bis acht Monaten vielmehr stabilisiert anstatt sich weiter zu verbessern und auch die Netzhautdicke tendenziell erneut geringfügig wieder zunahm. Betrachtet man jedoch die absoluten Werte von Visus und Netzhautdicke beim letzten Follow-Up nach acht Monaten, so ist eine große Netzhautdicke mit einem schlechtem, d.h. geringen, Visus korreliert. Lommatzsch et al. stellten fest, dass sich der Visus trotz einer signifikanten Verminderung der Netzhautdicke unter Anti-VEGF-Therapie weiter verschlechterte [85].

#### **4.7 Vergleich mit Verlauf von RAP ohne Therapie**

Mehrere Studien belegen, dass die RAP als Subform der AMD mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. So stellten Yannuzzi et al. fest, dass sich die retinale angiomatöse Proliferation nicht nur in ihrem natürlichem Verlauf und ihrer Pathogenese, sondern auch in ihrem Ansprechen auf Therapie von der neovaskulären AMD unterscheidet [146]. Bottoni et al. zeigten, dass RAP-Läsionen auch unter Therapie noch mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind und im Endstadium oft mit einer disziformen Narbe und dementsprechenden Visusverlust einhergehen [16, 48]. In einer Studie von Viola et al. an 16 Augen mit RAP (Stadium I: 55%, Stadium II 45%) sank der Visus ohne Therapie von einem Mittelwert von 0,48 im Dezimalsystem auf 0,23 nach sechs Monaten und 0,19 bei der abschließenden Untersuchung (Stadium I: 19%, Stadium II: 6%, Stadium III: 75%), welche nach 20 Monaten stattfand. 69% der Patienten hatten bei der Abschlussuntersuchung einen Visus von 0,1 oder weniger, 36% waren gesetzlich blind [144].

Damit zeigt sich, dass eine Therapie von RAP mit Ranibizumab einen deutlich positiven Einfluss auf die Visusentwicklung hat, da verglichen mit einem Verlauf der Erkrankung ohne Therapie, bezogen auf die Mediane, eine Visusstabilisierung auf dem Ausgangsniveau erzielt werden kann. Dagegen kommt es bei einer unbehandelten RAP zu einem rasch progredienten Visusverlust mit letztendlicher Erblindung des Patienten. Des Weiteren kann die Progression im Sinne eines Fortschreitens der Stadien, die ohne Therapie deutlich zu beobachten ist, aufgehalten bzw. zumindest verzögert werden.

#### **4.8 Ausblick über mögliche zukünftige therapeutische Ansätze**

Anti-VEGF-Wirkstoffe stellen lediglich den ersten Schritt in der therapeutischen Entwicklung gemäß dem Wirkprinzip der Anti-Angiogenese bei der Behandlung der neovaskulären AMD bzw. der RAP dar. Weitere Therapieansätze sind die Beeinflussung der VEGF-Produktion, -Verfügbarkeit und die VEGF-Wirkungen an und in den Zellen [119].

- **VEGF-Trap-Eye**

VEGF-Trap (Aflibercept) bindet im Unterschied zu den vorgenannten VEGF-Inhibitoren alle VEGF-Isoformen mit einer höheren Bindungsaffinität und zusätzlichen den Plazentawachstumsfaktor (PlGF) [119].

- **siRNA**

Die intrazelluläre Down-Regulation der VEGF-Produktion und die Verhinderung der Expressierung von Rezeptoren für VEGF durch potentiell proliferierende Zellen ermöglichen eine Unterdrückung der Angiogenese z.B. in RPE-Zellen. Dieser Effekt kann durch die molekulargenetische Technik der siRNA („small interfering RNA“) erzielt werden [119].

- **Proteinkinaseinhibitoren**

Da die intrazelluläre Wirkung der VEGF-Moleküle nach Anlagerung und Umwandlung der Rezeptoren durch eine dadurch bewirkte Aktivierung u.a. von Tyrosinkinase erfolgt, stellt

die Beeinflussung dieses metabolischen Wegs einen weiteren therapeutischen Ansatz dar [119].

- **Nanoceria**

Oxidativer Stress mit wahrscheinlich konsekutiver Erhöhung der VEGF-Konzentration spielt eine Rolle bei der Entstehung und Progression von RAP. So fanden Shimada et al. die Expression von sogenannten hypoxia inducible factors (HIF) in retinalen Neovaskularisationen von Patienten mit RAP [132]. Bei Nanoceria (Ceriumoxid-Nanopartikel) handelt es sich um eine Substanz, die reaktive Sauerstoffspezies auf katalytischem Weg beseitigen kann.

- **APX3330 als Inhibitor der APE1/Ref-1 Redox Aktivität bei retinaler Angiogenese**

Jiang et al. bestätigten in ihrer Studie, dass die APE1/ Ref-1 – Redoxfunktion für die retinale Angiogenese benötigt wird und daher ein mögliches Ziel für neue Therapieansätze darstellt [57].

- **Sirolimus/ Rapamycin**

Durch Inhibition des mTOR (= mammalian Target of Rapamycin) mittels Rapamycin bzw. Sirolimus wird die T-Zell-Aktivierung gehemmt. Zhou et al. fanden in einer experimentellen Studie heraus, dass siRNA mit dem Ziel des mTOR eine proliferative Vitreoretinopathie hinauszögern kann [148].

## **4.9 Komplikationen**

Bei den Kontrolluntersuchungen wurden mögliche unerwünschte Wirkungen unter der Therapie mit Ranibizumab miterfasst: Bei sämtlichen Augen trat unmittelbar nach Injektion ein Hyposphagma und eine Reizung der Konjunktiva an der Einstichstelle auf. Bei einem Patienten (3%) kam es im Verlauf zudem zu einem Riss im Pigmentepithel, bei drei Patienten zu Blutungen (davon zwei subretinale Blutungen und eine Makulablutung). Risse im Pigmentepithel unter Ranibizumab-Therapie wurden auch von Lommatzsch et al. beschrieben, dabei waren 9,8% der Patienten betroffen [85], bei Konstantinidis et al. waren es 3,2% der Fälle [67]. Gutfleisch et al. beobachteten in einer Studie an 37 Patienten mit neovaskulärer AMD und PED (12 RAP-Läsionen) in 12-15% unter Therapie mit anti-VEGF-Wirkstoffen Risse im Pigmentepithel, welche mit einem starken Visusverlust im Langzeitverlauf vergesellschaftet waren [44]. Dies zeigt, dass es sich bei Rissen im Pigmentepithel um eine wichtige Komplikation unter Therapie mit VEGF-Inhibitoren handelt, die berücksichtigt werden sollte. Auch unter Kombinationstherapie mit PDT und IVTA traten Risse im Pigmentepithel auf [71, 106, 143]. Bei keinem Patienten trat in der vorliegenden Studie im Verlauf eine Endophthalmitis, Glaskörperblutung oder Netzhautablösung auf.

## **4.10 Reinjektionen**

In dieser Studie wurden 67% der Patienten wiederbehandelt, die durchschnittliche Anzahl an Reinjektionen lag bei 2,27, d.h. die Gesamtzahl der Injektionen betrug durchschnittlich 5,27

Injektionen in acht Monaten. Es ist bekannt, dass die besten morphologischen und Visus-Ergebnisse mit monatlichen Injektionen erreicht werden. Im klinischen Alltag zeigt sich oft eine deutlich geringere Injektionsfrequenz und daher bleibt der therapeutische Erfolg oft hinter den therapeutischen Möglichkeiten zurück [89]. Vergleicht man dies mit dem Anteil der Wiederbehandlungen, den Kramann et al. (Anteil RAP im Stadium III: 8%) in deren Studie fanden, nämlich 30,8% (Gesamtanzahl der Injektionen bei Kramann et al.: 3,46) so kann man feststellen, dass RAP im Stadium III eine deutlich häufigere Wiederbehandlung bzw. mehr Injektionen erfordert als RAP in früheren Stadien [68].

