

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar

Intravitreale Therapie retinaler Venenverschlüsse – Triamcinolon und Bevacizumab im Vergleich

Eva Herzog

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chris-P. Lohmann
2. apl. Prof. Dr. Mathias M. Maier

Die Dissertation wurde am 28.04.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.06.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
2	GRUNDLAGEN	9
2.1	RETINALE BLUTVERSORGUNG	9
2.2	RETINALE VENENVERSCHLÜSSE	11
2.2.1	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	11
2.2.2	KOMPLIKATIONEN	13
2.2.3	KLASSIFIKATION	15
2.2.3.1	Zentralvenenverschluss	15
2.2.3.1.1	Epidemiologie, Risikofaktoren	15
2.2.3.1.2	Klassifizierung	16
2.2.3.2	Hemi-Zentralvenenverschluss	19
2.2.3.3	Astvenenverschluss	20
2.2.3.3.1	Epidemiologie, Risikofaktoren	20
2.2.3.3.2	Klassifizierung	20
2.2.3.3.3	Klinik	20
2.2.3.3.4	Diagnostik	21
2.2.3.3.5	Prognose	21
2.2.4	THERAPIE	22
2.2.4.1	Medikamentöse Therapie	22
2.2.4.1.1	Fibrinolyse	22
2.2.4.1.2	Antikoagulation	23
2.2.4.1.3	Isovolämische Hämodilution	23
2.2.4.1.4	Systemische Steroide	24
2.2.4.2	Laserkoagulation	24
2.2.4.2.1	Retinale Laserkoagulation	24
2.2.4.2.2	Grid-Laserkoagulation	25
2.2.4.2.3	Induktion chorioretinaler venöser Anastomosen	25
2.2.4.3	Chirurgische Maßnahmen	26
2.2.4.3.1	Radiäre Optikusneurotomie	26
2.2.4.3.2	Retinale endovasale Lysetherapie	27
2.2.4.3.3	Arteriovenöse Dissektion	27
2.2.4.3.4	Intravitreales Triamcinolon	28
2.2.4.3.5	Intravitreales Dexamethason-Implantat	28
2.2.4.3.6	Intravitreales Bevacizumab	30
2.2.4.3.7	Intravitreales Ranibizumab	31
2.2.4.3.8	Intravitreales Aflibercept	32
3	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	34
3.1	AUFBAU DER STUDIE	34
3.2	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	38
3.3	PATIENTENKOLLEKTIV	38
3.4	VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)	41
3.5	TRIAMCINOLON	42
3.6	BEVACIZUMAB	45
3.7	INTRAVITREALE INJEKTIONEN	46
3.8	VISUSBESTIMMUNG	49
3.9	AUGENINNENDRUCKBESTIMMUNG	50
3.10	OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE	50
3.11	STATISTISCHE AUSWERTUNG	52

4	ERGEBNISSE	54
4.1	STUDIENARM: ZENTRALVENENVERSCHLUSS	54
4.1.1	TRIAMCINOLON-GRUPPE	54
4.1.1.1	Gesamte Triamcinolon-Gruppe	54
4.1.1.1.1	Visus	54
4.1.1.1.2	Zentrale Netzhautdicke in der Optischen Kohärenztomographie	55
4.1.1.1.3	Augeninnendruck	57
4.1.1.2	Subgruppenanalyse innerhalb der TA-Gruppe	58
4.1.1.2.1	Subgruppe nach Patientenalter	58
4.1.1.2.2	Subgruppe nach Injektionsanzahl	61
4.1.1.2.3	Subgruppe nach Ausgangs-Visus	63
4.1.1.2.4	Subgruppe nach Verschlussalter	65
4.1.2	BEVACIZUMAB-GRUPPE	67
4.1.2.1	Gesamte Bevacizumab-Gruppe	67
4.1.2.1.1	Visus	67
4.1.2.1.2	Zentrale Netzhautdicke in der Optischen Kohärenztomographie	68
4.1.2.1.3	Augeninnendruck	70
4.1.2.2	Subgruppenanalyse innerhalb der Bevacizumab-Gruppe	71
4.1.2.2.1	Subgruppe nach Patientenalter	71
4.1.2.2.2	Subgruppe nach Injektionsanzahl	73
4.1.3	TA-GRUPPE VERSUS BEVACIZUMAB-GRUPPE	75
4.2	STUDIENARM: ASTVENENVERSCHLUSS	76
4.2.1	TRIAMCINOLON-GRUPPE	76
4.2.1.1	Gesamte Triamcinolon-Gruppe	76
4.2.1.1.1	Visus	76
4.2.1.1.2	Zentrale Netzhautdicke in der Optischen Kohärenztomographie	77
4.2.1.1.3	Augeninnendruck	78
4.2.1.2	Subgruppenanalyse innerhalb der TA-Gruppe	80
4.2.1.2.1	Subgruppe nach Patientenalter	80
4.2.1.2.2	Subgruppe nach Injektionsanzahl	82
4.2.1.2.3	Subgruppe nach Ausgangs-Visus	84
4.2.1.2.4	Subgruppe nach Verschlussalter	86
4.2.2	BEVACIZUMAB-GRUPPE	88
4.2.2.1	Gesamte Bevacizumab-Gruppe	88
4.2.2.1.1	Visus	88
4.2.2.1.2	Zentrale Netzhautdicke in der Optischen Kohärenztomographie	89
4.2.2.1.3	Augeninnendruck	90
4.2.2.2	Subgruppenanalyse innerhalb der Bevacizumab-Gruppe	92
4.2.2.2.1	Subgruppe nach Patientenalter	92
4.2.2.2.2	Subgruppe nach Ausgangs-Visus	94
4.2.3	TA-GRUPPE VERSUS BEVACIZUMAB-GRUPPE	96
4.3	UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	96
4.4	FALLBERICHT	96
5	DISKUSSION	99
5.1	STUDIENARM: ZENTRALVENENVERSCHLUSS	99
5.1.1	TRIAMCINOLON-GRUPPE	99
5.1.1.1	Analyse der gesamten Triamcinolon-Gruppe	99
5.1.1.1.1	Visus	99
5.1.1.1.2	Zentrale Netzhautdicke im OCT	101
5.1.1.1.3	Augeninnendruck	103
5.1.1.2	Analyse einzelner Subgruppen innerhalb der TA-Gruppe	104
5.1.2	BEVACIZUMAB-GRUPPE	108
5.1.2.1	Analyse der gesamten Bevacizumab-Gruppe	108

5.1.2.1.1	Visus	108
5.1.2.1.2	Zentrale Netzhautdicke im OCT	110
5.1.2.1.3	Augeninnendruck	111
5.1.2.2	Analyse einzelner Subgruppen innerhalb der Bevacizumab-Gruppe	112
5.1.3	TA-GRUPPE VERSUS BEVACIZUMAB-GRUPPE	114
5.2	STUDIENARM: ASTVENENVERSCHLUSS	116
5.2.1	TRIAMCINOLON-GRUPPE	116
5.2.1.1	Analyse der gesamten TA-Gruppe	116
5.2.1.1.1	Visus	116
5.2.1.1.2	Zentrale Netzhautdicke im OCT	118
5.2.1.1.3	Augeninnendruck	119
5.2.1.2	Analyse einzelner Subgruppen innerhalb der TA-Gruppe	120
5.2.2	BEVACIZUMAB-GRUPPE	124
5.2.2.1	Analyse der gesamten Bevacizumab-Gruppe	124
5.2.2.1.1	Visus	124
5.2.2.1.2	Zentrale Netzhautdicke im OCT	126
5.2.2.1.3	Augeninnendruck	127
5.2.2.2	Analyse einzelner Subgruppen innerhalb der Bevacizumab-Gruppe	128
5.2.3	TA-GRUPPE VERSUS BEVACIZUMAB-GRUPPE	129
5.3	UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	131
5.3.1	TRIAMCINOLON	131
5.3.2	BEVACIZUMAB	132
5.4	EINSCHRÄNKUNGEN DER AUSSAGEKRAFT DER VORLIEGENDEN STUDIE	134
6	SCHLUSSFOLGERUNG	135
6.1	STUDIENARM: ZENTRALVENENVERSCHLUSS	135
6.2	STUDIENARM: ASTVENENVERSCHLUSS	135
7	ZUSAMMENFASSUNG	136
8	LITERATURVERZEICHNIS	138
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	160
10	TABELLENVERZEICHNIS	163
11	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	165
12	WIRKSTOFFE UND HANDELSNAMEN	167
13	DANKSAGUNG	167

1 Einleitung

Venöse Gefäßverschlüsse zählen neben der diabetischen Retinopathie zu den häufigsten retinalen Gefäßerkrankungen. Die Krankheit tritt vornehmlich im höheren Alter auf. In 50% der Fälle sind die Patienten 65 Jahre und älter, Frauen und Männer sind jeweils gleich häufig betroffen. Folge ist in erster Linie eine plötzlich auftretende oder allmählich einsetzende, schmerzlose Verschlechterung der Sehschärfe auf dem betroffenen Auge. [95: 568; 96]

Von Geburt an nimmt ein gesunder Mensch seine Umwelt mit seinen fünf Sinnen wahr. Wir meistern unser Leben durch diese, ohne dass es uns wirklich bewusst ist, wie abhängig wir im Laufe unseres Lebens von ihnen werden. In sehr jungen Jahren mag es dem Menschen noch möglich sein das Sehen durch Schärfung anderer Sinne zu kompensieren. Doch je älter wir werden, desto mehr stellt eine Beeinträchtigung bzw. Verlust der visuellen Wahrnehmung ein dramatisches Geschehen dar. Dieser Zustand kann unter Umständen zur Einschränkung der eigenen Lebensqualität und Unabhängigkeit führen. [1]

Um schlimmeres zu verhindern ist die schnellstmögliche Erkennung und Behandlung der Erkrankung unerlässlich. Und obwohl der retinale Venenverschluss die zweithäufigste Gefäßerkrankung ist, die eine Bedrohung der Sehkraft darstellt, und obwohl es eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten gibt, sind viele davon unzufriedenstellend. [145]

Bei Initiierung dieser Dissertationsarbeit gab es es keine verbindlichen Leitlinien zur Therapie retinaler Venenverschlüsse. Von der isovolämischen Hämodilution, unterschiedlichster Medikamente, Laserverfahren bis hin zu chirurgischen Maßnahmen war alles vertreten. Es gab kein einheitliches Bild im Therapie-Schemata. [81] Erst die Zulassung von Ozurdex® (Dexamethason-Implantat), Ranibizumab (VEGF-Hemmer) und Aflibercept (VEGF-Hemmer) führten zu einem Paradigmenwechsel im Therapie-Schema der Behandlung von Makulaödemem bei retinalen Venenverschlüssen. [104]

In der vorliegenden Arbeit mit dem Thema „Intravitreale Therapie retinaler Venenverschlüsse – Triamcinolon und Bevacizumab im Vergleich“ wird das Steroid-Medikament Triamcinolon mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab anhand von Visus und optischer Kohärenztomographie verglichen.

Lösliche Kortisoninjektionen direkt ins Auge gingen maßgeblich von Machemer et al., Peyman et al. und anderen aus. Der Glaskörperraum als Medikamentenreservoir war zu diesem Zeitpunkt eine ganz neue Applikationsmethode. Die Verwendung von kristallinem Kortison, die nächste Weiterentwicklung Machemers, diente zur Verlängerung der Verweildauer des Medikaments im Glaskörper. So wurde erstmals kristallines Triamcinolon, ein hochpotentes Steroid, zur Therapie intraokulärer ödematöser und neovaskulärer Krankheiten angewendet. [93] Seit 2004 fand es Anwendung im Klinikum rechts der Isar.

Bevacizumab, ein alle VEGF-Isoformen bindender, monoklonaler Antikörper, wurde primär für die Therapie von malignen Karzinomen entwickelt. [52] In Europa wurde das Medikament erstmals Ende 2004 für das metastasierende Kolonkarzinom zugelassen. [10] In der Augenheilkunde wird es als Off-Label-Therapie seit Anfang 2005 überwiegend bei der altersabhängigen Makulagedeneration, aber auch bei der diabetischen Retinopathie und retinalen Gefäßverschlüssen eingesetzt. [137] Im Klinikum rechts der Isar wird es seit Dezember 2005 angewendet.

Ziel dieser Doktorarbeit soll sein retrospektiv die Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Medikamente in einer klinischen Sechs-Monats-Studie einzeln und im Vergleich zu erfassen.

Insgesamt wurden 137 Behandlungen bei 118 Patienten mit retinalem Venenverschluss betrachtet. Die 137 Behandlungen bzw Augen wurden in 2 Studienarme eingeteilt:

Der erste Studienarm bestand aus 68 Augen mit ZVV, der zweite aus 69 Augen mit AVV. Im Studienarm ZVV wurden 38 Augen mit Triamcinolon und 30 mit Bevacizumab behandelt. Im Studienarm AVV 38 mit Triamcinolon und 31 mit Bevacizumab.

Beide Medikamente wurden den Patienten im Zeitraum April 2005 bis Februar 2007 in der Abteilung für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar der technischen Universität Münchens verabreicht.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1) Prüfung der Wirksamkeit beider Medikamente (Triamcinolon / Bevacizumab) in den zwei Studienarmen anhand der Visusänderung und der Änderung der zentralen Netzhautdicke.

2) Erfassung von Nebenwirkungen

3) Analyse der Visus- und OCT-Änderungen einzelner Subgruppen in beiden Studienarmen:

Subgruppen wurden gebildet nach Patientenalter, Anzahl der Behandlungen, nach Ausgangs-Visus und Verschlussalter.

4) Vergleich der Ergebnisse beider Medikamente (Triamcinolon versus Bevacizumab) in den Studienarmen

2 Grundlagen

2.1 Retinale Blutversorgung

Die Netzhaut besitzt einen besonders starken Sauerstoffbedarf. Dieser wird von zwei separaten Gefäßsystemen gesichert, dem choroidalen und retinalen Gefäßkreislauf. [122] Beide Gefäßsysteme entstammen der Arteria ophthalmica, welche als erster intracranieller Ast der A. carotis interna entspringt. Gemeinsam mit dem Nervus opticus gelangt jene durch den Canalis opticus in die Orbita. [106: 566]

Der erste Ast der A. ophthalmica, die A. centralis retinae gehört zum retinalen Gefäßsystem. Sie dringt medial in den N. opticus ein, zieht mit ihm gemeinsam zur Netzhaut und tritt durch die Lamina cribrosa in den Augapfel ein. [14: 662; 106: 575] Hier verzweigt sie sich an der Papille in einen oberen und unteren Ast. Diese teilen sich dann wiederum in einen nasalen und temporalen Ast auf. Jedes dieser vier Gefäße versorgt einen Quadranten der Netzhaut. [124] Die Endäste konvergieren zur Fovea centralis und bilden ein dichtes arkadenförmiges Kapillarnest. Die Fovea selbst bleibt jedoch gefäßfrei.

Die Äste der A. centralis retinae verlaufen in der Nervenfaserschicht und versorgen die inneren Schichten der Netzhaut, von den Nervenfasern und Ganglienzellen bis einschließlich der inneren Körnerschicht. Die Arteriolen der A. centralis retinae sind sogenannte Endgefäße, sprich sie bilden keine Kollateralen untereinander oder zu anderen Gefäßsystemen. Kommt es also zu einem Verschluss einer Arteriole, kann das betroffene Gebiet nicht anderweitig mit Blut versorgt werden. Das bedeutet das Gebiet wird in geraumer Zeit ischämisch und es führt zwangsläufig zu einem irreversiblen Verlust von Nervenzellen. [14: 683-684]

Die Venolen folgen weitgehend dem Verlauf der Arteriolen und vereinigen sich an der Papille zur Vena centralis retinae die gemeinsam mit der gleichnamigen Arterie die Netzhaut über die Lamina cribrosa verlässt. Der venöse Abfluss verläuft weiter über die V. ophthalmica superior, die zusammen mit der V. ophthalmica inferior in den Sinus cavernosus mündet.

Das choroidale Gefäßsystem, sprich die Choroidea, ist ein dichtes Kapillargeflecht, welches aus den Arteriae ciliares posteriores longae et brevis gespeist wird. Dieses versorgt via Diffusion die äußere Schicht der Netzhaut. Das venöse Blut mündet über Venolen, Vortexvenen und die V. ophthalmica superior schließlich in den Sinus cavernosus. [61: 190, 208; 14: 662; 32]

Die retinalen Gefäße bilden zusammen mit einem Teil des retinalen Pigmentepithels die Blut-Retina-Schranke, analog zur Blut-Hirn-Schranke der cerebralen Gefäße. Sie besteht aus einer äußeren und inneren Komponente.

Die innere Barriere wird von den Zonulae occludentes und adhaerentes der retinalen Endothelzellen und wenigen intraendothelialen Zellvesikeln gebildet. Aufrechterhalten wird sie von perivaskulären Astrozyten und Perizyten. Substrate können somit nur durch aktiven Transport in die Netzhaut gelangen.

Die äußere Barriere wird von den Zonulae occludentes und adhaerentes der apikalen Zellmembran des retinalen Pigmentepithels gebildet. Sie verhindert den Übertritt von Flüssigkeit aus der Aderhaut in die Netzhaut. Die Nervenzellen sind somit vor externen Schadstoffen geschützt. Diesen Mechanismus macht man sich in der Diagnostik der Augenheilkunde zu Nutze. Bei intakter Blut-Retina-Schranke kann intravenös verabreichtes Fluoreszin die retinalen Gefäße nicht verlassen. Bei verschiedenen Erkrankungen, wie z.B. dem ZVV oder der diabetischen Makulopathie brechen diese Schranken zusammen und der Farbstoff kann aus den Gefäßen entweichen und in der Fluoreszenzangiographie sichtbar gemacht werden. [161]

2.2 Retinale Venenverschlüsse

2.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Der retinale Venenverschluss zählt zwar zu den häufigsten retinalen Verschlusskrankheiten, seine genaue Entstehung ist letztendlich aber noch nicht geklärt. Im Wesentlichen kann man behaupten das Virchows-Trias zur Entstehung einer Thrombose auch hier angewendet werden kann:

1. Eine Schädigung des Gefäßendothels,
2. Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit und eine
3. vermehrte Gerinnungsneigung

begünstigen die Entwicklung eines venösen retinalen Verschlusses. [134]

Für die Minderperfusion der Vene kommen schlussendlich vier verschiedene pathogenetische Mechanismen in Frage: Kompression, Gefäßwandveränderungen, Blutviskosität und Gerinnungsneigung.

Kompression:

Prädilektionsstellen der retinalen Venenverschlüsse sind physiologische Engstellen. Dazu gehören beim AVV die arteriovenösen Kreuzungsstellen und beim ZVV der gemeinsame Verlauf der Zentralvene mit der Zentralarterie durch den Nervus opticus und der Bereich der Lamina cribrosa. [57] Hier liegen die venösen Gefäße dicht an dicht neben den arteriellen Gefäßen und teilen sich eine gemeinsame Adventitia. [143]

Kommt es nun in Folge von Arteriosklerose zu Gefäßwandverdickungen, kann die Vene nicht mehr ausweichen und wird komprimiert. [74] Im Falle der Lamina cribrosa, die sowieso schon eine Engstelle darstellt, kann eine im Laufe der Jahre entstehende Verdickung und Versteifung der Kollagenschicht zu einer weiteren Verengung führen. [126] An arteriovenösen Kreuzungsstellen gesunder Patienten verläuft in ungefähr zweidrittel der Fälle das arterielle Gefäß über dem venösen.

An jenen Stellen, die von einem AVV betroffen sind, steigt diese Zahl auf hundert Prozent an. Dieser Umstand liefert uns einen weiteren Hinweis für eine Venenkompression durch die über ihr verlaufende sklerotisch veränderte Arterie. [40] Die Arteriosklerose spielt folglich eine bedeutende Rolle in der Pathogenese retinaler Venenverschlüsse und damit natürlich auch die arteriosklerotischen Risikofaktoren, wie Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. [69] Für die Arteriosklerose als Kompressionsursache spricht darüberhinaus die Tatsache, dass die meisten Patienten, die an einem venösen retinalen Verschluss erkranken, ein höheres Lebensalter aufweisen, denn die Arteriosklerose ist eine altersabhängige Erkrankung. [150]

Die Ursache der Venenkompression kann natürlich auch eine andere sein: Ein Glaukom oder ein erhöhter Augennendruck kann durch die intraokulare Drucksteigerung zur Komprimierung venöser Gefäße und somit zur Behinderung des Blutflusses führen. [35]

Gefäßwandveränderungen:

Venöse retinale Verschlüsse treten zwar meist erst in den älteren Lebensjahren auf, doch es können auch jüngere Menschen betroffen sein. Die Ursache wird in diesen Fällen nicht in einer systemischen Gefäßerkrankung vermutet, sondern es wird eine entzündliche Genese diskutiert. Entzündungen begünstigen wie Traumata Veränderungen in der Gefäßwand. Solche Veränderungen können zur Einengung des Gefäßlumens und zu Turbulenzen in der Blutstrombahn führen und möglicherweise in einem Verschluss enden. [51]

Blutviskosität:

Aber auch hämatologische Erkrankungen, die zu einer erhöhten Blutviskosität führen, können theoretisch einen retinalen Verschluss verursachen, wie z.B. Leukämien, Polyzythämie oder Fettstoffwechselstörungen um nur einige zu nennen. [75]

Gerinnungsneigung:

Über einen erhöhten koagulatorischen Zustand als Ursache einer erhöhten Thromboseneigung wurde in den letzten Jahren viel diskutiert. Eine primäre vermehrte Gerinnungsneigung hat ihren Ursprung in einer Störung der normalen gerinnungshemmenden Mechanismen. Eine sekundäre vermehrte Gerinnungsneigung kann auf verschiedenen systemische Zustände zurückgeführt werden, wie zum Beispiel Schwangerschaft die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder maligne Tumore. Es ist anzunehmen, dass ein Mangel an Gerinnungsfaktoren, wie Antithrombin III, Protein C und Protein S, oder eine APC-Resistenz in wenigen Fällen zur Entstehung venöser retinaler Verschlüsse beitragen können. Selten kann man auch Antiphospholipidantikörper für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich machen. [75; 165] In der Regel ist nicht ein Faktor die alleinige Ursache für die Entstehung eines Gefäßverschlusses, sondern dem Ganzen liegt ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde. [72]

Letztendlich kommt es zu Abflussstörungen mit Turbulenzen in der venösen Blutbahn und damit zu venösen Verschlüssen durch Thrombosierung. In der Regel handelt es sich dabei aber nicht, wie bisher immer angenommen, um einen vollständigen Verschluss, sondern nur um eine partielle Thrombose. Dafür sprechen die folgenden Befunde: Zum einen kann im Fluoreszenzangiogramm auch noch bei schweren Verschlüssen ein venöser Durchfluss gemessen werden wenn auch verlangsamt. Zum anderen ist der Visus aufgrund des Makulaödems zwar vermindert es kommt aber nicht wie beim Zentralarterienverschluss zum plötzlichen kompletten Visusverlust. [47]

2.2.2 Komplikationen

Durch die Venenthrombosierung stagniert der Blutfluss und verursacht einen erhöhten intrakapillären Druck sowie eine Minderperfusion des Gewebes. Einrisse kleiner Gefäße und Exsudation von Plasma- bzw. Blutbestandteilen aufgrund des Zusammenbruchs der Blut-Retina-Schranke sind die Folge. [85]

Makulaödem

Zeichen dieser Schrankendysfunktion ist das zystoide Makulaödem. Es handelt sich hierbei um ein extrazelluläres Ödem, welches sich innerhalb von Tagen bis Wochen entwickeln kann und maßgeblich an der Sehverschlechterung beteiligt ist. [159] Verantwortlich für das Makulaödem und die Schrankenstörung ist unter anderem der „Vascular endothelial growth factor A“, kurz VEGF-A. Jener Wachstumsfaktor wird durch Hypoxie induziert und besitzt drei Wirkweisen:

1. *Proliferationsstimulation (z.B. Angiogenese)*,
2. *Gefäßweiterung* und für das Makulaödem entscheidend eine
3. *Permeabilitätssteigerung* unter anderem durch Konformitätsveränderung der „tight-junctions“ des retinalen Gefäßendothels. [147]

Dies zeigten Studien in denen bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen erhöhte intravitreale VEGF-A-Spiegel gemessen wurden, welche positiv mit dem Ausmaß des Makulaödems korrelierten. [162; 90]

Neovaskularisationen

Die VEGF-A-Wirkung beschränkt sich aber nicht alleine auf die Steigerung der Gefäßpermeabilität und damit auf die Bildung des Makulaödems. VEGF fördert zudem die Proliferation und Migration von Endothelzellen und hat Einfluss auf die Transkription anderer Proteine, die sich am Gefäßwachstum beteiligen.

Es entstehen pathologische Gefäßneubildungen sogenannte Neovaskularisationen an Retina und Choroidea. Diese sind aufgrund einer mangelhaften Blut-Retina-Schranke funktionell inadäquat und bluten leicht. Im schlimmsten Fall bildet sich ein schmerzhaftes Neovaskularisationsglaukom mit nachfolgender Erblindung. [4; 94] Die Glaskörperblutungen sind neben dem Makulaödem und der Makula-Minderperfusion eine zusätzliche Visus-limitierende Komplikation bei retinalen Venenverschlüssen. [120]

2.2.3 Klassifikation

Abhängig von der Lokalisation des Gefäßverschlusses werden die retinalen Venenverschlüsse in drei unterschiedliche Entitäten eingeteilt, welche man wiederum unterteilen kann:

- Zentralvenenverschluss
 - Nicht-ischämischer ZVV
 - Ischämischer ZVV
- Hemi-Zentralvenenverschluss
 - Nicht-ischämischer Hemi-ZVV
 - Ischämischer Hemi-ZVV
- Astvenenverschluss
 - Hauptastvenenverschluss
 - Nicht-ischämischer AVV
 - Ischämischer AVV
 - Makulärer AVV [72]

2.2.3.1 Zentralvenenverschluss

2.2.3.1.1 Epidemiologie, Risikofaktoren

Der ZVV ist eine potentiell blind-machende Erkrankung. [103] Nach der diabetischen Retinopathie und den AVV ist sie die dritthäufigste Gefäßerkrankung, die einen Visusverlust mit sich bringt. Sie weist eine Prävalenz von 0,1% und eine kumulative 15-Jahres-Inzidenz von 0,5% auf. [96; 97]

Die meisten Patienten sind über fünfundsiebzehn Jahre alt und Männer und Frauen sind gleich häufig vertreten. [98] Prinzipiell können aber alle Altersgruppen betroffen sein. [129] Bei jüngeren Patienten wird jedoch anders wie bei den älteren eine entzündliche Genese vermutet und es erkranken etwas mehr Männer. [72] Neben den allgemeinen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, einer erhöhten Gerinnungsneigung oder einer Steigerung der Blutviskosität sind speziell für den ZVV erhöhte Glukose-Spiegel im Plasma,

erhöhte arterielle Blutdrücke und das Offenwinkelglaukom als lokale Veränderung zu nennen.

Regelmäßige Bewegung, mäßiger Alkoholkonsum und hohe HDL-Werte reduzieren das Risiko einen ZVV zu entwickeln.

Oft entsteht der ZVV im Schlaf. In der Nacht sinkt der arterielle Blutdruck und gleichzeitig steigt der zentralvenöse Druck im Liegen an was unter Umständen in einer venösen Abflussstörung enden kann. Folglich wird der Verschluss von den Patienten meist am frühen Morgen nach dem Aufstehen bemerkt. Die Patienten klagen über einen mehr oder weniger ausgeprägter Visusverlust. [126]

2.2.3.1.2 Klassifizierung

Der Central Vein Occlusion Study Group zufolge wird der ZVV entsprechend des Schweregrades der Perfusionseinschränkung in zwei verschiedene Typen eingeteilt. Den nicht-ischämischen und den ischämischen Typ. Die beiden unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Fundusveränderungen und Prognosen.

Bei der nicht-ischämischen Form ist die Perfusion und Sauerstoffversorgung der Netzhaut noch soweit ausreichend, dass es zu keiner ischämischen Retinopathie und daraus resultierenden Neovaskularisationen kommt. Dagegen findet man bei der ischämischen Form bereits choroidale und/oder retinale Neovaskularisationen, bzw. die Fluoreszenzangiographie weist avaskuläre Areale von mehr als zehn Papillenflächen auf. [153]

Zu beachten ist dabei, dass Übergänge von der nicht-ischämischen zur ischämischen Form in der ersten Zeit möglich sind und sich der Verschluss oft erst nach Wochen oder Monaten in den richtigen Typ einteilen lässt. [76]

Hayreh dagegen setzt zur Einteilung in ischämisch bzw. nicht-ischämisch nicht nur morphologische Tests wie die Ophthalmoskopie und die Fluoreszenzangiographie ein, sondern auch funktionelle Tests. Wie die Sehschärfenbestimmung, die Perimetrie nach Goldmann, den relativen afferenten Pupillendefekt und die Elektroretinographie. Seiner Ansicht nach kann kein Test einzeln für sich als Goldstandard angesehen werden, doch durch den Einsatz aller

sechs Tests kann eine relativ zuverlässige Aussage zur Differenzierung in ischämisch und nicht-ischämisch gemacht werden. [71]

Nicht-ischämische ZVV

Die nicht-ischämische Form des ZVV ist mit 75% der Fälle die häufigste. Die tatsächliche Inzidenz der nicht-ischämischen ZVV soll nach Hayreh jedoch noch höher sein, da die Erkrankung sehr mild oder auch völlig asymptomatisch verlaufen kann und damit nicht alle Patienten einen Ophthalmologen aufsuchen. [70]

Klinisch fallen diese Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Visusverschlechterung auf, wobei die Sehschärfe meist besser als 0,1 ist.

Eine Marcus-Gunn-Pupille, also einen relativen afferenten Defekt der Pupillenreaktion, ist meist nur gering oder überhaupt nicht vorhanden, das heißt es besteht nur eine geringe bzw. keine retinale Ischämie.

Die Perimetrie nach Goldmann zeigt nur minimale Veränderungen.

Ophthalmoskopisch findet man folgende Erscheinungen:

- Leichte Dilatation und Schlängelung der venösen Gefäße in allen vier Quadranten
- Geringe bis mittelgradige retinale Blutungen in allen vier Quadranten, die meisten in der Peripherie:
 - flammenförmige (=oberflächliche) Hämorrhagien
 - punkt- und fleckförmige (=tiefere) Hämorrhagien
- Geringes bis mittelgradiges Papillenödem
- Unter Umständen ein Makulaödem
- Normalerweise keine Cotton-wool-Herde in der Nervenfaserschicht (= weiße, flauschige, teils leicht erhabene Flecken; Zeichen kleinflächiger Ischämien am Fundus; Ablagerung von Stoffwechselprodukten)

In der Fluoreszenzangiographie sieht man eine verzögerte Venenfüllung, die Perfusion der retinalen Kapillaren ist jedoch gewährleistet. [95: 568]

Die Prognose der nicht-ischämischen Form ist im Vergleich zur ischämischen recht gut. Es handelt sich um eine selbstlimitierende Erkrankung. Gewöhnlich hinterlässt sie keine größeren Schäden wie z.B. Neovaskularisationen.

Zweidrittel aller Patienten mit nicht-ischämischen ZVV erlangen einen Visus von 0,5 und besser ohne jemals behandelt worden zu sein. Eine dauerhafte Visusminderung kann jedoch auch aufgrund eines persistierenden chronischen Makulaödems bestehen bleiben. [70]

Theoretisch können nicht-ischämische ZVV in ihrem Verlauf in die ischämische Form übergehen. Hayreh zufolge konvertierten 13,2 % der Patienten nach sechs Monaten und 18,6% nach achtzehn Monaten zur ungünstig verlaufenden ischämischen Form. [76]

Ischämischer ZVV

Die ischämische Form, die auch unter dem Namen hämorrhagische Retinopathie bekannt ist, ist mit 20-25 % der Fälle eher seltener. [70]

Im Vergleich zur nicht-ischämischen Form macht sie sich klinisch durch einen deutlich stärkeren Visusverlust bemerkbar. Der Messwert liegt gewöhnlich unter 0,1. Oft beträgt er Fingerzählen oder noch weniger.

Der relative afferente Defekt der Pupillenreaktion ist vorhanden, ein Zeichen für retinale Ischämie, und die Perimetrie nach Goldmann zeigt deutliche Einschränkungen im peripheren Gesichtsfeld.

Ophthalmoskopisch sieht man:

- Deutliche Dilatation und Schlängelung aller retinalen Venen
- Ausgedehnte strichförmige und flächige retinale Blutungen in allen vier Quadranten, sowohl in der Peripherie, als auch im hinteren Pol
- Zahlreiche Cotton-wool-Herde
- Ausgeprägtes Papillenödem
- Zystoides Makulaödem teilweise mit Einblutungen

Die Fluoreszenzangiographie zeigt fehlende Kapillarperfusion in großen Teilen der Peripherie und eine verzögerte Venenfüllung, die noch ausgeprägter ist als bei der nicht-ischämischen Form.

Im Falle sehr stark ausgeprägter retinaler Hämorrhagien sind die Fundusveränderungen unter Umständen aufgrund von Blutüberlagerungen ophthalmologisch und/oder fluoreszenzangiographisch nicht darstellbar. [95: 569]

Die Prognose des ischämischen Typs des ZVV zeigt einen eher ungünstigen Verlauf. Die ausgedehnten Blutungen, das Makulaödem und/oder die retinale Ischämie verursachen einen enormen Visusverlust. Dieser normalisiert sich in der Regel kaum wieder. [70] Zegarra et al. zufolge erreichen Patienten in 87% der Fälle nur eine endgültige Sehschärfe von 0,05 oder schlechter. [172]

Darüber hinaus wird die schlechte Prognose maßgeblich durch die Bildung von Neovaskularisationen bestimmt, die sich in Folge der retinalen Ischämie entwickeln. Das Risiko für die Entstehung von Proliferationen im vorderen Augenabschnitt (Neovaskularisationen im Bereich der Iris und des Kammerwinkels) ist sehr hoch. In 40-45 % der Fälle kann sich daraus ein Neovaskularisationsglaukom entwickeln. Ein kleiner Prozentsatz bildet retinale Neovaskularisationen aus die zu Glaskörperblutungen führen können. [71]

2.2.3.2 Hemi-Zentralvenenverschluss

Der Hemi-ZVV ist eine Variante des ZVV und diesem relativ ähnlich. Eine Unterteilung in ischämisch und nicht-ischämisch ist ebenfalls sinnvoll.

In ungefähr 20 % aller Augen vereinigt sich die Vene, die das untere Netzhautgebiet versorgt, mit der Vene, die das obere Netzhautgebiet versorgt, nicht an der Lamina cribrosa zur V. centralis retinae, sondern erst später, im hinteren Teil des Sehnerven. Ist der Verschluss in nur einem der beiden Gefäßstränge lokalisiert, ist auch nur die eine der beiden Netzhauthälften betroffen. Obwohl man den Hemi-ZVV leicht mit einem AVV verwechseln könnte, muss er trotzdem als eine Variante des ZVV betrachtet werden. Die visuelle Prognose scheint jedoch besser zu sein, als bei einem totalen ZVV. [30]

2.2.3.3 Astvenenverschluss

2.2.3.3.1 Epidemiologie, Risikofaktoren

Der AVV ist zwei- bis dreimal häufiger als der ZVV und stellt nach der diabetischen Retinopathie die häufigste retinale Gefäßerkrankung mit einer Prävalenz und 5 - Jahres Inzidenz von je 0,6 % dar. [96] Die kumulative 15-Jahres-Inzidenz beträgt laut der Beaver Dam Eye Studie 1,8%. [97] Das mittlere Manifestationsalter liegt bei 60 Jahren. Zu den Risikofaktoren, die sich negativ auf den Gefäßstatus auswirken können, sind speziell erhöhte α_2 -Globulin-Werte und ein zu hoher Body-Mass-Index zu erwähnen. Dagegen reduzieren ein mittelmäßiger Alkoholkonsum und erhöhte HDL-Werte das Risikoprofil. [157]

2.2.3.3.2 Klassifizierung

AVV können in Hauptvenenastverschlüsse und Makulavenenastverschlüsse unterteilt werden. Das Hauptvenenastgebiet kann analog zum ZVV in eine nicht-ischämische und ischämische Form unterteilt werden.

In der vorliegenden Arbeit bezieht sich der Begriff AVV stets auf den Hauptvenenastverschluss.

In der Fluoreszenzangiografie weist ein nicht-ischämischer AVV weniger als 5 Papillenflächen nicht perfundierte Areale auf, ein ischämischer AVV 5 oder mehr Papillenflächen. [104]

2.2.3.3.3 Klinik

Lokalisiert sind die AVV vorwiegend im superotemporalen Quadranten. Hier befinden sich die meisten arteriovenösen Kreuzungsstellen. Nasale AVV sind eher selten zu finden. Dies kann sowohl daran liegen, dass es hier weniger Kreuzungsstellen gibt, als auch daran, dass sie symptomatisch weniger auffallen und somit nicht immer diagnostiziert werden.

Ist die Makula vom AVV betroffen macht sich bei den Patienten eine langsam zunehmende Visusminderung bemerkbar. Periphere oder nasale Abschnitte

können lange asymptomatisch bleiben. Treten jedoch als Folge von Komplikationen Glaskörperblutungen auf, verschlechtert sich auch hier die Sehschärfe teilweise plötzlich erheblich. Metamorphopsien können durch ein zytoides Makulaödem entstehen. [96; 157; 173]

2.2.3.3.4 Diagnostik

Ophthalmoskopisch ist der akute AVV durch folgende Fundusveränderungen, die auf das jeweilig betroffenen Drainagegebiet begrenzt sind, gekennzeichnet:

- Dilatierte und stark geschlängelte Venen
- Strichförmige/flammenförmige Blutungen in der Nervenfaserschicht
- Punkt- und fleckförmige Blutungen in etwas tieferen retinalen Schichten
- Netzhautödem
- Cotton-wool-Herde

Die Rückbildung dieser akuten Fundusveränderungen erfolgt entweder innerhalb sechs bis zwölf Monate, oder es kommt zur Manifestationen folgender Befunde:

- Harte Exsudate (=glitzernde, grauweiße Lipidablagerungen im Randgebiet extrazellulärer Ödemen)
- Chronisch zystoides Makulaödem
- Vaskuläre Einscheidungen (=Gefäßwandverdichtungen)
- Kollateralen, die nicht mit Neovaskularisationen verwechselt werden dürfen und geschont werden müssen
- Neovaskularisationen
- Glaskörperblutungen

2.2.3.3.5 Prognose

Die Beeinträchtigung der Sehschärfe durch Blutung und/oder Makulaödem verbessert sich beim AVV aufgrund der Bildung effizienter Kollateralen bei ungefähr 50% der Augen innerhalb von sechs Monaten. Die Prognose der endgültigen Besserung der Sehschärfe ist hauptsächlich von zwei Faktoren

abhängig. Zum einen spielt die Lage und Größe der okkludierten Vene eine besondere Rolle zum anderen die Funktionalität des perifovealen Kapillarnetzes. [95: 566-567]

2.2.4 Therapie

Sinn und Zweck der Therapie venöser retinaler Gefäßverschlüsse ist die Erhaltung oder Verbesserung der Sehschärfe und die Verhinderung von Komplikationen wie das chronische Makulaödem, Neovaskularisationen oder Glaskörperblutungen.