Vergleicht man angewandte Injektionsschemata, so erbrachte die Studie von Engelbert et al. (n=11; keine Angaben zum Stadium) mit Injektionen von Ranibizumab oder Bevacizumab (keine Differenzierung) entsprechend dem „Treat and Extend“-Regime die besten Ergebnisse: Bei diesem folgen auf drei monatliche Injektionen weitere Injektionen nach sechs Wochen und dann in um jeweils zwei Wochen länger werdenden Abständen. Die Intervalle verlängern sich nur in dem Fall, dass der Visus stabil ist, das OCT keine intra- und subretinale Flüssigkeit zeigt und keine Blutungen vorhanden sind. Dabei lag die durchschnittliche Injektionszahl im ersten Jahr bei sieben, im zweiten Jahr bei sechs und im dritten Jahr erneut bei sieben Injektionen. Es ergab sich eine statistisch signifikante Visusverbesserung von einem Ausgangsvisus von logMAR 0,60 auf logMAR 0,30 bzw. logMAR 0,17 nach einem bzw. nach drei Monaten sowie logMAR 0,30 über den Rest der 36 Monate. Es lag damit sowohl eine deutlich größere Visusverbesserung als auch größere Reduktion der Netzhautdicke im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie vor. Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien sowohl zu Ranibizumab als auch zu Bevacizumab [38, 68, 85, 124], ist die langfristige Visusverbesserung und Reduktion der Netzhautdicke in der Studie von Engelbert et al. deutlich am stärksten ausgeprägt. Dies spricht für das angewendete Therapieschema „Treat and Extend“ im Sinne einer Aufrechterhaltung des funktionellen Therapieerfolgs durch häufigere und vermehrte Injektionen. Dies wurde auch von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in einer Stellungnahme zu Wiederbehandlungskriterien bei anti-VEGF-Therapie und exsudativer AMD erwähnt, wobei das „Treat and Extend“-Regime durch die sich anfangs ständig ändernden Kontrollintervalle hohe Ansprüche an das Patientenmanagement stellt [8]. Zudem können die geringe Fallzahl (n=11) und die fehlende Zuteilung zu einem RAP-Stadium und einer anti-VEGF-Substanz das Ergebnis von Engelbert et al. beeinflusst haben [28].

#### **4.11 Erkrankungen des Partnerauges**

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups nach etwa acht Monaten hatten zwei von 33 Patienten, d.h. 6% eine RAP-Läsion auch auf dem Partnerauge entwickelt. Im Vergleich dazu hatten Gross et al. bei einer Studie an 52 Patienten bei 40% eine RAP-Entwicklung am Partnerauge nach einem Jahr festgestellt [41], Campa et al. hingegen in einer Studie an 37 Patienten nur bei 5,4% [21]. Somit ähneln die Ergebnisse dieser Studie mehr denen von Campa et al. Es gibt einige mögliche Gründe für den doch



beträchtlichen Unterschied zu den 40%, die Gross et al. gefunden hatten: Zum einen hatten im vorgestellten Patientenkollektiv 9% (n=3) eine okkulte CNV mit Abhebung des Pigmentepithels am Partnerauge: Da die RAP-Läsion in der Fluoreszenzangiographie oft einer okkulten CNV entspricht [61] und RAP typischerweise ab dem Stadium II mit einer PED im OCT vergesellschaftet ist, könnte auch in diesen Fällen eine RAP-Läsion vorgelegen haben. Wie schwierig es ist, diese beiden Erkrankungen differentialdiagnostisch richtig einzuordnen, zeigt auch der hohe Anteil (32%) an Patienten mit retinochoroidalen Anastomosen im Sinne einer RAP im Stadium III an Patienten mit der Diagnose "okkulten CNV mit PED" in der Studie von Axer-Siegel et al. [5]. Dazu kommt, dass keine differentialdiagnostisch hilfreiche Indocyaningrün-Angiographie zur Diagnosestellung durchgeführt wurde, die evtl. weiteren Aufschluss gegeben hätte. Außerdem könnte auch die Tatsache dazu beigetragen haben, dass sich die aggressiven Fälle, die im Verlauf rasch bilateral wurden, erst dann bei uns vorstellten, als bereits das 2. Auge betroffen war [21]. Dazu würde auch passen, dass vier Patienten bereits bei Vorstellung eine Makulanarbe (zwei davon disziform) auf dem Partnerauge hatten. Insgesamt ist jedoch wahrscheinlich, dass die Tendenz zur Bilateralität der RAP-Läsion im Verlauf geringer sein könnte, als bei Gross et al. angeführt [41], v.a. da sich die Ergebnisse dieser Studie und die von Campa et al. [21] stark ähneln. Zur weiteren Klärung dieses Merkmals der retinalen angiomatösen Proliferation sind jedoch prospektive Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und längeren Follow-up-Zeiten nötig.

#### **4.12 Kritik der Methoden**

In der vorliegenden Studie wurde lediglich bis zum Zeitpunkt nach durchschnittlich acht Monaten nachuntersucht, wohingegen einige andere Studien zur Therapie der RAP mit Ranibizumab längere Follow-Up-Zeiten aufwiesen [4, 67, 110]. Dabei wären weitere Kontrolluntersuchungen wichtig gewesen, um die therapeutischen Effekte von Ranibizumab auf Visus und zentrale Netzhautdicke im Langzeitverlauf untersuchen zu können. Längerfristige Follow-Up-Zeiten wären insbesondere bei fortgeschrittenen RAP-Läsionen wünschenswert, um eventuelle Wiederaufsättigungen rechtzeitig, am besten bereits bei rein morphologischen Veränderungen, applizieren zu können [8].

#### **4.13 Mögliche Fehlerquellen**

Mögliche Fehlerquellen, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten sind:

- Messungenauigkeit beim manuellen Ausmessen der zentralen retinalen Dicke im SD-OCT
- Fehlende Erfassung der PED-Größe bei mit dem Stratus-OCT<sup>®</sup> durchgeführten Messungen
- Fehlende Teilnahme von sechs Patienten an der Kontrolluntersuchung nach 8 Monaten

Des Weiteren muss, wie bereits im Abschnitt „Material und Methoden“ erläutert, berücksichtigt werden, dass eine gewisse Varianz der zentralen Netzhautdicke besteht, da nicht nur ein Gerät zu deren Messung verwendet wurde, sondern sowohl des SD-OCT als auch des Stratus-OCT<sup>®</sup>.

#### **4.14 Schlussfolgerung**

Gemessen am heutigen Forschungsstand ist die Frage nach der effektivsten Therapie der retinalen angiomatösen Proliferation nicht endgültig geklärt. Bisher erscheint keine der erwähnten Therapieoptionen ausreichend, um ein zufriedenstellendes Ergebnis bei Patienten mit retinaler angiomatöser Proliferation zu erzielen. Die vorgestellte Studie liefert allerdings einen weiteren Hinweis darauf, dass unter einer Therapie von RAP mit Ranibizumab die Progression der Erkrankung sowohl funktionell (Visusstabilisierung) als auch morphologisch (zentrale Netzhautdicke) aufgehalten werden kann, und dies sogar bei Patienten mit dem RAP-Stadium III. Zudem handelt es sich bei der Studie um die erste Arbeit, in der Auswirkungen einer Therapie mit Lucentis® ausschließlich an Patienten mit dem RAP-Stadium III untersucht wurden. Die einzigen zwei bisher veröffentlichten Studien an Patienten mit RAP im Stadium III untersuchten die Therapie mit Pegaptanib sodium und PDT als Mono- bzw. Kombinationstherapie, konnten jedoch keine erfolgsversprechenden Ergebnisse liefern [106][86]. Allgemein lässt sich sagen, dass die Therapie mit Ranibizumab bei Patienten mit retinaler angiomatöser Proliferation eine erfolgsversprechende Möglichkeit darstellt, um die Krankheitsprogression aufzuhalten und damit den Visus in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mindestens zu stabilisieren. Um genauere Erkenntnisse über die Effekte einer Therapie mit Ranibizumab auf Patienten mit RAP allgemein und RAP im Stadium III zu erhalten, sind prospektive Studien mit einer größeren Fallzahl, längerfristigen Follow-Up-Untersuchungen ( $\geq 12$  Monate) nötig. Außerdem kann eventuell durch Kombination verschiedener Therapiemöglichkeiten durch den gleichzeitigen Einsatz verschiedener Mechanismen das Fortschreiten der Angiogenese unterbrochen und dadurch die Effizienz der Therapie erhöht werden [131]. Grundsätzlich sollte die Therapie der RAP stadienadaptiert erfolgen [62], wobei eine frühe Diagnosestellung bzw. frühzeitige Einleitung der Therapie entscheidend sind [43].

## 5 Zusammenfassung

Bei der retinalen angiomatösen Proliferation handelt es sich um eine beinahe immer bilateral auftretende exsudative Makulaerkrankung, die von Yannuzzi et al. als Variante der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration beschrieben worden ist [62, 146]. Es existieren verschiedene Thesen bezüglich des Ursprungs der Gefäßproliferationen, nämlich retinaler [62, 146, 147], choroidaler [24, 36] oder gemeinsamer Ursprung, wobei im Moment der retinale Ursprung der Gefäßproliferation als am wahrscheinlichsten gilt. Letztendlich ist die Abfolge der Neovaskularisationen bzw. deren Ursprung jedoch nicht vollständig geklärt und bleibt umstritten. Yannuzzi et al. teilten die retinale angiomatöse Proliferation in drei Verlaufsstadien ein, die alle mit tiefen intraretinalen kapillären Proliferationen einhergehen [147]: Stadium I – intraretinale Neovaskularisationen, Stadium II – subretinale Neovaskularisationen; IIA: ohne Pigmentepithelabhebung (PED); IIB: mit PED sowie Stadium III – choroidale Neovaskularisationen [147].

Die Diagnose einer RAP-Läsion umfasst neben der Funduskopie, die Fluoreszenzangiographie (FLA), die Indocyaningrün-Angiographie und die optische Kohärenztomographie (OCT) [114]. In den letzten Jahren sind RAP-Läsionen durch eine verbesserte Kenntnis über frühe klinische Merkmale häufiger diagnostiziert worden.

Laut Literatur weisen RAP-Läsionen meist ein schlechtes Ansprechen auf Therapie auf [69, 72, 93] und bis heute ist die optimale Therapie, die zu einer zufriedenstellenden Visusverbesserung und kompletten Kontrolle der Läsion führt, nicht endgültig geklärt. Aufgrund der häufigen Rezidive sind auch unter Therapie regelmäßige Kontrollen notwendig [51]. Dazu kommt, dass Studien über die einzelnen Therapieverfahren wegen kleiner Patientenzahlen, retrospektivem Studiendesign, kurzer Follow-Up-Zeiten und fehlender Stadienzuteilung kritisch bewertet werden sollten. Jedoch ist davon auszugehen, dass die Therapie der RAP stadienadaptiert erfolgen sollte. Ohne Therapie resultiert die RAP im Endstadium in einer disziformen Makulanarbe mit entsprechendem Visusverlust [62, 131].

In der Vergangenheit diskutierte Therapieoptionen reichen von direkter Laserfotokoagulation, transpupillärer Thermotherapie, chirurgischer Exzision der Läsion, chirurgischer Ablation des retinalen Versorgungsgefäßes, photodynamischer Therapie (PDT) mit Verteporfin, gesteuert von Fluoreszein- oder Indocyaningrün (ICG)-Farbstoff mit oder ohne intravitrealem Triaminolon, periokulärem Anecortave Acetat bis hin zur Therapie mit anti-VEGF-Substanzen, wie z.B. Pegaptanib sodium, Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>) oder Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>). Häufig wurden auch verschiedene Therapien in Kombination angewendet [131]. Allerdings erscheint bisher keine der erwähnten Therapieoptionen ausreichend, um ein zufriedenstellendes Ergebnis bei Patienten mit retinaler angiomatöser Proliferation zu erzielen.

Ziel dieser Studie war es, die Wirkung der intravitrealen Applikation des anti-VEGF-Wirkstoffes Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>), insbesondere auf Visusverlauf und die zentrale Netzhautdicke bei Patienten mit retinaler angiomatöser Proliferation im Stadium III zu überprüfen.

Da man pathophysiologisch davon ausgeht, dass eine Überexpression von VEGF als Auslöser für die retinale Neovaskularisation fungiert, erscheint die Wirkung von Anti-VEGF-Wirkstoffen als kausaler Therapieansatz auf die RAP plausibel [43, 66]. Ranibizumab ist ein humanisiertes, therapeutisch eingesetztes Antikörperfragment, das alle Isoformen des Wachstumsfaktors VEGF nach intravitrealer Injektion bindet und inaktiviert und somit das Wachstum und die Permeabilität der neu gebildeten Blutgefäße hemmt. Damit wird das Fortschreiten einer exsudativen AMD und der Verlust des Sehvermögens gebremst [10].

In einer retrospektiven Studie wurden 33 Augen von 33 Patienten mit RAP im Stadium III mit intravitrealen Injektionen von 0,5mg Ranibizumab behandelt. Die Injektionen wurden monatlich für einen Zeitraum von drei Monaten verabreicht („Aufsättigungsphase“). Kriterien für die Wiederbehandlung („Erhaltungsphase“) waren eine Visusverschlechterung, neu aufgetretene Blutungen in der Funduskopie, verbleibende Flüssigkeit oder Zunahme der zentralen Netzhautdicke im OCT sowie bleibende Leckage in der FLA. OCT und FLA wurden durchschnittlich alle vier Monate durchgeführt (Ausgangswerte, Werte nach vier und nach acht Monaten). Die hauptsächlichsten Messgrößen waren der bestkorrigierte Visus und anatomische Veränderungen im OCT und FLA über den Zeitverlauf. Daneben wurden auch Alter und Geschlecht der Patienten, die Anzahl der Injektionen bzw. Reinjektionen, der subjektive Eindruck des Patienten bzgl. des Therapieerfolgs sowie eventuelle Komplikationen wie Tensioanstieg, Blutungen, Endophthalmitis, Risse im Pigmentepithel etc. miterfasst.

Sämtliche in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten eine RAP im Stadium III im Sinne von Yanuzzi´s Klassifikation mit choroidalen Neovaskularisationen [147]. Dabei hatten 64% der Patienten eine RAP Stadium III mit Abhebung des Pigmentepithels, nur 36% eine RAP Stadium III ohne Abhebung des Pigmentepithels. Alle Patienten erschienen zum Follow-up-Termin nach vier Monaten, 82% der Patienten nach acht Monaten. Der mittlere Visus betrug 0,71logMAR vor Therapiebeginn und lag nach der Aufsättigungsphase und nach acht Monaten bei 0,67logMAR. Die mittlere zentrale Netzhautdicke war um 90µm nach vier Monaten und um 70µm nach acht Monaten gesunken gegenüber dem Ausgangswert. Ein schlechter Visusverlauf war statistisch signifikant mit einem schlechten Ausgangsvisus und mit einer größeren zentralen Netzhautdicke vergesellschaftet. Nach der Aufsättigungsphase zeigten 67% der Patienten fortbestehende Aktivitätszeichen der RAP-Läsionen im OCT und in der FLA und benötigten daher erneute Injektionen von Ranibizumab. Die durchschnittliche Anzahl an Reinjektionen betrug 2,27 zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups nach acht Monaten.

Die vorgestellte Studie zeigt, dass die intravitreale Injektion von Ranibizumab als Form der Anti-VEGF-Therapie eine effektive Behandlungsoption für RAP-Läsionen im Stadium III darstellt und sowohl zur funktionellen (Visus) als auch zur anatomischen (zentrale Netzhautdicke) Verbesserung führt. In den meisten Fällen ist eine wiederholte Behandlung im Sinne von erneuter Wiederaufsättigung nötig, was die Notwendigkeit von langfristigen Kontrolluntersuchungen deutlich

macht. Ein besonderes Merkmal dieser Studie ist die Tatsache, dass es sich um die erste Arbeit handelt, in der Auswirkungen einer Therapie mit Lucentis® ausschließlich an Patienten mit dem RAP-Stadium III untersucht wurden. Um genauere Erkenntnisse über die Effekte einer Therapie mit Ranibizumab auf Patienten mit RAP allgemein und RAP im Stadium III zu erhalten, sind prospektive Studien mit größeren Fallzahlen, längerfristigen Follow-Up-Untersuchungen ( $\geq 12$  Monate) und mit einer Kontrollgruppe nötig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Therapie mit Ranibizumab zwar keine Behandlung ist, die die retinale angiomatöse Proliferation vollständig heilt, jedoch eine erfolgsversprechende Möglichkeit darstellt, um die Krankheitsprogression aufzuhalten und damit den Visus zu verbessern bzw. in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu stabilisieren. Trotzdem ist die Frage nach der effektivsten Therapie der retinalen angiomatösen Proliferation zum heutigen Forschungsstand noch nicht endgültig geklärt.

Anti-VEGF-Wirkstoffe wie Bevacizumab und Ranibizumab stellen lediglich den ersten Schritt in der therapeutischen Entwicklung gemäß dem Wirkprinzip der Anti-Angiogenese dar. Weitere vielversprechende Therapieansätze zur zukünftigen Behandlung der neovaskulären AMD bzw. der RAP beinhalten die Beeinflussung der VEGF-Produktion und -Verfügbarkeit sowie der VEGF-Wirkungen an und in den Zellen (VEGF-Trap-Eye, siRNA, Proteinkinaseinhibitoren etc.) und werden derzeit erforscht. Möglicherweise lassen sich durch eine höhere Injektionsfrequenz, eine höhere Dosierung oder eine künftige Kombination mit neueren Therapieansätzen noch bessere Ergebnisse bei der Behandlung von RAP-Läsionen erreichen.