Zunächst sollten Grunderkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Gerinnungsstörungen, welche die Entstehung von retinalen Venenverschlüssen begünstigen, in Kooperation mit einem Internisten behandelt werden. Auch ein Glaukom sollte therapiert werden, um das jeweilige Risikoprofil zu minimieren und einen erneuten Verschluss zu verhindern. [34]

Die Therapieansätze umfassen medikamentöse, lasertherapeutische und chirurgische Verfahren, wobei letztere im Vergleich zu den neuen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten wie z.B. den intravitrealen VEGF-Hemmern / Corticosteroiden zunehmend an Bedeutung verloren haben. [104]

2.2.4.1 Medikamentöse Therapie

2.2.4.1.1 Fibrinolyse

Über eine systemische Lysetherapie durch z.B. Streptokinase, Urokinase oder rt-PA sollte es theoretisch möglich sein ähnlich wie beim Myokardinfarkt einen retinalen Venenverschluss aufzulösen, und den venösen Blutfluss wiederherzustellen. Es herrschen diesbezüglich unterschiedliche Ansichten. Fest steht, dass eine systemische Lysetherapie mit rt-PA erhebliche Komplikationen wie z.B. zerebrale und gastrointestinale Blutungen in sich birgt. Darüberhinaus sind wegen den häufig vorliegenden Kontraindikationen, wie Hypertonus und hohes Lebensalter, nur wenige Patienten für diese Therapie geeignet. In deutlich geringerer Dosierung der rt-PA-Lösung scheinen jedoch keine Komplikationen aufzutreten. Aus diesem Grunde wurde ein neuer chirurgischer Therapieansatz

initiiert: die retinale endovasalen Lysetherapie. Sie stellt einen Versuch dar retinale Venen direkt zu kanülieren und rt-PA zu injizieren. Näheres dazu siehe in Kapitel 2.2.4.3.2. [67; 71]

2.2.4.1.2 Antikoagulation

Systemische Gerinnungshemmer wie ASS, Heparin oder Cumarine sind zur Behandlung des ZVV kontraindiziert. Unter der Therapie werden allem voran vermehrt Netzhautblutungen beobachtet. [71]

2.2.4.1.3 Isovolumische Hämodilution

Unter einer isovolämischen Hämodilution versteht man eine Infusion von Plasmaersatz, wie z.B. Dextran, bei gleichzeitigem Aderlass. Das Blutvolumen sollte dabei stets konstant bleiben. Diese Maßnahme führt zu einer Absenkung des Hämatokrits und der Blutviskosität, was wiederum den retinalen Blutfluss und die Sauerstoffversorgung verbessern kann. [145]

Diese Behandlungsform ist gut untersucht. Prospektive randomisierte Studien haben die Wirksamkeit der Intervention bei ZVV gezeigt. Eine Verbesserung der Sehschärfe und hämodynamischer und hämorheologischer Parameter konnte festgestellt werden. Erfolgte die Hämodilution bei ZVV innerhalb der ersten zwei Wochen, konnten bei 41 % der Patienten ein endgültiger Visus von 0,5 oder besser gemessen werden. Dagegen erreichten die später behandelten Patienten nur in 23 % der Fälle denselben Visus. Des Weiteren scheint die Hämodilution das Risiko eines Übergangs von nicht-ischämischen zu ischämischen ZVV zu reduzieren. Zu beachten ist, dass die Hämodilution eine systemische Intervention darstellt und Patienten mit Herz-, Atem- und Niereninsuffizienz nicht geeignet sind. [167; 55]

Chen et al beobachteten auch beim AVV eine Verbesserung der Sehschärfe nach isovolämischer Hämodilution somit scheinen ZVV und AVV von dieser Therapieoption zu profitieren. Das Auftreten von Neovaskularisationen wird jedoch bei beiden Erkrankungen nicht verhindert. [25]

Zur unterstützenden Therapie der Hämodilution kann zusätzlich das orale Rheologika Pentoxifyllin eingesetzt werden welches ebenfalls zu einer Verringerung der Plasnaviskosität führt. [167]

2.2.4.1.4 Systemische Steroide

Systemische Steroide wurden vereinzelt jugendlichen Patienten mit ZVV verabreicht, bei denen eine entzündliche Genese vermutet wurde. In einem Bericht über zwei Patienten mit ZVV kam es unter einer Steroidtherapie zu einer vorübergehenden Verbesserung der Sehschärfe sowie des Makulaödems. [146]

Eine solche Behandlung erfordert eine hohe Dosierung um einen therapeutisch wirksamen Steroidspiegel im Auge zu erreichen.

Durch die Injektion von Kortikosteroiden direkt in den Glaskörperraum können lokal hohe Wirkspiegel erreicht werden, ohne gleichzeitig systemische Nebenwirkungen hervorzurufen. [88]

2.2.4.2 Laserkoagulation

Trotz des neuen Ansatzes der intravitrealen anti-VEGF-Therapie bleibt die Laserkoagulation ein wichtiges Standardverfahren in der Behandlung eines Makulaödems bei AVV und zur Vermeidung bzw. Behandlung neovaskulärer Komplikationen nach venösen Verschlüssen.

2.2.4.2.1 Retinale Laserkoagulation

Eine panretinale Laserkoagulation wird zur Behandlung des ischämischen ZVV beim Auftreten von Neovaskularisationen empfohlen. Die Schwierigkeit besteht darin die Neovaskularisationen rechtzeitig zu erkennen, daher müssen regelmäßige augenärztliche Kontrolluntersuchungen wahrgenommen werden. In der ersten Zeit nach einem ZVV sollte engmaschig nachkontrolliert werden. Je nach Schweregrad unter Umständen alle vier Wochen oder noch kürzer. Eine prophylaktische panretinale Laserkoagulation wird in der Regel nicht empfohlen. In der Multicenterstudie der Central Vein Occlusion Study Group zeigte sich kein

Vorteil der prophylaktischen Pankoagulation gegenüber der Pankoagulation unmittelbar nach Auftreten von Neovaskularisationen. Ist die Compliance der Patienten bezüglich der Nachuntersuchungen jedoch nicht gegeben, sollte man eine prophylaktische Pankoagulation erwägen.

Zu berücksichtigen ist, dass durch eine prophylaktische Laserkoagulation das Risiko neovaskuläre Komplikationen zu entwickeln zwar gesenkt wird, es trotzdem aber zum Beispiel zu einem Neovaskularisationsglaukom kommen kann. Zusätzlich birgt eine Laserkoagulation auch immer das Risiko einer Gesichtsfeldeinschränkung. [154; 140; 73]

Treten beim ischämischen AVV Neovaskularisationen auf besteht die Indikation einer segmentalen Laserkoagulation des Verschlussgebietes der betroffenen Vene. Auch hier wird eine prophylaktische Laserkoagulation zur Verhinderung von Neovaskularisationen nicht empfohlen. [17]

2.2.4.2.2 Grid-Laserkoagulation

Beim AVV konnte die Wirksamkeit der Grid-Laserkoagulation bei persistierendem Makulaödem bewiesen werden. Unter Aussparung der Fovea führt die Laserung zu einer Besserung der Sehschärfe. Laut der Branch Vein Occlusion Studie und der SCORE-Studie wird die Grid-Laserkoagulation als Goldstandard in der AVV-Therapie gehandhabt. [152; 142]

Bei ZVV hat die Intervention zwar eine Reduktion des Makulaödems zur Folge doch führt sie zu keiner Visusverbesserung. Aus diesem Grunde kann die Grid-Laserkoagulation bei ZVV nicht empfohlen werden. [155]

2.2.4.2.3 Induktion chorioretinaler venöser Anastomosen

Chirurgisch- oder laserinduzierte chorioretinale venöse Anastomosen ermöglichen es, dass gestautes Blut über einen Bypass in das choroidale Gefäßsystem abfließen kann.

McAllister et al. gelang es bei Patienten mit nicht-ischämischen ZVV durch Laserkoagulation von peripheren Venen und Bruch-Membranen in 50 % der Fälle einen funktionellen Umgehungskreislauf zu bilden. [110] Eine andere Studie kam

zu der Überzeugung, dass sich diese Behandlungsmöglichkeit wohl auch gut beim AVV auswirken könnte.

Unter Umständen lässt sich durch eine erfolgreiche Anastomosenbildung der Übergang von nicht-ischämischen zu ischämischen Verschlüssen verhindern und in manchen Fällen kann hierdurch eine Visusverbesserung erreicht werden. [45] Nicht zu vergessen sind jedoch die berichteten Komplikationen, zu denen Glaskörperblutungen, die Bildung von Neovaskularisationsmembranen und distale Venenverschlüsse zählen. Letztere können zu retinalen Ischämien führen. Ohne weitere randomisierte Studien kann diese Intervention nicht als Behandlungsoption empfohlen werden. Selbst McAllister et al. mahnen zur Vorsicht. [110]

2.2.4.3 Chirurgische Maßnahmen

Zu den chirurgischen Therapiemöglichkeiten zählen die radiäre Optikusneurotomie, sowie die retinale endovasale Lysetherapie bei ZVV, die arteriovenöse Dissektion bei AVV und die intravitrealen Injektionen, wie ITA und IBe.

2.2.4.3.1 Radiäre Optikusneurotomie

Das Ziel der radiären Optikusneurotomie ist die Lamina cribrosa. Sie spielt eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von ZVV. In der Annahme, dass sie eine Engstelle im Verlauf der Zentralgefäße darstellt, soll durch die chirurgische Eröffnung des Skleralringes die neurovaskuläre Kompression reduziert werden, um eine bessere Durchblutung zu gewährleisten.

Opremcak et al. beschrieben diesen Therapieansatz als Erste. [117] Nach einer Vitrektomie wird mit einem Skalpell auf der nasalen Seite der Papille radiär bis zu einer vorgegebenen Markierung blind in den Sehnerv eingestochen. Dadurch soll die Lamina cribrosa und der Skleralring eröffnet werden. Dieses invasive Verfahren birgt natürlich eine Reihe von Komplikationen. Mit Verletzungen der Zentralgefäße oder des Nervus opticus, Bulbusperforationen und Gesichtsfelddefekten aufgrund von Papillenverletzungen ist zu rechnen.

Mehrere klinische Studien zeigten, dass die RON den Visus im Vergleich zum Spontanverlauf positiv beeinflussen kann. Die neurovaskuläre Dekompression

soll jedoch nicht allein maßgeblich für den Erfolg verantwortlich sein. Es ist anzunehmen, dass die Entwicklung chorioretinaler Anastomosen ein zusätzlicher zugrundeliegender Mechanismus darstellt. [19; 66; 107]

Laut einer Stellungnahme der DOG, BVA und Retinologischen Gesellschaft zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss vom 30.04.2010 „bestehen weiterhin Zweifel an der zugrundeliegenden Theorie der Sehnerventlastung und an der methodischen Reproduzierbarkeit“. [149] Sodass die RON als Therapieoption heutzutage weitgehend verlassen wurde.

2.2.4.3.2 Retinale endovasale Lysetherapie

Bei der retinalen endovasalen Lysetherapie kann rt-PA direkt durch Kanülierung der Zentralvene in ein venöses Gefäß appliziert werden. Weiss et al. beschrieben diese Behandlungsmethode zuerst. [164] Die Wirkung soll einerseits durch die fibrinolytische Aktivität von rt-PA zustande kommen, andererseits durch den Spüleffekt der injizierten Lösung. Eine aktuelle prospektive randomisierte multizentrische Studie zeigte bei Probanden mit vor kurzem aufgetretenen retinalen Venenverschlüssen eine signifikante Visusverbesserung nach niedrig-dosiertem rt-PA-Behandlung im Vergleich zur Hämodilution. [68]

Diese positiven Ergebnisse konnten in einer Studie von Feltgen et al. nicht bestätigt werden. Desweiteren war die postoperative Komplikationsrate dieser Studie (Glaskörperblutungen und Netzhautablösung) inakzeptabel hoch. [48]

2.2.4.3.3 Arteriovenöse Dissektion

Im Falle der arteriovenösen Dissektion wird nach Kernvitrektomie versucht die gemeinsame Adventitia von Vene und Arterie und zusätzlich die beiden Gefäßwände an der Kreuzungsstelle durch Schere, Messer oder auch Haken zu trennen. Dadurch soll die unter der Arterie verlaufende Vene entlastet und ein regelmäßiger Blutstrom gewährleistet werden. Osterloh et al. beschrieben diese Methode 1988 erstmals, ein deutlicher Visusanstieg war zu beobachten. [118] Seit dieser Zeit wurden viele verschiedene Studien zu diesem Thema betrieben und in der Mehrzahl konnte eine Visusverbesserung festgestellt werden. [105; 18]

Komplikationen wie intraoperative Blutungen, Nervenfaserverletzungen, postoperative Katarakte oder Ausbildung einer Amotio, traten relativ selten auf.

Zu klären ist jedoch die Frage, ob die arteriovenöse Dissektion tatsächlich der visusverbessernde Faktor ist, oder ob die Schlüsselrolle nicht die Kernvitrektomie darstellt. [24]

2.2.4.3.4 Intravitrales Triamcinolon

ITA wird aufgrund seiner wirksamen antipermeablen und antiinflammatorischen Eigenschaften bei Makulaödemen verschiedener Genese verwendet. Die Intervention scheint sich sowohl bei ZVV als auch bei AVV wenigstens für einen gewissen Zeitraum positiv auf Makulaödem und Visus auszuwirken. Bei Nachlassen der TA-Wirkung muss jedoch über Re-Injektionen nachgedacht werden. Über die Dosierung war man sich lange uneins, zwischen 4 und 25 mg wurden verwendet. Die SCORE-Studie empfiehlt nun bei gleicher Wirksamkeit aber weniger Nebenwirkungen, die 1 mg Dosierung der 4 mg Dosierung vorzuziehen. Zu den Nebenwirkungen bzw. Komplikationen der intravitrealen Corticosteroid-Therapie gehören Katarakt-Entstehung, Erhöhung des intraokularen Drucks, infektiöse -, nicht-infektiöse – und Pseudo-Endophthalmitis. Die bisherigen positiven Ergebnisse stützen sich auf kleinere Fallserien und Studien und mussten stets mit Zurückhaltung bewertet werden. Aus diesem Grunde wurde die multizentrische prospektive SCORE-Studie (Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion – Study) initiiert, um eine Aussage über langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von intravitrealem Triamcinolon bei retinalen Venenverschlüssen machen zu können. Deren Ergebnisse liegen nun vor und werden in Kapitel 3.5. näher erläutert. [84; 142]

2.2.4.3.5 Intravitrales Dexamethason-Implantat

Das intravitreal eingesetzte Dexamethason-Implantat Ozurdex® ist ebenfalls ein wasserlösliches Corticosteroid jedoch besitzt es eine 5-6fach stärkere Wirkung als Triamcinolon. Das Implantat ist aus einem Material hergestellt, das sich über mehrere Monate kontinuierlich auflöst und das Dexamethason allmählich freigesetzt. Es wird über ein Injektionsgerät unter sterilen Bedingungen direkt in

den Glaskörper eingebracht. Ozurdex® ist im Gegensatz zu Triamcinolon für die Behandlung von Makulaödemen bei retinalen Venenverschlüssen zugelassen.

Zwei identische prospektive, multizentrische, randomisierte und placebokontrollierte Studien (GENEVA) untersuchten bei insgesamt 1267 Studienteilnehmern die Wirkung des Dexamethason-Implantats hinsichtlich des Makulaödems bei ZVV und AVV. Den Patienten wurden entweder 0,7mg, 0,35mg oder kein Dexamethason implantiert, sprich es wurde eine Scheimimplantation durchgeführt. Die Probanden wurden zunächst über 6 Monate regelmäßig nachkontrolliert. Im Rahmen einer Extensionsstudie zur Evaluierung des Sicherheitsprofils wurde z.B. die Therapie mit 0,7mg Dexamethason wiederholt oder zum ersten Mal durchgeführt.

Nach einer einzigen Dexamethason-Implantation war der Zugewinn des bestkorrigierten Visus in beiden Dexamethason-Gruppen zu allen Kontrollterminen der 6-Monats-Studie signifikant größer als in der Kontrollgruppe. Dabei waren die Ergebnisse in der 0,7mg Dexamethason-Gruppe tendenziell besser als in der 0,35mg Dexamethason-Gruppe. Jedoch nicht statistisch signifikant. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass Augen mit ZVV nicht so gut auf Ozurdex® ansprachen als Augen mit AVV. Ebenso konnte gezeigt werden, dass sich das Verschlussalter auf den Behandlungserfolg auswirkt. Kürzer zurückliegende retinale Verschlüsse wiesen nach Dexamethason-Implantation einen besseren Visusgewinn auf als länger zurückliegende retinale Venenverschlüsse. Dabei wurde das intravitreale Medikament gut vertragen. In weniger als 16% der Augen kam es zu einem transienten und moderaten Anstieg des Augeninnendruckes. Im Rahmen einer Extensionsstudie wurde die Sicherheit der Dexamethason-Implantation weiter untersucht. Die Patienten, die nach den 6 Monaten den Wiederbehandlungskriterien entsprachen, erhielten eine Reinjektion mit 0,7mg Dexamethason. Das Sicherheitsprofil der zweiten Injektion ähnelte dabei der ersten Injektion, ausgenommen hinsichtlich der Kataraktprogression. [64; 65; 104] Die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit des Medikaments wurde in anderen Studien bestätigt. [8; 16; 141]

2.2.4.3.6 Intravitreales Bevacizumab

Retinale Venenverschlüsse haben je nach Schweregrad eine erhöhte VEGF-Expression zur Folge. Der Wachstumsfaktor ist ein potenter Induktor für gesteigerte Gefäßpermeabilität und intraokulare Neovaskularisationen. Seine erhöhte Expression korreliert positiv mit der Ausprägung des Makulaödems.

Daher scheint eine VEGF-Inhibition eine erfolgsversprechende Behandlungsoption bei Makulaödemem nach venösen Gefäßverschlüssen darzustellen. [112]

Der Studienstand von IBe war zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht so umfangreich wie bei ITA.

In vielen kleinen klinischen Studien konnte bisher ein Rückgang des Makulaödems und eine relevante Visusverbesserung beobachtet werden. Intraokulare oder systemische Nebenwirkungen traten nur in seltenen Fällen auf. Wie aber auch bei intravitrealen Triamcinolon-Injektionen hielt der Effekt allerdings nicht dauerhaft an. Re-Injektionen waren erforderlich, meist sogar noch früher als bei TA. [39; 90]

Diese Ergebnisse wurden nun mittlerweile im Rahmen einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie bei Makulaödemem infolge von ZVV bestätigt. 60 Probanden wurden dabei 1:1 randomisiert und erhielten alle 6 Wochen entweder IBe (1,25mg) oder eine Scheininjektion für insgesamt 6 Monate. Der bestkorrigierte Visus verbesserte sich in der Behandlungsgruppe zur 6-Monats-Kontrolle um 14,2 Buchstaben dagegen verschlechterte sich die Sehschärfe um 2,0 Buchstaben in der Kontrollgruppe ($p < 0,003$). Der Rückgang der zentralen Netzhautdicke war ebenfalls zu allen Kontrollterminen nach IBe signifikant größer als nach Scheininjektionen. Es gab keine Fälle von Endophthalmitis, Netzhautablösung oder andere bedrohliche nicht okulären Nebenwirkungen. [42]

Weitere Informationen bezüglich des Antikörpers Bevacizumab siehe Kapitel 3.6.

2.2.4.3.7 Intravitreales Ranibizumab

Das intravitreal injizierte monoklonale Antikörperfragment Ranibizumab (Lucentis®) wurde dagegen bereits für die Behandlung bei Makulaödemen infolge retinaler Venenverschlüsse, der diabetischen Makulopathie und der feuchten AMD zugelassen.

Die CRUISE-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Ranibizumab bezüglich Makulaödeme infolge von ZVV. Dabei wurden insgesamt 392 Probanden über 6 Monate nachkontrolliert.

In die BRAVO-Studie wurden insgesamt 397 Patienten eingeschlossen, welche an Makulaödemen infolge von AVV erkrankten. Diese wurden ebenfalls über 6 Monate beobachtet.

In beiden multizentrischen, doppelblinden Studien wurden die Teilnehmer 1:1:1 randomisiert. Der eine Teil erhielt monatlich 0,3mg Ranibizumab, der andere pro Monat 0,5mg Ranibizumab und der dritte Teil Scheininjektionen. Die mit dem Antikörper behandelten Probanden erhielten solange monatlich ihre intravitrealen Injektionen, bis ihre bestmögliche Sehkraft erreicht war und über 3 Monate stabil blieb. Stellte sich im Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Visusbesserung ein wurde keine weitere Behandlung durchgeführt.

Die Sehschärfe konnte in den jeweiligen Ranibizumab-Armen nach sechsmonatiger Behandlung in beiden Studien signifikant verbessert werden.

Die Nebenwirkungsrate war dabei gering.

Nach diesen 6 Monaten wurden die Patienten für weitere 6 Monate einer Beobachtungsstudie zugeführt, in der das strikte Behandlungsschema durch ein Behandlungsschema nach Bedarf (PRN-Schema / pro-re-nata) abgelöst wurde.

Kriterien für Reinjektionen waren Visus $\leq 20/40$ oder eine zentrale Netzhautdicke von $\geq 250 \mu\text{m}$. Die Dosierung in den Behandlungsgruppen blieb dabei die gleiche, die Kontrollgruppe wurde von nun an mit 0,5mg Ranibizumab behandelt.

Die funktionellen Ergebnisse blieben in der BRAVO Studie trotz der geringeren Anzahl von Injektionen stabil. Die Auswertung der Daten in der CRUISE Studie ergaben hinsichtlich des Visusgewinn jedoch nicht dieselben guten Ergebnisse. Somit scheinen bei ZVV häufigere Injektionen und Nachkontrollen notwendig zu sein. Diese Erkenntnisse bestätigten die Resultate der 12-Monats-Extensionsstudie Horizon. [160; 104; 77]

Die Comrade-C Studie vergleicht als doppelblind randomisierte multizentrische Studie Ranibizumab (0.5mg) mit dem Dexamethason-Depot Ozurdex (0,7mg) hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei ZVV. Dabei zeigt sich Ranibizumab dem Dexamethason-Implantat über 6 Monate hinweg überlegen. Beide Medikamente wurden insgesamt gut vertragen. Es zeigte sich jedoch ein etwas schlechteres Nebenwirkungsprofil in der Dexamethason Gruppe. [46]

2.2.4.3.8 Intravitreales Aflibercept

Der künstliche VEGF-Rezeptor Aflibercept (Eylea® / VEGF-Trap-Eye) wurde nach Ranibizumab als zweiter VEGF-Inhibitor für die Behandlung von Makulaödemen bei ZVV und AVV zugelassen. [44] Der Rezeptor bindet alle Isoformen von VEGF-A mit einer hohen Affinität, welche die von Ranibizumab und Bevacizumab sogar übersteigt. [170]

Die 2-Jahres-Resultate der COPERNICUS-Studie lieferten sehr gute Ergebnisse nach intravitrealer Aflibercept-Applikation in einer Dosierung von 2mg bei ZVV. [78] Und auch Patienten mit Makulaödemn infolge von AVV profitieren von dieser Therapie, wie die VIBRANT-Studie gezeigt hat. Monatlich intravitreal verabreichtes Aflibercept lieferte ein signifikant besseres visuelles und anatomisches Ergebnis nach 24 Wochen als die Grid-Laserkoagulation. [20]

Zum Abschluss soll die folgende Grafik eine kurze Zusammenfassung über den aktuellen Stand retinaler Venenverschlüsse geben:

Therapieoptionen sind in gelb gehalten, Komplikationen in rot und Pathogenese in grau:

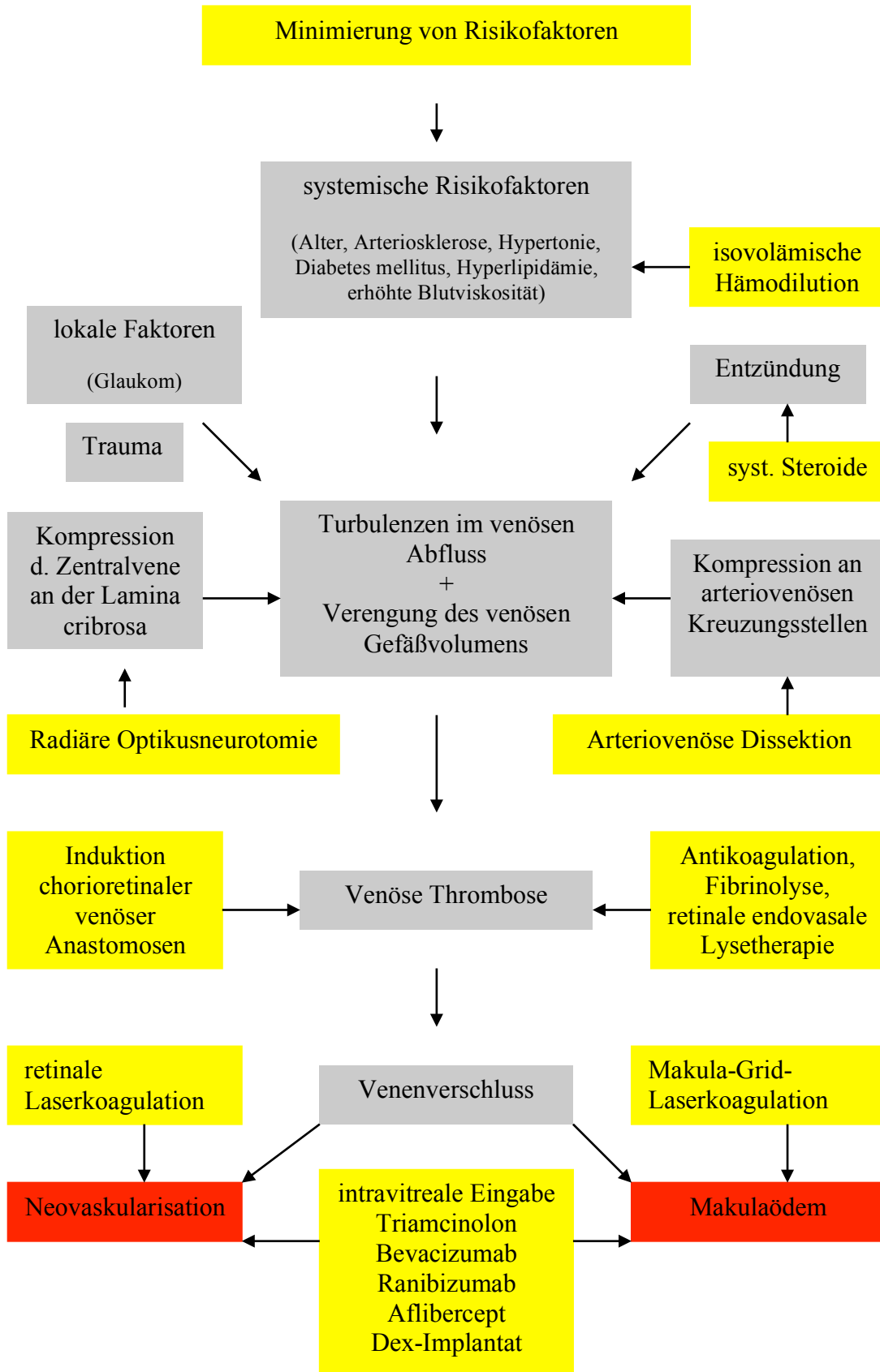


Abb. 1: Übersicht der aktuellen Therapieoptionen bei retinalen Venenverschlüssen; Eva Herzog

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Aufbau der Studie

In der Abteilung für Augenheilkunde des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität Münchens wurden 118 Patienten mit Makulaödem bei retinalen Venenverschlüssen in die vorliegende retrospektive Studie eingeschlossen. Die in dieser Studie verwendeten Daten wurden alle im Zeitraum von April 2005 bis August 2007 erhoben.

Der erste Patient wurde im April 2005 der letzte Patient im Februar 2007 in die Studie eingeschlossen.

Bei den erhobenen Werten handelt es sich um Routinebefunde der Abteilung für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar. Bei fehlenden Werten wurden in einigen Fällen der niedergelassene Augenarzt der Patienten kontaktiert und fehlende Werte wie Visus und Tensio erfragt. Dies geschah jeweils nur nach Einwilligung der Patienten.

Alle Patienten wurden nach ausführlicher Aufklärung über die Off-Label Therapie wahlweise mit intravitrealen Triamcinolon oder Bevacizumab behandelt.

Vor der jeweiligen intravitrealen Injektion wurden die Patienten untersucht und die notwendigen Studienwerte erhoben. Nach der Injektion erfolgten die weiteren Kontrolluntersuchungen: die erste erfolgte einen Tag nach der Injektion, die anderen ein, drei und sechs Monate post injectionem.

Das Patientenkollektiv umfasste 118 Patienten. Von den 118 Patienten wurden 99 Patienten einmal behandelt und über sechs Monaten beobachtet und 19 Patienten zweimal. Bei den Patienten, die zweimal unter Beobachtung standen, wurde stets darauf geachtet, dass ein sechsmonatiger Abstand zwischen den Injektionen bewahrt wurde, damit die zweite Behandlung als eine eigenständige betrachtet werden konnte. Insgesamt konnten somit 137 Behandlungsverläufe bzw Augen verfolgt bzw. untersucht werden.

Abhängig von der Lokalisation des Verschlusses wurde das Patientenkollektiv nach üblicher Klassifikation in zwei Studienarme unterteilt:

(1) Studienarm: Zentralvenenverschluss

Der erste Studienarm bestand aus 68 Augen mit ZVV, davon wurden 38 (55,9 %) mit Triamcinolon und 30 (44,1 %) mit Bevacizumab behandelt.

In der TA-Gruppe betrug die mittlere Injektionsanzahl pro Auge 1,32. 68,4 % (n=26) bekamen nur eine einzige TA-Injektion zum Zeitpunkt des Beobachtungsbeginns. 31,6 % (n=12) bekamen innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungsintervall eine zweite TA-Injektion. Eine dritte Injektion wurde in diesem Probandenkollektiv nicht durchgeführt. Der mittlere zeitliche Abstand zwischen erster und zweiter TA-Injektion betrug im Mittel 108 Tage (SD: 36; Bereich: 59 – 169)

In der Bevacizumab-Gruppe betrug die mittlere Injektionsanzahl pro Auge 1,50. 60 % (n=18) erhielten nur eine einzige Bevacizumab-Injektion zum Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums, 40 % (n=12) zwei oder drei Bevacizumab-Injektionen. Zwischen erster und zweiter Bevacizumab-Injektion (n=12) vergingen im Mittel 85 Tage (SD: 34; Bereich: 34 – 135), zwischen erster und dritter Bevacizumab-Injektion (n=3) im Mittel 100 Tage (SD: 21; Bereich: 77 – 119).

(2) Studienarm: Astvenenverschluss

Der zweite Studienarm bestand aus 69 Augen mit AVV, davon wurden 38 (55,1 %) mit Triamcinolon und 31 (44,9 %) mit Bevacizumab behandelt.

In der TA-Gruppe betrug die mittlere Injektionsanzahl pro Auge 1,21. 79 % (n=30) bekamen nur eine einzige TA-Injektion zum Zeitpunkt des Beobachtungsbeginns, 21 % (n= 8) eine zweite TA-Injektion. Auch hier wurde keine dritte TA-Injektion durchgeführt. Der mittlere zeitliche Abstand zwischen erster und zweiter TA-Injektion betrug im Mittel 124 Tage (SD: 29; Bereich: 69 – 161).

In der Bevacizumab-Gruppe betrug die mittlere Injektionsanzahl pro Auge 1,52. 54,8 % (n=17) erhielten nur eine einzige Bevacizumab-Injektion zum Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums, 45,2 % (n=14) zwei oder drei Bevacizumab-Injektionen.

Zwischen erster und zweiter Bevacizumab-Injektion (n=14) vergingen im Mittel 94 Tage (SD: 37; Bereich: 47 - 171), zwischen erster und dritter Bevacizumab-Injektion (n=2) im Mittel 156 Tage (SD: 8; Bereich: 150 – 162).

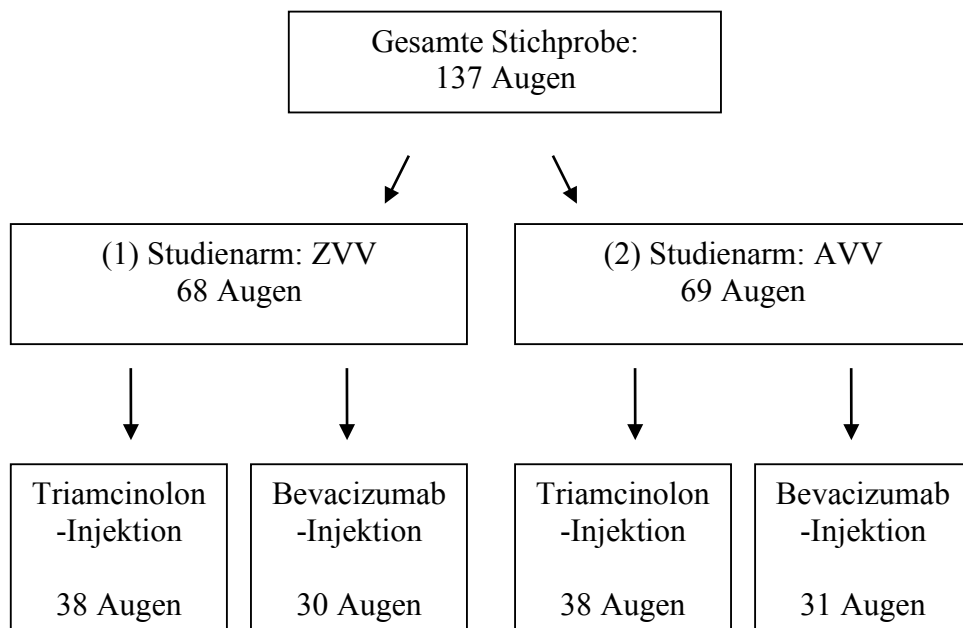


Abb. 2: Übersichtsdiagramm des Studienaufbaus

Die jeweiligen Reinjektionen erfolgten dabei keinem einheitlichen Injektionsschema, sondern wurden nach Bedarf verabreicht. Kriterien für eine erneute Injektion waren Zunahme des Makulaödems und Visusverschlechterung.

Zur Erfolgskontrolle des therapeutischen Eingriffs wurden folgende Parameter hinzugezogen: Visus und die im OCT gemessene zentrale Netzhautdicke. Der Augeninnendruck (Tensio) soll die Verträglichkeit der Medikamente prüfen.

Die erste Visusmessung führten wir bei allen Probanden direkt vor der jeweiligen Injektion durch, die nächste erfolgte kurz danach, meist am ersten Tag nach der Eingabe (bei Entlassung der Patienten aus dem stationären Aufenthalt). 1, 3 und 6

Monate post injectionem wurden die Patienten für die weiteren Visuskontrollen einbestellt. Insgesamt sollten also fünf Visusmessungen pro Proband erfolgen.

Der Augeninnendruck (Tensio) wurde ebenfalls wie der Visus kurz vor und kurz nach der Injektion, sowie 1, 3 und 6 Monate später gemessen.

Für die Verlaufsbestimmung der zentralen Netzhautdicke führten wir insgesamt vier OCT-Untersuchungen durch. Die erste fand in der Regel circa 1 Monat vor der Injektion statt, die weiteren folgten 1, 3 und 6 Monate post injectionem.

Zur Veranschaulichung siehe folgendes Übersichtsdiagramm des Studienablaufs:

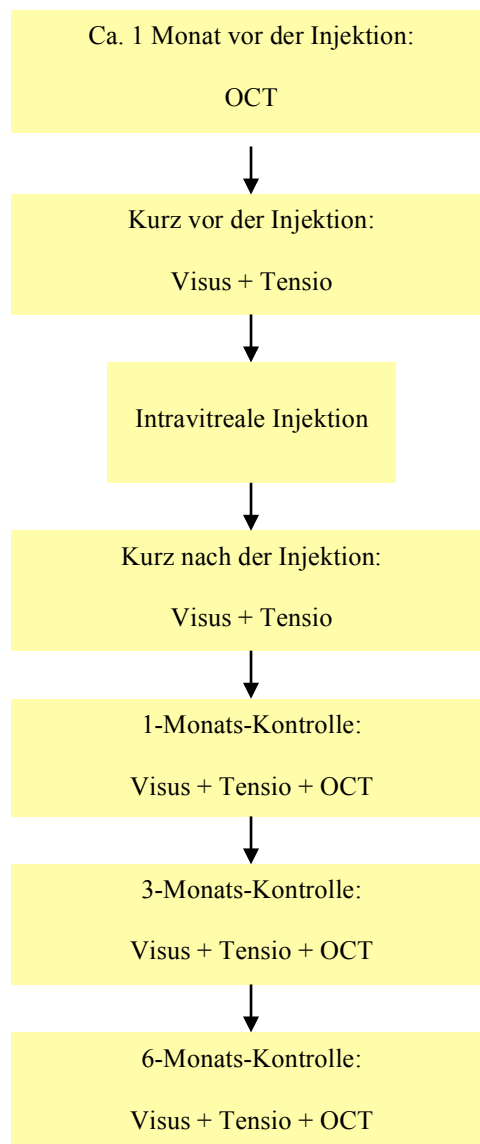


Abb. 3: Übersichtsdiagramm des Studienablaufs

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden alle Probanden mit sekundären persistierenden Makulaödemen infolge venöser retinaler Gefäßverschlüsse unabhängig von Patientenalter, Größe des Makulaödems, Visus und bisherigen Therapien eingeschlossen. Die Zuweisung zu den beiden Therapieoptionen, Triamcinolon oder Bevacizumab, war maßgeblich von der Verfügbarkeit Bevacizumabs abhängig und erfolgte nach der damaligen Therapieempfehlung der DOG, BVA und RG.

Ausschlusskriterien waren Makulopathien anderer Genese, wie zum Beispiel diabetische Retinopathie oder altersabhängige Makuladegeneration, akute okuläre Infektionen, Schwangerschaft bzw. Stillzeit oder bekannte Allergien bzw. Unverträglichkeiten gegen Bestandteile der Lösungsmittel.

Speziell für die Triamcinolon-Therapie galten als Ausschlusskriterien Überempfindlichkeiten gegenüber Triamcinolon bzw. Steroide oder ein Glaukom in der Vorgeschichte. Bei Bevacizumab zählten kardiovaskuläre Vorerkrankungen, wie vorausgegangener Myokardinfarkt, Angina pectoris, Apoplex oder eine hypertensive Krise, dekompensierte Niereninsuffizienz, akute Glomerulonephritis und ausgedehnte Wundflächen zu den Ausschlusskriterien.

3.3 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden in unserer Studie 137 Augen von 118 Patienten beobachtet. Aus der Gesamtheit der 137 Augen ergab sich ein mittleres Patientenalter von 69,3 Jahren (Bereich: 37 – 88; SD: 9,8). Davon waren 73 Frauen (53,3 %) und 64 Männer (46,7 %).

Die ZVV-Gruppe umfasste 68 Augen und wies ein mittleres Patientenalter von 69,5 Jahren (Bereich: 37 – 88; SD: 10,8) auf, darunter waren 39 Frauen (57,4 %) und 29 Männer (42,6 %).

Zwischen TA-Gruppe und Bevacizumab-Gruppe des Studienarms ZVV herrschte weder ein signifikanter Altersunterschied ($p = 0,163$), noch eine unterschiedliche Geschlechterverteilung ($p = 0,919$).

Weitere Informationen über die Gruppen können der folgenden Tabelle entnommen werden:

	ITA (n=38)	IBe (n=30)	p-Wert
Patientenalter [Jahre]			
• Mittelwert	67.9	71.5	0.163
• ± SD	12.1	8.6	
Geschlecht			
• Frauen	22	17	0.919
• Männer	16	13	
Klassifizierung			
• Nicht-ischämisch	37	27	0.200
• Ischämisch	1	3	
Ausgangsvisus			
• Mittelwert	0.20	0.14	0.076
• ± SD	0.18	0.13	
Zentrale Netzhautdicke – Ausgangswert [µm]			
• Mittelwert	523	511	0.823
• ± SD	149	225	
Vorbehandlung			
• ja	1	5	0.043
• nein	37	25	
Injektionsanzahl			
• 1 Injektion	26	18	0.471
• 2 oder 3 Injektionen	12	12	
Verschlussalter			
• ≤ 4 Wochen	12	3	0.033
• > 4 Wochen	26	27	

Tab. 1: Patientenmerkmale und klinische Ausgangs-Charakteristika; Studienarm ZVV

In der AVV-Gruppe, welche 69 Augen umfasste, lag das mittlere Patientenalter bei 69,2 Jahren (Bereich: 44 – 88; SD: 8,8), darunter waren 34 Frauen (49,3 %) und 35 Männer (50,7 %).

Auch hier gab es weder bezüglich des Geschlechts ($p = 0,894$) noch des Alters ($p = 0,740$) einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen.

Weitere Informationen über die Gruppen können der folgenden Tabelle entnommen werden:

	ITA (n=38)	IBe (n=31)	p-Wert
Patientenalter [Jahre]			
• Mittelwert	69.5	68.8	0.740
• \pm SD	8.5	9.4	
Geschlecht			
• Frauen	19	15	0.894
• Männer	19	16	
Klassifizierung			
• Nicht-ischämisch	34	27	0.759
• Ischämisch	4	4	
Ausgangsvisus			
• Mittelwert	0.29	0.28	0.845
• \pm SD	0.23	0.25	
Zentrale Netzhautdicke – Ausgangswert [μ m]			
• Mittelwert	449	418	0.393
• \pm SD	154	144	
Vorbehandlung			
• ja	2	4	0.263
• nein	36	27	
Injektionsanzahl			
• 1 Injektion	30	17	0.033
• 2 oder 3 Injektionen	8	14	
Verschlussalter			
• \leq 4 Wochen	7	3	0.305
• $>$ 4 Wochen	31	28	

**Tab. 2: Patientenmerkmale und klinische Ausgangs-Charakteristika;
Studienarm AVV**

3.4 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Unter dem Begriff VEGF versteht man eine Reihe von Proteinen, VEGF-A – VEGF-F und PlGF (=Placental Growth Factor). Sie gehören alle zur selben Familie weisen jedoch unterschiedliche Eigenschaften auf. Die Signalmoleküle binden an Tyrosinkinase-Rezeptoren. Zum jetzigen Zeitpunkt sind drei verschiedene VEGF-Rezeptoren bekannt (VEGFR 1-3). VEGF-A, der bisher am besten untersuchte Vertreter der angiogenen Wachstumsfaktoren bindet nur an VEGFR 1 und 2.

VEGF-A wird durch einen hypoxischen Zustand induziert. Hypoxie führt über eine Up-Regulation von HIFs (=Hypoxia inducible factors) zu einer erhöhten VEGF-A Expression.

VEGF-A kann wiederum in die Isoformen VEGF-A121, VEGF-A138, VEGF-A145, VEGF-A162, VEGF-A165, VEGF-A165b, VEGF-A189 und VEGF-A206 aufgeteilt werden, sie unterscheiden sich anhand der Aminosäureanzahl. Die Varianten entstehen durch alternatives Splicing des Gens, welches für VEGF-A kodiert ist.

Der Begriff VEGF bezieht sich im weiteren Verlauf dieser Arbeit stets auf VEGF-A. In der Entstehung pathologischer Gefäßneubildungen und in der Steigerung der Gefäßpermeabilität spielt VEGF bei einer Reihe okulärer neovaskulärer Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Er ist einer der stärksten bekannten Induktoren der Gefäßpermeabilität. Diese tritt schon innerhalb von Minuten nach Exposition von VEGF auf, wahrscheinlich aufgrund simultaner Produktion von Stickstoffmonoxid (=NO) und Prostazyklinen. [50; 171; 139] Durch Hemmung von „gap junctions“, Auflockerung von „tight junctions“ und des interendothelialen Kontakts führt VEGF zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. Die Folge ist Flüssigkeitsaustritt aus Gefäßen bis hin zum Makulaödem. Durch den Austritt von Plasmaproteinen ins Interstitium wird zusätzlich der Angiogeneseprozess (Neovaskularisationen) gefördert.

Venöse Verschlüsse führen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ischämie zu einer erhöhten VEGF-Expression welche positiv mit der Ausprägung des Makulaödems korreliert. Die Visusminderung infolge retinaler Venenverschlüsse ist meist durch die sekundäre Ausbildung eines Makulaödems bedingt. [162; 120; 115] Der momentan wichtigste aktuelle Therapieansatz zur Reduktion des Makulaödems nach retinalen Venenverschlüssen stellt die Hemmung von VEGF

dar. Triamcinolon und Bevacizumab werden in diesem Sinne bei einer Reihe von okulären neovaskulären Erkrankungen, wie zum Beispiel Retinopathia diabetica oder retinalen Venenverschlüssen, eingesetzt. Für beide Medikamente besteht noch keine Zulassung für eine Anwendung am Auge, es herrscht jedoch weltweit eine sehr große Erfahrung zu deren Stellenwert.

3.5 Triamcinolon

Triamcinolon-Acetonid (Volon®) gehört zur Klasse der Glucocorticoide. Diese Substanzklasse besitzt vielfältige physiologische Wirkungen. Insbesondere ihre antiinflammatorischen, antiödematösen und antiangiogenetischen Eigenschaften werden therapeutisch genutzt. [36]

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Triamcinolon die Expression von VEGF verhindern kann und somit eine angiostatische Wirkung aufweist. [114] Darüber hinaus vermag Triamcinolon die Blut-Retina-Schranke zu stabilisieren, wahrscheinlich ebenfalls aufgrund einer Down-Regulation der VEGF Expression. [3] Diese Effekte stellen eine Möglichkeit dar Makulaödeme und Neovaskularisationen nicht nur bei retinalen Venenverschlüssen, sondern auch bei diabetischer Retinopathie, exsudativer altersassoziierte Makuladegeneration oder Uveitis zu behandeln. [93]

In der Augenheilkunde können die Steroide topisch (lokal) in Form von Augentropfen, periokulär, systemisch (peroral bzw. intravenös) oder intravitreal verabreicht werden. Die intravitreale Applikation hat gegenüber den anderen einige Vorteile. Das Pharmakon befindet sich direkt am Zielort es können hohe Wirkspiegel erreicht werden und es besteht nur eine relativ geringe systemische Belastung.

Intravitreales Triamcinolon ist ein hochpotentes kristallines Steroid. Es wird nicht wie lösliche intravitreale Steroide innerhalb 24 Stunden aus dem Auge eliminiert, sondern es weist eine Depotwirkung auf. Seine Resorptionszeit liegt bei mehreren Monaten, somit bleibt ein gleich bleibender Wirkstoffspiegel über längere Zeit gewährleistet. Die Wirkdauer hängt zum einen von der injizierten Menge ab zum

anderen davon ob eine Vitrektomie stattgefunden hat. Im letzteren Falle verkürzt sich die Halbwertszeit des Medikaments. Bei einer Dosis von 4 mg hält der Effekt zwischen 1 und 4 Monate an, bei 20-25 mg zwischen 6 und 9 Monaten. Audren et al. injizierten 4 mg Triamcinolon in den Glaskörper von Probanden mit diabetischem Makulaödem. Für Triamcinolon konnte eine mittlere Halbwertszeit von 15,4 +/- 1,9 Tagen und eine maximale Wirkdauer von 140 +/- 17 Tagen beschrieben werden. [7] Pharmakodynamisch weist die Substanz einen dreiphasigen Verlauf auf. Nach einem raschen Abfall folgt eine Plateau-Phase die wiederum in einem Abfall endet. Nach Beendigung der Wirkdauer kann versucht werden die Eingabe zu wiederholen um ein Rezidiv zu verhindern. Ob sich das Komplikationsrisiko dadurch weiter erhöht ist letztlich noch nicht endgültig bewiesen. [93]

Mehrere kleinere Fallstudien belegten, dass Triamcinolon einen Rückgang des Makulaödems bei allen Formen der retinalen Venenverschlüsse bewirken kann. Abhängig vom Ausmaß der retinalen Ischämie kann dies mit einer mehr oder minder deutlichen Visusverbesserung einhergehen kann. [121; 26; 22] Die SCORE Study Group gab nun abschließend folgende Empfehlung ab. Die Grid-Laserkoagulation wird als Standardtherapie bei Patienten mit nicht-ischämischer AVV beibehalten. [142] Bei nicht-ischämischen ZVV kann jedoch die 1 mg ITA-Therapie für ein oder zwei Jahre empfohlen werden. [84]

Die möglichen Komplikationen der intravitrealen TA-Injektion können in operationsbedingt und wirkstoffbedingt unterteilt werden. Unter die operationsbedingten Komplikationen fallen, infektiöse Endophthalmitis, sterile Endophthalmitis und Pseudoendophthalmitis. Zu den wirkstoffbedingten zählen sekundäre okuläre Hypertension, Kataraktogenität und Toxizität. Die operationsbedingten Komplikationen werden in Kapitel 3.7. abgehandelt.

Sekundäre okuläre Hypertension:

Nach Jonas et al. hatten intravitreale TA-Injektionen in einer Dosierung von 25 mg bei ungefähr 50 % der behandelten Patienten einen sekundären Anstieg des intraokularen Druckes zur Folge. In der Regel normalisierte sich der erhöhte intraokulare Druck unter einer topischen antiglaukomatösen Therapie innerhalb von sechs Monaten wieder vollständig. In etwa 1 % der Fälle war eine antiglaukomatöse Operation erforderlich. Bei einer niedrigeren Dosierung sinkt dieses Risiko zwar, dennoch ist die sekundäre okuläre Hypertonie eine häufige passagere Nebenwirkung der ITA-Therapie. [92]

Kataraktogenität:

Eine weitere mögliche Nebenwirkung der intravitrealen Steroidtherapie ist die Entwicklung und Progredienz eines posterioren subkapsulären Katarakts. Ein solcher steroidinduzierter Katarakt ist laut Thompson in 50 % der behandelten Augen zu finden. [158]

Toxizität:

Als potentiell toxisch wird das Konservierungsmittel Benzylalkohol angesehen. Da dieses auch heute noch Anwendung findet, wird empfohlen die Proben vor Gebrauch aufzureinigen um das Konservierungsmittel zu entfernen. [79; 108; 88] Lange Zeit hatte es aufgrund der guten klinischen Verträglichkeit den Anschein, dass ITA keine okuläre Toxizität in den verwendeten Konzentrationen aufweist. Neue Erkenntnisse zeigen hingegen auf, dass die Triamcinolon-Kristalle bei direktem Kontakt Zelltod auslösen können. Durch die Membrana limitans interna und den Glaskörper wird dieser direkte Kontakt jedoch verhindert, sodass jene als natürliche Schutzmechanismen dienen. Zu beachten ist, dass bei der Vitrektomie bzw. dem ILM-Peeling diese schützenden Barrieren mutmaßlich entfernt werden. Somit muss zur äußersten Vorsicht geraten werden eine intravitreale Triamcinolon Behandlung mit einer dieser beiden Maßnahmen zu kombinieren. [86]

3.6 Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®) ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Immunglobulin G1 Antikörper mit einem Molekulargewicht von 148 kDa bindet selektiv an alle löslichen Formen des Gefäßwachstumsfaktors VEGF und zählt zu dessen direktem Hemmstoff. Seine Halbwertszeit beträgt im Glaskörper circa 5-6 im Serum circa 20 Tage. Zur Therapie retinaler Venenverschlüsse wird vor allem der starke antiödematöse Effekt von Bevacizumab zu nutze gemacht.

Vorreiter der Entwicklung der Anti-VEGF-Therapie waren eigentlich die onkologischen Fachgebiete. VEGF stellte sich als zentraler Mediator der Gefäßneubildung im Rahmen des Tumorwachstums heraus. Eine Hemmung von VEGF behindert die Vaskularisierung von Tumoren und somit auch dessen Wachstum. In Europa ist Bevacizumab seit Ende 2004 in Kombination mit anderen Chemotherapeutika zur First-Line-Therapie bei metastasierten Kolon- oder Rektumkarziomen zugelassen. Im Moment laufen zahlreiche Studien welche die Wirksamkeit des Antikörpers bei anderen Tumorentitäten untersuchen sollen. [52; 174; 10; 90]

In der Augenheilkunde wird intravitreales Bevacizumab seit 2005 zur Off-Label-Therapie von altersabhängiger Makuladegeneration und Makulaödeme unterschiedlicher Genese eingesetzt. Kleinere Studien und Fallserien zeigten, dass eine Therapie mit intravitrealem Bevacizumab eine höchst effiziente Behandlungsoption bei Patienten mit Makulaödem nach venösen Verschlüssen darstellt. Dabei kam es sowohl zur signifikanten Besserung des Makulaödems als auch der Sehschärfe. [59; 60]

Darüber hinaus scheint die Verträglichkeit des Medikaments gegeben zu sein. Bisher konnten noch keine assoziierten Komplikationen festgestellt werden. Dennoch können systemische Effekte auch bei intravitrealer Applikation von Bevacizumab in den ersten Tagen nicht komplett ausgeschlossen werden. Denn obwohl man für die intravitreale Applikation im Vergleich zur systemischen Therapie bei Tumorerkrankungen wesentlich geringere Dosierungen verwendet zeigt intravitreales Bevacizumab nachweisbare Konzentrationen im Serum. Eine systemische Hemmung von VEGF kann deutliche Blutdruckanstiege, Proteinurie, Einschränkungen der glomerulären Filtration, Wundheilungsstörungen,

Perforationen im Verdauungstrakt, gastrointestinale und intrazerebrale Blutungen und eine Verstärkung von Hämoptysen bewirken.

Ohne prospektive randomisierte Studien kann jedoch keine abschließende Aussage über Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention gemacht werden. Auch zu Wirkdauer, Dosierung und Applikationsintervallen bestehen noch offene Fragen, der Effekt scheint nach einigen Wochen nachzulassen, so dass Re-Injektionen in der Regel als notwendig erscheinen. [90; 85; 135; 137; 174]

3.7 Intravitreale Injektionen

Die intravitreale Medikamentenapplikation besitzt Vor- und Nachteile. Zu den Vorteilen zählen: Das Pharmakon befindet sich direkt am Zielort. Es können lokal hohe Wirkstoffspiegel erreicht werden. Es besteht nur eine relativ geringe systemische Belastung und Triamcinolon und Bevacizumab zeigen intraokulär keine toxischen Nebenwirkungen. Zu den Nachteilen dagegen gehören die begrenzte Wirkdauer (bis zu einem halben Jahr), die Invasivität des Eingriffs, das Spektrum der daraus resultierenden Komplikationen und die Toxizität von Lösungsmitteln, Konservierungsmitteln und Additiva.

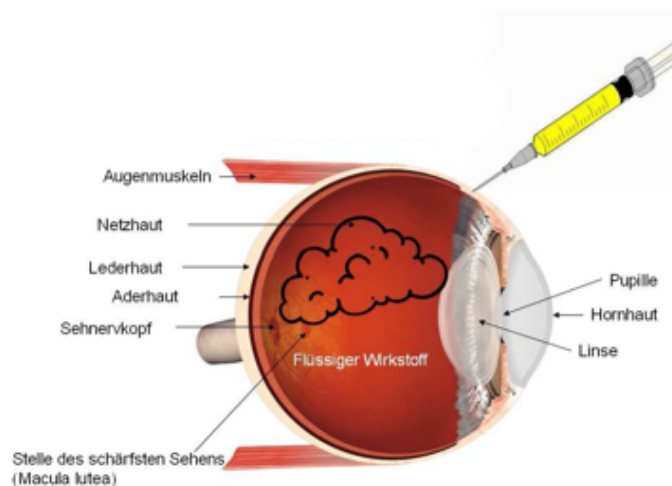


Abb. 4: Schematische Darstellung der intravitrealen Eingabe

Quelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikum rechts der Isar

Floride Infektionen der äußeren Augenabschnitte oder Tränenwege gelten als Risikofaktoren für ein erhöhtes Endophthalmitisrisiko. Sie sollten daher vor dem Eingriff austherapiert werden. Bei Patienten mit bekanntem Glaukom sollte die Indikation für den Eingriff kritisch gestellt werden, da postoperativ eine Erhöhung des Augeninnendrucks möglich ist. Der Anstieg kann durch das injizierte Substanzvolumen bzw. dessen intraokuläre Ausdehnung oder aufgrund von Medikamenteneigenschaften, wie im Falle von Corticosteroiden bedingt sein. [41]

Vor dem Eingriff wurden alle Probanden sowohl über den Zweck der Therapie, als auch über mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen der intravitrealen Injektion aufgeklärt. Darunter fallen Schmerzen bei Injektion, Blutung, konjunktivale Ulzeration, Amotio retinae, Tensioanstieg, Kataraktprogression bei phaken Patienten, ein ausbleibender Therapieerfolg, sowie infektiöse-, sterile- oder Pseudoendophthalmitis. Die infektiöse Endophthalmitis stellt dabei die schwerwiegendste Komplikation dar. Der Literatur zufolge tritt sie bei intravitrealer TA-Injektion in 0,053-0,87 % der Fälle auf. Sie manifestiert sich in der Regel ein bis zwei Wochen nach dem Eingriff und geht mit einem drastischen Visusabfall einher. Klinisch können Schmerzen und ein rotes Auge auffallen. Die Ursache wird in der Art der Durchführung der Injektion gesehen. Aus diesem Grunde sollten die Aufbereitung der Kristallsuspension und die intravitreale Injektion unter sterilen Bedingungen erfolgen. Hohe und einheitliche Hygienestandards sind notwendig, um das Risiko möglichst gering zu halten. Von der infektiösen Endophthalmitis muss die sterile Endophthalmitis abgegrenzt werden. Dabei handelt es sich um eine Erkrankung mit benignem Ausgang. Sie entwickelt sich meist innerhalb der ersten drei Tage und bildet sich normalerweise spontan zurück. Im Gegensatz zur infektiösen Endophthalmitis kann man hier keine Bakterien in der Kultur anzüchten. Das Problem scheint in den verwendeten Lösungsmitteln (Vehikeln) zu liegen. Die Aufbereitung der TA-Kristalle durch Entfernen des Vehikels und mehrmaliges Waschen der Kristalle sollte deshalb stets durchgeführt werden. Bei der Pseudoendophthalmitis kommt es zu Ablagerungen von TA-Kristallen in der Vorderkammer. Vorzugsweise tritt diese Erkrankung bei aphaken und pseudophaken Augen auf. Ähnlich wie die sterile Endophthalmitis entwickelt sie sich in den ersten Tagen nach der Injektion und verschwindet meist spontan. [99]

Des Weiteren ist eine umfassende Aufklärung der Patienten über den Off-Label-Use-Charakter von intravitrealem Triamcinolon und Bevacizumab im Rahmen der Behandlung retinaler Venenverschlüsse notwendig. Hierunter versteht man die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen und europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebieten (Indikationen). Auch über postoperative Verhaltensregeln und Endophthalmitis-Symptome, wie Rötung, Schmerzen, Visusverschlechterung, müssen die Patienten aufgeklärt sein.

Die Bevacizumab- bzw. TA-Injektionen wurden je nach körperlichem Zustand der Probanden entweder im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthalts oder ambulant durchgeführt. Die Injektionstechnik erfolgte nach Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA) für die Durchführung von intravitrealen Injektionen. Um einen guten Funduseinblick zu gewährleisten wurde bei jedem Patienten als erstes mit einem Tropfen Mydriaticum Stulln® und einem Tropfen Neosynephrin-POS® 5 % eine medikamentöse Mydriasis erzeugt. Für die topische Anästhesie verabreichte man den Patienten circa 10-15 Minuten vor dem Eingriff Ophtocain N® Augentropfen.

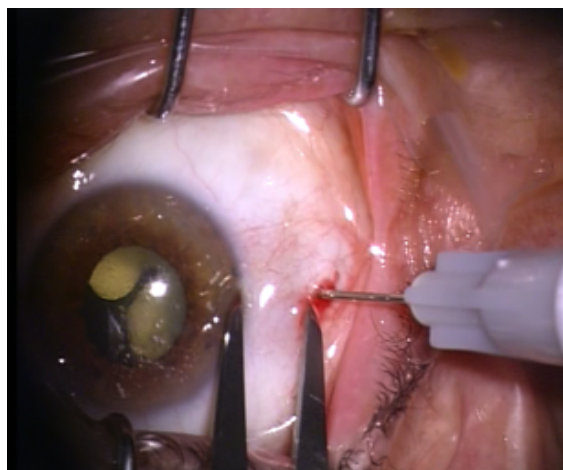


Abb. 5: Operationssitus bei intravitrealer Eingabe

Quelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikum rechts der Isar

Operatives Vorgehen:

Die Durchführung des Eingriffes erfolgte im Operationssaal unter sterilen Bedingungen. Mit 10 ml einer 5%-igen Povidon-Jod-Lösung wurde die bulbäre Bindehaut und Fornices gespült. Wimpern, Lider und die periorbitale Haut desinfizierte man zweimal mit Povidon-Jod 10%-getränkten Wattetupfern. Eine ausgiebige Händedesinfektion, das Tragen von sterilen Handschuhen, die Verwendung von sterilen Abdeck-Lochtüchern, Spritzen, Kanülen und Lidspekula waren Voraussetzung. Nach Abdeckung des Auges mit dem Lochtuch, Einsetzen des Lidspekulums und erneuter Spülung mit 5%-iger Povidon-Jod-Lösung erfolgte der Einstich über die Pars plana in 3,5 mm Limbusabstand. Unter stufenweisem Vorgehen mit Verschieben der Bindehaut wurde die Lösung über die 30G Injektionskanüle intravitreal appliziert. Bei einer TA-Injektion verwendete man 4 mg Triamcinolon in 0,1 ml gelöst, bei einer Bevacizumab-Injektion 1,25 mg Bevacizumab in 0,05 ml. Zur Druckentlastung konnte unter Umständen eine korneale Parazentese erforderlich werden.

Direkt im Anschluss an die Intervention fanden zum Ausschluss einer Beeinträchtigung der retinalen Perfusion aufgrund eines Tensioanstiegs eine Prüfung der Lichtscheinwahrnehmung und zur Erkennung möglicher Frühkomplikationen (Amotio oder Blutung) eine indirekte Ophthalmoskopie statt. Abschließend wurde eine applanatorische Augendruckkontrolle durchgeführt, die zwei Stunden später nochmals wiederholt wurde. [41]

3.8 Visusbestimmung

Die Sehschärfe ermittelten wir bei unseren Probanden jeweils kurz vor und kurz nach der Operation sowie im Abstand von 1, 3 und 6 Monaten. Insgesamt sollte der Visus somit fünfmal pro Person bestimmt werden. Gemessen wurde jeweils der Dezimalvisus unter bestmöglicher Korrektur.

Numerische Optotypen wurden unter vorgeschriebenen Beleuchtungsbedingungen von einem Sehzeichenprojektor auf eine Leinwand projiziert. Der Proband deckte dabei selbst das nicht untersuchte Auge mit einem Okkluder ab und las aus fünf

Metern Entfernung die Zeichen. Bei stark herabgesetzter Sehschärfe wurde die Low Vision Sehtafel von Zeiss eingesetzt.

3.9 Augeninnendruckbestimmung

Zur Messung des intraokularen Druckes gibt es verschiedene Methoden. Wir wendeten die Applanationstonometrie nach Goldmann an. Dabei wird die Kraft gemessen, die für eine definierte mechanische Abplattung der Kornea erforderlich ist.

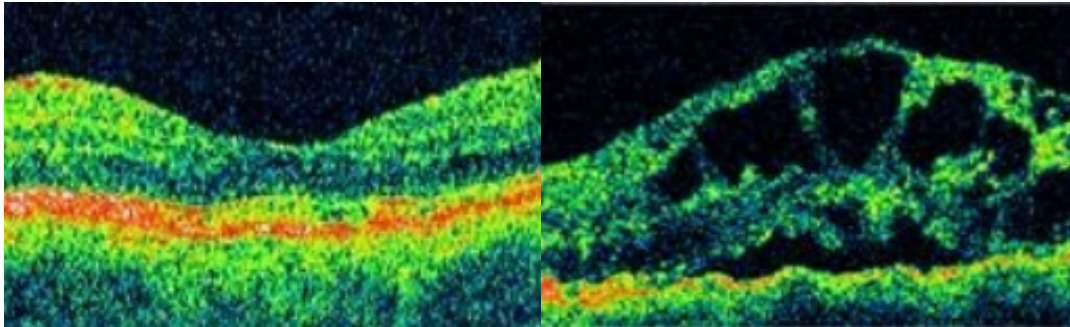
Der Patient bekommt einen Betäubungstropfen, der mit dem Farbstoff Fluoreszin versehen ist, in das zu messende Auge appliziert. Mit einem Messkölbchen wird die Hornhautoberfläche um eine bestimmte Fläche applaniert. Der entsprechende IOD-Wert kann dann am Gerät abgelesen werden. Wie auch bei der Visusbestimmung, ermittelten wir den Augeninnendruck kurz vor und kurz nach der Injektion, sowie zur 1-, 3 und 6-Monats Kontrolluntersuchung.

3.10 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie ist ein relativ neues, nicht-invasives, kontaktloses, transpupilläres, in-vivo Bildgebungsverfahren. Es liefert Querschnittabbildungen mit einer sehr hohen optischen Auflösung. Im Vergleich zur zweidimensionalen Fluoreszenzangiographie (x-, y-Achse) wird eine dritte Ebene (z-Achse) dargestellt. Die Funktionsweise ähnelt dabei dem Ultraschall. Mit dem Unterschied, dass Licht statt akustischer Signale verwendet wird. So kann eine sehr hohe Auflösung von etwa 10 micron erreicht und kleinste Strukturen am Fundus dargestellt werden. Die Messung ist berührungslos, schmerzfrei, dauert nur wenige Sekunden und ist leicht durchführbar.

Das technische Prinzip beruht auf der Michelson Interferometrie. Mit einem Laser wird niedrigkohärentes Infrarotlicht durch einen Strahlenteiler zu gleichen Teilen auf die Netzhaut und auf einen Referenzspiegel abgebildet. Dieses Licht dringt abhängig von der jeweiligen Netzhautschicht bis in eine bestimmte Tiefe ein und wird von dort reflektiert. Dieses reflektierte Licht wird mit dem Licht aus dem

Referenzstrahl in einem Interferometer überlagert. Über die Veränderung der Referenzstrahllänge kann man Punkt für Punkt in die Tiefe des Gewebes scannen. Durch Nebeneinanderlegen mehrere solcher Tiefen-Scans entstehen Querschnittsbilder, welche mit mikroskopisch-histologischen Netzhautschnitten vergleichbar sind. Die Darstellung der Retina mit ihren verschiedenen Schichten ist also das Resultat deren unterschiedlichen Reflektivitätsmustern.



**Abb. 6: Gegenüberstellung zwei verschiedener OCT-Befunde im Bereich der Makula lutea;
Links: physiologische Makula
Rechts: zystoides Makulaödem
Quelle: http://www.uke.de/kliniken/augenklinik/index_51897.php; Zugriff am 30.06.2015**

Das OCT-Verfahren ist ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung retinaler Erkrankungen, vor allem in Bezug auf Makulaödeme unterschiedlicher Ätiologie. Mit dem OCT kann man Makulaödeme sowohl qualitativ als auch quantitativ besser beurteilen. Die Einführung der OCT-Technik macht es uns möglich sowohl kleine Änderungen der zentralen Netzhautdicke zu erkennen und auszumessen, als auch quantitativ die Wirksamkeit unterschiedlicher Behandlungsmethoden zu bewerten. [127; 43; 138]

Zur Verlaufskontrolle des Makulaödems nach intravitrealer Therapie wurden unsere Patienten insgesamt viermal mit der OCT-Technik untersucht. Wir verwendeten das Gerät „Optical Coherence Tomographer, Model 3000“ mit der Software „Stratus-OCT 3™ Version 4.0.1“ der Firma Carl Zeiss Meditec AG (07745 Jena, Deutschland). Die erste Messung erfolgte circa ein Monat vor der jeweiligen Injektion, die weiteren Kontrollen im 1-, 3- und 6-Monats-Abstand. Die retinale Dicke innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis diente

uns als Verlaufparameter. Die Normwerte der Netzhautdicke im zentralen Millimeter lagen bei dem von uns verwendeten Gerät bei 168-239 Mikrometer.

Nach Weittropfen der Pupillen mit je einem Tropfen Mydriaticum Stulln® und Neosynephrin-POS ® 5 %, nahmen die Patienten im Untersuchungsstuhl Platz und positionierten das Kinn in der Kinnstütze. Im Untersuchungsraum herrschten leicht abgedunkelte Verhältnisse. Sie wurden aufgefordert mit dem zu untersuchenden Auge ein bestimmtes Ziel im Inneren des Instruments zu fixieren oder falls dies nicht möglich war mit dem anderen Auge irgendein Ziel im Raum als Fixationspunkt festzulegen. Daraufhin richtete man den OCT-Messstrahl, unter zu Hilfenahme der integrierten Funduskamera, auf die Macula lutea und maß die sechs Schnittebenen aus, die je 30 Grad voneinander versetzt und je sechs Millimeter lang waren und deren Zentrum in der Fovea centralis lag. Die Berechnung der retinale Dicke erfolgte automatisch durch einen Algorithmus der zugehörigen Analysesoftware.

3.11 Statistische Auswertung

Das gesamte Datenmaterial dieser Arbeit wurde in einer MS Excel 2004 Kalkulationstabelle (Microsoft Co., Redmond, WA, USA) zusammengetragen und die statistische Auswertung und Erstellung von Grafiken mithilfe des Programms SPSS Version 17 für Macintosh (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Zur Auswertung der Daten verwendeten wir folgende statistischen Tests:

- Berechnung des Mittelwertes
 - Berechnung des Medianwertes
 - Berechnung der Standardabweichung (engl: standard deviation = SD)
 - Berechnung des Maximums und Minimums (= Bereich)
 - Wilcoxon-Test für Paardifferenzen
- ⇒ zur Überprüfung der Veränderungen von Visus, zentraler Netzhautdicke und Augeninnendruck zwischen Ausgangszeitpunkt und Kontrolltermin innerhalb einer Medikamentengruppe / Subgruppe

- T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte
- Mann-Whitney-U-Test
 - ⇒ Vergleich der Parameter Visus, zentrale Netzhautdicke und Augeninnendruck zwischen TA- und Bevacizumab-Gruppe
 - ⇒ Vergleich der Parameter Visus und zentrale Netzhautdicke zwischen den Subgruppen

Das Signifikanzniveau legten wir bei 5% fest, $p < 0,01$ definierten wir als hoch signifikant.

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse verwendeten wir Boxplots. Die jeweilige Boxlänge entspricht dabei dem interquartilen Bereich (25 % bis 75 % - Quartil), der Querstrich in der Box symbolisiert den Median, die gestrichelte Linie markiert den Median zum jeweiligen Ausgangszeitpunkt, ein Kreis stellt einen Ausreißerwert dar (dieser Wert liegt 1,5 bis 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt), ein Stern einen Extremwert (dieser Wert liegt mehr als 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt).

4 Ergebnisse

4.1 Studienarm: Zentralvenenverschluss

Der Studienarm Zentralvenenverschluss bestand aus 68 Augen bzw. Behandlungen. Davon erhielten 38 (55,9%) wenigstens eine TA- und 30 (44,1%) wenigstens eine Bevacizumab-Injektion.

4.1.1 Triamcinolon-Gruppe

4.1.1.1 Gesamte Triamcinolon-Gruppe

4.1.1.1.1 Visus

Der Ausgangsvisus der TA-Gruppe im Studienarm ZVV betrug im Mittel 0,2 (min 0,005, max 0,7). Postoperativ sank die Sehschärfe kurzfristig auf 0,18 ab, stieg aber durchschnittlich zur 1-Monats-Kontrolle auf 0,24 an. Im weiteren Studienverlauf fiel der Visus ungefähr auf den Ausgangsvisus ab (3 Monate p.i.: 0,19) und blieb auch zum Kontrollzeitpunkt 6 Monate p.i. stabil (0,19).

Der Median des ursprünglichen Ausgangsvisus 0,18 sank postoperativ auf 0,10 ab und blieb während des folgenden sechs monatigen Beobachtungsintervalls konstant.

	Ausgangsvisus	Visus 1 Tag p.i.	Visus 1 Monat p.i.	Visus 3 Monate p.i.	Visus 6 Monate p.i.
n	38	36	36	32	27
Mittelwert	0,20	0,18	0,24	0,19	0,19
Median	0,18	0,10	0,10	0,10	0,10
Bereich (Min-Max)	0,005 – 0,70	0,005 – 0,70	0,01 – 1,00	0,005 – 1,00	0,001 – 0,80
Standardabweichung	0,18	0,18	0,31	0,24	0,22
p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,422	0,533	0,843

Tab. 3: Tabellarischer Überblick der Visusveränderungen im Studienverlauf; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

Der Wilcoxon-Test ergab weder zur 1-, noch zur 3- oder 6-Monats-Kontrolle eine signifikante Visusveränderung ($p = 0,422$; $p = 0,533$; $p = 0,843$) gegenüber der Erhebung des Ausgangsvisus.

Folgende Grafik zeigt den Visusverlauf der gesamten TA-Gruppe ($n = 38$) im Studienarm ZVV als Boxplot auf:

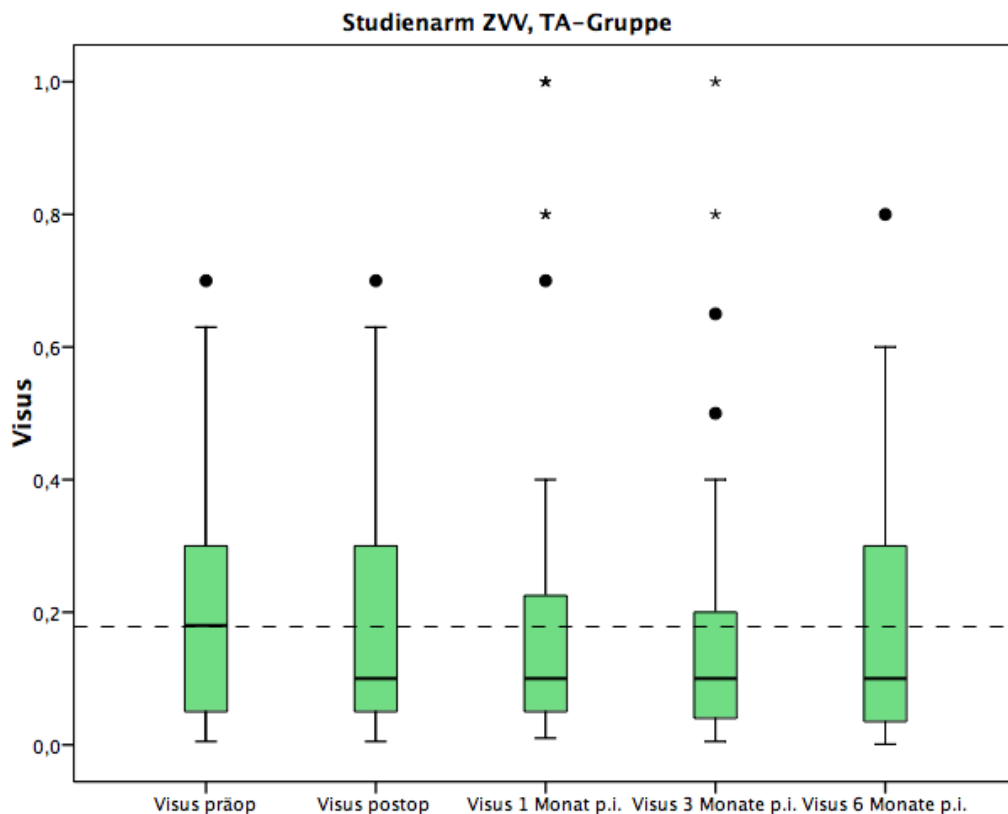


Abb. 7: Graphische Darstellung der Veränderung des Visus im Studienverlauf; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

4.1.1.1.2 Zentrale Netzhautdicke in der Optischen Kohärenztomographie

In der TA-Gruppe des Studienarms ZVV kam es bei der Vorstellung zur 1-Monats-Kontrolle im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung durchschnittlich zu einer Reduktion der mittleren Netzhautdicke von 523 auf 384 μm . Zur 3-Monats-Kontrolle stieg dieser Wert im Mittel auf 472 μm an und fiel schließlich zum letzten Kontrolltermin wieder auf 358 μm ab.

Einen ähnlichen Verlauf zeigte auch der Median der zentralen Netzhautdicke.

	OCT präoperativ	OCT 1 Monat p.i.	OCT 3 Monate p.i.	OCT 6 Monate p.i.
n	32	30	24	16
Mittelwert	523	384	472	358
Median	553	310	511	354
Standardabweichung	149	180	179	121
Bereich (Min-Max)	206 - 904	146 - 772	153 - 769	138 - 546
p-Wert Wilcoxon-Test	-	0,003	0,212	0,005

Tab. 4: Tabellarischer Überblick der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

Zu den Kontrollterminen 1 - und 6 Monate p.i. ergab der Wilcoxon-Test jeweils eine hoch signifikante Veränderung der zentralen Netzhautdicke gegenüber des präoperativen Befundes ($p = 0,003$; $p = 0,005$). Zur 3-Monats-Kontrolle konnte kein signifikanter p-Wert ermittelt werden ($p = 0,212$).