Durchschnittliche Anzahl an Injektionen	1,75	4,6	3,9	1,69	1	5,57	4	1,625	3,8	1	3,46	5	5,8	4,7 nach 1a 7,4 nach 2a	3,4 32	5	5,92
Komplikationen	keine	RIP (n=2)	keine	keine	keine	Intrakuläre Inflammation mit Vitrektomie (n=1)	keine	keine	keine	keine	keine	RIP (n=1)	RIP (n=1)	RIP (n=6); keine Differenzierung nach Substanz!	RIP (n=1) Fibrose der Makula (n=3)	keine	RIP (n=1)
Follow-up (Monate)	4	12	12	3	3	8,42	6,75	3	6	3	9	13,4	12	27	12	12	8,38
OCCT bei der letzten Kontrolle (µm)	277	220	208	209	315	-	150	272	321	157	280	224	216	280	-	237	208
OCCT vor Therapie (µm)	349,7	309	354	335	369	-	438	367	325	738	345	376	386	370	-	297	230
Visus bei der letzten Kontrollen (logMAR)	0,5	0,43	0,50	0,5	0,75	0,46	0,63	0,51	0,9	0	0,7	0,45	0,53	0,70 1,18 0,96	0,63 1,04	0,15 (0,04; 0,34)	0,85
Visus vor Therapie (logMAR)	0,6	0,59	0,66	0,6	1,01	0,67	0,89	0,68	0,8	0,3	0,75	0,72	0,49	0,82 0,7 0,8	0,60 1,13	0,32 (0,24; 0,4)	0,83
Vorbehandlung	PDT	Keine	Keine	11 Augen (2 mit Pegaptanib sodium, 5 mit IVTA und PDT, 4 gemischt)	12 Augen (8mal PDT, 2mal Laser, 2mal Pegaptanib sodium)	Keine	Keine	4 Augen mit IVTA und/oder PDT	Keine	Keine	Keine	Keine (PDT > 6 Mon. her)	Keine	19 (PDT: 6; PDT + IVTA: 11; Pegaptanib: 6; Bevacizumab: 3); > 6 Monate her	Keine Angabe	Keine	Keine (<2Mon. Her)
Zahl der Augen	4	26	24	23	13	7	4	16	16	1	26	31	29	29 15	26	17	13
Behandlungsregime	PRN	0, 1, 2 Mon., dann PRN	0, 1, 2 Mon., dann PRN	PRN	PRN	PRN	0, 1, 2 Monate, dann PRN	PRN	Alle 6 Wochen	Einmalige Injektion	0, 1, 2 Monate, dann PRN	PRN	0, 1, 2 Monate, dann PRN	PRN	PRN	PRN	0, 1, 2 Monate, dann PRN
RAP-Stadium	I: 1 IIb: 2 III: 1	I: 14 IIb: 12	I: 14 IIIb: 10	Nicht verfügbar	II: 7 III: 6	II: 6 III: 1	IIA: 2 IIb: 1 III mit PED: 1	II: 16	II: 1 III: 15	II	I: 7 II: 17 III: 2	IIA: 20 IIb: 6 III: 5	II, III (keine Unterteilung) (PED: 2)	II: 54,1 % III: 45,9 %	II: 14 III: 12	Keine PED: 11 PED: 6	II: 10 III: 3 PED: 8
Substanz	B	B	R	B	B	B	R	B	P	B	R	R	R	R B P	B	B	R
Autor	Costa-gliola et al.[25]	Parodi et al.[110]	Parodi et al.[110]	Meyerle et al.[102]	Ghazi et al.[39]	Kang et al.[60]	Lai et al.[78]	Joeres et al.[58]	Mahmoud et al.[86]	Anselmi et al.[3]	Kramann et al.[68]	Konstantinidis et al.[67]	Annani et al.[4]	Lommatzsch et al.[85]	Montorio et al.[105]	Gharbiya et al.[38]	Rouvas et al.[124]

**Tabelle 7:** Übersicht über verschiedene Studienergebnisse mit unterschiedlichen VEGF-Wirkstoffen zur Therapie von RAP in Anlehnung an Gupta et al. [43]

Durchschnittliche Anzahl an Behandlungen	1,29	1,78	1,6	1	1,57	Variable Kriterien zur Wiederbehandlung	2,7	-	1,63	1,6	1	1,7	3,2	3,46	Keine Angabe	3,8 (Infj)
Komplikationen	Erhöhter IOP (n=3)	RIP (n=1)	Erhöhter IOP (n=4)	RPE Atrophie (n=2)	?	Erhöhter IOP (n=1), Progression des Katarakts (n=3)	keine	RIP (n=2)	Erhöhter IOP (n=5), Katarakt (n=2), RIP (n=1)	keine	Keine	Rip (n=1)	keine	keine	keine	keine
Follow-up (Monate)	12	12	12	12	12	14,9	12	12	16,36	12	6	9	9	14	12	12
OCT bei der letzten Kontrolle (µm)	-	403	-	-	-	-	276	-	195	135	175	248	162	195	169	143
OCT vor Therapie (µm)	-	499	-	-	-	-	406	-	245	456	496	349	372	220	353	444
Visus bei der letzten Kontrollen (logMAR)	0,7	-	0,5	0,8	0,79	0,58	0,89	0,78	0,61	0,44	0,55	0,84	0,38	0,63	0,50	0,37
Visus vor Therapie (logMAR)	0,86	-	0,6	0,9	0,87	0,61	0,55	0,70	0,92	0,60	0,80	0,63	0,69	0,61	0,80	0,62
Vorbehandlung	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Fokale ICG-gesteuerte Laser: 2 Inal PDT: 1 Chirurgische Intervention des Versorgungsgelbes: 1	Keine	Keine (mind. in den letzten 3 Monaten)	Keine (mind. in den letzten 2 Mon.)	keine	keine	keine	keine	Keine (mind. in den letzten 2 Mon.)	keine	Keine
Zahl der Augen	27	27	17	10	14	11	12	19	11	13	11	21	8	13	10	20
RAP-Stadium	IIA: 2 IIB: 21 III: 4	II: 44,4% III: 55,6%	IIB:10 I und IIA: 7	II:10	-	IIA:7 IIB:4	IIA: 7 IIB: 5	III: 19	IIA:4 IIB:7	IIA: 5 IIB: 2 III: 2	IIA: 4 IIB: 5 III: 2	I: 5 II: 12 III:4	I:1 IIA: 3 IIB: 4	IIA:3 IIB:10	II und III: alle mit PED	IIA: 11 IIB: 7 III: 2
Substanz	PDT + IVTA	PDT + IVTA	PDT + IVTA	PDT + IVTA	PDT + IVTA	PDT + IVTA	PDT + IVTA	PDT + IVTA	PDT + IVTA	PDT + IVB	PDT + IVB	PDT+ IVB	PDT + IVB	PDT + IVR	PDT + IVR	PDT + IVR
Autor	Freund et al. [33]	Krebs et al. [71]	Van de et al. [142]	Nicolo et al. [108]	Reche-Fruos et al. [115]	Mamel et al. [91]	Saito et al. [126]	Montero [106]	Rouvas et al. [124]	Saito et al. [126]	Saito et al. [127]	Viola et al. [143]	Lo Giudice [84]	Rouvas et al. [124]	Lee et al. [81]	Saito et al. [125]

**Tabelle 8:** Übersicht über verschiedene Studienergebnisse mit Kombinationstherapie aus PDT und intravitrealem Triamcinolon (IVTA) oder intravitrealem Bevacizumab (IVB) oder intravitrealem Ranibizumab (IVR) zur Therapie von RAP in Anlehnung an Gupta et al. [43]