Der folgende Boxplot beschreibt den Verlauf der zentralen Netzhautdicke innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis im sechsmonatigen Beobachtungsintervall:

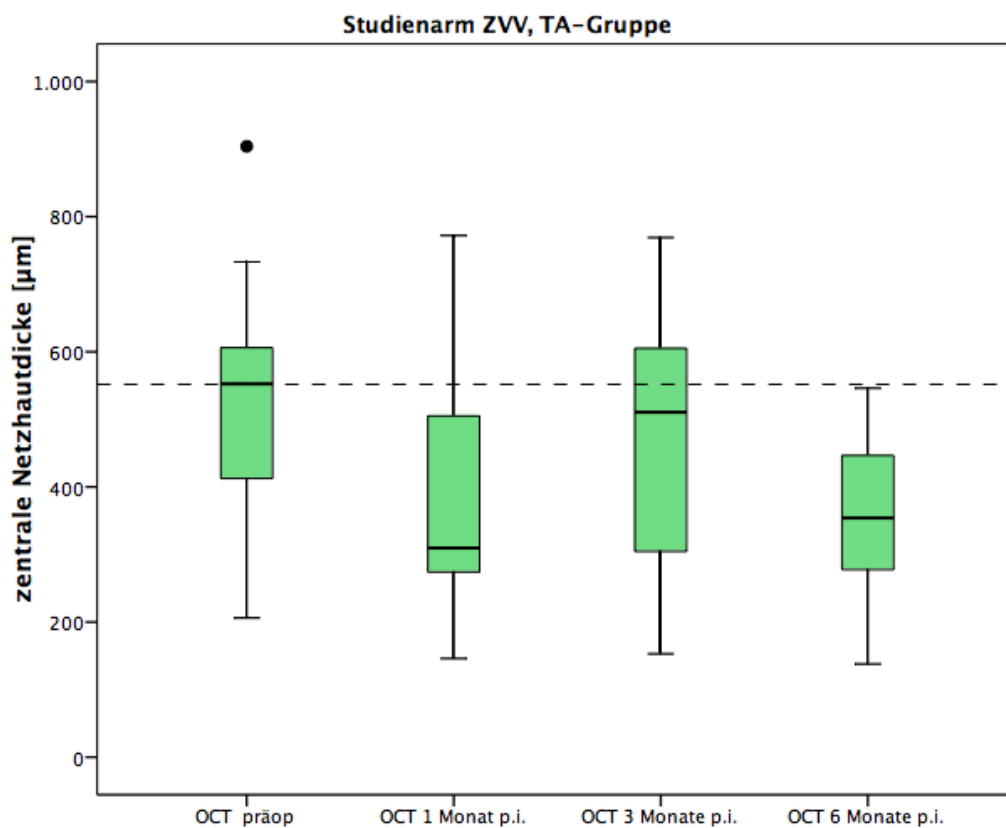


Abb. 8: Graphische Darstellung der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

4.1.1.1.3 Augeninnendruck

Der Mittelwert des Augeninnendruckes (Tensio) stieg vom Ausgangswert zur Kontrolluntersuchung 1 Tag p.i. leicht von 14,35 auf 14,70 mmHg an. Zur 1-Monats-Kontrolle erhöhte sich der Wert durchschnittlich auf 17,18 mmHg und sank zur 3-Monats-Kontrolle wieder auf 16,64 mmHg ab. 6 Monate p.i. stabilisierte sich der Augeninnendruck im Mittel auf 17,22 mmHg .

Der Bereich der Augeninnendruckwerte erstreckte sich postoperativ von 10 – 29 mmHg, in der 1-Monats-Kontrolle von 10 – 52 mmHg, in der 3-Monats-Kontrolle von 10 – 32 mmHg und in der 6-Monats-Kontrolle von 8 - 52 mmHg. Der normale Augeninnendruck liegt statistisch zwischen 10 und 21 mmHg. Werte größer 21 mmHg betrachteten wir als erhöhten Augeninnendruck.

1 Tag p.i. wurde bei 2 von 37 Patienten (5,41 %) (24 / 29 mmHg) ein erhöhter Augeninnendruck gemessen, 1 Monat p.i. bei 3 von 28 Patienten (10,71 %) (24 / 24 / 52 mmHg), 3 Monate p.i. bei 2 von 22 Probanden (9,09 %) (24 / 32 mmHg) und 6 Monate p.i. bei 1 von 18 Patienten (5,56 %) (52 mmHg).

	Tensio präoperativ	Tensio 1 Tag p.i.	Tensio 1 Monat p.i.	Tensio 3 Monate p.i.	Tensio 6 Monate p.i.
n	31	37	28	22	18
Mittelwert	14,35	14,70	17,18	16,64	17,22
Median	14	15	15,50	16	15
Standardabweichung	4,01	3,67	7,52	4,92	9,26
Bereich (Min-Max)	10 – 26	10 - 29	10 -52	10 - 32	8 – 52
p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,206	0,248	0,528

Tab. 5: Tabellarischer Überblick der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

Verglichen mit dem präoperativen Befund ergab sich im Wilcoxon-Test zu keinem Kontrollzeitpunkt (1-/ 3-/ 6 Monate p.i.) eine signifikante Veränderung des Augeninnendruckes ($p = 0,206$; $p = 0,248$; $p = 0,528$).

Der folgende Boxplot beschreibt den Verlauf des Augeninnendruckes im sechsmonatigen Beobachtungsintervall:

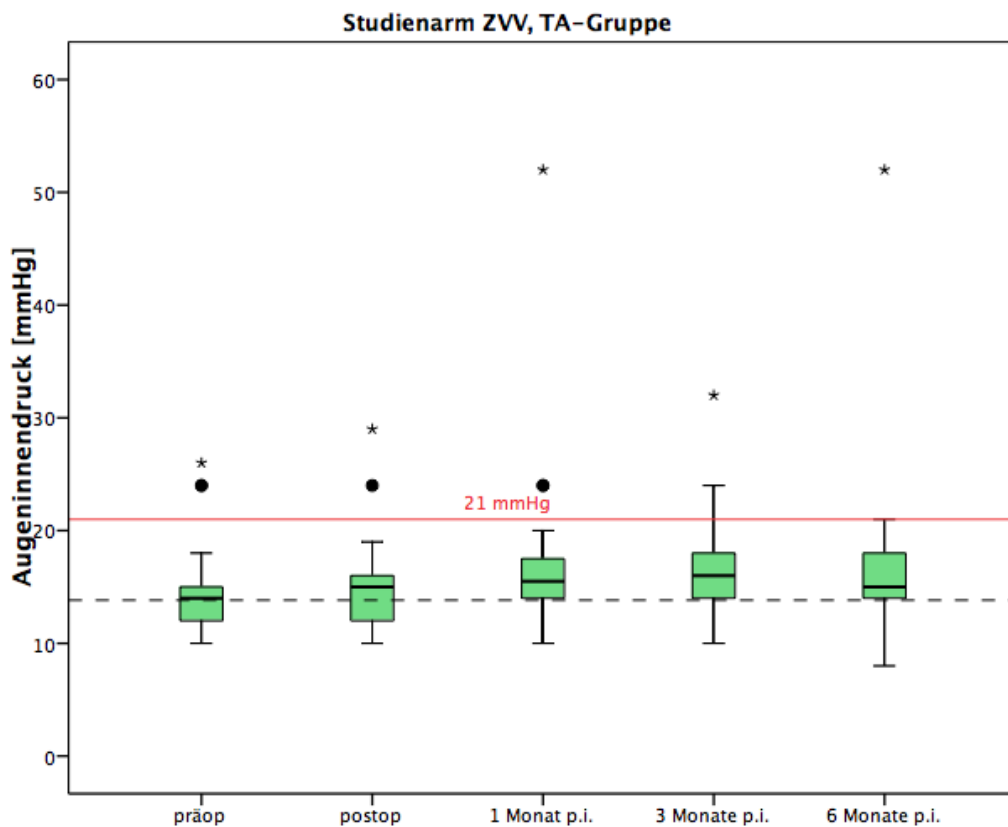


Abb. 9: Graphische Darstellung der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

4.1.1.2 Subgruppenanalyse innerhalb der TA-Gruppe

Um die Therapiewirkungen auf die Patienten genauer analysieren zu können, bildeten wir innerhalb der Medikamentengruppen jeweils verschiedene Subgruppen. Diese wurden hinsichtlich ihrer Veränderung des Visus und der zentralen Netzhautdicke untersucht. Im Folgenden werden diese Veränderungen jeweils tabellarisch zusammengefasst und daraufhin als Boxplot dargestellt.

Die Veränderungen innerhalb einer Subgruppe überprüften wir mittels des Wilcoxon-Tests, Verteilungsunterschiede zwischen den Subgruppen mittels des Mann-Whitney-U-Test.

4.1.1.2.1 Subgruppe nach Patientenalter

Wir teilten die TA-Gruppe des Studienarms ZVV je nach Alter der Probanden in zwei Subgruppen ein. Die erste Subgruppe umfasste die Patienten, die zu Beginn

der Studie jünger als 70 Jahre waren, die zweite Subgruppe die, die 70 Jahre und älter waren.

		Patientenalter < 70 Jahre					Patientenalter ≥ 70 Jahre				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	16	14	16	13	10	22	22	20	19	17
	Mittelwert	0,25	0,23	0,33	0,26	0,25	0,17	0,15	0,17	0,14	0,16
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,272	0,859	0,878	-	-	0,938	0,512	0,441
Zentrale Netzhautdicke [µm]	n	12	-	14	10	7	20	-	16	14	9
	Mittelwert	482	-	360	470	322	548	-	405	473	385
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,028	1,000	0,273	-	-	0,035	0,117	0,008

Tab. 6: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [µm] innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

Tendenziell kam es in der Subgruppe „Patientenalter < 70 Jahre“ zur Visusstabilisierung. Zur 1-Monats-Kontrolle konnte im Mittel eine Verbesserung der Sehschärfe von 0,25 auf 0,33 festgestellt werden. Diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant.

Die zentrale Netzhautdicke verminderte sich im Mittel vom Ausgangswert 482 µm auf 360 µm zur 1-Monats-Kontrolle und auf 322 µm zur 6-Monats-Kontrolle. Der Wilcoxon-Test ergab jedoch nur für die 1-Monats-Kontrolle eine signifikante Reduktion der Netzhautdicke.

Die Subgruppe „Patientenalter ≥ 70 Jahre“ zeigte eher die Tendenz zur Visusverminderung jedoch ohne statistische Signifikanz. Die zentrale Netzhautdicke erwies sich zu allen drei Kontrollzeitpunkten als rückläufig, signifikant jedoch nur für die 1- und 6-Monats-Kontrolle.

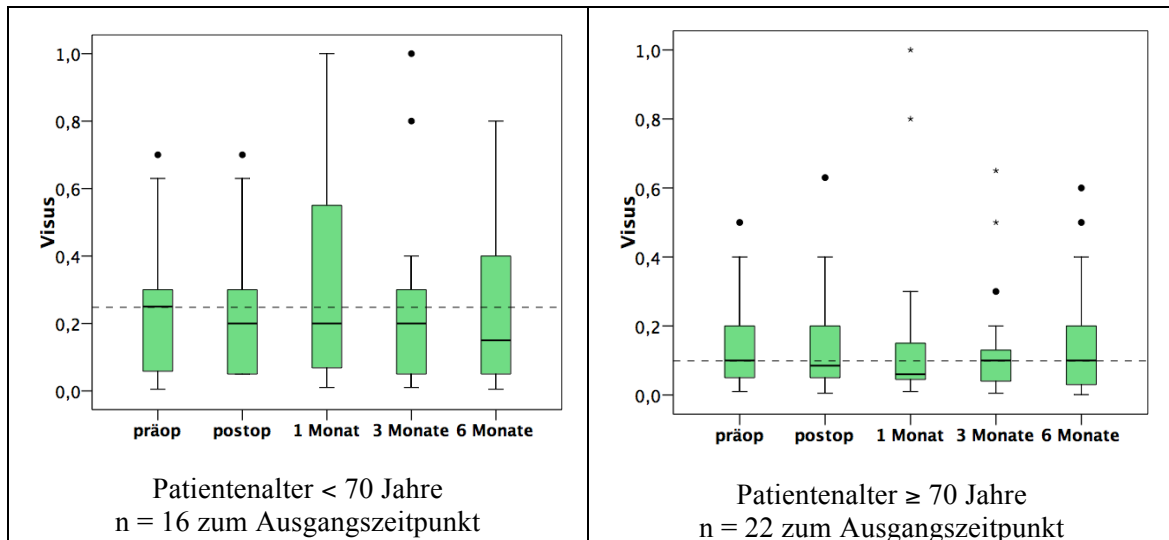


Abb. 10: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

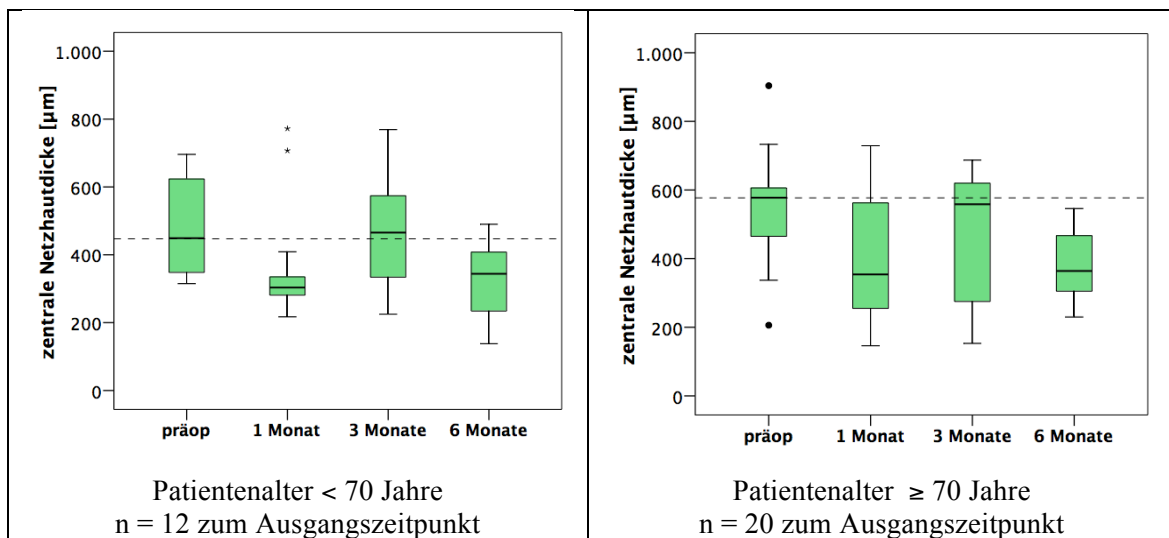


Abb. 11: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

Der Mann-Whitney-U-Test erbrachte zwischen den beiden Subgruppen eine unterschiedliche Verteilung der Visuswerte für die 1-Monats-Kontrolle ($p = 0,05$). Bezüglich der zentralen Netzhautdicke zeigte der Mann-Whitney-U-Test zwischen den beiden Subgruppen zu keinem der vier Messzeitpunkte eine unterschiedliche Verteilung ($p = 0,206$; $p = 0,755$; $p = 0,747$; $p = 0,315$).

4.1.1.2.2 Subgruppe nach Injektionsanzahl

Weiterhin bildeten wir innerhalb der TA-Gruppe des Studienarms ZVV je nach Anzahl der intravitrealen Injektionen zwei Subgruppen. Die erste Subgruppe enthielt die Probanden, die im sechs monatigen Beobachtungsintervall nur eine einzige TA-Injektion bekommen hatten. Die zweite Subgruppe beinhaltete Patienten, denen im Beobachtungszeitraum zwei oder drei TA-Injektionen verabreicht wurden.

		1 Injektion					2 oder 3 Injektionen				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	26	24	24	20	16	12	12	12	12	11
	Mittelwert	0,19	0,15	0,21	0,18	0,18	0,22	0,25	0,31	0,19	0,21
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,835	0,378	0,381	-	-	0,236	0,688	0,798
Zentrale Netzhautdicke [µm]	n	24	-	18	13	7	8	-	12	11	9
	Mittelwert	502	-	380	446	388	587	-	389	502	335
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,038	0,182	0,118	-	-	0,036	0,612	0,075

Tab. 7: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [µm] innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

In der Subgruppe „1 Injektion“ zeigte sich im Verlauf kaum eine Abweichung der Sehschärfe vom Ausgangszeitpunkt. Die Visusveränderung waren zu keinem Zeitpunkt signifikant. Allerdings ergab sich zur 1-Monats-Kontrolle eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke.

Im Mittel kam es in der Subgruppe „2 oder 3 Injektionen“ zu einem kurzfristigen Visusanstieg von 0,22 auf 0,31 vom Ausgangsvisus zur 1-Monats-Kontrolle, jedoch ohne statistische Signifikanz. Zur 3- und 6-Monats-Kontrolle fiel die Sehschärfe wieder auf den Ausgangswert zurück. Die Reduktion der zentralen Netzhautdicke war nur zur 1-Monats-Kontrolle statistisch signifikant.

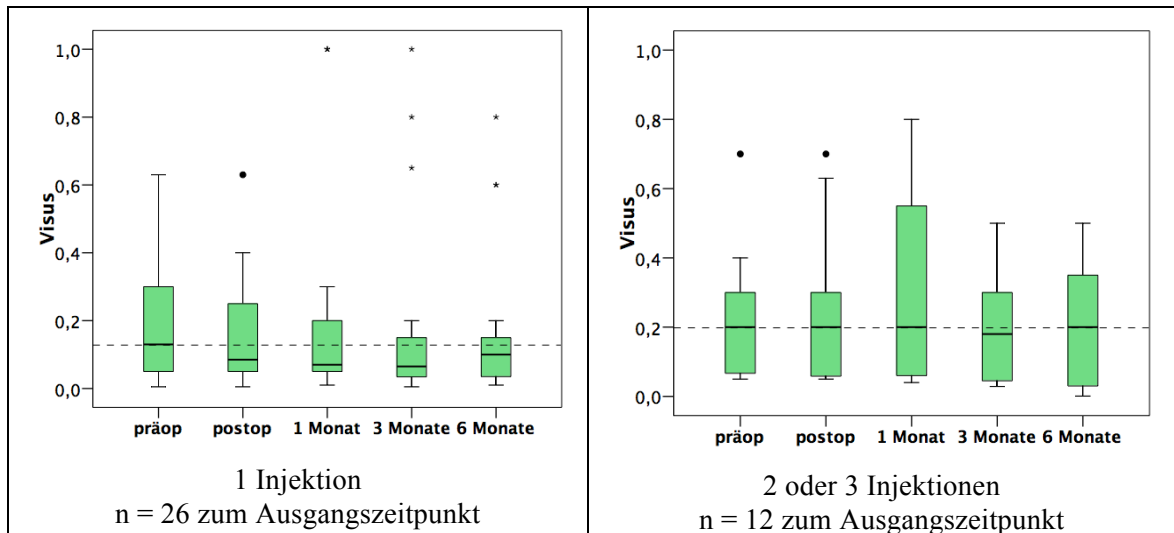


Abb. 12: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

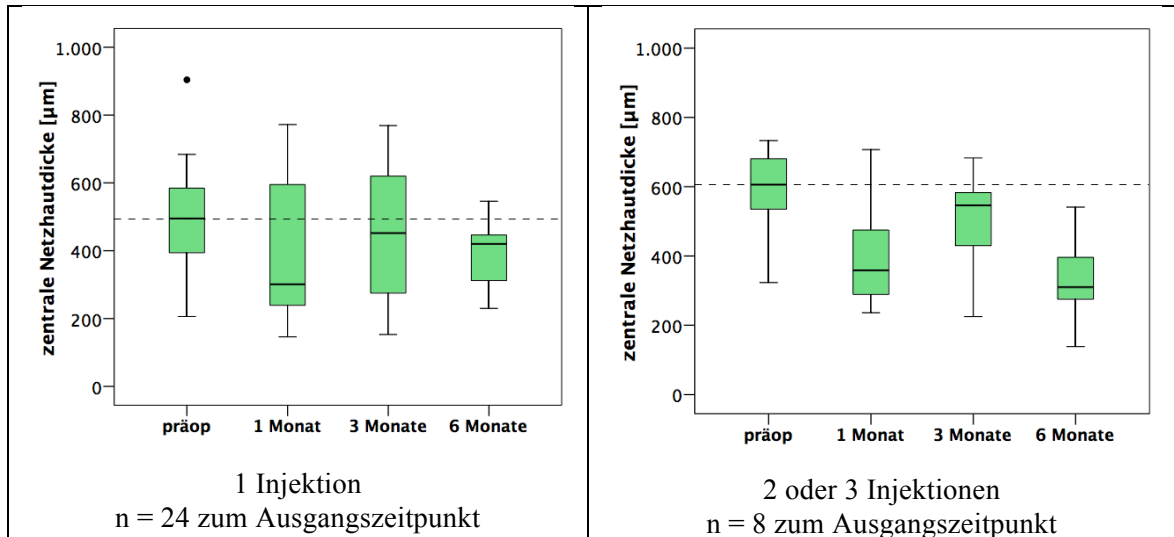


Abb. 13: Gegenüberstellung der zentralen Nethautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl [µm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

Beim Vergleich der beiden Subgruppen ergab der Mann-Whitney-U-Test zu keinem Zeitpunkt eine signifikant unterschiedliche Verteilung, weder bezüglich des Visus ($p = 0,590$; $p = 0,143$; $p = 0,146$; $p = 0,241$) noch der zentralen Netzhautdicke ($p = 0,058$; $p = 0,433$; $p = 0,524$; $p = 0,368$).

4.1.1.2.3 Subgruppe nach Ausgangs-Visus

Als nächstes modellierten wir je nach Ausgangs-Visus zwei weitere Subgruppen. Der Trennwert „Visus 0,2“ ergab sich aus der durchschnittlichen Sehschärfe aller Probanden zu Beginn der Studie. Die erste Subgruppe bestand nur aus Augen mit einem Ausgangs-Visus $\leq 0,2$, die zweite nur aus Augen mit einem Ausgangs-Visus $> 0,2$.

		Ausgangs-Visus $\leq 0,2$					Ausgangs-Visus $> 0,2$				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	26	25	26	24	19	12	11	10	8	8
	Mittelwert	0,10	0,10	0,14	0,09	0,12	0,42	0,37	0,49	0,48	0,37
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,357	0,164	0,660	-	-	0,374	0,611	0,496
Zentrale Netzhautdicke [μm]	n	23	-	20	18	10	9	-	10	6	6
	Mittelwert	531	-	388	471	404	502	-	374	475	281
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,019	0,233	0,038	-	-	0,063	0,715	0,068

Tab. 8: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

Die Subgruppe „Ausgangs-Visus $\leq 0,2$ “ konnte einen mittleren nicht signifikanten Visusgewinn von 0,1 Ausgangsvisus auf 0,14 zur 1-Monats-Kontrolle aufweisen. Die zentrale Netzhautdicke verminderte sich signifikant zur 1- und 6-Monats-Kontrolle.

Auch in der Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ zeigte sich eine statistisch nicht signifikante durchschnittliche Visusverbesserung von 0,42 Ausgangsvisus auf 0,49 zur 1-Monats-Kontrolle und 0,48 zur 3-Monats-Kontrolle. Jedoch konnte keine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke beobachtet werden.

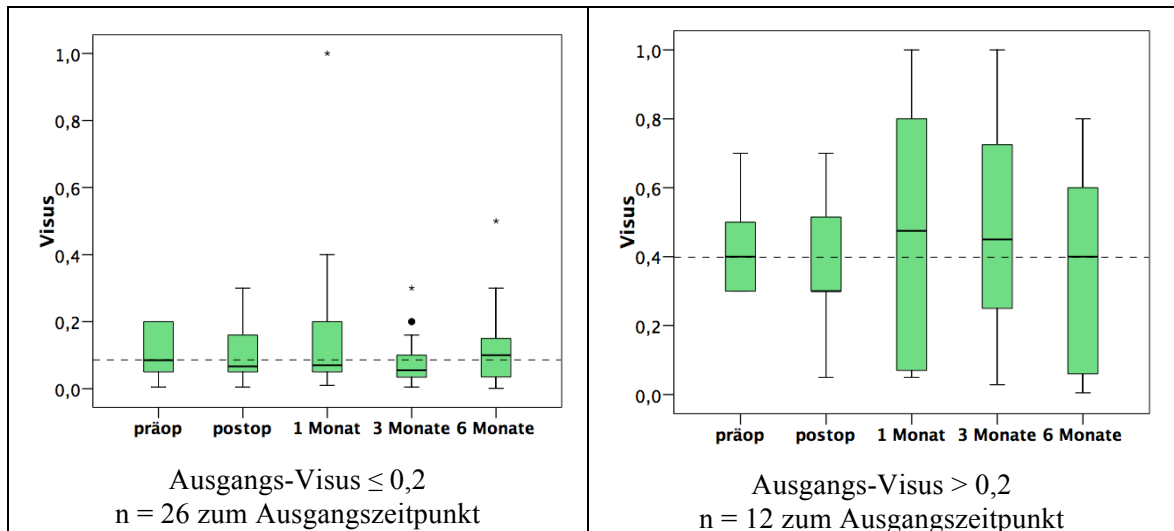


Abb. 14: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

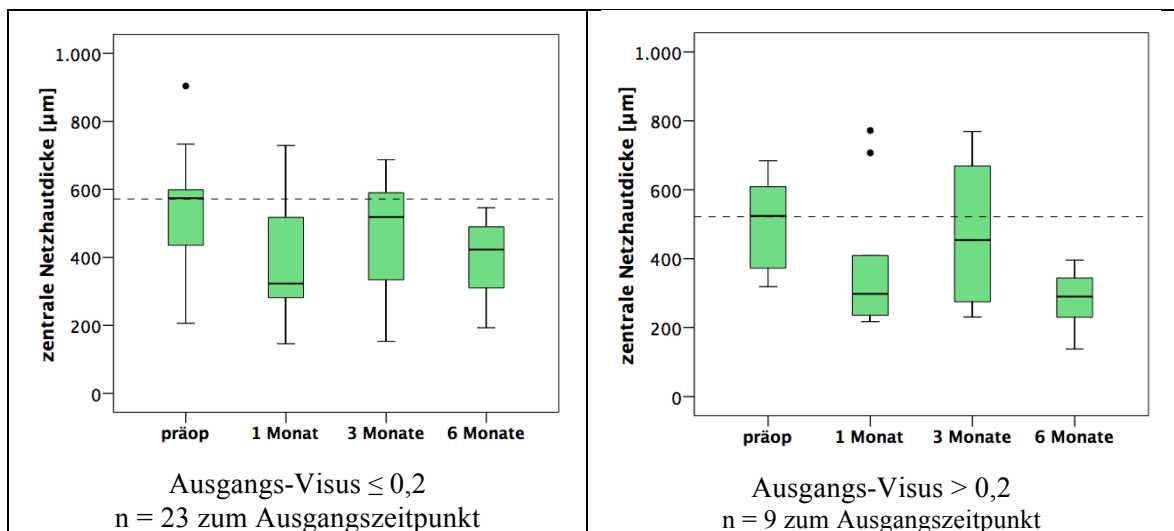


Abb. 15: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus [µm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

Vergleicht man die beiden Subgruppen bezüglich der Visuswerte, so konnte für die ersten vier Messzeitpunkte eine hoch signifikant unterschiedliche Verteilung im Mann-Whitney-U-Test festgestellt werden ($p = 0,000$; $p = 0,000$; $p = 0,013$; $p = 0,001$). Zur 6-Monats-Kontrolle war dies nicht gegeben ($p = 0,082$). Die zentralen Netzhautdicken-Werte erbrachten nur zur 6-Monats-Kontrolle eine statistisch unterschiedliche Verteilung zwischen den beiden Subgruppen ($p = 0,660$; $p = 0,468$; $p = 0,973$; $p = 0,039$).

4.1.1.2.4 Subgruppe nach Verschlussalter

Eine weitere Unterteilung der TA-Gruppe im Studienarm ZVV ergab sich aus dem Alter des venösen Verschlusses. In die erste Subgruppe wurden nur Augen eingeschlossen deren Verschlussgeschehen sich vor vier Wochen oder weniger ereignete. In die zweite nur Augen, deren Auslöser vor mehr als vier Wochen stattfand.

		Verschlussalter \leq 4 Wochen					Verschlussalter $>$ 4 Wochen				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	12	12	12	11	9	26	24	24	21	18
	Mittelwert	0,24	0,27	0,40	0,24	0,22	0,18	0,14	0,16	0,16	0,18
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,168	0,858	0,260	-	-	0,968	0,522	0,550
Zentrale Netzhautdicke [μ m]	n	11	-	10	7	6	21	-	20	17	10
	Mittelwert	542	-	432	566	338	513	-	359	433	370
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,314	0,753	0,043	-	-	0,001	0,101	0,050

Tab. 9: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μ m] innerhalb der Subgruppe Verschlussalter; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

In der Subgruppe „Verschlussalter \leq 4 Wochen“ stieg der Visus im Mittel vom Ausgangsvisus 0,24 auf 0,40 zur 1-Monats-Kontrolle an und fiel zur 3- und 6-Monats-Kontrolle wieder ungefähr auf den Ausgangsvisus ab. Der Wilcoxon-Test errechnete zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung.

Das OCT beschrieb zur 6-Monats-Kontrolle eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke.

Die mittleren Visuswerte der Subgruppe „Verschlussalter $>$ 4 Wochen“ bewegten sich im Studienverlauf sehr eng um den Ausgangs-Mittelwert. Auch hier ermittelte der Wilcoxon-Test zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz.

Die zentrale Netzhautdicke erwies sich im Mittel zu allen drei Kontrollzeitpunkten als rückläufig, signifikant für die 1- und 6-Monats-Kontrolle.

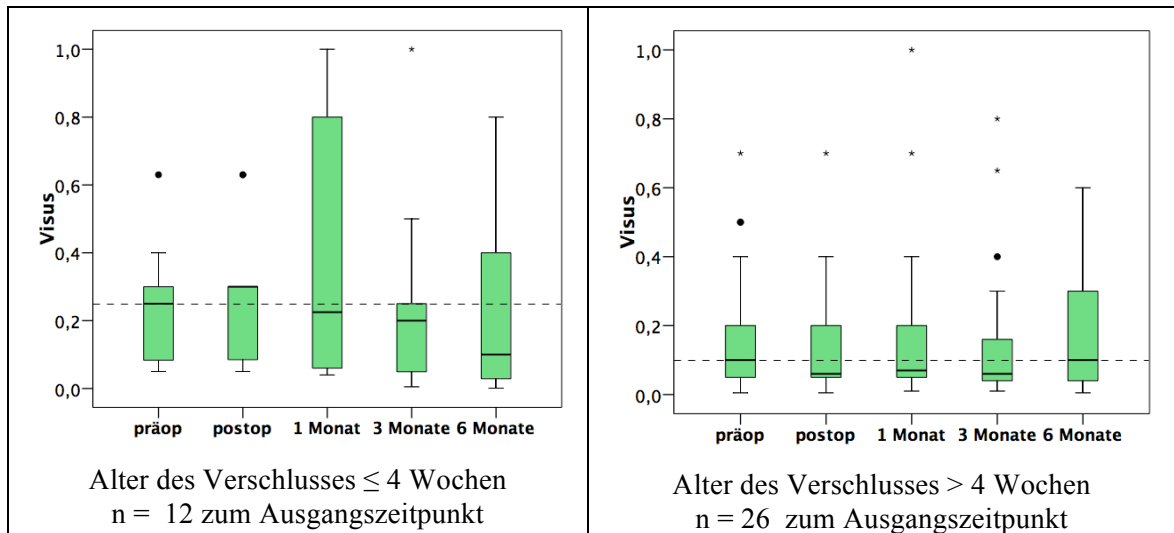


Abb. 16: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Verschlussalter; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

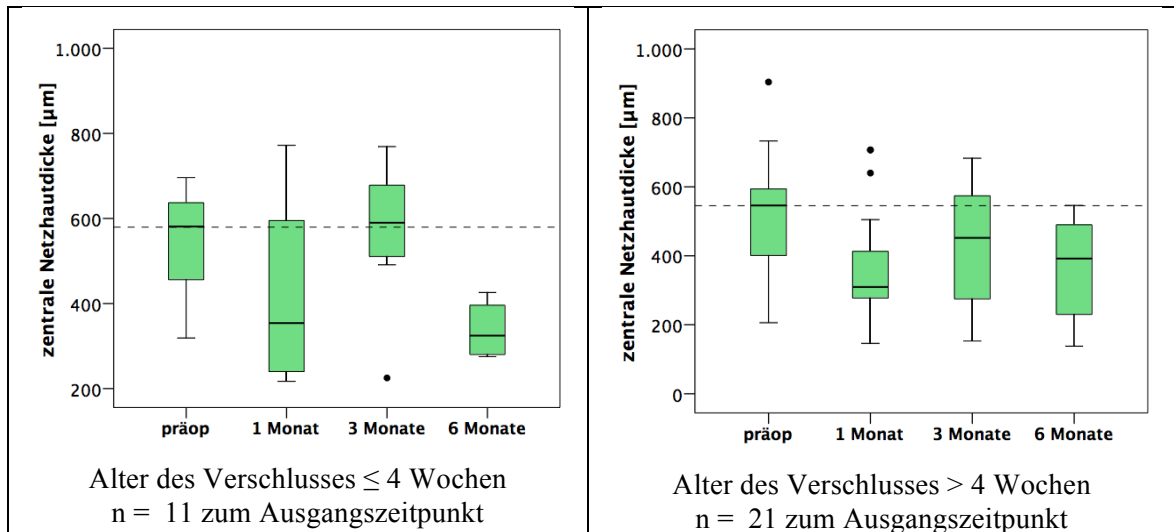


Abb. 17: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Verschlussalter [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

Im Mann-Whitney-U-Test stellten wir zur postoperativen - und 1-Monats-Kontrolle eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Visuswerte zwischen den Subgruppen fest ($p = 0,163$; $p = 0,016$; $p = 0,043$; $p = 0,370$; $p = 0,938$). Bezüglich der zentralen Netzhautdicke konnte keine unterschiedliche Verteilung registriert werden ($p = 0,463$; $p = 0,538$; $p = 0,092$; $p = 0,515$).

4.1.2 Bevacizumab-Gruppe

4.1.2.1 Gesamte Bevacizumab-Gruppe

4.1.2.1.1 Visus

In der Bevacizumab-Gruppe des Studienarms ZVV belief sich der Ausgangsvisus im Mittel auf 0,14 (min 0,005, max 0,60). Postoperativ und zur 1-Monats-Kontrolle stieg der Visus kurzfristig auf 0,15 und 0,16 an, sank jedoch durchschnittlich zur 3- und 6-Monats-Kontrolle auf 0,13 und 0,12 ab.

Der Median sank postoperativ vom Ausgangswert 0,10 auf 0,07 ab, stabilisierte sich wieder auf 0,10 zur 1- und 3-Monats-Kontrolle und fiel 6 Monate p.i. auf 0,05 ab.

	Ausgangsvisus	Visus 1 Tag p.i.	Visus 1 Monat p.i.	Visus 3 Monate p.i.	Visus 6 Monate p.i.
n	30	29	30	27	27
Mittelwert	0,14	0,15	0,16	0,13	0,12
Median	0,10	0,07	0,10	0,10	0,05
Bereich (Min-Max)	0,005 – 0,60	0,005 – 0,70	0,005 – 0,60	0,005 – 0,60	0,005 – 0,60
Standardabweichung	0,13	0,17	0,15	0,14	0,16
p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,312	0,342	0,255

Tab. 10: Tabellarischer Überblick der Visusveränderungen im Studienverlauf; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

Der Wilcoxon-Test ergab weder zur 1-, noch zur 3- oder 6-Monats-Kontrolle eine signifikante Visusveränderung ($p = 0,312$; $p = 0,342$; $p = 0,255$) gegenüber der Erhebung des Ausgangsvisus.

Folgende Grafik zeigt den Visusverlauf der gesamten Bevacizumab-Gruppe ($n = 30$) im Studienarm ZVV als Boxplot auf:

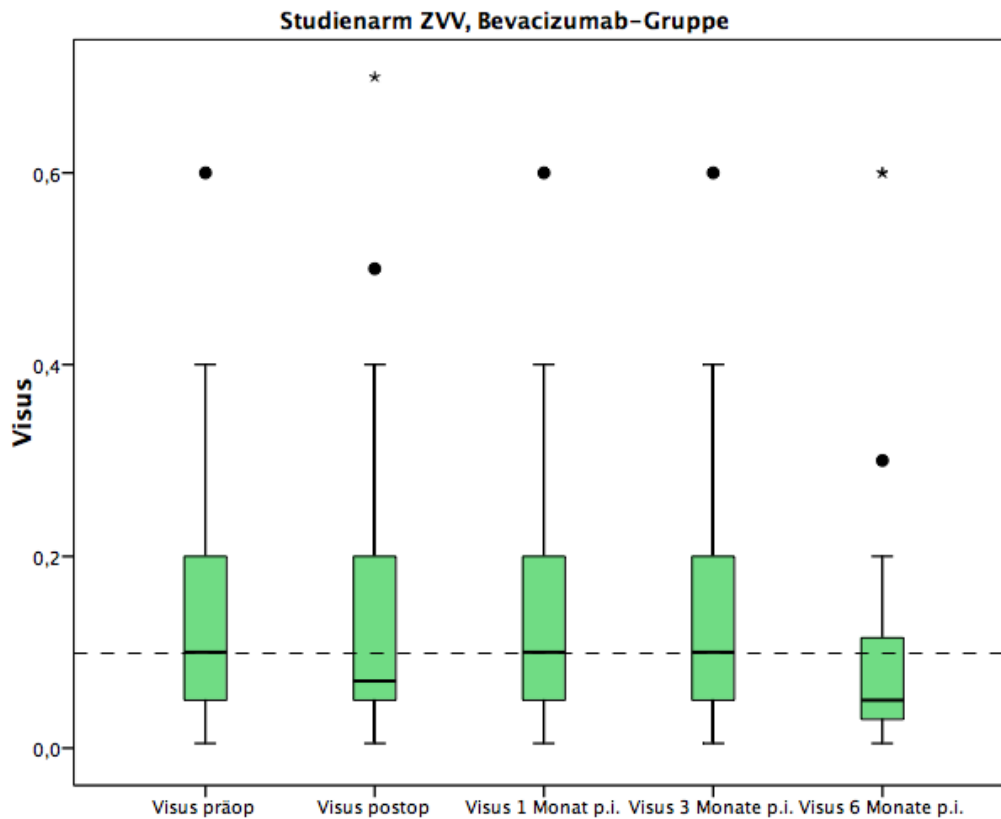


Abb. 18: Graphische Darstellung der Veränderung des Visus im Studienverlauf; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

4.1.2.1.2 Zentrale Netzhautdicke in der Optischen Kohärenztomographie

Die im OCT gemessene präoperative zentrale Netzhautdicke betrug durchschnittlich 511 μm . Deren Reduktion belief sich 1 Monat p.i. im Mittel auf 412 μm , 3 Monate p.i. auf 489 μm und 6 Monate p.i. auf 455 μm . Der Median fiel vom Ausgangswert 522 μm zur 1-Monats-Kontrolle auf 407 μm , zur 3-Monats-Kontrolle auf 391 μm und stieg zur 6-Monats-Kontrolle auf 455 μm an.

	OCT präoperativ	OCT 1 Monat p.i.	OCT 3 Monate p.i.	OCT 6 Monate p.i.
n	25	22	15	18
Mittelwert	511	412	489	455
Median	522	407	391	455
Standardabweichung	225	176	197	153
Bereich (Min-Max)	179 - 968	191 - 712	225 - 781	213 - 690
p-Wert Wilcoxon-Test	-	0,022	0,753	0,023

Tab. 11: Tabellarischer Überblick der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

Zu den Kontrollterminen 1 - und 6 Monate p.i. kalkulierte der Wilcoxon-Test jeweils eine signifikante Verminderung der zentralen Netzhautdicke gegenüber des Ausgangsbefundes ($p = 0,022$; $p = 0,023$). Zur 3-Monats-Kontrolle konnte kein signifikanter p-Wert ermittelt werden ($p = 0,753$).

Der folgende Boxplot beschreibt den Verlauf der zentralen Netzhautdicke innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis im sechsmonatigen Beobachtungsintervall:

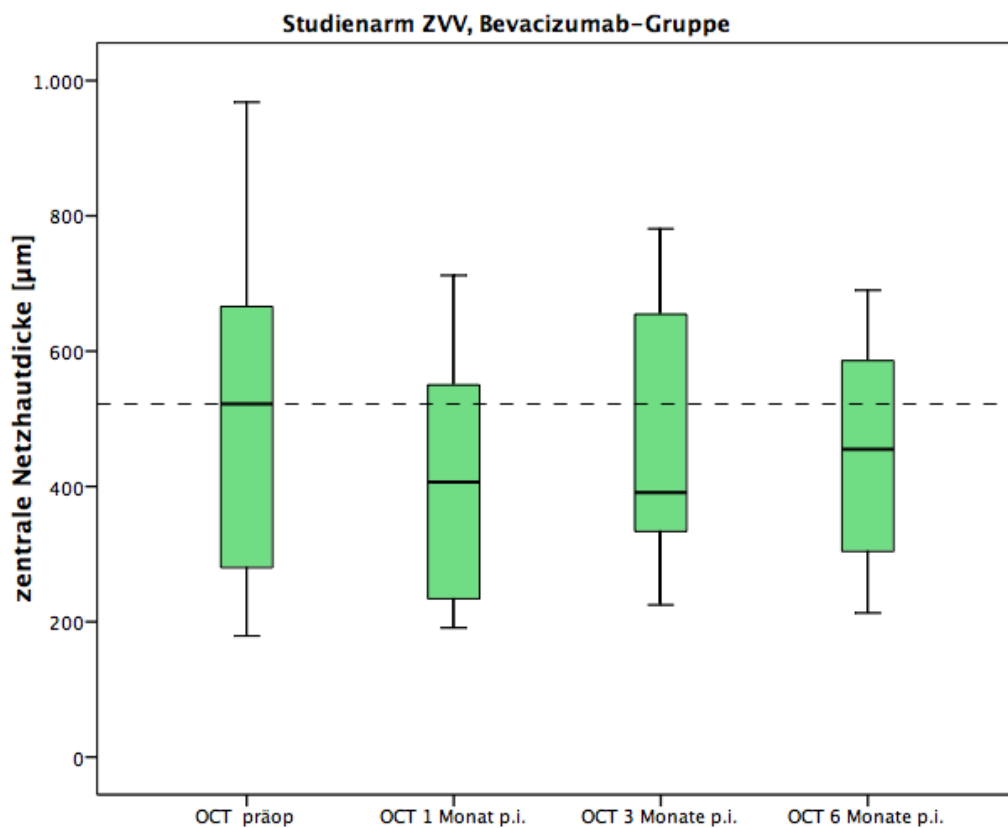


Abb. 19: Graphische Darstellung der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

4.1.2.1.3 Augeninnendruck

Der Mittelwert des Augeninnendrucks sank vom Ausgangswert zur postoperativen Kontrolle von 15,00 mmHg auf 14,14 mmHg leicht ab, stieg zur 1-Monats-Kontrolle wieder auf 15,21 mmHg an, erniedrigte sich 3-Monate p.i. auf 14,53 mmHg und stabilisierte sich 6 Monate p.i. wieder auf den Ursprungswert (15,00 mmHG).

Der Bereich der Augeninnendruckwerte erstreckte sich von 6 – 21 mmHg 1 Tag p.i., von 12 – 20 mmHg 1 Monat p.i., von 10 – 20 mmHg 3 Monate p.i. und von 4 – 20 mmHg 6 Monate p.i.

Zu keinem Beobachtungszeitpunkt post injectionem wurde ein erhöhter Augeninnendruck (> 21 mmHG) gemessen.

	Tensio präoperativ	Tensio 1 Tag p.i.	Tensio 1 Monat p.i.	Tensio 3 Monate p.i.	Tensio 6 Monate p.i.
n	25	29	24	19	19
Mittelwert	15,00	14,14	15,21	14,53	15,00
Median	15	14	15,5	14	15
Standardabweichung	3,07	3,44	2,52	2,67	3,67
Bereich (Min-Max)	10 - 22	6 - 21	12 - 20	10 - 20	4 - 20
p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,321	0,342	0,255

Tab. 12: Tabellarischer Überblick der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

Verglichen mit dem präoperativen Augeninnendruck ergab sich im Wilcoxon-Test weder zur 1-Monats-Kontrolle, noch zur 3- und 6-Monats-Kontrolle eine signifikante Veränderung des Augeninnendruckes ($p = 0,321$; $p = 0,342$; $p = 0,255$).

Der folgende Boxplot beschreibt den Verlauf des Augeninnendruckes im sechsmonatigen Beobachtungsintervall:

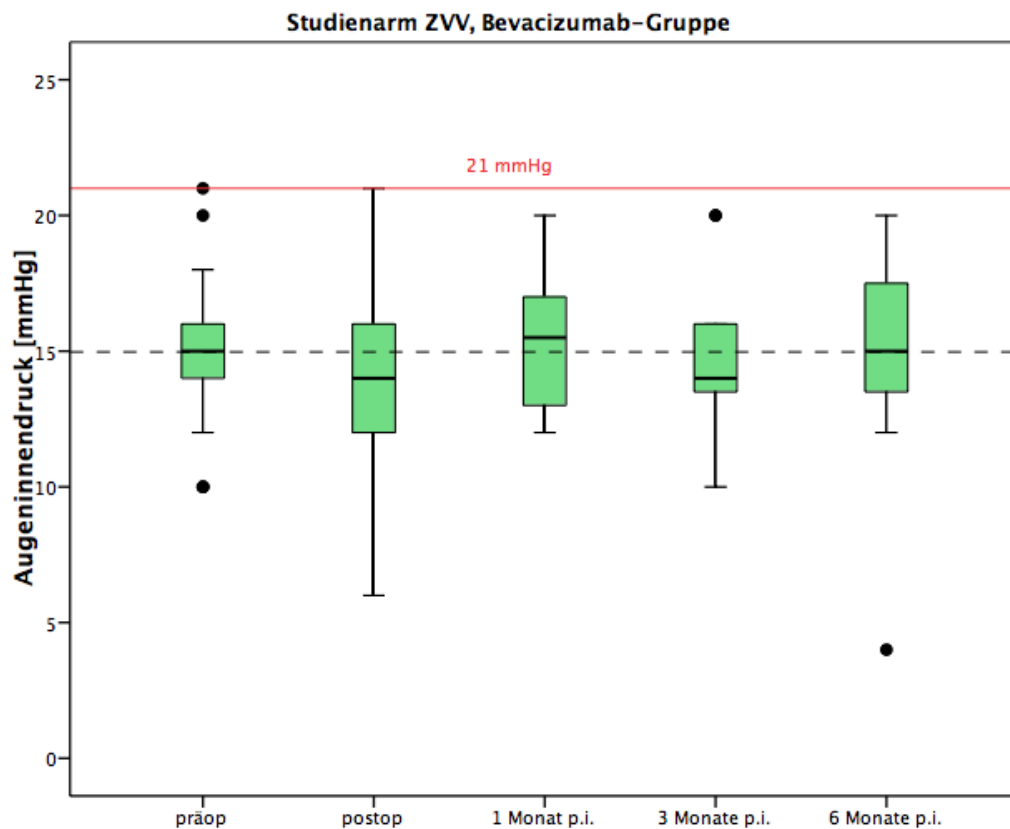


Abb. 20: Graphische Darstellung der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

4.1.2.2 Subgruppenanalyse innerhalb der Bevacizumab-Gruppe

4.1.2.2.1 Subgruppe nach Patientenalter

Im Mittel kam es in der Subgruppe „Patientenalter < 70 Jahre“ zu einem kurzfristigen Visusanstieg von 0,09 auf 0,13 vom Ausgangsvisus zur 1-Monats-Kontrolle, jedoch ohne statistische Signifikanz. Zur 3- und 6-Monats-Kontrolle fiel die Sehschärfe wieder auf den ungefähren Ausgangswert zurück. Die zentrale Netzhautdicke erwies sich im Mittel zu allen drei Kontrollzeitpunkten als rückläufig. Es bestand allerdings keine statistische Signifikanz.

Die mittleren Visuswerte der Subgruppe „Patientenalter \geq 70 Jahre“ schwankten im gesamten Studienverlauf eng um den Ausgangs-Mittelwert 0,16. Die Veränderungen der Sehschärfe waren zu keinem Kontrollzeitpunkt signifikant. Auch wurde keine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke festgestellt.

		Patientenalter < 70 Jahre					Patientenalter ≥ 70 Jahre				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	12	12	12	9	11	18	17	18	18	16
	Mittelwert	0,09	0,13	0,13	0,09	0,08	0,16	0,16	0,17	0,15	0,15
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,207	0,914	0,713	-	-	0,690	0,294	0,308
Zentrale Netzhautdicke [µm]	n	9	-	7	3	5	16	-	15	12	13
	Mittelwert	617	-	472	591	550	452	-	384	463	418
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,080	0,655	0,109	-	-	0,074	0,790	0,093

Tab. 13: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [µm] innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

Der Vergleich der beiden Subgruppen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ergab zu keinem Zeitpunkt eine signifikant unterschiedliche Verteilung, weder bezüglich des Visus ($p = 0,293$; $p = 0,532$; $p = 0,358$; $p = 0,493$; $p = 0,842$) noch bezüglich der zentralen Netzhautdicke ($p = 0,141$; $p = 0,378$; $p = 0,194$; $p = 0,115$).

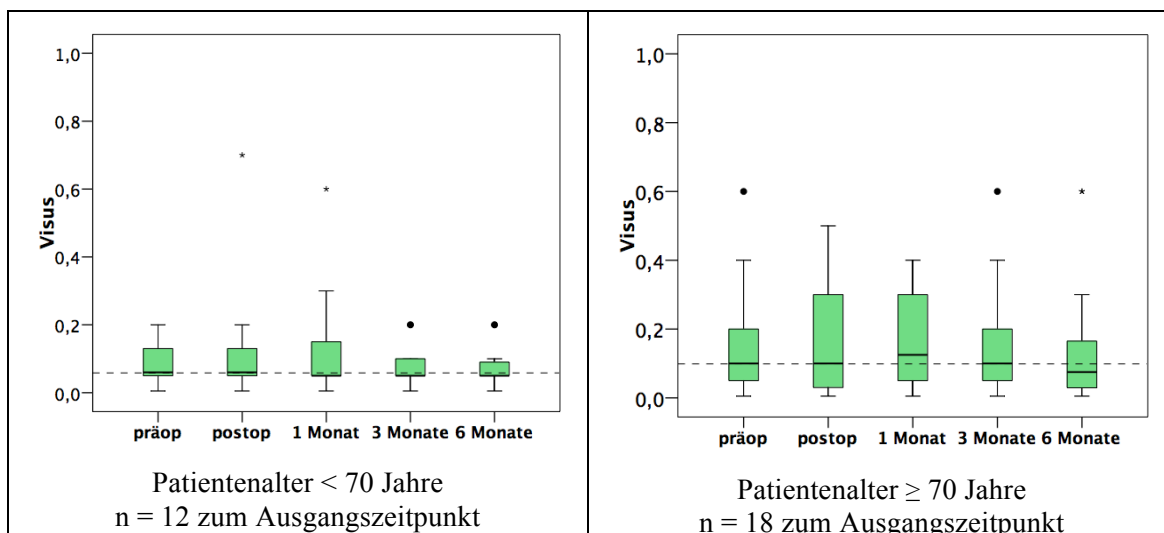


Abb. 21: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

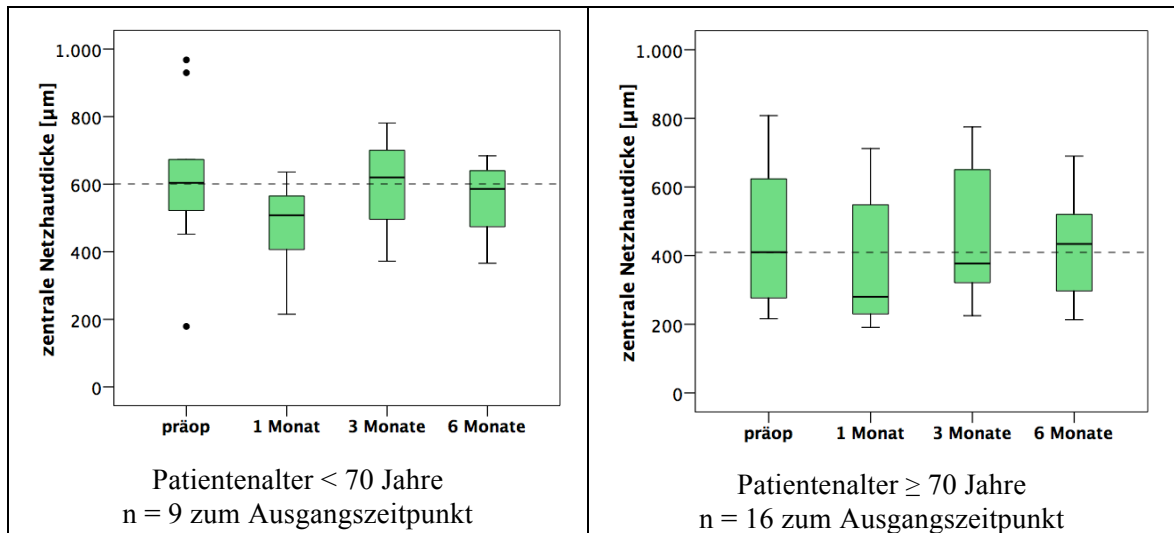


Abb. 22: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter [µm]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

4.1.2.2.2 Subgruppe nach Injektionsanzahl

In der Subgruppe „1 Injektion“ kam es vom Ausgangswert zur 1-Monats-Kontrolle zu einem temporären nicht signifikanten Visusanstieg von 0,15 auf 0,18 und zu einer signifikanten Verminderung der zentralen Netzhautdicke von 495 µm auf 376 µm.

Die mittleren Visuswerte der Subgruppe „2 oder 3 Injektionen“ entfernten sich im Studienverlauf kaum vom Ausgangswert und waren nicht signifikant. Im OCT wurde nur zur 6-Monats-Kontrolle eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke registriert.

		1 Injektion					2 oder 3 Injektionen				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	18	17	18	15	15	12	12	12	12	12
	Mittelwert	0,15	0,18	0,18	0,14	0,13	0,11	0,10	0,12	0,12	0,10
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,387	0,154	0,333	-	-	0,677	0,574	0,463
Zentrale Netzhautdicke [µm]	n	17	-	13	8	8	8	-	9	7	10
	Mittelwert	495	-	376	478	410	547	-	462	501	491
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,033	0,674	0,237	-	-	0,463	0,345	0,028

Tab. 14: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [µm] innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

Der Mann-Whitney-U-Test erbrachte zwischen den beiden Subgruppen weder eine unterschiedliche Verteilung in Bezug auf die Visuswerte ($p = 0,983$; $p = 0,421$; $p = 0,623$; $p = 0,617$; $p = 0,290$), noch in Bezug auf die zentralen Netzhautdicken-Werte ($p = 0,600$; $p = 0,133$; $p = 0,643$; $p = 0,286$).

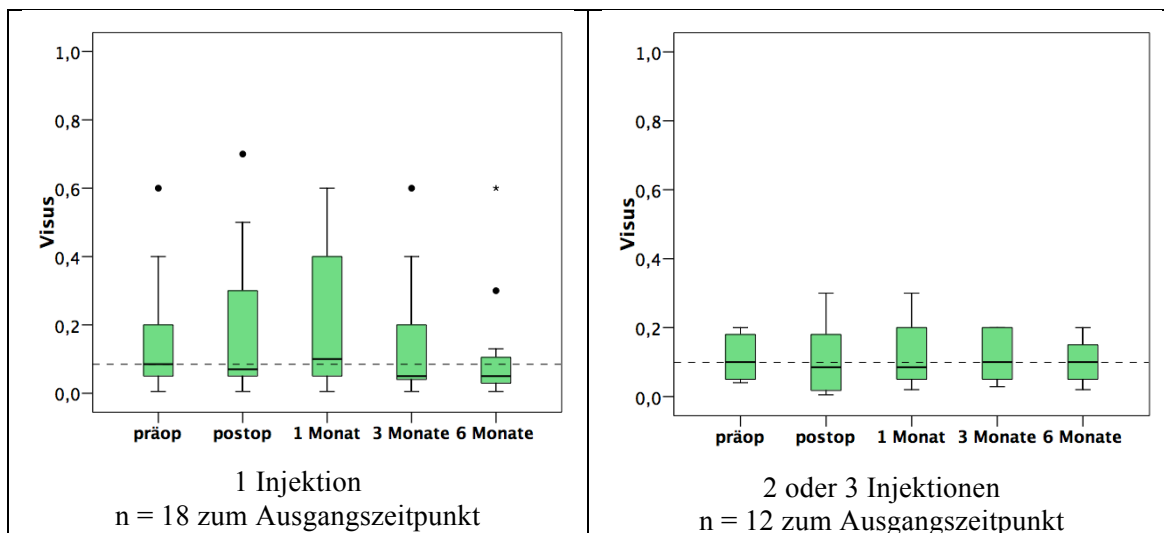


Abb. 23: Gegenüberstellung der Visus -Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

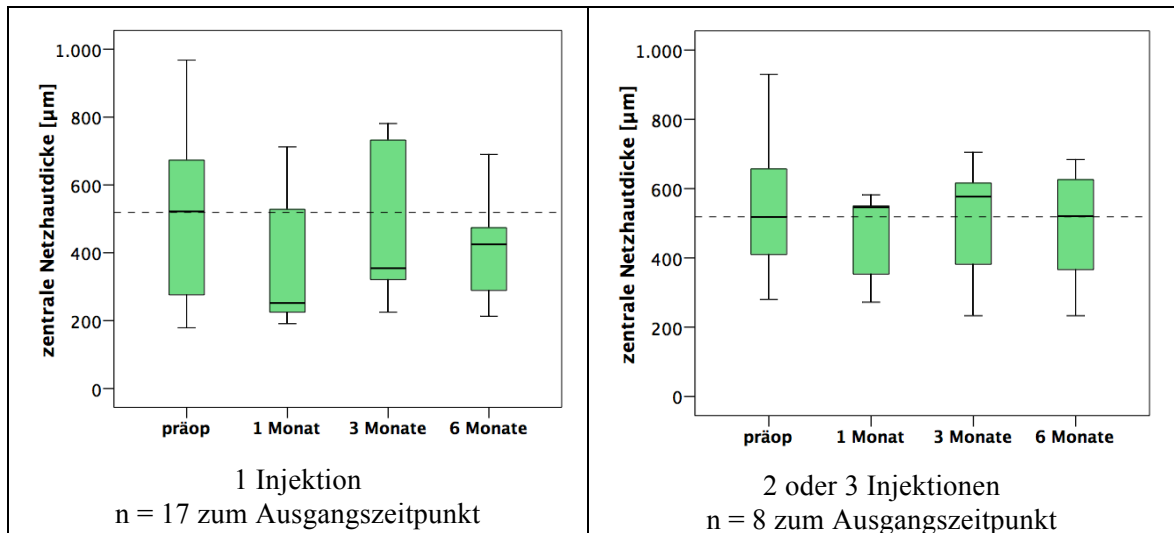


Abb. 24: Gegenüberstellung der zentralen Nethautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl [µm]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

4.1.3 TA-Gruppe versus Bevacizumab-Gruppe

Vergleicht man die beiden Gruppen „gesamte TA-Gruppe“ und „gesamte Bevacizumab-Gruppe“ miteinander mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests, so konnte zu keinem Zeitpunkt eine signifikant unterschiedliche Verteilung beobachtet werden, weder bezüglich der Visuswerte ($p = 0,091$; $p = 0,310$; $p = 0,608$; $p = 0,800$; $p = 0,334$), noch der OCT-Werte ($p = 0,778$; $p = 0,912$; $p = 0,644$; $p = 0,078$).

4.2 Studienarm: Astvenenverschluss

Der Studienarm Astvenenverschluss bestand aus 69 Behandlungen bzw. Augen. Davon erhielten 38 (55,1%) eine TA- und 31 (44,9%) eine Bevacizumab-Injektion.

4.2.1 Triamcinolon-Gruppe

4.2.1.1 Gesamte Triamcinolon-Gruppe

4.2.1.1.1 Visus

Der Ausgangsvisus der TA-Gruppe im Studienarm AVV betrug im Durchschnitt 0,29 (min 0,02, max 0,80). 1 Tag p.i. stieg er auf 0,32 und 1 Monat p.i. auf 0,33 an. Zur 3- und 6-Monats-Kontrolle pendelte sich die Sehschärfe auf 0,32 ein.

Der Median des Ausgangsvisus 0,20 stieg postoperativ auf 0,3, fiel zur 1-Monats-Kontrolle auf 0,25 ab und stabilisierte sich zur 3- und 6-Monats-Kontrolle wieder auf 0,3.

	Ausgangsvisus	Visus 1 Tag p.i.	Visus 1 Monat p.i.	Visus 3 Monate p.i.	Visus 6 Monate p.i.
n	38	34	35	33	29
Mittelwert	0,29	0,32	0,33	0,32	0,32
Median	0,20	0,30	0,25	0,30	0,30
Bereich (Min-Max)	0,02 – 0,80	0,04 – 0,80	0,005 – 0,90	0,05 – 1,00	0,05 – 1,00
Standardabweichung	0,23	0,23	0,26	0,26	0,26
p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,106	0,722	0,680

Tab. 15: Tabellarischer Überblick der Visusveränderungen im Studienverlauf; Studienarm AVV, TA-Gruppe

Der Wilcoxon-Test berechnete weder zur 1-, noch zur 3- oder 6-Monats-Kontrolle eine signifikante Visusveränderung ($p = 0,106$; $p = 0,722$; $p = 0,680$) gegenüber der Erhebung des Ausgangsvisus.

Folgende Grafik zeigt den Visusverlauf der gesamten TA-Gruppe ($n = 38$) im Studienarm AVV als Boxplot auf:

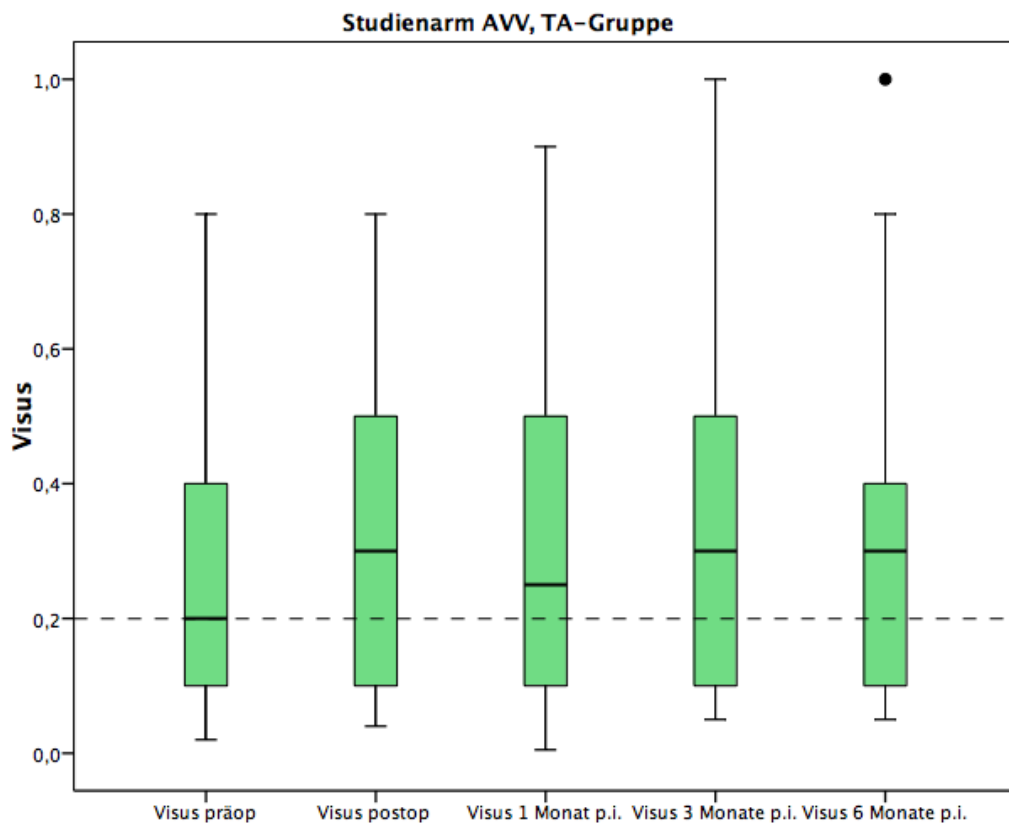


Abb. 25: Graphische Darstellung der Veränderung des Visus im Studienverlauf; Studienarm AVV, TA-Gruppe

4.2.1.1.2 Zentrale Netzhautdicke in der Optischen Kohärenztomographie

Der Mittelwert der zentralen Netzhautdicke sank vom Ausgangswert 449 μm zunächst auf 306 μm (1-Monats-Kontrolle), stieg daraufhin leicht auf 363 μm an (3-Monats-Kontrolle) und fiel schließlich wieder auf 274 μm (6-Monats-Kontrolle) ab. Der Median zeigte einen ähnlichen Verlauf.

	OCT präoperativ	OCT 1 Monat p.i.	OCT 3 Monate p.i.	OCT 6 Monate p.i.
n	34	31	26	19
Mittelwert	449	306	363	311
Median	414,5	265	347	274
Standardabweichung	154	126	151	121
Bereich (Min-Max)	183 - 783	146 - 680	164 - 733	185 - 677
p-Wert Wilcoxon-Test	-	0,000	0,022	0,001

Tab. 16: Tabellarischer Überblick der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe

Zu allen drei Kontrollterminen ergab der Wilcoxon-Test jeweils signifikante bzw. hoch signifikante Veränderung der zentralen Netzhautdicke gegenüber des präoperativen Befundes ($p = 0,000$; $p = 0,022$; $p = 0,001$).

Der folgende Boxplot beschreibt den Verlauf der zentralen Netzhautdicke innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis im sechsmonatigen Beobachtungsintervall:

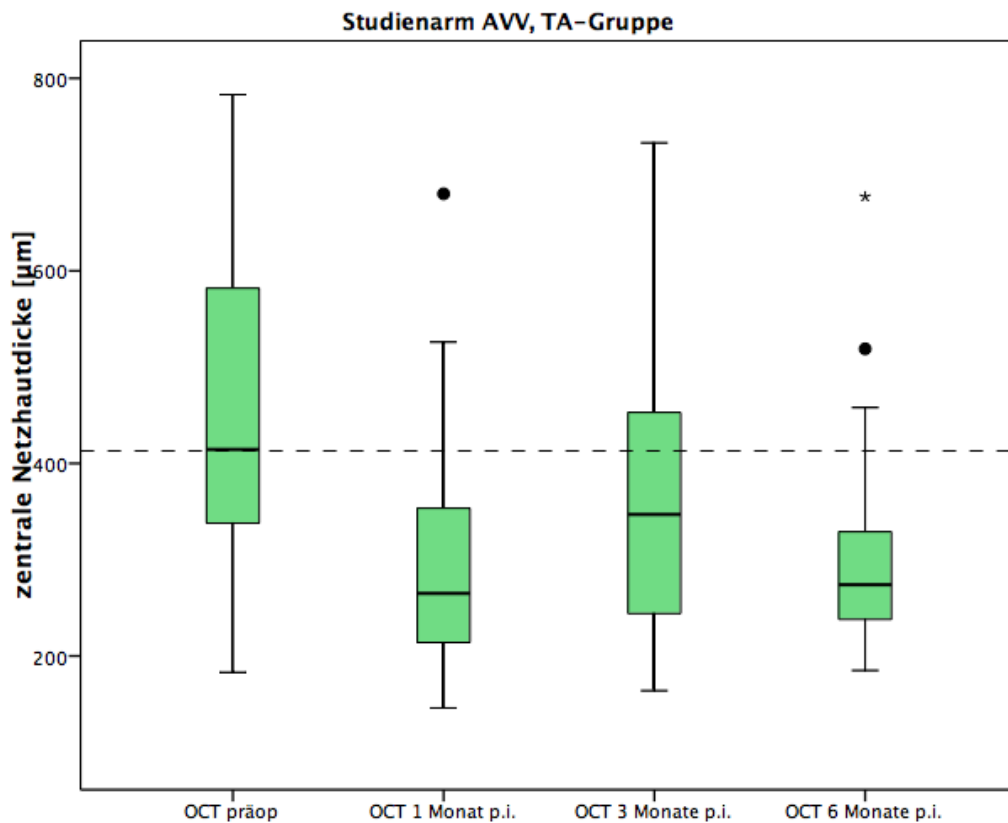


Abb. 26: Graphische Darstellung der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe

4.2.1.1.3 Augeninnendruck

Der mittlere Augeninnendruck Ausgangswert 14,85 mmHg fiel im Mittel zur postoperativen Kontrolle auf 14,64 mmHg ab, stieg zur 1- und 3-Monats-Kontrolle auf 16,20 und 15,52 mmHg an und sank schließlich durchschnittlich wieder auf 15,15 mmHg. Die Augeninnendruckveränderungen waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Die Augeninnendruckwerte bewegten sich 1 Tag p.i. zwischen 10 und 22 mmHg, 1 Monat p.i. zwischen 6 und 24 mmHg, 3 Monate p.i. zwischen 10 und 22 mmHg

und 6 Monate p.i. zwischen 12 und 18 mmHg. Zur postoperativen Kontrolle maßen wir bei 1 von 36 Probanden (2,78 %) einen erhöhten Augeninnendruck (22 mmHg), zur 1-Monats-Kontrolle bei 1 von 30 (3,33 %) (24 mmHg), zur 3-Monats-Kontrolle bei 2 von 25 (8 %) (22 mmHg) und zur 6-Monats-Kontrolle bei keinem.

	Tensio präoperativ	Tensio 1 Tag p.i.	Tensio 1 Monat p.i.	Tensio 3 Monate p.i.	Tensio 6 Monate p.i.
n	27	36	30	25	20
Mittelwert	14,85	14,64	16,20	15,52	15,15
Median	15	14	16	16	15
Standardabweichung	3,05	2,51	3,6	3,02	2,06
Bereich (Min-Max)	8 - 22	10 - 22	6 - 24	10 - 22	12 - 18
p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,066	0,688	0,554

Tab. 17: Tabellarischer Überblick der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm AVV, TA-Gruppe

Der folgende Boxplot beschreibt den Verlauf des Augeninnendruckes im sechsmonatigen Beobachtungsintervall:

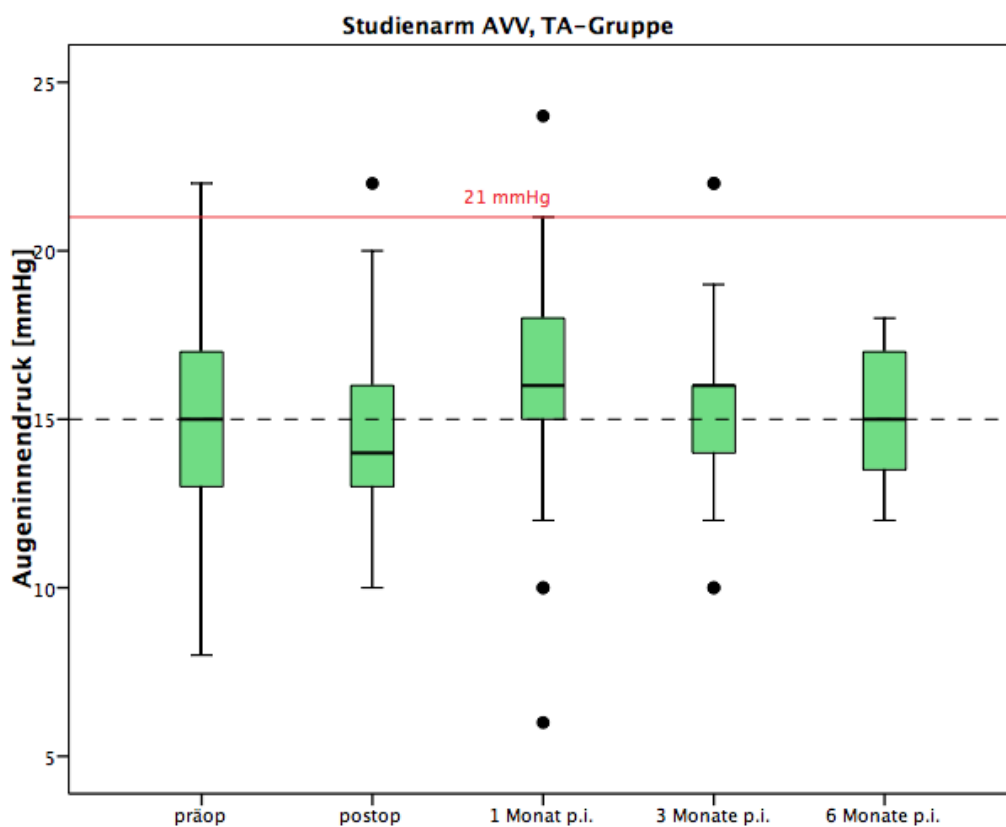


Abb. 27: Graphische Darstellung der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm AVV, TA-Gruppe

4.2.1.2 Subgruppenanalyse innerhalb der TA-Gruppe

4.2.1.2.1 Subgruppe nach Patientenalter

In der Subgruppe „Patientenalter < 70“ der TA-Gruppe des Studienarms AVV kam es tendenziell zu einem Visusanstieg im Studienverlauf. Die Sehschärfe besserte sich vom mittleren Ausgangswert 0,3 auf 0,38 zur 1-Monats-Kontrolle und festigte sich auf 0,34 zum 3- und 6-Monats-Kontrolltermin. Die Veränderungen waren jedoch nicht signifikant. Die zentrale Netzhautdicke erwies sich im Mittel zu allen drei Kontrollzeitpunkten als rückläufig. Statistisch signifikant für die 1- und 6-Monats-Kontrolle.

Die mittleren Visuswerte der Subgruppe „Patientenalter \geq 70 Jahre “ bewegten sich im Verlauf des Beobachtungszeitraums eng um den Ausgangs-Mittelwert. Der Wilcoxon-Test ermittelte zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz. Die zentrale Netzhautdicke verminderte sich signifikant zur 1- und 6-Monats-Kontrolle.

		Patientenalter < 70 Jahre					Patientenalter \geq 70 Jahre				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	21	18	20	18	15	17	16	15	15	14
	Mittelwert	0,30	0,31	0,38	0,34	0,34	0,29	0,32	0,27	0,30	0,31
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,095	0,833	0,196	-	-	0,415	0,700	0,683
Zentrale Netzhautdicke [μ m]	n	18	-	18	12	10	16	-	13	14	9
	Mittelwert	451	-	298	379	333	448	-	317	350	288
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,002	0,093	0,025	-	-	0,010	0,116	0,015

Tab. 18: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μ m] innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm AVV, TA-Gruppe

Vergleicht man die beiden Subgruppen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests in Hinblick auf Visus- ($p = 0,988$; $p = 0,603$; $p = 0,222$; $p = 0,649$; $p = 0,692$) und OCT-Werte ($p = 0,730$; $p = 0,826$; $p = 0,918$; $p = 0,514$), so konnte für beide zu keinem Zeitpunkt eine signifikant unterschiedliche Verteilung festgestellt werden.