## 6 Literatur

- [1] Abraham P., Yue H., Wilson L.: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol.* 150 (2010) 315-24 e1.
- [2] Alfaro D.V., Liggett P.E., Mieler W.F.: Age-related macular degeneration: a comprehensive textbook. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- [3] Amselem L., Diaz-Llopis M., Cervera E., Garcia-Delpech S., Moratal-Peiro B., Palomares P.: [Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 83 (2008) 53-6.
- [4] Atmani K., Voigt M., Le Tien V., Querques G., Coscas G., Soubrane G., Souied E.H.: Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 24 (2010) 1193-8.
- [5] Axer-Siegel R., Bourla D., Priel E., Yassur Y., Weinberger D.: Angiographic and flow patterns of retinal choroidal anastomoses in age-related macular degeneration with occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 109 (2002) 1726-36.
- [6] Bakri S.J., Snyder M.R., Reid J.M., Pulido J.S., Ezzat M.K., Singh R.J.: Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology.* 114 (2007) 2179-82.
- [7] Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. D.O.G.e.V. Leitlinie Nr. 21, Altersabhängige Makuladegeneration AMD, 2010.
- [8] Berufsverband der AUsenärzte Deutschlands e.V. D.O.G.e.V. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie, 2010.
- [9] Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. D.O.G.e.V., Retinologische Gesellschaft: Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI). (2007)
- [10] Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. D.O.G.e.V., Retinologische Gesellschaft. Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, 2007.
- [11] Bhisitkul R.B.: Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 90 (2006) 1542-7.
- [12] Borrillo J.L., Sivalingam A., Martidis A., Federman J.L.: Surgical ablation of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol.* 121 (2003) 558-61.
- [13] Bosch K.: Basiswissen Statistik. 2007, Oldenbourg: Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH.
- [14] Boscia F., Furino C., Sborgia L., Reibaldi M., Sborgia C.: Photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferations and pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol.* 138 (2004) 1077-9.
- [15] Boscia F., Parodi M.B., Furino C., Reibaldi M., Sborgia C.: Photodynamic therapy with verteporfin for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 244 (2006) 1224-32.
- [16] Bottoni F., Massacesi A., Cigada M., Viola F., Musicco I., Staurenghi G.: Treatment of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol.* 123 (2005) 1644-50.
- [17] Boyer D.S., Antoszyk A.N., Awh C.C., Bhisitkul R.B., Shapiro H., Acharya N.R.: Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 114 (2007) 246-52.
- [18] Brancato R., Introini U., Pierro L., Setaccioli M., Forti M., Bolognesi G., Tremolada G.: Optical coherence tomography (OCT) angiomatous proliferation (RAP) in retinal. *Eur J Ophthalmol.* 12 (2002) 467-72.
- [19] Bressler S.B.e.a. Verteporfin in Photodynamic Therapy Trial (VIP) Study Group: Abstract. *Macula Society.* Key Biscayne, 2005.
- [20] Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., Heier J.S., Sy J.P., Ianchulev T.: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 116 (2009) 57-65 e5.
- [21] Campa C., Harding S.P., Pearce I.A., Beare N.A., Briggs M.C., Heimann H.: Incidence of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Eye (Lond).* 24 (2010) 1585-9.



- [22] Chaber S., Helbig H., Gamulescu M.: [Time domain OCT versus frequency domain OCT: measuring differences of macular thickness in healthy subjects]. *Ophthalmologie*. 107 (2010) 36-40.
- [23] Coscas G.: *Optical Coherence Tomography in age-related macular degeneration*. 2009, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- [24] Costa RA C.D., Paccola L, et al.: Occult chorioretinal anastomosis in age-related macular degeneration: a prospective study by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmology*. (2005) 107-16.
- [25] Costagliola C., Romano M.R., dell'Omo R., Cipollone U., Polisenia P.: Intravitreal bevacizumab for the treatment of retinal angiomatic proliferation. *Am J Ophthalmol*. 144 (2007) 449-51.
- [26] Deetjen P. S.E.-J., Hescheler J.: *Physiologie*. 2004, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- [27] Deetjen P. S.E.-J., Hescheler J.: *Physiologie*. 2005, München: Elsevier, Urban & Fischer GmbH.
- [28] Engelbert M., Zweifel S.A., Freund K.B.: "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatic proliferation. *Retina*. 29 (2009) 1424-31.
- [29] Fernandes L.H., Freund K.B., Yannuzzi L.A., Spaide R.F., Huang S.J., Slakter J.S., Sorenson J.A.: The nature of focal areas of hyperfluorescence or hot spots imaged with indocyanine green angiography. *Retina*. 22 (2002) 557-68.
- [30] Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J.: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 9 (2003) 669-76.
- [31] Folk J.C., Stone E.M.: Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 363 (2010) 1648-55.
- [32] Freund K.B., Ho I.V., Barbazetto I.A., Koizumi H., Laud K., Ferrara D., Matsumoto Y., Sorenson J.A., Yannuzzi L.: Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatic proliferation. *Retina*. 28 (2008) 201-11.
- [33] Freund K.B., Klais C.M., Eandi C.M., Ober M.D., Goldberg D.E., Sorenson J.A., Yannuzzi L.A.: Sequenced combined intravitreal triamcinolone and indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for retinal angiomatic proliferation. *Arch Ophthalmol*. 124 (2006) 487-92.
- [34] Gass J.D.: Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch: a sign of occult choroidal neovascularization. 1984. *Retina*. 23 (2003) 205-20.
- [35] Gass J.D., Agarwal A., Lavina A.M., Tawansy K.A.: Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina*. 23 (2003) 741-51.
- [36] Gass J.D. A.A., Lavina AM, et al.: Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal anastomosis. *Retina*. (2003) 241-51.
- [37] George S., Cooke C., Chakravarthy U.: Exudative AMD subtypes and eligibility for treatment with ranibizumab. *Eye (Lond)*. 24 (2010) 1247-51.
- [38] Gharbiya M., Allievi F., Recupero V., Martini D., Mazzeo L., Gabrieli C.B.: Intravitreal bevacizumab as primary treatment for retinal angiomatic proliferation: twelve-month results. *Retina*. 29 (2009) 740-9.
- [39] Ghazi N.G., Knape R.M., Kirk T.Q., Tiedeman J.S., Conway B.P.: Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of retinal angiomatic proliferation. *Retina*. 28 (2008) 689-95.
- [40] GmbH N.P. Fachinformation Lucentis® (Stand August 2008). *Rote Liste GmbH 2008*, 2008.
- [41] Gross N.E., Aizman A., Brucker A., Klancnik J.M., Jr., Yannuzzi L.A.: Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatic proliferation. *Retina*. 25 (2005) 713-8.
- [42] Grossniklaus H.E., Kang S.J., Berglin L.: Animal models of choroidal and retinal neovascularization. *Prog Retin Eye Res*. 29 (2010) 500-19.
- [43] Gupta B., Jyothi S., Sivaprasad S.: Current treatment options for retinal angiomatic proliferation (RAP). *Br J Ophthalmol*. 94 (2010) 672-7.

- [44] Gutfleisch M., Heimes B., Schumacher M., Dietzel M., Lommatzsch A., Bird A., Pauleikhoff D.: Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye (Lond)*. 25 (2011) 1181-6.
- [45] Guyer D.R., Yannuzzi L.A., Slakter J.S., Sorenson J.A., Hanutsaha P., Spaide R.F., Schwartz S.G., Hirschfeld J.M., Orlock D.A.: Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology*. 103 (1996) 2054-60.
- [46] Guyer D.R., Yannuzzi L.A., Slakter J.S., Sorenson J.A., Hope-Ross M., Orlock D.R.: Digital indocyanine-green videoangiography of occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 101 (1994) 1727-35; discussion 35-7.
- [47] Hartnett M.E., Weiter J.J., Garsd A., Jalkh A.E.: Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 230 (1992) 11-9.
- [48] Hartnett M.E., Weiter J.J., Staurengi G., Elsner A.E.: Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 103 (1996) 2042-53.
- [49] Hayashi H., Yamashiro K., Gotoh N., Nakanishi H., Nakata I., Tsujikawa A., Otani A., Saito M., Iida T., Matsuo K., Tajima K., Yamada R., Yoshimura N.: CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51 (2010) 5914-9.
- [50] Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C., Duker J.S., Reichel E., Rutledge B., Schuman J.S., Swanson E.A., Fujimoto J.G.: Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 113 (1995) 1019-29.
- [51] Heimann H., Kellner U.: *Atlas des Augenhintergrunds*. 2010, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- [52] Hemeida T.S., Keane P.A., Dustin L., Sadda S.R., Fawzi A.A.: Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol*. 94 (2010) 701-5.
- [53] Holz F.G., Amoaku W., Donate J., Guymer R.H., Kellner U., Schlingemann R.O., Weichselberger A., Staurengi G.: Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 118 (2011) 663-71.
- [54] Holz F.G., Pauleikhoff D., Klein R., Bird A.C.: Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol*. 137 (2004) 504-10.
- [55] Hu W., Jiang A., Liang J., Meng H., Chang B., Gao H., Qiao X.: Expression of VLDLR in the retina and evolution of subretinal neovascularization in the knockout mouse model's retinal angiomatous proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 49 (2008) 407-15.
- [56] Hunter M.A., Dunbar M.T., Rosenfeld P.J.: Retinal angiomatous proliferation: clinical characteristics and treatment options. *Optometry*. 75 (2004) 577-88.
- [57] Jiang A., Gao H., Kelley M.R., Qiao X.: Inhibition of APE1/Ref-1 redox activity with APX3330 blocks retinal angiogenesis in vitro and in vivo. *Vision Res*. 51 (2011) 93-100.
- [58] Joeres S., Heussen F.M., Treziak T., Bopp S., Jousseaume A.M.: Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 245 (2007) 1597-602.
- [59] Johnson T.M., Glaser B.M.: Focal laser ablation of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 26 (2006) 765-72.
- [60] Kang J.H., Park K.A., Chung S.E., Kang S.W.: Retinal angiomatous proliferation and intravitreal bevacizumab injection. *Korean J Ophthalmol*. 21 (2007) 213-5.
- [61] Kanski J.J.: *Klinische Ophthalmologie*. 2008, München: Elsevier, Urban & Fischer GmbH.
- [62] Kellner U., Wachtlin J.: *Retina*. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- [63] Klaver C.C., Assink J.J., van Leeuwen R., Wolfs R.C., Vingerling J.R., Stijnen T., Hofman A., de Jong P.T.: Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 42 (2001) 2237-41.
- [64] Klein M.L., Wilson D.J.: Clinicopathologic correlation of choroidal and retinal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 151 (2011) 161-9.
- [65] Klein R., Klein B.E., Linton K.L.: Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 99 (1992) 933-43.