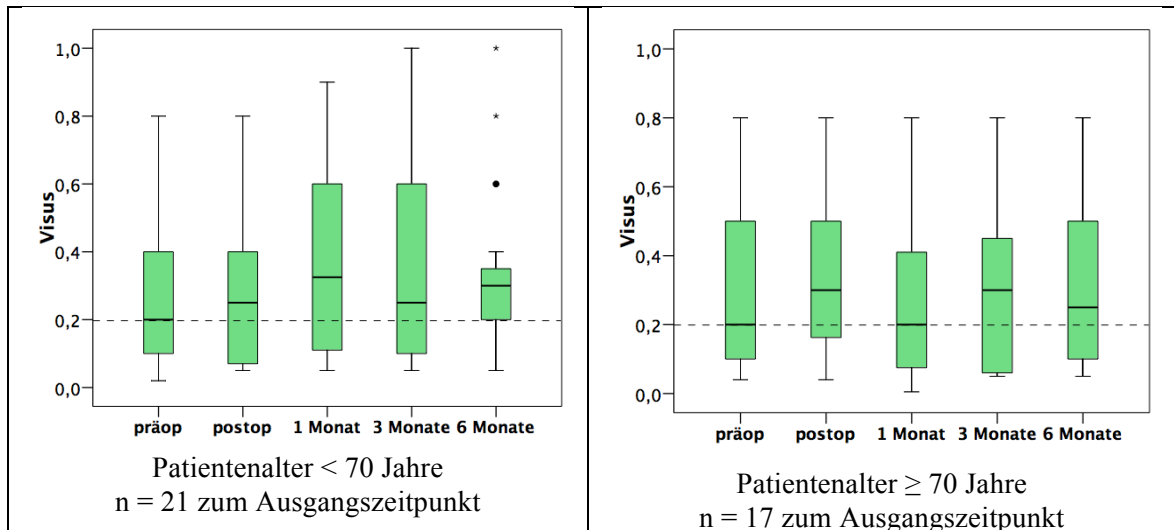


Abb. 28: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm AVV, TA-Gruppe

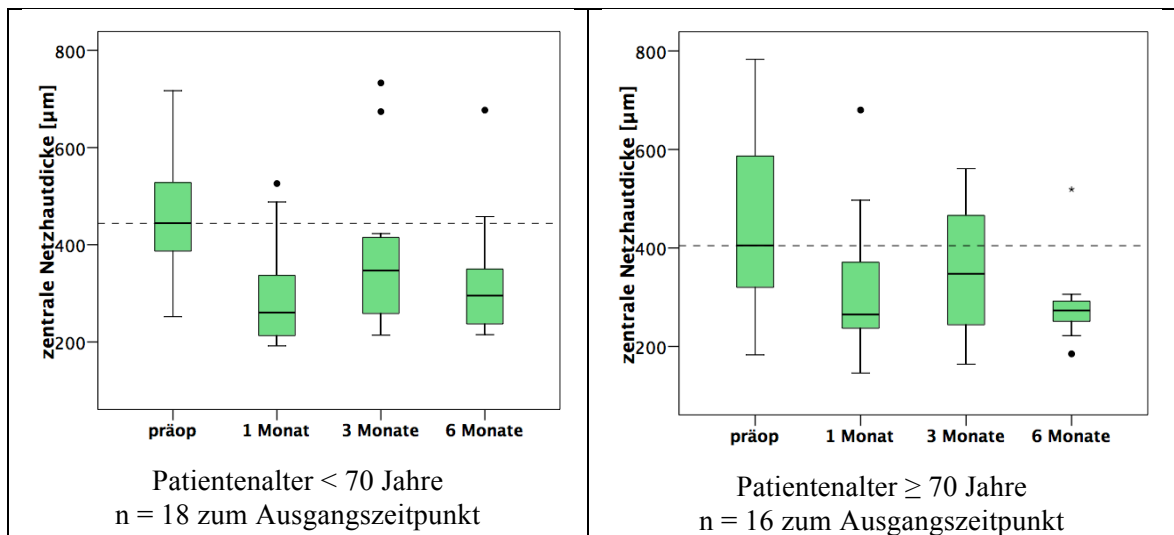


Abb. 29: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter [µm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe

4.2.1.2.2 Subgruppe nach Injektionsanzahl

Im Mittel kam es in der Subgruppe „1 Injektion“ zu einer Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert 0,31, allerdings ohne statistische Signifikanz. Postoperativ, 1- und 3 Monate p.i. maßen wir einen durchschnittlichen Visus von 0,35, 6 Monate p.i. 0,34. Dagegen war die Reduktion der zentralen Netzhautdicke zur 1-, 3- und 6-Monats-Kontrolle hoch signifikant bzw. signifikant verglichen mit dem Ausgangswert.

Die Subgruppe „2 oder 3 Injektionen“ wies einen nicht signifikanten Visusanstieg von 0,23 Ausgangswert auf 0,28 zur 1- und 6-Monats-Kontrolle auf. 3 Monate p.i. sank die Sehschärfe im Mittel auf den Ausgangswert zurück. Die Verminderung der zentralen Netzhautdicke wies nur zur 6-Monats-Kontrolle einen statistische Signifikanz auf.

		1 Injektion					2 oder 3 Injektionen				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	30	26	27	25	21	8	8	8	8	8
	Mittelwert	0,31	0,35	0,35	0,35	0,34	0,23	0,20	0,28	0,23	0,28
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,150	0,679	0,950	-	-	0,528	0,944	0,340
Zentrale Netzhautdicke [µm]	n	28	-	25	19	11	6	-	6	7	8
	Mittelwert	437	-	294	345	285	506	-	358	413	348
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,000	0,019	0,006	-	-	0,273	0,686	0,046

Tab. 19: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [µm] innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm AVV, TA-Gruppe

Bezüglich der Visuswerte ($p = 0,627$; $p = 0,111$; $p = 0,622$; $p = 0,459$; $p = 0,922$) und der zentralen Netzhautdicken-Werte ($p = 0,498$; $p = 0,708$; $p = 0,435$; $p = 0,620$) zeigte der Mann-Whitney-U-Test zwischen den beiden Subgruppen zu keinem der Messzeitpunkte eine unterschiedliche Verteilung.

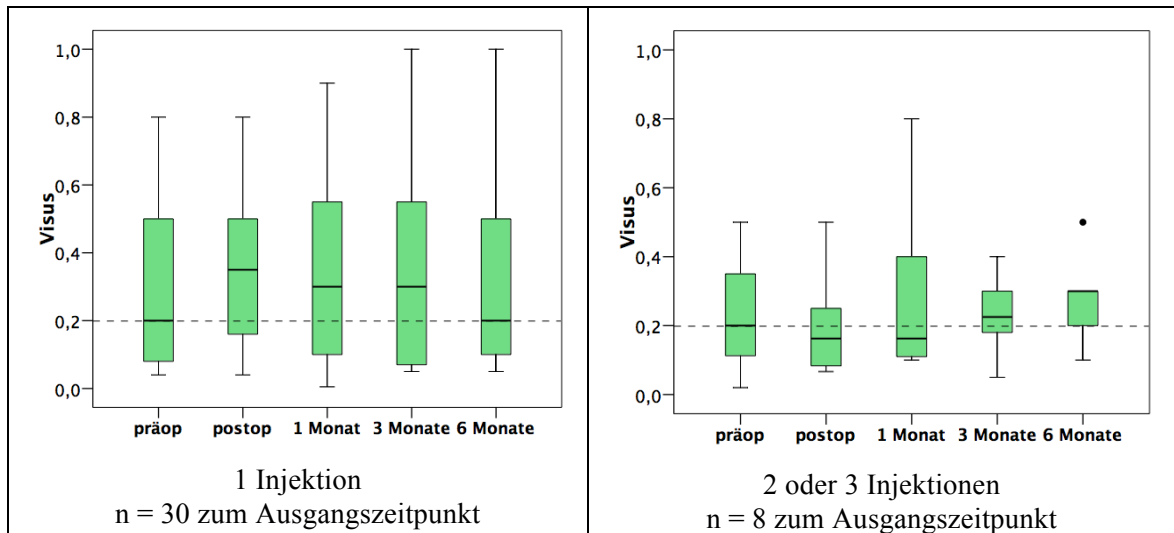


Abb. 30: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm AVV, TA-Gruppe

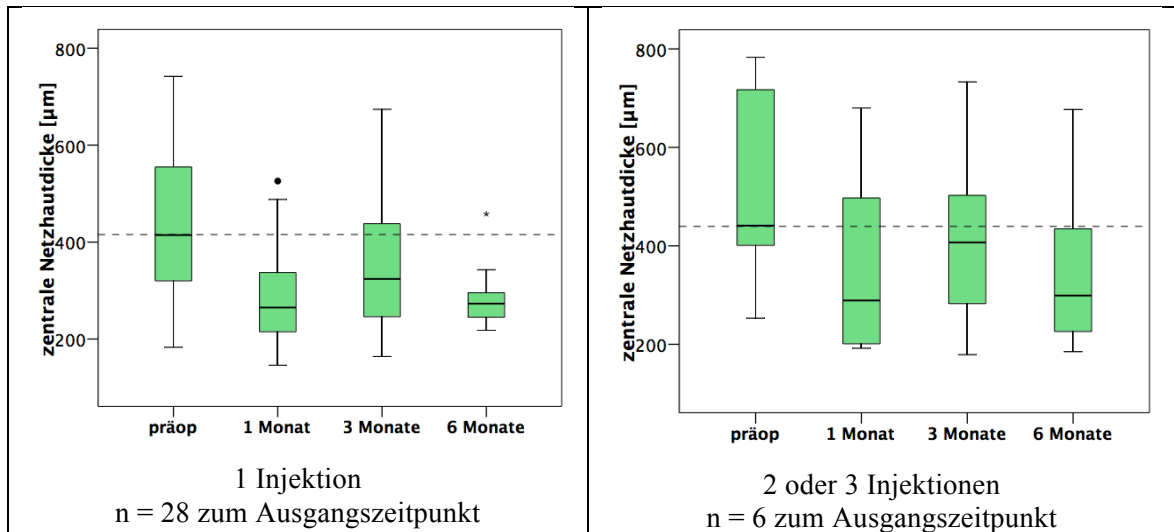


Abb. 31: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl [µm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe

4.2.1.2.3 Subgruppe nach Ausgangs-Visus

In der Subgruppe „Ausgangs-Visus $\leq 0,2$ “ kam es tendenziell zu einer Visusverbesserung zu allen vier Kontrollzeitpunkten. Der Visusanstieg vom mittleren Ausgangswert 0,12 auf durchschnittlich 0,21 zur 1-Monats-Kontrolle und auf 0,19 zur 3-Monats-Kontrolle war statistisch signifikant. Dagegen wurde im Studienverlauf der Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ eher ein Visusverlust beobachtet.

Die Subgruppe „Ausgangs-Visus $\leq 0,2$ “ wies nur eine signifikante Verminderung der zentralen Netzhautdicke zur 1- und 6-Monats-Kontrolle auf. Im Gegensatz dazu war die zentrale Netzhautdicke der Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ hinsichtlich aller drei Kontrollzeitpunkte signifikant rückläufig.

		Ausgangs-Visus $\leq 0,2$					Ausgangs-Visus $> 0,2$				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	21	18	20	17	15	17	16	15	16	14
	Mittelwert	0,12	0,16	0,21	0,19	0,17	0,51	0,49	0,50	0,46	0,48
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,019	0,022	0,091	-	-	0,964	0,205	0,339
Zentrale Netzhautdicke [μm]	n	18	-	18	11	9	16	-	13	15	10
	Mittelwert	476	-	336	455	306	419	-	265	296	316
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,005	0,906	0,036	-	-	0,002	0,003	0,015

Tab. 20: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm AVV, TA-Gruppe

Der Mann-Whitney-U-Test erbrachte in Bezug auf alle fünf Messzeitpunkte eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Visuswerte ($p \leq 0,005$).

Die zentrale Netzhautdicke wies nur zur 3-Monats-Kontrolle eine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen beiden Subgruppen auf ($p = 0,227$; $p = 0,155$; $p = 0,001$; $p = 0,744$).

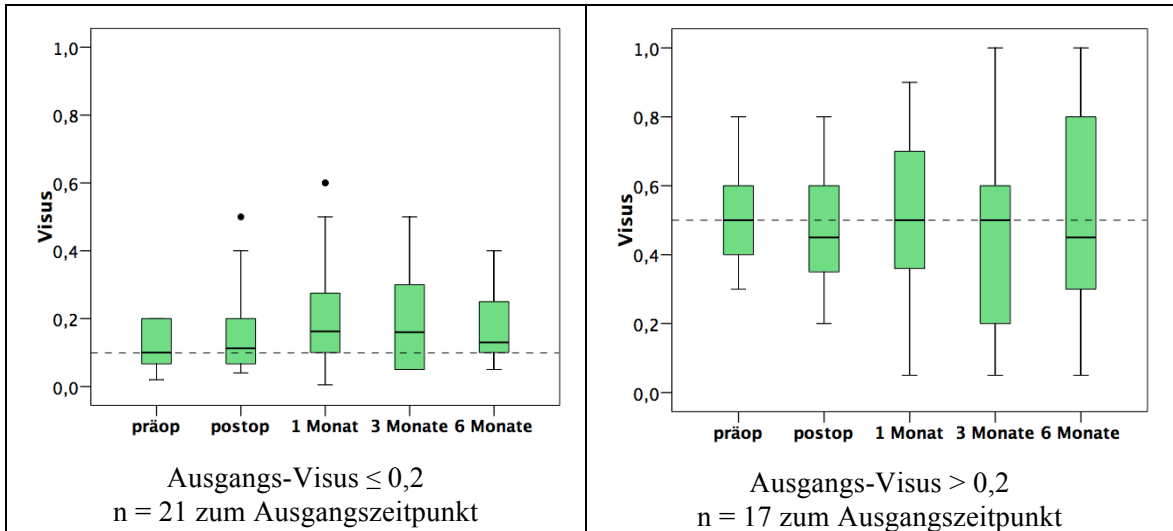


Abb. 32: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm AVV, TA-Gruppe

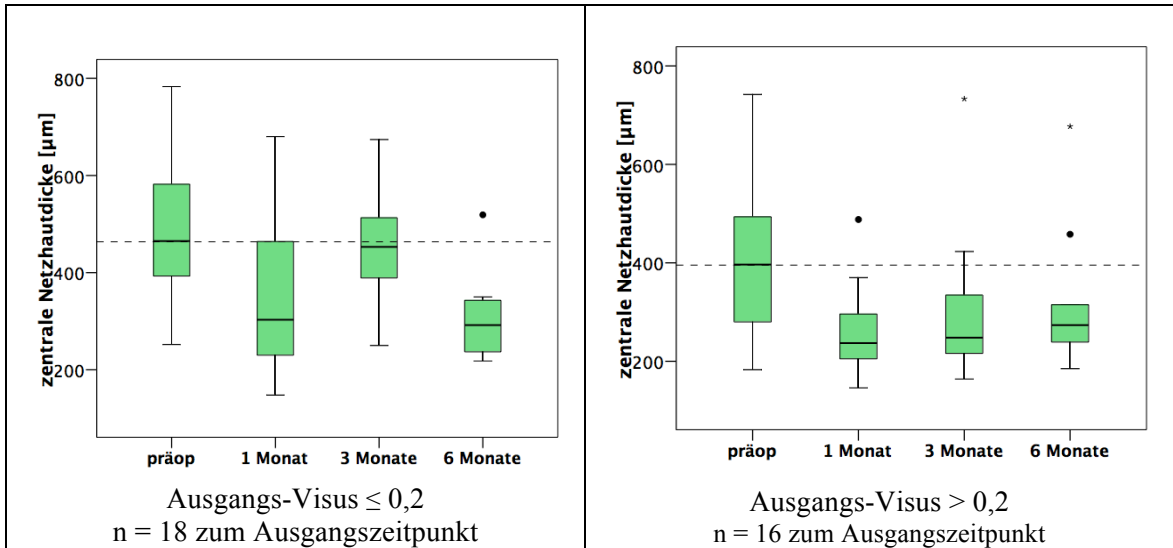


Abb. 33: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus [µm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe

4.2.1.2.4 Subgruppe nach Verschlussalter

1- und 3-Monate p.i. konnte man in der Subgruppe „Verschlussalter \leq 4 Wochen“ einen Visusanstieg vom mittleren Ausgangsvisus 0,16 auf 0,29 und 0,28 vermerken. 6 Monate p.i. fiel die Sehschärfe wieder auf durchschnittlich 0,12. In der Subgruppe „Verschlussalter $>$ 4 Wochen“ schwankten die Visuswerte im Verlauf der Studie nur leicht um den Ausgangswert 0,32. Alle Visusveränderungen waren nicht signifikant.

Eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke in der Subgruppe „Verschlussalter \leq 4 Wochen“ wurde nur zur 1-Monats-Kontrolle beobachtet, dagegen war die zentrale Netzhautdicke in der Subgruppe „Verschlussalter $>$ 4 Wochen“ zu allen drei Kontrollterminen signifikant vermindert.

		Verschlussalter \leq 4 Wochen					Verschlussalter $>$ 4 Wochen				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	7	7	7	7	3	31	27	28	26	26
	Mittelwert	0,16	0,24	0,29	0,28	0,12	0,32	0,33	0,34	0,33	0,35
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,249	0,075	0,655	-	-	0,296	0,585	0,615
Zentrale Netzhautdicke [μm]	n	7	-	7	5	1	27	-	24	21	18
	Mittelwert	568	-	400	485	292	419	-	279	335	312
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,043	0,416	k.D.	-	-	0,000	0,012	0,002

Tab. 21: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Verschlussalter; Studienarm AVV, TA-Gruppe

Zwischen den beiden Subgruppen konnte betreffend der Visuswerte ($p = 0,107$; $p = 0,392$; $p = 0,444$; $p = 0,689$; $p = 0,083$) keine signifikant unterschiedliche Verteilung berechnet werden. Allerdings ergab der Mann-Whitney-U-Test im Hinblick auf die zentrale Netzhautdicke eine signifikant unterschiedliche Verteilung zum präoperativen Befund und zur 3-Monats-Kontrolle ($p = 0,014$; $p = 0,062$; $p = 0,040$; $p = 0,715$).

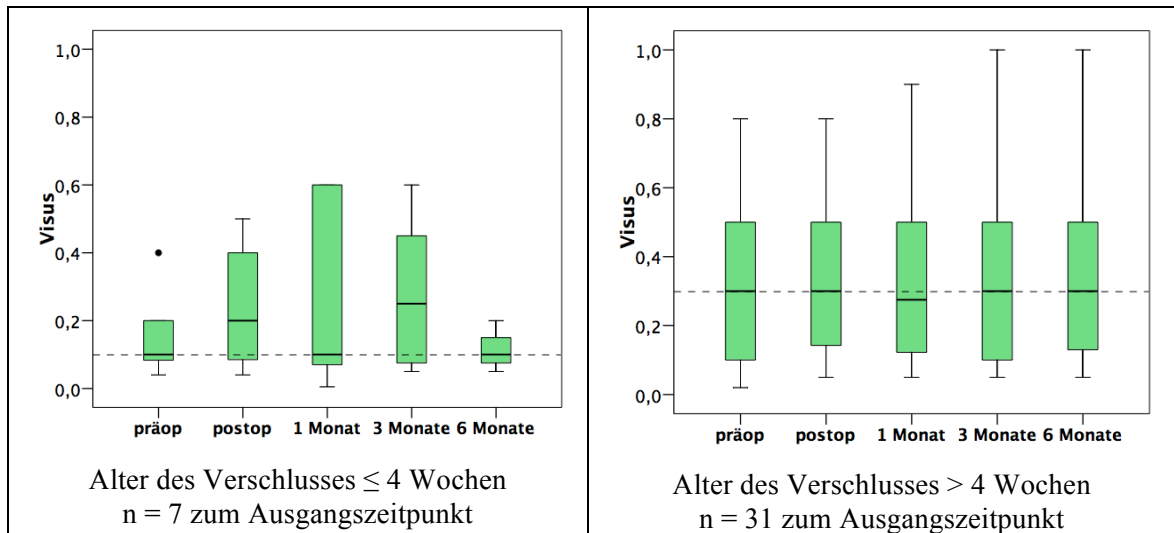


Abb. 34: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Verschlussalter; Studienarm AVV, TA-Gruppe

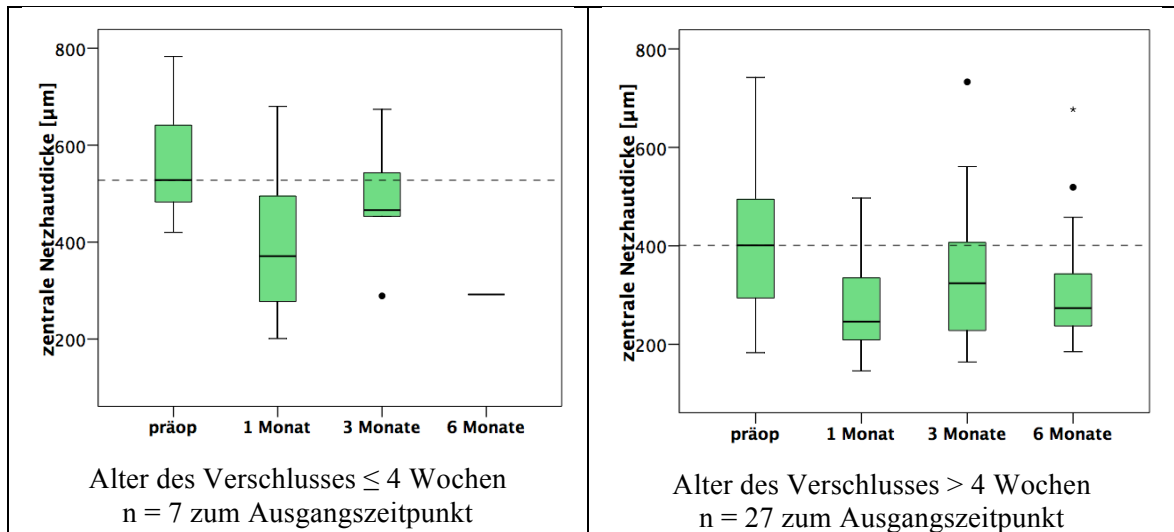


Abb. 35: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Verschlussalter [µm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe

4.2.2 Bevacizumab-Gruppe

4.2.2.1 Gesamte Bevacizumab-Gruppe

4.2.2.1.1 Visus

In der Bevacizumab-Gruppe des Studienarms AVV belief sich der Ausgangsvisus im Mittel auf 0,28 (min 0,03, max 0,90). Im gesamten Beobachtungsintervall schwankte die Sehschärfe zwischen 0,25 zur postoperativen- und 3-Monats-Kontrolle, und 0,30 zur 1- und 6-Monats-Kontrolle. Der Median bewegte sich zwischen 0,20 und 0,25.

	Ausgangsvisus	Visus 1 Tag p.i.	Visus 1 Monat p.i.	Visus 3 Monate p.i.	Visus 6 Monate p.i.
n	31	30	30	24	27
Mittelwert	0,28	0,25	0,30	0,25	0,30
Median	0,20	0,20	0,23	0,20	0,25
Bereich (Min-Max)	0,03 – 0,90	0,005 – 0,80	0,05 – 0,80	0,03 - 0,70	0,05 – 1,00
Standardabweichung	0,25	0,22	0,24	0,21	0,23
p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,552	0,206	0,658

Tab. 22: Tabellarischer Überblick der Visusveränderungen im Studienverlauf; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

Der Wilcoxon-Test ergab weder zur 1-, noch zur 3- oder 6-Monats-Kontrolle eine signifikante Visusveränderung ($p = 0,552$; $p = 0,206$; $p = 0,658$) gegenüber der Erhebung des Ausgangsvisus.

Folgende Grafik zeigt den Visusverlauf der gesamten Bevacizumab-Gruppe ($n = 31$) im Studienarm AVV als Boxplot auf:

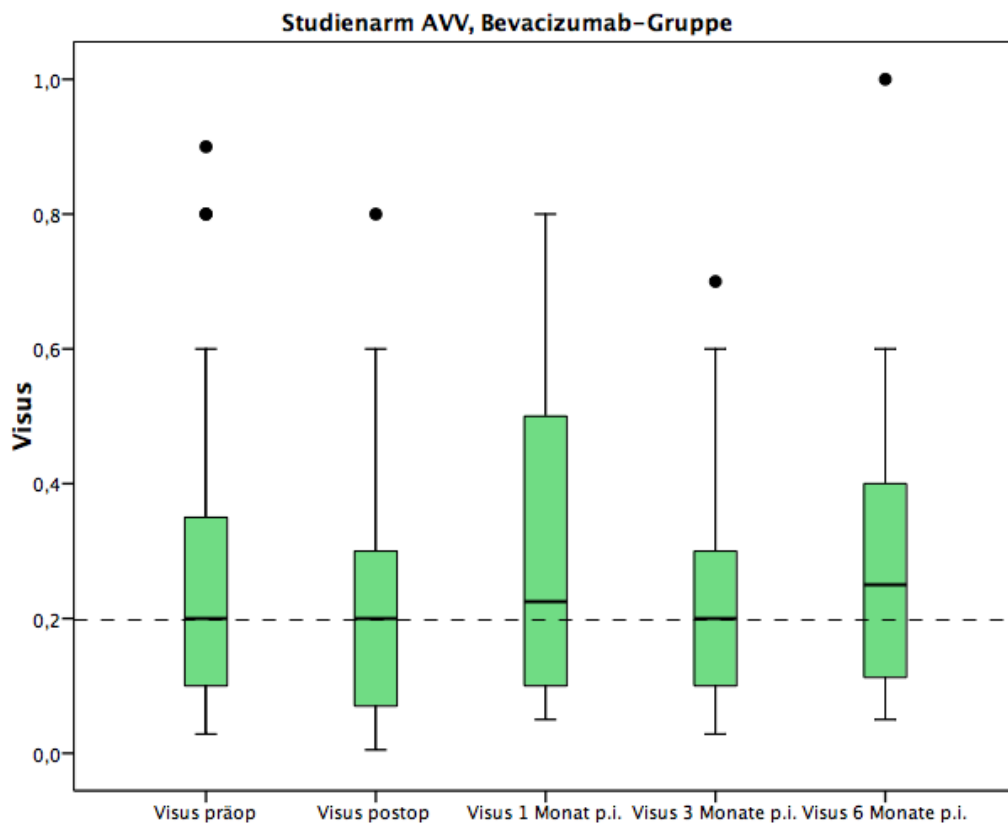


Abb. 36: Graphische Darstellung der Veränderung des Visus im Studienverlauf; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

4.2.2.1.2 Zentrale Netzhautdicke in der Optischen Kohärenztomographie

In der Bevacizumab-Gruppe im Studienarm AVV kam es zu einer signifikanten Reduktion der zentralen Netzhautdicke vom mittleren Ausgangswert 418 μm auf 336 μm zur 1-Monats-Kontrolle ($p = 0,002$). Bei den weiteren Kontrollterminen zeigte sich tendenziell auch eine Besserung des Befundes, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,088$; $p = 0,063$).

	OCT präoperativ	OCT 1 Monat p.i.	OCT 3 Monate p.i.	OCT 6 Monate p.i.
n	31	26	15	21
Mittelwert	418	336	339	331
Median	449	290	390	290
Standardabweichung	144	122	123	120
Bereich (Min-Max)	202 - 847	174 - 619	186 - 582	192 - 585
p-Wert Wilcoxon-Test	-	0,002	0,088	0,063

Tab. 23: Tabellarischer Überblick der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

Der folgende Boxplot beschreibt den Verlauf der zentralen Netzhautdicke innerhalb des zentralen Millimeters der Fovea centralis im sechsmonatigen Beobachtungsintervall:

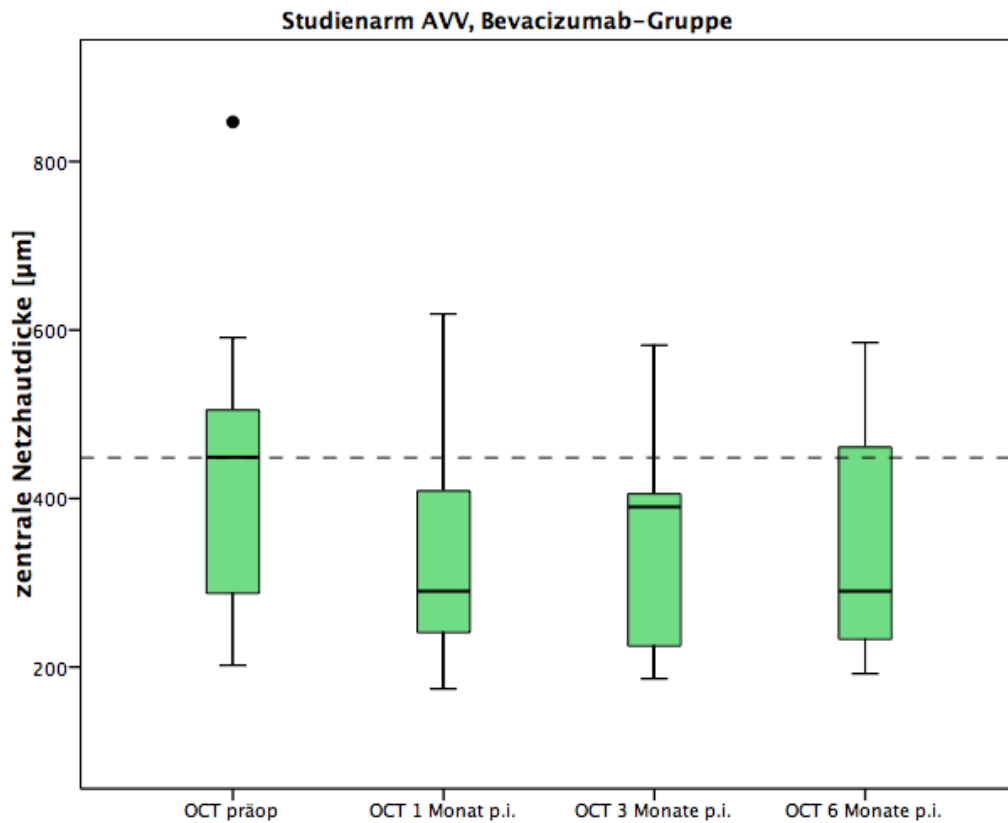


Abb. 37: Graphische Darstellung der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [µm]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

4.2.2.1.3 Augeninnendruck

Der Augeninnendruck der Bevacizumab-Gruppe im Studienarm AVV sank postoperativ vom mittleren Ausgangswert 15,30 mmHg auf 14,04 mmHg ab, stieg zur 1-Monats-Kontrolle durchschnittlich auf 15,13 mmHg an und fiel zur 3- und 6-Monats-Kontrolle wieder auf 14,67 und 14,47 mmHg ab.

Der Bereich der Augeninnendruckwerte erstreckte sich 1 Tag p.i. von 10 – 18 mmHg, 1 Monat p.i. von 11 – 19 mmHg, 3 Monate p.i. von 10 – 22 mmHg und 6 Monate p.i. von 10 – 20 mmHg. Während des gesamten Studienverlaufs wurde in der Bevacizumab-Gruppe im Studienarm AVV nur zur 3-Monats-Kontrolle bei 1 von 15 Patienten (6,67 %) (22mmHg) ein leicht erhöhter Augeninnendruck gemessen.

	Tensio präoperativ	Tensio 1 Tag p.i.	Tensio 1 Monat p.i.	Tensio 3 Monate p.i.	Tensio 6 Monate p.i.
n	23	28	23	15	19
Mittelwert	15,30	14,04	15,13	14,67	14,47
Median	16	14	16	14	14
Standardabweichung	2,01	1,99	2,28	3,50	2,34
Bereich (Min-Max)	10 - 18	10 - 18	11 - 19	10 - 22	10 - 20
p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,663	0,502	0,065

Tab. 24: Tabellarischer Überblick der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

Verglichen mit dem präoperativen Augeninnendruck ergab sich im Wilcoxon-Test weder zur 1-Monats-Kontrolle, noch zur 3- und 6-Monats-Kontrolle eine signifikante Veränderung des Augeninnendruckes ($p = 0,663$; $p = 0,502$; $p = 0,065$).

Der folgende Boxplot beschreibt den Verlauf des Augeninnendruckes im sechsmonatigen Beobachtungsintervall:

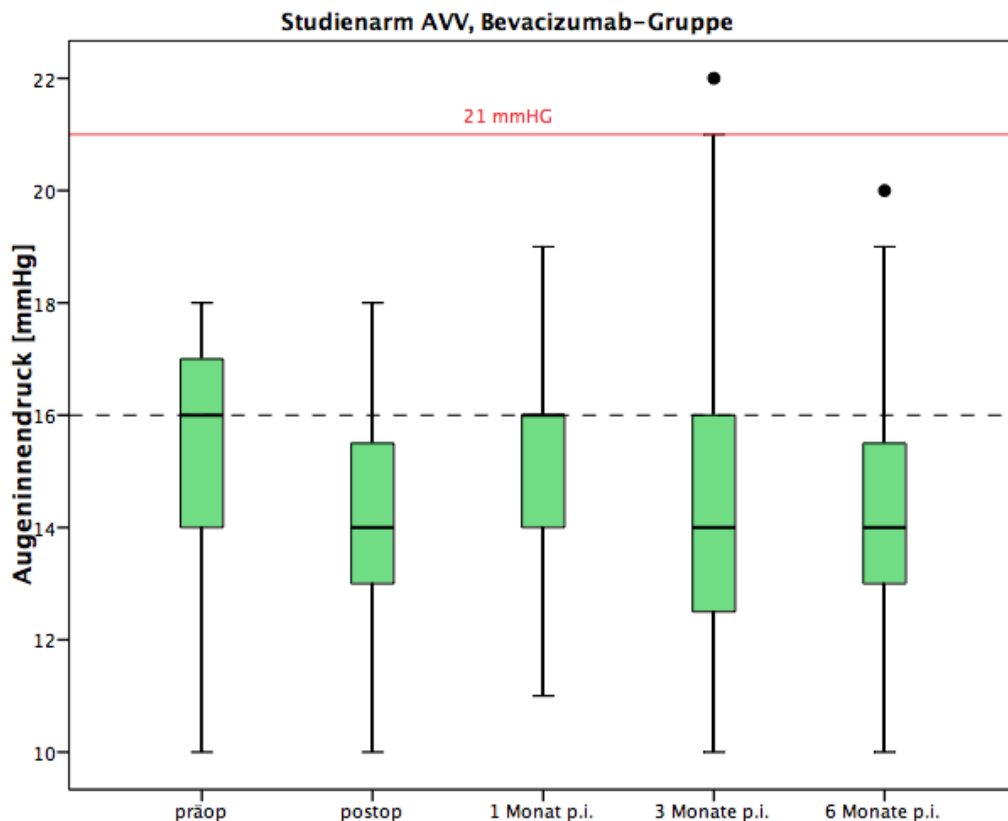


Abb. 38: Graphische Darstellung der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

4.2.2.2 Subgruppenanalyse innerhalb der Bevacizumab-Gruppe

4.2.2.2.1 Subgruppe nach Patientenalter

In der Subgruppe „Patientenalter < 70 Jahre“ kam es postoperativ und zur 3-Monats-Kontrolle durchschnittlich eher zu einer Verschlechterung der Sehschärfe und zur 1- und 6-Monats-Kontrolle im Mittel nur zu einer minimalen Visusverbesserung. Keine der Veränderungen waren statistisch signifikant. Ähnliches beobachteten wir in der Subgruppe „Patientenalter \geq 70 Jahre“.

Die gemessene Reduktion der zentralen Netzhautdicke bezüglich aller Kontrollzeitpunkte, konnte sowohl in der Subgruppe „Patientenalter < 70 Jahre“, als auch in der Subgruppe „Patientenalter \geq 70 Jahre“ nur zur 1-Monats-Kontrolle statistisch signifikant verifiziert werden.

		Patientenalter < 70 Jahre					Patientenalter \geq 70 Jahre				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	18	17	18	15	18	13	13	12	9	9
	Mittelwert	0,34	0,27	0,35	0,29	0,35	0,20	0,21	0,23	0,17	0,20
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,848	0,220	1,000	-	-	0,446	0,500	0,351
Zentrale Netzhautdicke [μ m]	n	18	-	17	10	15	13	-	9	5	6
	Mittelwert	431	-	352	348	342	399	-	305	322	305
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,047	0,285	0,140	-	-	0,011	0,225	0,058

Tab. 25: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μ m] innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

Der Mann-Whitney-U-Test erbrachte zu keinem der Messzeitpunkte zwischen den beiden Subgruppen eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Visuswerte ($p = 0,058$; $p = 0,300$; $p = 0,084$; $p = 0,119$; $p = 0,079$) und der OCT-Werte ($p = 0,631$; $p = 0,374$; $p = 0,540$; $p = 0,640$).

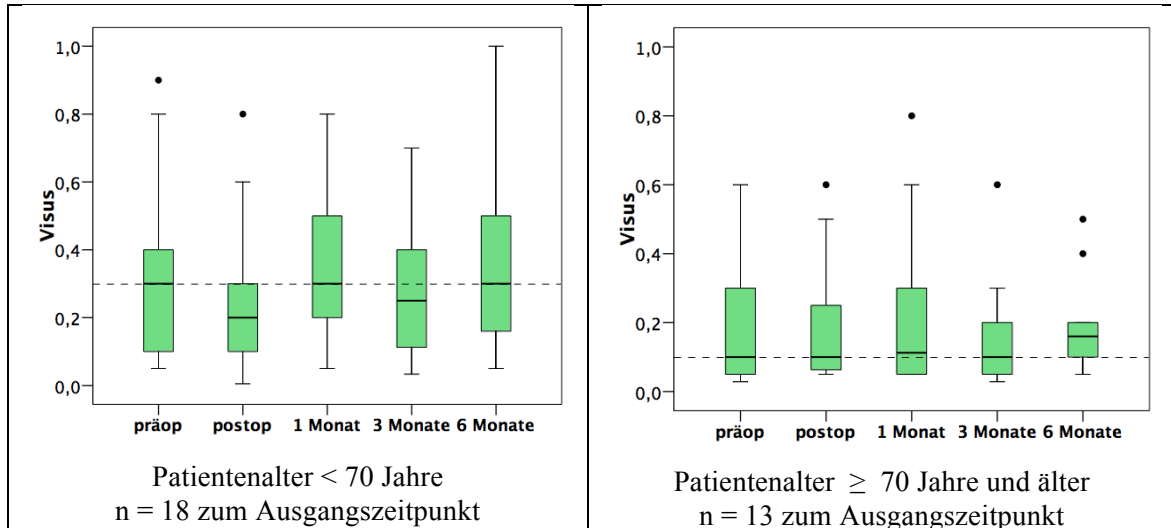


Abb. 39: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

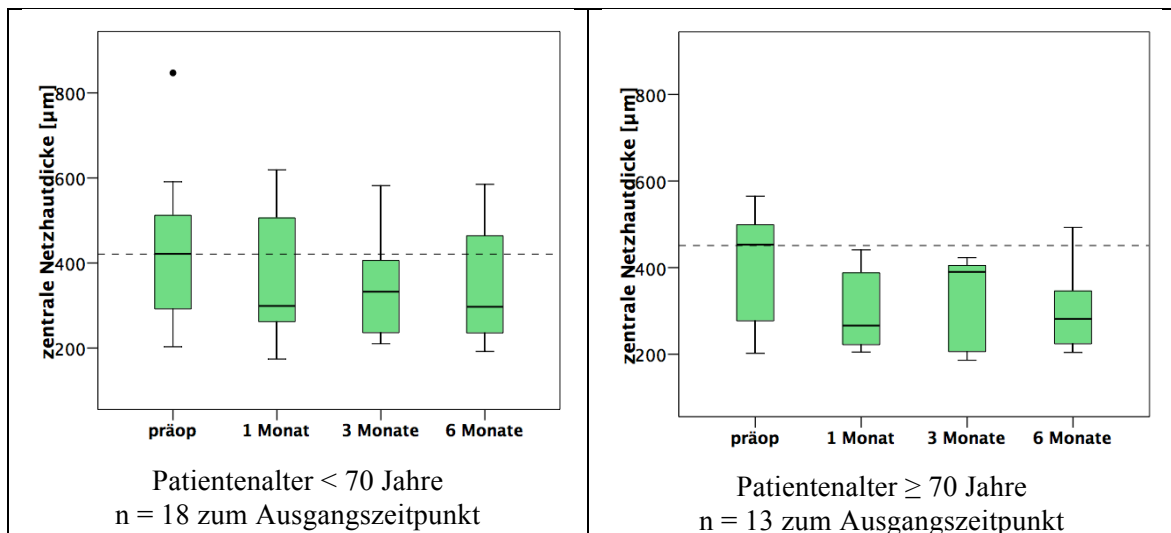


Abb. 40: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter [µm]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

4.2.2.2.2 Subgruppe nach Ausgangs-Visus

Die Visuswerte der Subgruppe „Ausgangs-Visus $\leq 0,2$ “ besserten sich tendenziell im Studienverlauf verglichen zum präoperativen Visus (signifikant nur für die 1-Monats-Kontrolle). Die Sehschärfe der Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ verschlechterten sich eher (signifikant nur für die 3-Monats-Kontrolle).

Die zentrale Netzhautdicke der Subgruppe „Ausgangs-Visus $\leq 0,2$ “ verminderte sich signifikant zur 1- und 6-Monats-Kontrolle, die der Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ zu keinem Zeitpunkt.

		Ausgangs-Visus $\leq 0,2$					Ausgangs-Visus $> 0,2$				
		prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.	prä-op	post-op	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus	n	16	16	15	12	13	15	14	15	12	14
	Mittelwert	0,10	0,11	0,16	0,14	0,18	0,48	0,40	0,45	0,36	0,41
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,050	0,173	0,061	-	-	0,552	0,020	0,098
Zentrale Netzhautdicke [μm]	n	16	-	13	8	9	15	-	13	7	12
	Mittelwert	454	-	306	355	323	379	-	366	321	337
	p-Wert Wilcoxon-Test	-	-	0,002	0,092	0,051	-	-	0,507	0,735	0,610

Tab. 26: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bezüglich aller fünf Messzeitpunkte eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Visuswerte ($p \leq 0,020$).

Die zentrale Netzhautdicke wies zu keinem Kontrollzeitpunkt eine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen beiden Subgruppen auf ($p = 0,155$; $p = 0,555$; $p = 0,772$; $p = 0,670$).

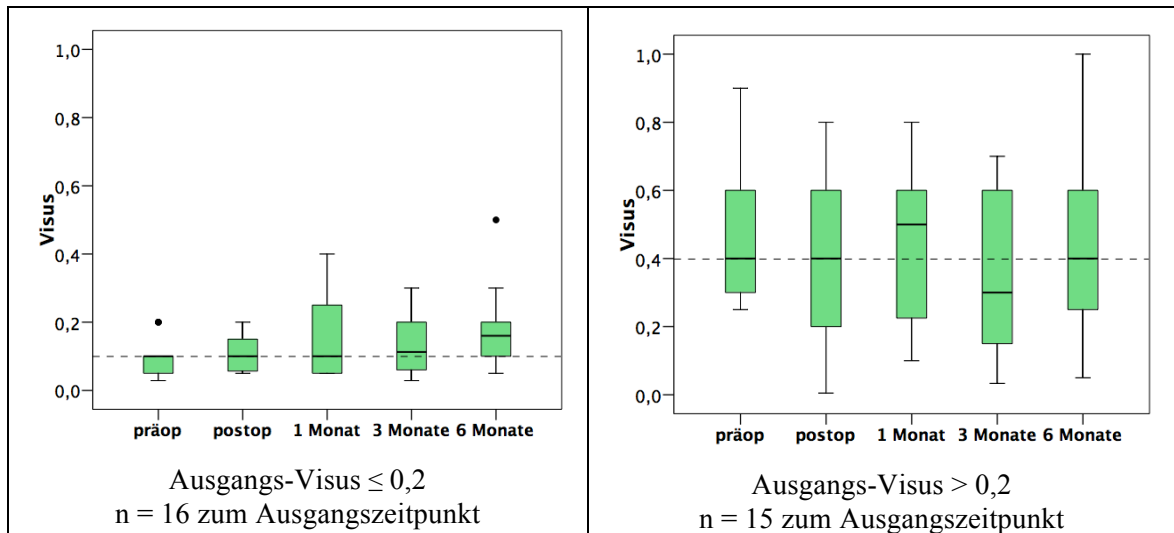


Abb. 41: Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

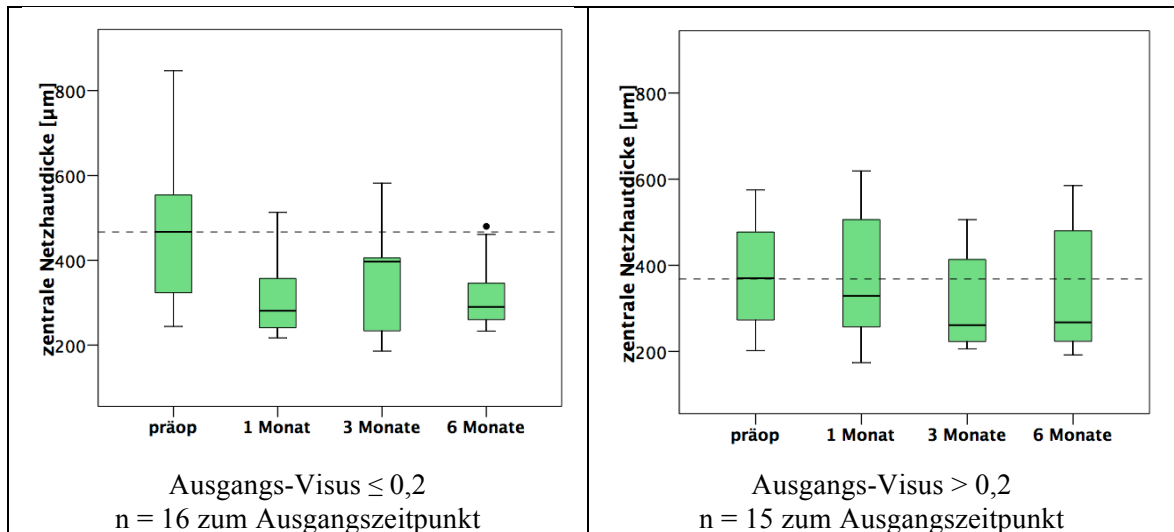


Abb. 42: Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus [µm]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

4.2.3 TA-Gruppe versus Bevacizumab- Gruppe

Vergleicht man die beiden Gruppen „gesamte TA-Gruppe“ und „gesamte Bevacizumab-Gruppe“ miteinander mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests, so wurde zu keinem Zeitpunkt eine signifikant unterschiedliche Verteilung beobachtet, weder bezüglich der Visuswerte ($p = 0,757$; $p = 0,180$; $p = 0,634$; $p = 0,354$; $p = 0,843$), noch der OCT-Werte ($p = 0,419$; $p = 0,229$; $p = 0,685$; $p = 0,665$).

4.3 Unerwünschte Wirkungen

In beiden Studienarmen kam es weder in der TA-Gruppe, noch in der Bevacizumab-Gruppe zu schweren okulären und systemischen Komplikationen wie Kataraktentstehung bzw. -progredienz, Glaskörperblutung, Netzhautablösung, sterile oder infektiöse Endophthalmitis, thromboembolische Ereignisse oder arterielle Hypertension.

In den TA-Gruppen kam es in drei Fällen zu einem erhöhten Augeninnendruck. Die fraglichen Steroidresponder konnten jedoch mit topischen antiglaukomatösen Medikamenten erfolgreich behandelt werden. In den beiden Bevacizumab-Gruppen zeigte nur ein Proband zur 3-Monats-Kontrolle einen leicht erhöhten Augeninnendruck (22 mmHg).

4.4 Fallbericht

Im Folgenden soll ein 70-jähriger männlicher Proband mit AVV vorgestellt werden. Die Triamcinolon-Ersteingabe erfolgte am 16.06.2006. Die präoperativen Parameter betragen 0,07 Ausgangsvisus, 582 μm zentrale Netzhautdicke und 17 mmHg Augeninnendruck. 119 Tage nach der Ersteingabe erhielt der Proband aufgrund der nachlassenden Wirkung des ITA eine Reinjektion.

	Ausgangswert	1 Monat p.i.	3 Monate p.i.	6 Monate p.i.
Visus [dezimal]	0,07	0,20	0,05	0,05
Zentrale Netzhautdicke [μm]	582	265	483	222
Augeninnendruck [mmHg]	17	10	14	-

Tab. 27: Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus , der zentralen Netzhautdicke und des Augeninnendrucks; Fallbericht

Zunächst wird der Befund der zentralen Netzhautdicke im OCT (präoperativ, 1-, 3- und 6 Monate p.i.) aufgezeigt, daraufhin folgt der fluoreszenzangiographische Befund mit Früh- und Spätaufnahme (präoperativ, 3- und 6 Monate p.i.):

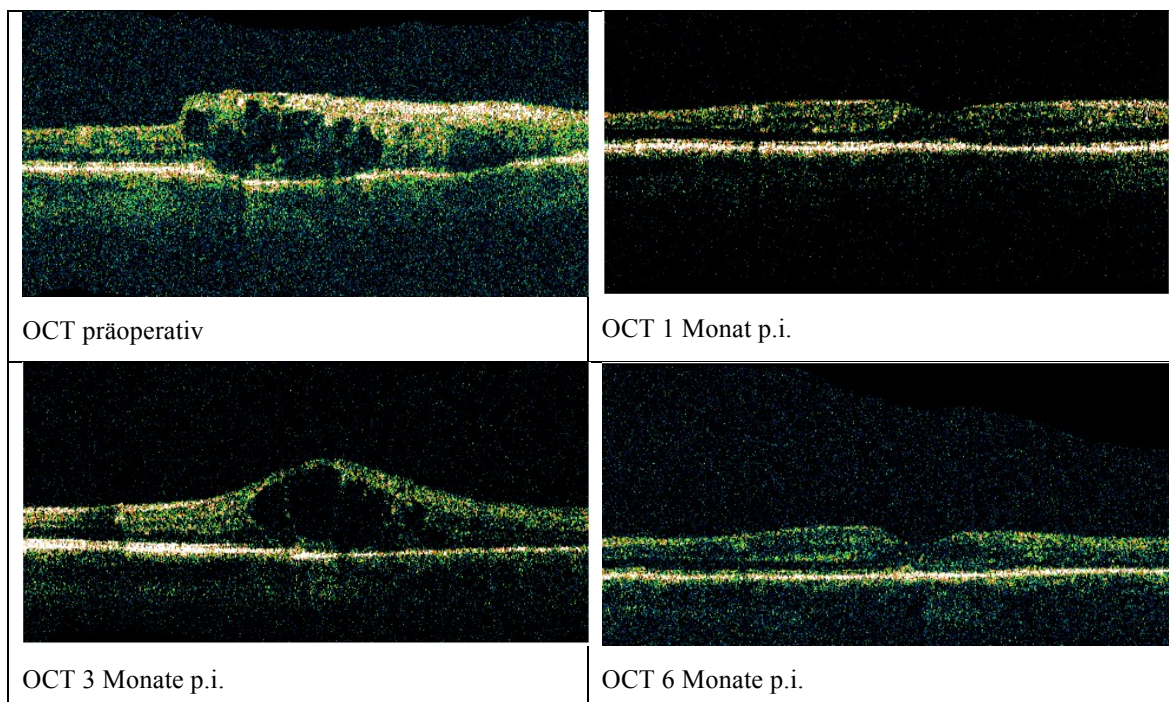


Abb. 43: Darstellung der OCT-Veränderungen im Studienverlauf; Fallbericht

Im präoperativen OCT-Befund ist das Makulaödem klar zu erkennen. Ein Monat nach der ersten TA-Eingabe kommt es zu einer kompletten Auflösung des Makulaödems. Zur 3-Monats-Kontrolle rezidiert es jedoch aufgrund der nachlassenden Wirkung des Triamcinolons und die Wasseransammlungen ist wieder deutlich sichtbar. Der Proband wird daraufhin für eine Reinjektion

vorgesehen. 6 Monate p.i. zeigt das OCT eine erneute komplette Resorption des Makulaödems. Der Ausgangsvisus des Probanden betrug 0,07. 1 Monat p.i. verbesserte sich die Sehschärfe auf 0,2, fiel jedoch zur 3-Monats-Kontrolle wieder auf 0,05 und konnte trotz Reinjektion zur 6-Monats-Kontrolle keine Verbesserung aufzeigen (Visus: 0,05).

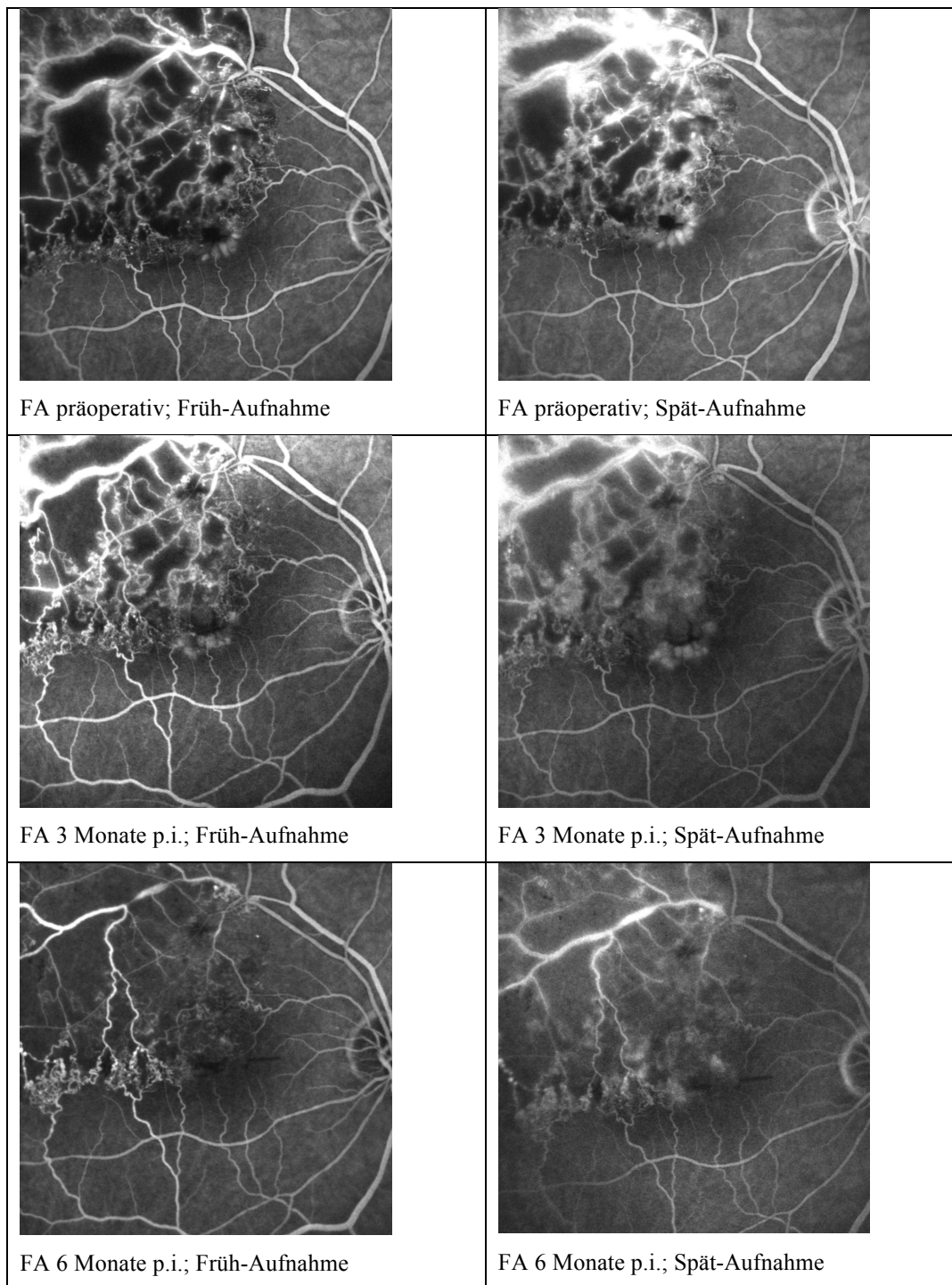


Abb. 44: Darstellung der fluoreszenzangiographischen Veränderungen; Fallbericht

5 Diskussion

Im Folgenden werden zuerst die Ergebnisse der TA- und Bevacizumab-Gruppe des Studienarms ZVV diskutiert, daraufhin werden im Kapitel 5.2. die Ergebnisse der Medikamentengruppen des Studienarms AVV analysiert.

5.1 Studienarm: Zentralvenenverschluss

5.1.1 Triamcinolon-Gruppe

5.1.1.1 Analyse der gesamten Triamcinolon-Gruppe

5.1.1.1.1 Visus

Die aus 38 Augen bestehende TA-Gruppe des Studienarms ZVV wies im Mittel einen Ausgangsvisus von 0,2 auf. Dieser Wert stieg zur 1-Monats-Kontrolle auf 0,24 an, fiel im weiteren Studienverlauf jedoch wieder ungefähr auf den Ausgangswert ab (3-Monats-Kontrolle: 0,19) und blieb auch 6 Monate p.i. stabil (0,19). Verglichen mit dem Ausgangsvisus waren die Visusveränderungen zu keinem der drei Kontrolltermine signifikant.

Ohne Kontrollgruppe ist es schwierig zu sagen, inwieweit die hier vorliegende Visusstabilisierung im sechsmonatigen Beobachtungsintervall einen positiven Behandlungserfolg darstellt. Laut der Central Retinal Veins Occlusion Study Group hängt der natürliche Verlauf der Erkrankung und die Visusprognose entscheidend vom Visus bei Erstmanifestation des venösen Verschlusses ab. Patienten mit einem initial guten Visus haben eine gute Chance diesen auch beizubehalten, bei initial mittlerem Visus ist die Visusprognose variabel. Bei Patienten mit ursprünglich schlechtem Visus ist die Prognose eher schlecht, 80% verbleiben auf diesem Level oder verschlechtern sich sogar. [156]

Unsere Ergebnisse bezüglich der nicht signifikanten Visusveränderungen nach ITA bei ZVV stimmen mit einigen vorausgegangenen Berichten überein. Batioglu et al. eruierten die Wirksamkeit von 4 mg ITA bei 20 Patienten mit nicht-ischämischen ZVV über einen Zeitraum von 24 Monaten. Trotz mehrfacher Injektionen innerhalb des Beobachtungsintervalls (2 Injektionen bei 55%, 3 Injektionen bei 30%) konnte zu keinem Zeitpunkt über einen signifikanten Visusgewinn berichtet werden. [12] Ähnliche Resultate erbrachte eine sechsmonatige retrospektive komparative Fallserie von Gelston et al. Die Studiengruppe (4 mg ITA) bestehend aus 9 Patienten mit ZVV (6 nicht-ischämisch, 3 ischämisch) wurde mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 10 Patienten mit ZVV (6 nicht-ischämisch, 4 ischämisch) verglichen. Es zeigte sich, dass die Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe erzielte. In der Vermutung, dass die Patienten mit ischämischen ZVV die Ergebnisse beeinflusst haben könnten, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Doch auch diese erbrachte keine anderen Erkenntnisse. [53]

Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien beides einen anatomischen und funktionellen Benefit. Sprich nicht nur eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke, sondern auch einen signifikanten Visusgewinn. Cheng et al. ermittelten den Effekt von 4 mg ITA als Behandlungsmöglichkeit bei Makulaödem nach ZVV in Taiwan. Diese prospektive, komparative nicht randomisierte klinische Studie schloss 43 Probanden ein. Die Studiengruppe umfasste 22 Patienten und die Kontrollgruppe 21. Die mittlere Nachbeobachtungszeit war 283 ± 71 Tage in der Studiengruppe und 354 ± 173 Tage in der Kontrollgruppe. 6 der 22 Probanden der Studiengruppe wurden aufgrund von Makulaödem-Rezidiven und Verschlechterung der Sehkraft reinjeziert. Der beste postoperative Visus in der Studiengruppe verbesserte sich signifikant von $1,00 \pm 0,45$ logMAR präoperativ auf $0,67 \pm 0,65$ logMAR postoperativ. In der Kontrollgruppe hingegen änderte sich der Visus bei den Nachkontrollen nicht signifikant. [29] Die Studiengruppe bestand zu 13,6% (n=3) aus ischämischen ZVV, die Kontrollgruppe zu 33,3% (n=7). Da die Prognose von ischämischen ZVV im natürlichen Verlauf der Erkrankung dazu neigt schlechter zu sein als bei nicht-ischämischen ZVV [156], ist zu unterstellen dass die

unterschiedliche Zusammensetzung der beiden Gruppen nicht ohne Auswirkung auf das Endresultat dieser Studie war. Bei Bashshur et al. wurden 20 Patienten mit Makulaödem bei nicht-ischämischen ZVV mit 4 mg ITA therapiert, über einen Zeitraum von 10-12 Monaten überwacht und retrospektiv mit einer passenden Kontrollgruppe verglichen. 2 Probanden erlitten während des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv des Makulaödems. Einer davon wurde zur Reinjektion vorgesehen. Der mittlere Ausgangsvisus in der Behandlungsgruppe betrug 20/132 versus 20/123 in der Kontrollgruppe. Beim letzten Nachsorgetermin war der mittlere Visus in der Behandlungsgruppe auf 20/37 gestiegen, während in der Beobachtungsgruppe nur ein Visus von 20/110 ermittelt wurde ($p = 0,001$). Trotz weniger Reinjektionen ($n=1$) konnte in dieser Studie ein anatomischer und funktioneller positiver Behandlungseffekt festgestellt werden. [11] Und auch die Ergebnisse des Studienarms ZVV der SCORE Studie bestätigten diese Beobachtungen. In dieser ersten multizentrischen prospektiven randomisierten Studie mit 271 Teilnehmern wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 1 mg und 4 mg ITA bei Patienten mit nicht-ischämischen ZVV mit der Standardtherapie (nur Beobachtung) verglichen. Reinjektionen wurden in den TA-Gruppen circa alle 4 Monate durchgeführt. Die 12-Monats-Kontrolle ergab eine signifikante Visusverbesserung in der 1- und 4 mg TA-Gruppe im Vergleich zur Beobachtungs-Gruppe. Und auch zu allen anderen Nachsorgeterminen war die mittlere Sehschärfe in den beiden TA-Gruppen stets besser als in der Kontrollgruppe. [84]

Nichts desto trotz kann ITA die Sehschärfe nur so weit verbessern, wie es Makulaischämie und Gewebedestruktion infolge der Grunderkrankung erlauben. Die nicht signifikanten Visusveränderungen der vorliegenden Arbeit beruhen unter Umständen auf den Einschluss von ischämischen ZVV in unsere Studie. Allerdings machte der ischämische Anteil der TA-Gruppe des Studienarms ZVV nur 2,6% ($n=1$) aus.

5.1.1.1.2 Zentrale Netzhautdicke im OCT

Im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung kam es in der TA-Gruppe des Studienarms ZVV hinblicklich aller drei Kontrolltermine zu einer Reduktion der

mittleren zentralen Netzhautdicke. Vom Ausgangswert 523 μm sank der Wert zur 1-Monats-Kontrolle auf 384 μm , stieg zur 3-Monats-Kontrolle leicht auf 472 μm an und fiel schließlich zum letzten Kontrolltermin wieder auf 358 μm ab. Die Verminderung war jedoch nur zur 1- und 6-Monats-Kontrolle statistisch signifikant ($p = 0,003$; $p = 0,212$; $p = 0,005$).

Die Zunahme des Makulaödems zur 3-Monats-Kontrolle ist wohl auf die zeitlich beschränkte Wirkdauer von intravitrealem Triamcinolon zurückzuführen. Die Dauer der Wirkung scheint in Abhängigkeit von der verwendeten Dosis zwischen 2 und 9 Monaten zu betragen. Bei einer Dosis von 4 mg circa 1 bis 4 Monate. [93] Die Wiederabnahme des Makulaödems zur 6-Monats-Kontrolle kann durch die Reinjektionen erklärt werden welche bei 31,6 % der Probanden ($n=12$) nach durchschnittlich 108 Tage (Bereich 59 – 169) durchgeführt wurden.

In einer prospektiven Fallstudie, welche die Effektivität von 4 mg ITA an 13 Patienten mit nicht-schämischen ZVV evaluierte, hielt die Wirkung bis zur 3-Monatskontrolle an. Vom Ausgangswert $468 \pm 128 \mu\text{m}$ verminderte sich die zentrale Netzhautdicke signifikant auf $325 \pm 70 \mu\text{m}$ zur 1-Monats-Kontrolle und auf $311 \pm 123 \mu\text{m}$ zur 3-Monats-Kontrolle. 6-Monate p.i. wurde nur noch eine nicht-signifikante Reduktion auf $365 \pm 157 \mu\text{m}$ verzeichnet. [100]

Andere Studien konnten trotz befristeter Wirkdauer von ITA die Reduktion der zentralen Netzhautdicke konstant über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten. [83; 29; 12] Cekic et al. zum Beispiel untersuchten die Wirksamkeit von 4 mg ITA in 24 Augen mit Makulaödem verursacht durch ZVV ($n=21$) und AVV ($n=3$). Der Beobachtungszeitraum belief sich im Mittel auf 10 Monate. 14 Augen wurden nur einmal injiziert, 6 zweimal, 3 dreimal und 1 viermal. Zu allen 3 Kontrollterminen konnte eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke nachgewiesen werden. [22] Die Ursache liegt wahrscheinlich in einem schneller eingreifenden Injektionsschemata bzw. häufigeren Injektionen begründet. Die SCORE-Studie erreichte den schon in Kapitel 5.1.1.1.1. beschriebenen funktionellen Behandlungserfolg durch einen Injektionsplan, welcher häufige Reinjektionen vorsah: Die Teilnehmer sollten solange mit ITA behandelt werden bis ein signifikanter Visusgewinn, eine Reduktion der Makuladicke oder ein

unerwünschtes Ereignis eintrat. Im Gegensatz zu den guten visuellen Ergebnissen gab es zur 12-Monats-Kontrolle zwischen den beiden TA-Gruppen und der Kontrollgruppe jedoch keinen Unterschied bezüglich der zentralen Netzhautdicke. Zur 4-Monats-Kontrolle fiel noch in der 4 mg TA-Gruppe eine signifikant größere Reduktion der zentrale Netzhautdicke im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen auf.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass ITA zwar eine positive Wirkung auf Makulaödeme besitzt, die Visusverbesserung aber nicht nur durch die Reduktion der zentralen Netzhautdicke erklärt werden kann, sondern wahrscheinlich auch auf die antiinflammatorischen und neuroprotektiven Eigenschaften des Corticosteroids Triamcinolons zurückzuführen sind. [84; 6]

5.1.1.1.3 Augeninnendruck

Unter einer sekundären okulären Hypertension verstehen wir eine zwar häufige, jedoch therapeutisch gut zu beherrschende passagere Nebenwirkung der intravitrealen Corticosteroid-Therapie. [92]

Laut einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie von Gillies et al., in welcher die Sicherheit von 4 mg ITA bei 75 Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration ermittelt wurde, hatten die mit ITA behandelten Probanden ein signifikant erhöhtes Risiko eine milde oder moderate okuläre Hypertension zu entwickeln. [54] Ähnliche Resultate veröffentlichten Studien, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ITA bei Patienten mit ZVV prüften. [119; 166] Bei Cekiç et al. lag der Anteil der Patienten mit erhöhtem IOD sogar bei über 50%. [22] Und auch in der SCORE-Studie klagte ein signifikanter Anteil der TA-Gruppen-Teilnehmer an behandlungsbedürftiger IOD-Erhöhungen. In der 4 mg ITA-Gruppe benötigten 35% der Augen im zwölfmonatigen Beobachtungsintervall eine antiglaukomatöse Therapie, in der 1 mg ITA-Gruppe 20% und in der Kontrollgruppe nur 8%. [84]

Jedoch ergab der Augeninnendruck unserer TA-Gruppe im Studienarm ZVV innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums zu keinem Zeitpunkt eine

signifikante Veränderung verglichen mit dem präoperativen Befund ($p = 0,206$; $p = 0,248$; $p = 0,528$). Der Mittelwert schwankte zwischen 14,35 und 17,22 mmHg. Insgesamt entwickelten 3 der 38 Probanden während des Studienverlaufs einen erhöhten IOD, sprich einen Augeninnendruck größer als 21 mmHg. Jedoch zählte nur 1 Patient unter die Rubrik Steroid-Responder. Mittels antiglaukomatöser Medikation konnte dieser gut kontrolliert werden. Bei den 2 anderen Probanden basierte das Problem auf der Entwicklung eines Neovaskularisationsglaukoms, sprich einer Komplikation der Erkrankung. 2 weitere Probanden litten schon vor der intravitrealen Eingabe unter einem erhöhten IOD, d.h. die Ursache lag hierbei vermutlich auch nicht an dem Nebenwirkungsprofil von Triamcinolon.

Die langfristige Sicherheit der Therapie kann durch unseren sechsmonatigen Studienverlauf natürlich nicht abschließend beurteilt werden. Andere Studien haben gezeigt, dass unerwünschte Wirkungen wie sekundäre okuläre Hypertension und Kataraktentstehung bzw. -progression im Laufe des zweiten und dritten Jahres noch zunehmen können. [37; 38; 65]

5.1.1.2 Analyse einzelner Subgruppen innerhalb der TA-Gruppe

Subgruppe „Patientenalter“:

Um die Frage zu klären, ob jüngere Patienten mit ZVV hinsichtlich der Triamcinolon-Therapie eventuell einen Vorteil gegenüber älteren Patienten mit ZVV besitzen, unterteilten wir die TA-Gruppe des Studienarms ZVV in 2 Gruppen. Die eine Gruppe umfasst nur Patienten, die jünger als 70 Jahre waren, die andere nur Patienten die 70 Jahre oder älter waren.

Die unter 70-jährigen wiesen im Studienverlauf tendenziell eine Visusstabilisierung bzw. Visusverbesserung auf. Die Patienten, die 70 Jahre und älter waren, eher eine Visusverschlechterung. Die Veränderungen zeigten aber keine statistische Signifikanz. Beim Vergleich der beiden Subgruppen miteinander konnte jedoch eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Visuswerte zur 1-Monats-Kontrolle nachgewiesen werden ($p=0,05$). Das Makulaödem war in beiden Subgruppen zur 1- und 6-Monats-Kontrolle

rückläufig. Statistisch signifikant für beide Kontrolltermine jedoch nur bei den Patienten, die 70 Jahre oder älter waren. Bei den unter 70-jährigen war nur die 1-Monats-Kontrolle signifikant reduziert. Zwischen den beiden Subgruppen konnte jedoch zu keinem Kontrollzeitpunkt eine statistisch unterschiedliche Verteilung der zentralen Netzhautdicken-Werte ermittelt werden.

Ein genaue Erkenntnis darüber, welche Altersgruppe von der Therapie mehr profitiert, kann aus diesen Ergebnissen nicht geschlossen werden. Jüngere Probanden mit ZVV scheinen in Bezug auf die Visusprognose aber einen geringen Vorteil bei der Therapie mit ITA zu haben.

Subgruppe „Injektionsanzahl“:

Wie schon im Kapitel 5.1.1.1.2. angesprochen, ist die Wirkdauer von intravitrealem Triamcinolon zeitlich beschränkt. Injektionen müssten deshalb für eine länger andauernde Wirkung wiederholt werden. Um zu prüfen, ob mehrere Injektionen einen Vorteil gegenüber einer einzelnen Injektion aufweisen, teilten wir das Patientenkollektiv der TA-Gruppe im Studienarm ZVV in 2 Gruppen ein. Die erste Subgruppe umfasste nur Probanden, die ein einziges Mal injiziert wurden. Die zweite Subgruppe bestand nur aus Patienten die 2 oder 3 Injektionen erhielten.

Beide Subgruppen konnten im Studienverlauf eine nicht signifikante Visusstabilisierung und eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke zur 1-Monats-Kontrolle nachweisen. Bei den Probanden, welche zwei- oder dreimal injiziert wurden, verminderte sich das Makulaödem signifikant auch zur 6-Monats-Kontrolle. Reinjektionen scheinen sich demnach positiv auf Makulaödem-Rezidive auszuwirken, dennoch zeigt sich kein Vorteil bezüglich der Visusprognose.

Williamson et al. konnten in Hinblick auf den endgültigen Visus (12 Monate p.i.) ebenfalls keinen statistischen Unterschied zwischen mehrfach injizierten - und einfach injizierten Probanden aufzeigen. [166] Wang et al. kamen zu dem Schluss, dass wiederholte Injektionen von 4 mg ITA bei Patienten mit

Makulaödemen infolge ZVV wohl nicht die gleiche Effektivität aufweisen wie die Ersteingabe. [163] Die gleichen Ergebnisse ergab eine retrospektive Studie bestehend aus 10 Patienten mit Makulaödem infolge diabetischer Retinopathie, welche wiederholt mit 4 mg ITA behandelt wurden. Sie stellten die These auf, dass Tachyphylaxie eine Rolle spielen könnte. [23] Darunter versteht man die Toleranzentwicklung eines Wirkstoffs. Der Organismus kann sich an bestimmte Arzneimittel gewöhnen, d.h. dessen Wirkung nimmt durch wiederholte bzw. chronische Einnahme über einen bestimmten Zeitraum ab.

Andere Studien sprachen sich dagegen für die Reproduzierbarkeit intravitrealer Triamcinolon-Reinjektionen aus. [119; 56] Laut Özdek et al. führten wiederholte TA-Injektionen in 90,2% aller Fälle zu einem positiven Behandlungserfolg ähnlich dem bei Ersteingabe. [114]

Die Geneva Study Group konnte bei Augen mit ZVV und AVV mittels einem Dexamethason-Implantat bei 41% der Patienten eine Visusverbesserung von ≥ 15 Buchstaben erreichen, verglichen mit 23% in der Kontrollgruppe. Das intravitreal applizierte Implantat setzt dabei Dexamethason nicht auf einmal frei, sondern über mehrere Monate hinweg. Somit wird ein konstanter Wirkspiegel über einige Monate erreicht. Dieser konstante Wirkspiegel vermag gleichermaßen wie wiederholte Injektionen zu den funktionellen und anatomischen Zugewinnen führen. Anzumerken ist dabei jedoch, dass Augen mit AVV mehr von dieser Therapie profitierten als Augen mit ZVV. [64]

Subgruppe „Ausgangs-Visus“:

Als nächstes bildeten wir je nach Ausgangs-Visus zwei weitere Subgruppen. Die erste Subgruppe bestand nur aus Augen mit einem Ausgangs-Visus $\leq 0,2$, die zweite nur aus Augen mit einem Ausgangs-Visus $> 0,2$.

Im Hinblick auf die Sehschärfe konnte wie auch in den vorherigen Subgruppenanalysen weder in der einen noch in der anderen Subgruppe eine statistische signifikante Veränderung des Visus festgestellt werden. Allerdings scheint die Subgruppe „Ausgangs-Visus $\leq 0,2$ “ bezüglich der zentralen

Netzhautdicke einen Vorteil gegenüber der Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ zu haben. Bei den Patienten mit dem schlechteren Ausgangs-Visus war die Reduktion der zentralen Netzhautdicke zur 1- und 6-Monats-Kontrolle statistisch signifikant. Bei den Probanden mit dem besseren Ausgangs-Visus jedoch nicht.

Die fehlende Signifikanz könnte aber unter Umständen auch an einer zu geringen Fallzahl seitens der Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ liegen.

Subgruppe „Verschlussalter“:

Greenberg et al. berichteten über eine 80-jährige Patientin, welche auf dem linken Auge an einem akuten ZVV (Symptome seit 2 Wochen) und auf dem rechten Auge an einem chronischen ZVV (Symptome seit 9 Monaten) litt. Beide Augen wurden mit 4 mg ITA behandelt. In dem Auge mit dem akuten ZVV kam es sowohl zu einem völligen Rückgang des Makulaödems als auch zu einer signifikanten Verbesserung des Visus. Das Auge mit dem chronischen ZVV wies nur eine Reduktion der zentralen Netzhautdicke ohne Visusgewinn auf. [58]

Um zu prüfen, ob eher Patienten mit älteren oder jüngeren Verschlussgeschehen von ITA profitieren, unterteilten wir die TA-Gruppe des Studienarms ZVV je nach Alter des venösen Verschlusses in zwei weitere Subgruppen: Subgruppe „Verschlussalter ≤ 4 Wochen“ und Subgruppe „Verschlussalter > 4 Wochen“.

Leider konnten in keinen der beiden Subgruppen zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung des Visus ermittelt werden. Jedoch zeigte sich beim Vergleich der beiden Subgruppen untereinander eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Visuswerte zur 1-Monats-Kontrolle ($p=0,043$). In der Subgruppe „Verschlussalter ≤ 4 Wochen“ stieg der Visus im Mittel vom Ausgangsvisus 0,24 auf 0,40 1 Monat p.i. In der Subgruppe „Verschlussalter > 4 Wochen“ sank der mittlere Visus dagegen von 0,18 auf 0,16.

Erst kürzlich eingetretene ZVV scheinen somit zumindest zur 1-Monats-Kontrolle einen kleinen Vorteil bezüglich der Visusprognose zu haben. Ramezani et al. untersuchten die Wirksamkeit von 4 mg ITA bei 13 Patienten mit akuten ZVV

(Verschlussalter < 2 Monate) und verglichen die Ergebnisse mit denen einer Kontrollgruppe (bestehend aus 14 Augen mit akuten ZVV, die eine subkonjunktivale Scheininjektion erhielten). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich in der ITA-Gruppe eine signifikante Visusverbesserung zur 1-Monats-Kontrolle und eine signifikante Reduktion der Makuladicke zur 2-Monats-Kontrolle. Auch hier war der therapeutische Erfolg nur vorübergehend. [128]

5.1.2 Bevacizumab-Gruppe

In den nächsten Seiten erfolgt die ausführliche Analyse und Diskussion der Ergebnisse der Bevacizumab-Gruppe im Studienarm ZVV. Zuerst analysieren wir die Visus-, zentrale Nethautdicken- und Augeninnendruckveränderungen der gesamten Bevacizumab-Gruppe. Daraufhin schließt sich die Subgruppenanalyse an.