- [66] Koizumi H., Iida T., Saito M., Nagayama D., Maruko I.: Choroidal circulatory disturbances associated with retinal angiomatous proliferation on indocyanine green angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246 (2008) 515-20.
- [67] Konstantinidis L., Mameletzi E., Mantel I., Pournaras J.A., Zografos L., Ambresin A.: Intravitreal ranibizumab (Lucentis) in the treatment of retinal angiomatous proliferation (RAP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 247 (2009) 1165-71.
- [68] Kramann C.A., Schopfer K., Lorenz K., Zwiener I., Stoffelns B.M., Pfeiffer N.: Intravitreal ranibizumab treatment of retinal angiomatous proliferation. *Acta Ophthalmol.* (2010)
- [69] Krebs I., Binder S., Stolba U., Kellner L., Glittenberg C., Goll A.: Subretinal surgery and transplantation of autologous pigment epithelial cells in retinal angiomatous proliferation. *Acta Ophthalmol.* 86 (2008) 504-9.
- [70] Krebs I., Glittenberg C., Hagen S., Haas P., Binder S.: Retinal angiomatous proliferation: morphological changes assessed by Stratus and Cirrus OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 40 (2009) 285-9.
- [71] Krebs I., Krepler K., Stolba U., Goll A., Binder S.: Retinal angiomatous proliferation: combined therapy of intravitreal triamcinolone acetate and PDT versus PDT alone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246 (2008) 237-43.
- [72] Krebs I., Stolba U., Glittenberg C., Seyeddain O., Benesch T., Binder S.: Prognosis of untreated occult choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 245 (2007) 376-84.
- [73] Kuerzinger G.R., Lang G.K., Lang G.E.: [Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 223 (2006) 691-5.
- [74] Kuhn D., Meunier I., Soubrane G., Coscas G.: Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol.* 113 (1995) 1392-8.
- [75] Kumar P., Clark M. L.: *Clinical Medicine.* 2005, Edinburgh: Elsevier Saunders.
- [76] Kuroiwa S., Arai J., Gaun S., Iida T., Yoshimura N.: Rapidly progressive scar formation after transpupillary thermotherapy in retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 23 (2003) 417-20.
- [77] Lafaut B.A., Aisenbrey S., Vanden Broecke C., Bartz-Schmidt K.U.: Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 84 (2000) 1269-74.
- [78] Lai T.Y., Chan W.M., Liu D.T., Lam D.S.: Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 245 (2007) 1877-80.
- [79] Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E., Dubovy S.R., Michels S., Feuer W., Davis J.L., Flynn H.W., Jr., Esquiabro M.: A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 148 (2009) 43-58 e1.
- [80] Lang G.K.: *Augenheilkunde.* 2000, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- [81] Lee M.Y., Kim K.S., Lee W.K.: Combination therapy of ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation with serous pigment epithelial detachment in Korean patients: twelve-month results. *Retina.* 31 (2011) 65-73.
- [82] Li C., Huang Z., Kingsley R., Zhou X., Li F., Parke D.W., 2nd, Cao W.: Biochemical alterations in the retinas of very low-density lipoprotein receptor knockout mice: an animal model of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol.* 125 (2007) 795-803.
- [83] Lo Giudice G., De Belvis V., Piermarocchi S., Prosdocimo G.: Spontaneous Resolution of Retinal Angiomas. *Retinal Cases & Brief Reports.* 3 (2009) 38-41.
- [84] Lo Giudice G., Gismondi M., De Belvis V., Cian R., Tavolato M., Galan A.: Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 29 (2009) 949-55.
- [85] Lommatzsch A., Heimes B., Gutfleisch M., Spital G., Dietzel M., Pauleikhoff D.: [Retinal angiomatous proliferation with associated pigment epithelium detachment : Anti-VEGF therapy.]. *Ophthalmologie.* (2010)
- [86] Mahmood S., Kumar N., Lenfestey P.M., Murjane S., Heimann H., Harding S.P.: Early response of retinal angiomatous proliferation treated with intravitreal pegaptanib: a retrospective review. *Eye (Lond).* 23 (2009) 530-5.

- [87] Maier M., Fischer E., Winkler von Mohrenfels C., Lohmann C.: [Intravitreal medication for age-related macular degeneration (AMD)]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 224 (2007) R1-23; quiz R24-7.
- [88] Maier M., Haas K., Feucht N., Fiore B., Winkler von Mohrenfels C., Clos A., Lohmann C.: [Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of bevacizumab for occult and classic CNV in AMD]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 225 (2008) 653-9.
- [89] Maier M., Feucht N., Fegert C., Fiore B., Winkler von Mohrenfels C., Lohmann C.: [Intravitreal Ranibizumab Injection for the Treatment of Occult and Classic CNV in Exsudative AMD]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 228 (2011) 161-7.
- [90] Maier M., Feucht N., Fiore B., Winkler von Mohrenfels C., Kook P., Fegert C., Lohmann C.: [Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of ranibizumab for occult and classic CNV in AMD]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 226 (2009) 496-502.
- [91] Mantel I., Ambresin A., Zografos L.: Retinal angiomatous proliferation treated with a combination of intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy with verteporfin. *Eur J Ophthalmol.* 16 (2006) 705-10.
- [92] Marjanovic B., Georgoudis P., Mandal K., Patra S.: Retinal angiomatous proliferation: Is intravitreal Ranibizumab therapy enough? *Acta Ophthalmologica.* 87 (2009) 0.
- [93] Marticorena J., Di Leva V., Cennamo G.L., de Crecchio G.: Retinal angiomatous proliferation. *Curr Drug Targets.* 12 (2011) 199-205.
- [94] Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S., Grunwald J.E., Fine S.L., Jaffe G.J.: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 364 (2011) 1897-908.
- [95] Massacesi A.L., Sacchi L., Bergamini F., Bottoni F.: The prevalence of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration with occult choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246 (2008) 89-92.
- [96] Matsumoto H., Sato T., Kishi S.: Tomographic features of intraretinal neovascularization in retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 30 (2010) 425-30.
- [97] McBain V.A., Kumari R., Townend J., Lois N.: Geographic Atrophy In Retinal Angiomatous Proliferation. *Retina.* (2011)
- [98] Mendis R., Leslie T., McBain V., Lois N.: Combined therapy for retinal angiomatous proliferation with intravitreal triamcinolone and argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol.* 92 (2008) 1154-6.
- [99] Mendrinos E., Petropoulos I.K., Pournaras C.J.: Retinal angiomatous proliferations: when should we suspect them and how should we detect them? *Klin Monbl Augenheilkd.* 226 (2009) 284-8.
- [100] Mennel S., Barbazetto I., Meyer C.H., Peter S., Stur M.: Ocular photodynamic therapy--standard applications and new indications (part 1). Review of the literature and personal experience. *Ophthalmologica.* 221 (2007) 216-26.
- [101] Meyer C.H., Holz F.G.: Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. *Eye (Lond).* 25 (2011) 661-72.
- [102] Meyerle C.B., Freund K.B., Iturralde D., Spaide R.F., Sorenson J.A., Slakter J.S., Klancnik J.M., Jr., Fisher Y.L., Cooney M.J., Yannuzzi L.A.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 27 (2007) 451-7.
- [103] Miller D.W., Jousseaume A.M., Holz F.G.: [The molecular mechanisms of neovascular age-related macular degeneration]. *Ophthalmologe.* 100 (2003) 92-6.
- [104] Monson D.M., Smith J.R., Klein M.L., Wilson D.J.: Clinicopathologic correlation of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol.* 126 (2008) 1664-8.
- [105] Montero J.A., Fernandez M.I., Gomez-Ulla F., Ruiz-Moreno J.M.: Efficacy of intravitreal bevacizumab to treat retinal angiomatous proliferation stage II and III. *Eur J Ophthalmol.* 19 (2009) 448-51.
- [106] Montero J.A., Ruiz-Moreno J.M., Sanabria M.R., Fernandez-Munoz M.: Efficacy of intravitreal and periocular triamcinolone associated with photodynamic therapy for treatment of retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol.* 93 (2009) 166-70.
- [107] Nakata M., Yuzawa M., Kawamura A., Shimada H.: Combining surgical ablation of retinal inflow and outflow vessels with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol.* 141 (2006) 968-70.

- [108] Nicolo M., Ghiglione D., Lai S., Calabria G.: Retinal angiomatous proliferation treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 244 (2006) 1336-8.
- [109] Paes K.T., Wang E., Henze K., Vogel P., Read R., Suwanichkul A., Kirkpatrick L.L., Potter D., Newhouse M.M., Rice D.S.: Frizzled 4 is required for retinal angiogenesis and maintenance of the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52 (2011) 6452-61.
- [110] Parodi M.B., Iacono P., Menchini F., Sheth S., Polini G., Pittino R., Bandello F.: Intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Acta Ophthalmol.* (2011)
- [111] Parravano M., Pilotto E., Musicco I., Varano M., Introini U., Staurenghi G., Menchini U., Virgili G.: Reproducibility of fluorescein and indocyanine green angiographic assessment for RAP diagnosis: a multicenter study. *Eur J Ophthalmol.* (2011) 0.
- [112] Pauleikhoff D., Bornfeld N., Gabel V.P., Holz F., Roeder H.: [The Position of the Retinological Society, the German Ophthalmological Society and the Professional Association of Ophthalmologists--comments on the current therapy for neovascular AMD]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 222 (2005) 381-8.
- [113] Petropoulos I.K., Matter M.A., Katsimpris J.M., Desmangles P.M.: The role of spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis of retinal angiomatous proliferation. *Klin Monbl Augenheilkd.* 227 (2010) 309-11.
- [114] Politoa A., Napolitano M.C., Bandello F., Chiodini R.G.: The role of optical coherence tomography (OCT) in the diagnosis and management of retinal angiomatous proliferation (RAP) in patients with age-related macular degeneration. *Ann Acad Med Singapore.* 35 (2006) 420-4.
- [115] Reche-Frutos J., Calvo-Gonzalez C., Donate-Lopez J., Garcia-Feijoo J., Saenz-Frances F., Fernandez-Perez C., Garcia-Sanchez J.: Retinal angiomatous proliferation reactivation 6 months after high-dose intravitreal acetamide triamcinolone and photodynamic therapy. *Eur J Ophthalmol.* 17 (2007) 979-82.
- [116] Reche-Frutos J., Calvo-Gonzalez C., Perez-Trigo S., Fernandez-Perez C., Donate-Lopez J., Garcia-Feijoo J.: Ranibizumab in retinal angiomatous proliferation (RAP): influence of RAP stage on visual outcome. *Eur J Ophthalmol.* 21 (2011) 783-88.
- [117] Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., Yue H., Ianchulev T., Schneider S., Shams N.: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 145 (2008) 239-48.
- [118] Remington L.A.: *Clinical Anatomy of the Visual System.* 2005, Oxford: Elsevier, Butterworth Heinemann.
- [119] Retinologische Gesellschaft D.O.G., Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.: [New aspects in the therapy of neovascular age related macular degeneration. Current position of the Retinological Society, the Germany Ophthalmologic Society and the Professional Union of Eye Doctors of Germany]. *Ophthalmologe.* 106 (2009) 457-64.
- [120] Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Kim R.Y.: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 355 (2006) 1419-31.
- [121] Rouvas A.A., Papakostas T.D., Ladas I.D.: Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 247 (2009) 1719-20.
- [122] Rouvas A.A., Papakostas T.D., Ladas I.D., Vergados I.: Enlargement of the hypofluorescent post photodynamic therapy treatment spot after a combination of photodynamic therapy with an intravitreal injection of bevacizumab for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246 (2008) 315-8.
- [123] Rouvas A.A., Papakostas T.D., Ntouraki A., Douvali M., Vergados I., Ladas I.D.: Angiographic and OCT features of retinal angiomatous proliferation. *Eye (Lond).* 24 (2010) 1633-42; quiz 43.
- [124] Rouvas A.A., Papakostas T.D., Vavvas D., Vergados I., Moschos M.M., Kotsolis A., Ladas I.D.: Intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with PDT, and intravitreal triamcinolone with PDT for the treatment of retinal angiomatous proliferation: a prospective study. *Retina.* 29 (2009) 536-44.

- [125] Saito M., Iida T., Kano M.: Combined Intravitreal Ranibizumab and Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation. *Am J Ophthalmol.* (2011)
- [126] Saito M., Shiragami C., Shiraga F., Kano M., Iida T.: Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol.* 149 (2010) 472-81 e1.
- [127] Saito M., Shiragami C., Shiraga F., Nagayama D., Iida T.: Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol.* 146 (2008) 935-41 e1.
- [128] Sakimoto S., Gomi F., Sakaguchi H., Tano Y.: Recurrent retinal angiomatous proliferation after surgical ablation. *Am J Ophthalmol.* 139 (2005) 917-8.
- [129] Schmidt-Erfurth U., Eldem B., Guymer R., Korobelnik J.F., Schlingemann R.O., Axer-Siegel R., Wiedemann P., Simader C., Gekkieva M., Weichselberger A.: Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology.* 118 (2011) 831-9.
- [130] Schmitz-Valckenberg S., Holz F.G.: Geographische Atrophie bei AMD. *Ophthalmologe.* 107 (2010) 997-8.
- [131] Scott A.W., Bressler S.B.: Retinal angiomatous proliferation or retinal anastomosis to the lesion. *Eye (Lond).* 24 (2010) 491-6.
- [132] Shimada H., Kawamura A., Mori R., Yuzawa M.: Clinicopathological findings of retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 245 (2007) 295-300.
- [133] Shimada H., Mori R., Arai K., Kawamura A., Yuzawa M.: Surgical excision of neovascularization in retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 243 (2005) 519-24.
- [134] Shiragami C., Iida T., Nagayama D., Baba T., Shiraga F.: Recurrence after surgical ablation for retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 27 (2007) 198-203.
- [135] Slakter J.S., Yannuzzi L.A., Schneider U., Sorenson J.A., Ciardella A., Guyer D.R., Spaide R.F., Freund K.B., Orlock D.A.: Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 107 (2000) 742-53; discussion 53-4.
- [136] Sorenson J.A., Yannuzzi L.A., Shakin J.L.: Recurrent subretinal neovascularization. *Ophthalmology.* 92 (1985) 1059-74.
- [137] Stangos A.N., Gandhi J.S., Nair-Sahni J., Heimann H., Pournaras C.J., Harding S.P.: Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 150 (2010) 666-73.
- [138] Steland A.: *Basiswissen Statistik.* 2010, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- [139] Sutter F.K., Kurz-Levin M.M., Fleischhauer J., Bosch M.M., Barthelmes D., Helbig H.: Macular atrophy after combined intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) and photodynamic therapy (PDT) for retinal angiomatous proliferation (RAP). *Klin Monbl Augenheilkd.* 223 (2006) 376-8.
- [140] Tanaka K., Nakayama T., Yuzawa M., Wang Z., Kawamura A., Mori R., Nakashizuka H., Sato N., Mizutani Y.: Analysis of candidate genes for age-related macular degeneration subtypes in the Japanese population. *Mol Vis.* 17 (2011) 2751-8.
- [141] Truong S.N., Alam S., Zawadzki R.J., Choi S.S., Telander D.G., Park S.S., Werner J.S., Morse L.S.: High resolution Fourier-domain optical coherence tomography of retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 27 (2007) 915-25.
- [142] van de Moere A., Kak R., Sandhu S.S., Talks S.J.: Anatomical and visual outcome of retinal angiomatous proliferation treated with photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol.* 143 (2007) 701-4.
- [143] Viola F., Mapelli C., Villani E., Tresca Carducci F., Vezzola D., Ratiglia R.: Sequential combined treatment with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Eye (Lond).* 24 (2010) 1344-51.
- [144] Viola F., Massacesi A., Orzalesi N., Ratiglia R., Staurenghi G.: Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina.* 29 (2009) 732-9.
- [145] Wolf A., Kook D., Kreutzer T., Gandorfer A., Haritoglou C., Kampik A., Ulbig M.: [Anti-VEGF treatment for retinal angiomatous proliferation]. *Ophthalmologe.* 105 (2008) 845-51.

- [146] Yannuzzi L.A., Freund K.B., Takahashi B.S.: Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina*. 28 (2008) 375-84.
- [147] Yannuzzi L.A., Negrao S., Iida T., Carvalho C., Rodriguez-Coleman H., Slakter J., Freund K.B., Sorenson J., Orlock D., Borodoker N.: Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 21 (2001) 416-34.
- [148] Zhou P., Zhao M.W., Li X.X., Yu W.Z., Bian Z.M.: siRNA targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) attenuates experimental proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res*. 32 (2007) 973-84.
- [149] Zöfel P.: *Statistik verstehen*. 2002, München: Addison-Wesley Verlag.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Aufbau des Auges [26].....	5
Abbildung 2: Aufbau der Retina .....	5
Abbildung 3: Aufbau der Fovea.....	7
Abbildung 4: Physiologische Interaktion des RPE und der umgebenden Zellen.....	8
Abbildung 5: Stadieneinteilung der RAP nach Yannuzzi et al. ....	12
Abbildung 6: Patient mit RAP im Stadium III vor Therapiebeginn .....	13
Abbildung 7: Stadien der Entwicklung einer okkulten chorioretinalen Anastomose.....	14
Abbildung 8: Neovaskularisation in der Retina von Vldlr -/- Mäusen.....	16
Abbildung 9: Einfluss der Wachstumsfaktoren auf die Gefäßsituation der äußeren Retina und der Bruch'schen Membran. ....	17
Abbildung 10: histopathologische Darstellung einer RAP-Läsion .....	21
Abbildung 11: Lichtmikroskopische Schnitte durch die RAP-Läsion .....	22
Abbildung 12: Darstellung des zu- und abführenden Gefäßes von intraretinalen Gefäßanomalien in der Frühphase der FLA bei RAP im Stadium III .....	25
Abbildung 13: Fundus und FLA einer Patientin mit RAP im Stadium III mit Blockade durch Blutung im zentralen Makulabereich, Drusen und Gefäßproliferationen .....	26
Abbildung 14: Pat. mit RAP-Läsion im Stadium III mit PED.....	27
Abbildung 15: Pat. mit RAP-Läsion im Stadium III und PED .....	27
Abbildung 16: Typisches Bild des Fundus bei einer RAP-Läsion im Stadium III mit Drusen und einer intraretinalen Blutung.....	29
Abbildung 17: Fluoreszenzangiographische Befunde der verschiedenen RAP-Stadien.....	30
Abbildung 18: FLA in der Früh- und Spätphase bei okkulten CNV .....	31
Abbildung 19 a, b, c: Pigmentepithelabhebung.....	31
Abbildung 20: RAP-Läsionen in FLA und ICGA.....	32
Abbildung 21: Darstellung einer RAP-Läsion .....	33
Abbildung 22: Darstellung einer RAP-Läsion (Stadium III) im OCT .....	35
Abbildung 23: RAP-Läsion im Stadium III im Time-Domain OCT (Stratus OCT®).....	37
Abbildung 24: RAP-Läsion im Stadium III im SD-OCT.....	38
Abbildung 25: Überblick über die Auswirkungen verschiedener Therapieverfahren auf die Visusentwicklung.....	40
Abbildung 26: Physiologischer Augenhintergrund in der Funduskopie .....	48
Abbildung 27: Beispiel für die Aufnahme einer Netzhaut .....	49
Abbildung 28: Normales Angiogramm.....	50
Abbildung 29: Behandlungsalgorithmus zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären AMD .....	53
Abbildung 30: Visusentwicklung (in logMAR) unter Therapie mit Ranibizumab .....	55
Abbildung 31: Visusentwicklung nach vier Monaten .....	56



Abbildung 32: Visusentwicklung nach acht Monaten.....	56
Abbildung 33: Visusveränderung im Zusammenhang mit dem Ausgangsvisus zum Kontrollzeitpunkt von vier Monaten (links) und nach acht Monaten (rechts).....	57
Abbildung 34: Visusentwicklung nach vier (links) und acht Monaten (rechts) in Abhängigkeit der PED-Größe .....	58
Abbildung 35: Entwicklung der Netzhautdicke unter Therapie mit Ranibizumab .....	58
Abbildung 36: Korrelation der Entwicklung der Netzhautdicke mit der Entwicklung des Visus.....	59
Abbildung 37: Korrelation von Visus und Netzhautdicke beim letzten Follow-Up .....	60
Abbildung 38: Entwicklung von Netzhautdicke in Abhängigkeit zur Netzhautdicke vor Therapiebeginn.....	60
Abbildung 39: Subjektive Beurteilung der Visusentwicklung durch den Patienten .....	61
Abbildung 40: Erkrankungen des Partnerauges .....	62

## **8 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Überblick über diagnostische Charakteristika in verschiedenen Stadien .....	29
Tabelle 2: Visusentwicklung unter Therapie mit Ranibizumab .....	56
Tabelle 3: Korrelation von Visus nach vier bzw. acht Monaten mit dem Ausgangsvisus .....	57
Tabelle 4: Entwicklung der Netzhautdicke unter Therapie mit Ranibizumab .....	59
Tabelle 5: Korrelation der Entwicklungen von Netzhautdicke und Visus .....	59
Tabelle 6: Entwicklung von Netzhautdicke in Abhängigkeit zur Netzhautdicke vor Therapiebeginn .	61
Tabelle 7: Übersicht über verschiedene Studienergebnisse mit unterschiedlichen VEGF-Wirkstoffen	86
Tabelle 8: Übersicht über verschiedene Studienergebnisse mit Kombinationstherapie .....	87

## 9 Abkürzungsverzeichnis

<b>AMD:</b>	altersbedingte Makuladegeneration
<b>CNV:</b>	choroidale Neovaskularisation
<b>FLA:</b>	Fluoreszenzangiographie
<b>IVB:</b>	intravitreales Bevacizumab
<b>IVR:</b>	intravitreales Ranibizumab
<b>IVTA:</b>	intravitreales Triamcinolon
<b>logMAR:</b>	logarithm of the Minimal Angle of Resolution
<b>n:</b>	Anzahl
<b>NV:</b>	Neovaskularisationen
<b>OCT:</b>	optische Kohärenztomographie
<b>SD-OCT:</b>	Spectralis-Domain OCT (= hochauflösendes OCT)
<b>SRN:</b>	subretinale Neovaskularisationen
<b>PDT:</b>	photodynamische Therapie
<b>PED:</b>	Pigmentepithel - Detachment (= Pigmentepithelabhebung)
<b>RAP:</b>	retinale angiomatöse Proliferation
<b>RiP:</b>	Riss im Pigmentepithel
<b>RPE:</b>	retinales Pigmentepithel
<b>VEGF:</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VWF:</b>	von-Willebrand-Faktor
<b>µm:</b>	Mikrometer

## 10 Danksagung

Für die Bereitstellung des interessanten Themas gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) C. P. Lohmann und Herrn PD Dr. med. M. Maier mein besonderer Dank.

Zudem bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn PD Dr. med. Mathias Maier für die stets geduldige und freundliche Zusammenarbeit und sehr große Unterstützung während des gesamten Zeitraums der Dissertation.

Bei Frau Dr. med. Carolin Perz möchte ich mich für die praktische Hilfestellung von Datenerhebung, Auswertung bis zur Korrektur der Dissertation besonders herzlich bedanken.

Auch bei Herrn Dr. Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie bedanke ich mich sehr herzlich für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Leitung von Univ. - Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) C. P. Lohmann, die diese Dissertation ermöglicht haben.

Nicht zuletzt gilt ein herzlicher Dank meiner Mutter und Schwester für die Unterstützung bei der Dissertation, während des Studiums und darüber hinaus. Durch eure Aufmunterung und Motivation habt ihr maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit und des Studiums beigetragen.

Diese Arbeit ist meinem Vater gewidmet, ohne den ich heute nicht da wäre, wo ich jetzt bin und der dies leider nicht mehr miterleben kann.