5.1.2.1 Analyse der gesamten Bevacizumab-Gruppe

5.1.2.1.1 Visus

Die aus 30 Augen bestehende Bevacizumab-Gruppe des Studienarms ZVV zeigte über den sechsmonatigen Beobachtungszeitraum einen stabilen mittleren Visus. Der Ausgangsvisus betrug im Mittel 0,14. Zur 1-Monats-Kontrolle stieg dieser leicht auf 0,16 an und sank zur 3- und 6-Monats-Kontrolle durchschnittlich auf 0,13 und 0,12 ab. Die Visusveränderungen zeigten jedoch verglichen mit dem Ausgangsvisus zu keinem der drei Kontrolltermine eine statistische Signifikanz ($p = 0,312$; $p = 0,342$; $p = 0,255$). Die Injektionsanzahl pro Auge betrug durchschnittlich 1,50.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen einer retrospektiven Fallstudie von Beutel et al. überein. In dieser erhielten 21 Patienten mit nicht-ischämischen ZVV durchschnittlich 3,7 intravitreale Bevacizumab-Injektionen (1,25 mg). Trotz des Ausschlusses von Probanden mit ischämischen ZVV, welche bekannterweise eine schlechtere Prognose aufweisen, kam es 6 und 12 Monate p.i. nur zu einer

signifikanten Reduktion der zentralen Netzhautdicke, nicht aber zu einer signifikanten Visusänderung. [15]

In anderen Studien konnte wiederum beides nachgewiesen werden, funktionelle und anatomische Besserung. Iturralde et al. untersuchten den Kurzzeiteffekt von 1,25 mg IBe in 16 Augen mit ZVV. Pro Auge wurden im Mittel 2,8 Injektionen benötigt. Der mittlere Ausgangsvisus verbesserte sich signifikant von 1,48 logMAR auf 1,05 und 0,84 logMAR zur 1- und 3-Monats-Kontrolle. [85] Ähnliche Resultate lieferte eine prospektive Fallstudie bestehend aus 21 Patienten mit retinalen Venenverschlüssen (14 ZVV, 7 AVV). Alle Probanden erhielten während des gesamten Studienverlaufs nur eine einzige intravitreale Bevacizumab-Injektion (1,25 mg). Die durchschnittliche Sehschärfe stieg danach signifikant um mehr als 2 Zeilen an und blieb über die nächsten sechs Wochen stabil. Die höchsten Visuswerte konnten zwischen der dritten und sechsten Woche gemessen werden. Zwischen der sechsten und neunten Woche wurde ein Visusabfall beobachtet. Es wäre möglich gewesen, dass der Einschluss von Probanden mit AVV zu einem besseren Ergebnis beigetragen hätte. Eine Subgruppenanalyse machte jedoch deutlich, dass die Patienten mit AVV weniger von der Therapie profitierten, als die Patienten mit ZVV. [148]

Anhand dieser zwei short-term Studien kann natürlich keine Aussage über den Langzeiteffekt von IBe gemacht werden. Bei Ferrara et al. betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit immerhin 12 Monate. Sechs Augen mit Makulaödemen infolge akuter ZVV bekamen innerhalb des Studienverlaufs im Mittel 5,8 intravitreale Bevacizumab-Injektionen (1,25 mg). Die 1-Monats-Kontrolle ergab noch keine Veränderung bezüglich der Sehschärfe. Der Visus begann sich 2 Monate p.i. zu verbessern und zum letzten Kontrolltermin, im Mittel 12 Monate p.i., ergab die Visusmessung einen signifikanten Visusgewinn vom Ausgangswert 1,33 auf 0,42 logMAR. [49]

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die abweichenden Ergebnisse der verschiedenen Studien etwa durch unterschiedliche Studiendesigns, Patientenkollektive, Injektionsschemata und Ein- und Ausschlusskriterien erklärt werden können. Bei Ferrara et al. zum Beispiel ist die Beschränkung auf

Probanden mit akuten ZVV (Verschlussalter < 3 Monate) höchstwahrscheinlich mitverantwortlich für das Erreichen des guten Endergebnisses. [49] In unserem Falle haben wahrscheinlich die vergleichsweise geringe mittlere Injektionsanzahl pro Auge und der Einschluss von Probanden mit ischämischen ZVV (n = 3) einen negativen Einfluss auf das Resultat gehabt.

5.1.2.1.2 Zentrale Netzhautdicke im OCT

Im sechsmonatigen Beobachtungsintervall zeigte die zentrale Netzhautdicke der Bevacizumab-Gruppe des Studienarms ZVV einen ähnlichen Verlauf wie die der TA-Gruppe des Studienarms ZVV. Zu allen drei Nachbeobachtungsterminen war die Makuladicke vermindert. Vom Ausgangswert 511 µm fiel der Wert durchschnittlich auf 412 µm zur 1-Monats-Kontrolle ab, stieg 3 Monate p.i. leicht auf 489 µm an und sank zur 6-Monats-Kontrolle wieder auf 455 µm. Signifikant war die Reduktion wiederum nur zur 1- und 6-Monats-Kontrolle (p = 0,022; p = 0,753; p = 0,023).

Auch hier ist die Zunahme des Makulaödems 3 Monate p.i. wahrscheinlich auf die zeitlich limitierte Wirkdauer des IBe zurückzuführen. Die genaue Wirkdauer von IBe ist noch nicht bekannt. Conrad et al. nahmen an, dass die Wirkung einer singulären Bevacizumab-Injektion in den meisten Augen etwa acht Wochen persistiert. [33] Diese Vermutung scheint mit unseren Ergebnissen übereinzustimmen. In der prospektiven Fallstudie von Stahl et al., in welcher bei 21 Patienten mit retinalen Venenverschlüssen (14 ZVV, 7 AVV) eine singuläre Bevacizumab-Injektion durchgeführt wurde, kam es zwischen der dritten und sechsten Woche zur Wiederzunahme der zentralen Netzhautdicke. [148]

Die Wiederabnahme des Makulaödems zur 6-Monats-Kontrolle ist mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die zweite bzw. dritte Injektionswelle zu erklären welche bei 40 % (n=12) der Probanden durchgeführt wurde. Zwischen erster und zweiter Bevacizumab-Injektion (n=12) vergingen im Mittel 85 Tage und zwischen erster und dritter Bevacizumab-Injektion (n=3) im Mittel 100 Tage.

Rensch et al. konnten bei 25 Patienten mit nicht-ischämischen akuten ZVV, welchen in Serie drei intravitreale Bevacizumab-Injektionen à 1,5 mg in sechswöchigem Abstand verabreicht wurden, eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke sowohl zur 1- und 6-Monats-Kontrolle als auch zur 3-Monats-Kontrolle aufzeigen. [132] Die konstante Reduktion der zentralen Netzhautdicke über den sechsmonatigen Studienverlauf ist vermutlich auf den serienmäßigen Injektionsplan und deren Ausschlusskriterien (chronische und ischämische ZVV) zurückzuführen.

In unserem Falle hätte ein anderes Injektionsschema mit häufigeren Reinjektionen wahrscheinlich ein besseres Ergebnis erzielt. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass die Wirksamkeit von intravitrealem Bevacizumab bei der Behandlung retinaler Venenverschlüsse bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt wurde.

Intravitreales Ranibizumab ist als spezifisches Antikörper-Fragment für die Behandlung von Makulaödeme infolge retinaler Venenverschlüsse zugelassen. Durch monatliche Injektionen konnte die Reduktion der zentralen Netzhautdicke im OCT konstant nachgewiesen werden. [160; 77]

5.1.2.1.3 Augeninnendruck

Der Augeninnendruck der Bevacizumab-Gruppe des Studienarms ZVV zeigte im gesamten Studienverlauf keine signifikanten Veränderungen. Zu keinem Kontrolltermin wurde ein erhöhter Augeninnendruck (> 21 mmHG) gemessen. Der Mittelwert schwankte zwischen 14,14 und 15,21 mmHg.

Wir können damit die Ergebnisse anderer Studien bestätigen, welche ebenfalls nach IBe keine nennenswerten Druckanstiege beobachteten. [120; 85; 15; 148] Die Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) untersuchte die 12-Monats Sicherheit von insgesamt 4303 intravitrealer Bevacizumab-Injektionen an 1310 Augen. Ein vorübergehender Anstieg des intraokularen Druckes wurde nur in 7 Fällen (0,16%) beobachtet. [168]

Die sekundäre okuläre Hypertension scheint somit keine Komplikation der intravitrealen Bevacizumab-Therapie darzustellen.

5.1.2.2 Analyse einzelner Subgruppen innerhalb der Bevacizumab-Gruppe

Subgruppe „Patientenalter“:

In einer Langzeitstudie von Hoeh et al., in welcher 61 Patienten mit Makulaödemen infolge retinaler Venenverschlüsse (27 ZVV, 34 AVV) mithilfe von IBe (2,5 mg) behandelt wurden, profitierten nicht alle Probanden im gleichen Ausmaß von der intravitrealen Bevacizumab-Therapie. Einige Patienten wiesen nach einer gewissen Injektionsanzahl einen langfristigen Behandlungseffekt auf, andere litten an rezidivierenden Makulaödemen und wieder andere zeigten gar keinen Behandlungseffekt. Multiple Regressionsanalysen ergaben, dass ZVV-Patienten, welche positiv auf die Therapie reagierten, im Schnitt jünger waren als die anderen. [80] Zum gleichen Ergebnis kamen Ach et al. Sie evaluierten die prognostischen Faktoren bei 32 mit IBe behandelten ZVV-Probanden. Diejenigen Patienten, die von der Antikörper-Therapie profitierten waren signifikant jünger als die Patienten, welche persistierende Makulaödeme entwickelten. [2]

In unserer Subgruppenanalyse konnte jedoch weder bezüglich des Visus, noch bezüglich der zentralen Netzhautdicke ein signifikanter Unterschied zwischen den älteren und den jüngeren Probanden aufgezeigt werden.

Subgruppe „Injektionsanzahl“:

Die Subgruppenanalyse „Injektionsanzahl“ ergab weder in der Subgruppe „1 Injektion“ noch in der Subgruppe „2 oder 3 Injektionen“ eine signifikante Visusverbesserung. Die zentrale Netzhautdicke zeigte sich in der Subgruppe „1 Injektion“ nur zur 1-Monats-Kontrolle signifikant vermindert, in der Subgruppe „2 oder 3 Injektionen“ nur zur 6-Monats-Kontrolle. Zwischen den beiden Gruppen konnte jedoch weder bezüglich der Visuswerte noch der OCT-Werte eine signifikant unterschiedliche Verteilung festgestellt werden.

Zusammenfassend kann behauptet werden, dass bei der Behandlung von ZVV-Patienten mit IBe Reinjektionen erforderlich sind, um wenigstens eine konstante anatomische Wirkung aufrechtzuerhalten.

In der CRUISE Studie konnten Makulaödeme bei ZVV mit intravitrealem Ranibizumab erfolgreich durch ein monatliches Injektionsschema therapiert werden. Den Probanden wurden über 6 Monate hinweg alle 4 Wochen intravitreale Ranibizumab Injektionen (0,3 oder 0,5mg) oder Scheininjektionen verabreicht. In der 0,3mg Gruppe kam es nach 6 Monaten zu einer Visusverbesserung von 12,7 Buchstaben, in der 0,5mg Gruppe von 14,9 und in der Beobachtungsgruppe von nur 0,8 Buchstaben.

Anschließend wurde ein Teil der Probanden einer Beobachtungsstudie zugeführt. In diesen weiteren 6 Monaten wurden die Patienten nach dem PRN-Schema behandelt (pro-re-nata), sprich nach Bedarf. Die Kriterien für Reinjektionen (0,3 / 0,5mg) waren Visus \leq 20/40 oder eine zentrale Netzhautdicke von \geq 250 μm . Nach insgesamt 12 Monaten war in beiden ursprünglichen Medikamentengruppen ein Visusgewinn von 13,9 Buchstaben zu verzeichnen. Die Sehschärfe konnte somit stabil gehalten werden. In der Scheinbehandlung/0,5mg-Ranibizumab Gruppe kam es jedoch nur zu einer Verbesserung von 7,3 Buchstaben. Die Verzögerung der medikamentösen Behandlung führte somit zu einem schlechteren Outcome. [160; 104]

Leider ergaben die 12 Monats-Ergebnisse der Extensionsstudie Horizon nicht die gleichen positiven Resultate. Trotz Reinjektionen mit 0,5mg Ranibizumab kam es eher zum Visusverlust in Augen mit ZVV. Somit scheinen hier häufigere Nachkontrollen und Reinjektionen notwendig zu sein. [77]

5.1.3 TA-Gruppe versus Bevacizumab-Gruppe

In diesem Abschnitt soll die Wirksamkeit der TA- und Bevacizumab-Gruppe des Studienarms ZVV anhand von Visus und optischer Kohärenztomographie im Vergleich erfasst werden.

Betrachtet man die Sehschärfe beider Medikamentengruppen im Studienarm ZVV so kann sowohl in der TA-Gruppe als auch in der Bevacizumab-Gruppe eine nicht-signifikante Visusstabilisierung nachgewiesen werden. Der Mann-Whitney-U-Test ergab beim Vergleich der beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied bezüglich des Visus. Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, daß die Triamcinolon- und Bevacizumab-Therapie bei Probanden mit ZVV gleich gute Resultate bewirken.

Dieselben Ergebnisse lieferten Guthoff et al. Ihr Ziel war den Behandlungsunterschied zwischen Bevacizumab (1,5 mg) und Triamcinolon (8 mg) bei Patienten mit ZVV (n=18) zu evaluieren. Alles in Allem konnte trotz höherer Medikamentendosis weder für Bevacizumab noch für Triamcinolon eine signifikanter visueller Effekt gefunden werden. Der Vergleich der beiden Gruppen miteinander erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. [63]

Anders war es bei Wu et al. und Tao et al. In beiden Medikamentengruppen kam es zu signifikanten Visusverbesserungen während des Beobachtungszeitraums. Der Behandlungseffekt zwischen den beiden Medikamentengruppen zeigte jedoch in beiden Studien ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Wu et al. verglichen retrospektiv die Wirksamkeit von 4 mg ITA (n=22) versus 1,25 mg IBe (n=13) bei 35 Probanden mit ZVV. [169] Tao et al. untersuchten die Wirksamkeit von 4 mg ITA (n=42) versus 1,25 mg IBe (n=30) bei 72 Patienten mit nicht-ischämischen ZVV. [151]

Zusammenfassend kann behauptet werden, dass in allen hier aufgeführten Studien die Triamcinolon und Bevacizumab-Therapie gleich gute oder schlechte funktionelle Ergebnisse liefern. Bezüglich der Sehschärfe ist keine der beiden Therapien der anderen signifikant überlegen.

Auch die im OCT gemessene zentrale Netzhautdicke zeigte in beiden Medikamentengruppen einen sehr ähnlichen Verlauf innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums. Sie reduzierte sich signifikant vom Ausgangswert zur 1-Monats-Kontrolle, stieg zur 3-Monats-Kontrolle leicht an (nicht-signifikant) und nahm zur 6-Monats-Kontrolle wieder signifikant ab. Der Mann-Whitney-U-Test ergab beim Vergleich beider Gruppe bezüglich der zentralen Netzhautdicke zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Somit scheint Triamcinolon und Bevacizumab eine ähnliche Wirkung auf das Makulaödem bei Patienten mit ZVV zu besitzen.

Wu et al. schlussfolgerten ebenfalls, dass ITA und IBe gleichermaßen zu einer signifikanten Reduktion des Makulaödems führen können. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, jedoch verursachte ITA im Vergleich mehr unerwünschte Wirkungen. [169]

Zu anderen Ergebnissen kamen Tao et al. und Guthoff et al. Bei Tao et al. war die Reduktion der zentralen Netzhautdicke in der Triamcinolon-Gruppe signifikanter ausgeprägt, bei Guthoff et al. in der Bevacizumab-Gruppe. [151; 63]

Es ist natürlich problematisch unsere Resultate mit denen anderer Studien zu vergleichen, welche unterschiedliche Ein- bzw. Ausschlusskriterien, verschiedene Patientenkollektive und Injektionsschemata mit sich bringen. Häufigere Reinjektionen in kürzeren Intervallen oder der Ausschluss von Patienten mit schlechterer Prognose (ischämische ZVV, chronische ZVV) hätten in unserem Falle unter Umständen ein anderes Resultat ergeben.

Alles in allem sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass sowohl Triamcinolon als auch Bevacizumab bei Patienten mit Makulaödem infolge ZVV einen ähnlichen funktionellen und anatomischen Behandlungseffekt aufweisen. Allerdings verfügt Bevacizumab über ein besseres Sicherheitsprofil.

5.2 Studienarm: Astvenenverschluss

In den folgenden Abschnitten werden nun die Ergebnisse der TA- und Bevacizumab-Gruppe des Studienarms AVV diskutiert.

5.2.1 Triamcinolon-Gruppe

5.2.1.1 Analyse der gesamten TA-Gruppe

5.2.1.1.1 Visus

Die TA-Gruppe des Studienarms AVV bestand aus 38 Augen. Die Injektionsanzahl pro Auge betrug im Mittel 1,21. Der Visus stieg vom präoperativem Wert 0,29 durchschnittlich auf 0,33 zur 1-Monats-Kontrolle an und blieb über den weiteren Studienverlauf stabil (0,32: 3- und 6-Monats-Kontrolle). Verglichen mit dem Ausgangsvisus waren die Visusveränderungen zwar zu keinem der drei Kontrolltermine signifikant ($p = 0,106$; $p = 0,722$; $p = 0,680$), eine Tendenz zur Visusverbesserung konnte dennoch beobachtet werden.

Ähnliche Ergebnisse lieferten Cekiç et al. Diese führten eine retrospektive Studie an 13 Augen mit Makulaödem infolge von AVV durch, welche mit 4 mg ITA behandelt wurden. 1 Auge wurde während des Studienverlaufs zweimal therapiert, 4 Augen dreimal und 2 Augen viermal. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 13 Monate. Im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung verbesserten sich die Sehschärfe zur finalen Untersuchung in 7 Augen, blieb in 4 Augen unverändert und verschlechterte sich in 2 Augen. Trotz signifikanter Reduktion der zentralen Netzhautdicke wurde ein Visusgewinn nur bei der Hälfte der Probanden beobachtet. [21]

Im Gegensatz dazu konnten in anderen kleinen Fallstudien signifikante Visusverbesserungen nach ITA nachgewiesen werden. [27] In einer prospektiven, komparativen nicht-randomisierten klinischen Studie von Jonas et al. wurde die Wirksamkeit von 20-25 mg ITA an 10 Augen mit AVV (2 ischämisch, 8 nicht-

ischämische) untersucht und mit einer aus 18 Augen bestehenden Kontrollgruppe verglichen. Die Studiengruppe erlebte einen signifikanten Visusgewinn zur 1-Monats-Kontrolle. Dagegen zeigten die Kontrollgruppe und die 2 ischämischen AVV-Patienten während des gesamten Studienverlaufs keine signifikante Änderung der Sehschärfe. [91] Chen et al. veröffentlichten ein Jahr später die Ergebnisse einer singulären intravitrealen TA-Injektion (4mg) bei 18 Patienten mit ischämischen AVV. Trotz schlechter Prognose der Probanden konnten sie einen kurzfristigen signifikanten Visusgewinn zur 1-Monats-Kontrolle nachweisen. 3-, 6- und 12 Monate p.i. konnte nur die Tendenz zur Visusverbesserung beobachtet werden ohne statistische Signifikanz. [26] Bearely et al. stellten wiederum ähnlich wie Jonas et al. fest, dass funktionell nur Probanden mit nicht-ischämischen AVV von der TA-Therapie (4 mg) profitierten. [13] Warum nun die ischämischen AVV-Probanden von Chen et al. visuell besser auf die ITA-Therapie reagierten, als die von Jonas et al. und Bearely et al., ist schwer zu sagen.

Die Standardtherapie bei Patienten mit Makulaödemen infolge von nicht-ischämischen AVV ist laut der „The Branch Vein Occlusion Study Group“ von 1984 die Grid-Laserkoagulation. [152] Dies bestätigten auch die Ergebnisse des Studienarms AVV der SCORE Studie. In dieser multizentrischen prospektiven randomisierten Studie wurde bei 411 Patienten mit Makulaödemen infolge von AVV die Wirksamkeit und Sicherheit von 1 mg ITA und 4 mg ITA mit der Standardtherapie Grid-Laserkoagulation verglichen. Intravitreale Reinjektionen wurden in den TA-Gruppen circa alle 4 Monate durchgeführt. Die mittlere Injektionsanzahl pro Auge betrug in der 1 mg TA-Gruppe 2,2 und in der 4 mg TA-Gruppe 2,1. Die 4-Monats-Kontrolle ergab in der 4 mg TA-Gruppe zwar einen signifikant besseren Visus im Vergleich zur 1 mg TA- und Standardtherapie-Gruppe, dieser positive Behandlungseffekt persistierte jedoch nicht. 12 Monate p.i. bestand zwischen den 3 Therapie-Gruppen kein signifikanter visueller Unterschied. 4 mg ITA scheint folglich einen initialen kurzen positiven Effekt auf den Visus zu besitzen. Dieser Behandlungserfolg konnte allerdings durch Reinjektionen nicht aufrechterhalten werden.

Letztendlich empfiehlt die SCORE Study Group aufgrund fehlender langfristiger Erfolge und des Nebenwirkungsprofils von ITA die Beibehaltung der Grid-Laserkoagulation als Standardtherapie bei Patienten mit Makulaödemen infolge nicht-ischämischer AVV. [142]

Überlegenswert wäre die Kombination von ITA und Grid-Laserkoagulation. ITA wirkt schnell, ist jedoch von kurzfristiger Dauer. Die Grid-Laserkoagulation ist permanent, zeigt jedoch einen spät einsetzenden Effekt. Riese et al. evaluierten diesen möglicherweise synergistischen Effekt an 24 Augen von AVV-Probanden (15 nicht-ischämisch, 9 ischämisch). 1-, 3- und 6 Monate nach der Kombinationsbehandlung zeigte sich verglichen zum Ausgangswert eine signifikante Verbesserung des Visus und der zentralen Netzhautdicke. [133] Diese vielversprechenden Ergebnisse müssen natürlich erst durch prospektive randomisierte Studien belegt werden.

5.2.1.1.2 Zentrale Netzhautdicke im OCT

Die zentrale Netzhautdicke der TA-Gruppe des Studienarms AVV war verglichen mit dem präoperativen Befund im Mittel zu allen 3 Kontrollterminen signifikant rückläufig ($p = 0,000$; $p = 0,022$; $p = 0,001$). Wir können damit die Ergebnisse anderer Studien bestätigen, in denen ebenfalls nach ITA über signifikante Verminderungen von Makulaödemen berichtet wurde. [21; 27; 13]

Vom mittleren Ausgangswert 449 μm reduzierte sich das Makulaödem durchschnittlich auf 306 μm zur 1-Monats-Kontrolle, stieg 3 Monate p.i. leicht auf 363 μm an und fiel schließlich wieder auf 274 μm ab. Wie schon in Kapitel 5.1.1.1.2. beschrieben wurde, kann die Wiederzunahme der zentralen Netzhautdicke zur 3-Monats-Kontrolle durch die zeitlich beschränkte Wirkdauer von ITA und die Wiederabnahme zur 6-Monats-Kontrolle durch die zweite Reinjektionswelle erklärt werden. 21% der Teilnehmer der TA-Gruppe des Studienarms AVV ($n=8$) benötigten nach durchschnittlich 124 Tagen eine zweite TA-Injektion. Chen et al. berichteten über die Wirkdauer ähnliche Ergebnisse. Nach einer singulären intravitrealen TA-Injektion (4 mg) sank die zentrale Netzhautdicke zunächst vom mittleren Ausgangswert 400 μm auf 228 μm zur 1-

Monats-Kontrolle, stieg dann jedoch leicht auf 256 µm zur 3-Monats-Kontrolle an. Die Reduktion der zentralen Netzhautdicke war zwar zu beiden Kontrollterminen signifikant vermindert, dennoch zeichnete sich zur 3-Monats-Kontrolle ein leichtes Nachlassen der ITA-Wirkung ab. 6 Monate p.i. kam es anders wie bei unseren Ergebnissen zu keiner erneuten Wiederabnahme des Makulaödems. Da auf Reinjektionen verzichtet wurde, stieg die zentrale Netzhautdicke weiter auf 352 µm an. [26]

Im Studienarm AVV der SCORE Studie wurde in allen 3 Studiengruppen (1 mg TA-Gruppe, 4 mg TA-Gruppe, Standardtherapie-Gruppe) während des gesamten Studienverlaufs (36 Monate) eine Verminderung der zentralen Netzhautdicke gemessen. Zur 4-Monats-Kontrolle zeigte sich allerdings, dass der Rückgang des Makulaödems in der 4 mg TA-Gruppe signifikant größer war, als in der 1 mg-TA-Gruppe und in der Standardtherapie-Gruppe. Dieser Vorteil war jedoch nicht von Dauer. 12 Monate p.i. war die Reduktion der zentralen Netzhautdicke trotz Reinjektionen in allen drei Studiengruppen ungefähr gleich groß. [142]

Zusammenfassend scheint ITA (4 mg) bei Patienten mit AVV eine vorübergehende positive Auswirkung auf das Makulaödem zu haben. Langfristig kann dieser Effekt wohl trotz Reinjektionen nicht aufrechterhalten werden.

5.2.1.1.3 Augeninnendruck

Der Augeninnendruck der TA-Gruppe des Studienarms AVV ergab innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums verglichen mit dem präoperativen Befund zu keinem der Kontrolltermine eine signifikante Veränderung ($p = 0,066$; $p = 0,688$; $p = 0,554$). Der Mittelwert schwankte zwischen 14,64 und 16,20 mmHg. Insgesamt entwickelten 2 der 38 Probanden während des Studienverlaufs einen erhöhten Augeninnendruck (Proband 1: 22 mmHg zur 3-Monats-Kontrolle, Proband 2: 24 mmHg zur 1-Monats-Kontrolle). Mittels antiglaukomatöser Medikation konnten sie jedoch erfolgreich behandelt werden. 1 weiterer Proband litt schon vor der intravitrealen Eingabe unter einem erhöhten IOD, d.h. ITA ist höchstwahrscheinlich nicht der Grund für die okuläre Hypertension. In anderen

kleinen Fallstudien war der Augeninnendruck bei Probanden mit AVV nach ITA ebenfalls nicht signifikant erhöht. [21; 13]

Das Risiko für die Entstehung einer sekundären okulären Hypertension nach ITA sollte dennoch nicht unterschätzt werden. Größere randomisierte Studien, welche die Sicherheit von ITA bei anderen retinalen Erkrankungen getestet haben, ergaben dass ITA zu signifikant erhöhtem IOD führen kann. [54; 84] Chen et al. berichteten über signifikant erhöhte Augeninnendruckwerte 1- und 3 Monate post injectionem bei 18 Probanden mit ischämischen AVV. [26] Der Study Report 6 der SCORE Studie bestätigte nun diese Ergebnisse. 41% der insgesamt 411 Studienteilnehmer benötigten nach 4 mg ITA innerhalb eines zwölfmonatigen Beobachtungsintervalls eine antiglaukomatöse Medikation. Der Anteil der zu therapierenden Probanden war signifikant höher als in der 1 mg TA-Gruppe (7%) und in der Standardtherapie-Gruppe (2%). [142]

5.2.1.2 Analyse einzelner Subgruppen innerhalb der TA-Gruppe

Subgruppe „Patientenalter“:

Die Sehschärfe der unter 70-jährigen zeigte im Studienverlauf tendenziell einen leichten Anstieg. Die über 70-jährigen neigten nur zur Visusstabilisierung. Keine dieser Veränderungen war jedoch statistisch signifikant. Die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke war in beiden Subgruppen ähnlich. Das Makulaödem erwies sich zu allen Kontrollen als rückläufig, statistisch signifikant aber nur für die 1- und 6-Monats-Kontrolle.

Es wäre also möglich, daß jüngere AVV-Patienten in Hinsicht auf die Sehschärfe etwas besser von der ITA-Therapie profitieren als ältere. Zu dieser Schlussfolgerung kamen auch Cekiç et al. Sie berichteten über eine signifikante Korrelation zwischen Visusgewinn und Patientenalter. [21]

Subgruppe „Injektionsanzahl“:

Diejenigen Patienten, welche während des Studienverlaufs nur eine einzige TA-Injektion erhielten, zeigten eine relativ konstante Visusverbesserung im sechsmonatigen Beobachtungszeitraum. Die Subgruppe mit mehreren Injektionen dagegen nicht. Der Visus stieg im Mittel vom Ausgangswert 0,23 auf 0,28 zur 1-Monats-Kontrolle, fiel 3 Monate p.i. wieder auf 0,23 und verbesserte sich nach der zweiten Injektionswelle wieder auf 0,28 zur 6-Monats-Kontrolle. In beiden Subgruppen waren die Veränderungen jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant. Die zentrale Netzhautdicke in der Subgruppe „1 Injektion“ war zu allen drei Kontrollterminen hoch signifikant bzw. signifikant vermindert. In der Subgruppe „2 oder 3 Injektionen“ wurde jedoch nur über eine signifikante Reduktion zur 6-Monats-Kontrolle berichtet.

Im Durchschnitt profitierten die Probanden aus der Subgruppe „1 Injektion“ vermutlich länger von der TA-Therapie. Dahingegen klang die ITA-Wirkung in der Subgruppe „2 oder 3 Injektionen“ schon zur 3-Monats-Kontrolle ab. Aus diesem Grunde erfolgte nach durchschnittlich 124 Tagen eine zweite Injektion, die wiederum zur Besserung hinsichtlich Visus und Makulaödem beitrug. Warum die Wirkdauer bei einigen Probanden länger anhielt als bei anderen bleibt ungeklärt.

Fraglich ist allerdings immer noch, ob Reinjektionen in dem gleichen Maße zu funktionellem und anatomischen Erfolg führen wie Erstinjektionen. Patel et al. konnten in einer prospektiven Fallstudien mit 13 Probanden (4 ZVV, 1 HVV, 8 AVV) nach einem Jahr trotz wiederholter TA-Injektionen keinen anhaltenden Visusgewinn nachweisen. [123] Cekiç et al. fanden nach Erst- und Folgeinjektionen ähnlich retinale Dickenabnahmen. Nach der ersten Injektion verminderte sich die zentrale Netzhautdicke signifikant um 55%, nach der zweiten ebenfalls und nach der dritten um 59%. Dagegen war der Visusgewinn nach der Ersteingabe am größten und verkleinerte sich nach den Folgeinjektionen stetig. Zum Teil kann dieses Ergebnis wohl durch Kataraktprogression erklärt werden. [21]

Subgruppe „Ausgangs-Visus“:

Die zentrale Netzhautdicke war in der Subgruppe „Ausgangs-Visus $\leq 0,2$ “ nur zur 1- und 6-Monats-Kontrolle signifikant vermindert. In der Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ dagegen zu allen drei Kontrollterminen. Dafür verbesserte sich der Visus in der Subgruppe „Ausgangs-Visus $\leq 0,2$ “ signifikant von 0,12 Ausgangswert auf 0,21 und 0,19 zur 1- und 3-Monats-Kontrolle ($p = 0,019$; $p = 0,022$). Die Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ tendierte dagegen im Verlauf der Studie zur leichten Visusverschlechterung (nicht-signifikant).

AVV-Patienten mit einem schlechten Ausgangsvisus scheinen unseren Ergebnissen zufolge somit zumindest funktionell mehr von der Triamcinolon-Therapie zu profitieren als Patienten mit besserem Ausgangsvisus.

Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Jaissle et al. in einer Studie über IBe bei der Therapie von Makulaödemen infolge von AVV. Probanden mit schlechtem Ausgangs-Visus erreichten eine beachtliche Visusverbesserung im Vergleich zu den Patienten mit gutem Ausgangs-Visus. [89]

Eine mögliche Erklärung dafür könnte Folgende sein: Ein schlechter Ausgangs-Visus korreliert meist mit einem ausgeprägten Makulaödem. Bei erfolgreicher Therapie und gutem Rückgang des Makulaödems vermag der Visus sich stark zu verbessern.

Subgruppe „Verschlussalter“:

Oh et al. evaluierten den Unterschied zwischen früher und später ITA-Behandlung bei 20 Probanden mit AVV. Bei 10 Patienten vergingen zwischen den ersten Symptomen der Erkrankung und der TA-Therapie weniger als 3 Monate, bei den anderen mehr als 3 Monate. Jeder Patient erhielt während des sechsmonatigen Studienverlaufs nur eine einzige TA-Injektion (4 mg). In der frühen Behandlungsgruppe verbesserte sich der Visus signifikant zu allen Kontrollterminen (1-, 3- und 6 Monate p.i.). Die späte Behandlungsgruppe zeigte dagegen nur einen signifikanten Visusgewinn zur 1-Monats-Kontrolle. Gleichermäßen war das Makulaödem in der frühen Behandlungsgruppe zu allen

Nachsorgeterminen signifikant rückläufig, in der späten Behandlungsgruppe wiederum nur zur 1-Monats-Kontrolle. [116]

Die frühe Behandlungsgruppe entspricht in unserer Studie der Subgruppe „Verschlussalter \leq 4 Wochen“ und die späte Behandlungsgruppe der Subgruppe „Verschlussalter $>$ 4 Wochen“. 1- und 3-Monate p.i. konnte man in der frühen Behandlungsgruppe einen mittleren Visusanstieg von 0,16 auf 0,29 und 0,28 vermerken. 6 Monate p.i. fiel die Sehschärfe wieder auf durchschnittlich 0,12. In der späten Behandlungsgruppe schwankten die Visuswerte im Verlauf der Studie nur leicht um den Ausgangswert 0,32. Die Visusveränderungen waren zwar in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant, dennoch profitierte die frühe Behandlungsgruppe zumindest zu den ersten zwei Kontrollterminen tendenziell etwas besser von der ITA-Therapie. Die zentrale Netzhautdicke der späten Behandlungsgruppe war zu allen drei Kontrollterminen signifikant vermindert. In der frühen Behandlungsgruppe konnte eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke allerdings nur zur 1-Monats-Kontrolle nachgewiesen werden. Die fehlende Signifikanz zur 3- und 6-Monats-Kontrolle liegt jedoch höchstwahrscheinlich an der zu geringen Fallzahl der Gruppe (3 Monate p.i.: n=5; 6 Monate p.i.: n=1).

Zusammenfassend scheint eine frühzeitige Therapie bei Patienten mit AVV von großer Bedeutung zu sein, um einen positiven visuellen und anatomischen Behandlungserfolg zu erreichen und womöglich irreversible Netzhautschäden zu verhindern.

Zur gleichen Schlussfolgerung kommt auch die Geneva Study Group. In einer Subgruppenanalyse wurde ermittelt, dass Augen mit einem kürzer zurückliegenden Verschlussgeschehen (\leq 90 Tage) besser von der Dexamethason-Implantation profitierten als Augen mit einem seit länger zurückliegendem Verschlussgeschehen. [64]

5.2.2 Bevacizumab-Gruppe

5.2.2.1 Analyse der gesamten Bevacizumab-Gruppe

5.2.2.1.1 Visus

Die Bevacizumab-Gruppe im Studienarm AVV bestand aus 31 Augen. Die Injektionsanzahl pro Auge betrug durchschnittlich 1,52. Vom präoperativen Wert 0,28 stieg der Visus zur 1-Monats-Kontrolle leicht auf 0,30 an, fiel zur 3-Monats-Kontrolle auf 0,25 zurück und pendelte sich 6 Monate p.i. erneut auf 0,30 ein. Verglichen zum Ausgangswert zeigten die Visusveränderungen zu keinem der Kontrolltermine eine statistische Signifikanz. Tendenziell kann jedoch zumindest von einer Visusstabilisierung nach IBe gesprochen werden.

Auch in zwei weiteren Studien reagierten nicht alle AVV-Patienten nach IBe mit einem signifikanten Visusgewinn. Chung et al. beispielsweise untersuchten bei 50 Probanden mit AVV die Behandlung von 1,25 mg IBe und konnten bei 44% der Teilnehmer keine signifikante Verbesserung der Sehschärfe nachweisen, obwohl die OCT-Werte zur Abschlussuntersuchung signifikant rückläufig waren. [31] Bei Pai et al. zeigten 23,8% der Probanden keine Visusverbesserung trotz Reduktion der zentralen Netzhautdicke nach singulärer Bevacizumab-Injektion (1,25 mg). [120]

In andere Studien wurde dagegen über vielversprechende funktionelle Kurz- und Langzeitergebnisse berichtet. Kreuzer et al. zum Beispiel evaluierten die Wirksamkeit von IBe (1,25 mg) an 34 Augen mit Makulaödemen infolge von AVV. Die mittlere Injektionsanzahl pro Auge betrug 2,9 und der Injektionsplan sah bei jedem Probanden eine intravitreale Injektion an Tag 1 und in Woche 4 vor. Im Vergleich zum Ausgangswert waren sowohl Visus als auch zentrale Netzhautdicke zur Abschlusskontrolle (6 Monate p.i.) und bei allen zusätzlichen Terminen signifikant verbessert. Der strikte Injektionsplan mit insgesamt häufigeren Reinjektionen hat höchstwahrscheinlich zu dem guten Endresultat beigetragen. [101] Gleichermäßen bewirkte IBe (1,25 mg) bei Ahmadi et al. einen signifikanten Visusgewinn zu allen Kontrollterminen bis einschließlich 6 Monate

p.i. Im Mittel erhielten die 42 Probanden mit nicht-ischämischen AVV während des Studienverlaufs 2,4 Injektionen pro Auge. [5] In diesem Falle führten vermutlich die häufigeren Reinjektionen und der Ausschluss von Probanden mit ischämischen AVV zum gewünschten Behandlungserfolg. Gündüz et al. führten bei 12 Patienten mit AVV innerhalb von 6 Monaten im Durchschnitt 2,8 Bevacizumab-Injektionen (1,25 mg) durch und konnten ebenfalls signifikante Visusverbesserungen erzielen. [62]

12-Monats Ergebnisse nach IBe bei Patienten mit Makulaödemen infolge AVV lieferten Jaisle et al. und Prager et al. Bei ersteren betrug die mittlere Injektionsanzahl pro Auge (à 1,25 mg IBe) während des gesamten Studienverlaufs 2,4. 1,6 Reinjektionen erfolgten innerhalb der ersten 6 Monate, weitere 0,8 während der übrigen 6 Monate. Trotz der zurückgehenden Anzahl von Reinjektionen im Verlauf der Studie konnte über das gesamte Jahr hinweg ein signifikanter Visusgewinn aufrechterhalten werden. [87] Dieselben Resultate wurden in der AVV-Gruppe (n=21) der prospektiven klinischen Studie von Prager et al. erreicht. Deren Reinjektionsrate war jedoch erheblich höher. Im Mittel erhielten die Probanden 8 von 13 möglichen Injektionen. [125]

Im Gegensatz zu den oben genannten Studienerfolgen konnten in der vorliegenden Arbeit vermutlich wegen der selteneren Nachinjektionen und dem Einschluss von Probanden mit ischämischen AVV (n=4) keine statistisch signifikanten Visusveränderungen erzielt werden.

Die BRAVO Studie erzielte durch strikte vier-wöchentliche Injektionen von intravitrealem Ranibizumab (0,3 / 0,5mg) bei Makulaödemen infolge AVV ebenfalls sehr gute visuelle und anatomische 6-Monats-Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Visus verbesserte sich um 16,6 Buchstaben in der 0,3mg Ranibizumab-Gruppe und 18,3 Buchstaben in der 0,5mg Ranibizumab-Gruppe. In der Kontrollgruppe dagegen zeigte sich nur eine Verbesserung von 7,3 Buchstaben. Die 12-Monats-Daten der nachfolgenden Beobachtungsstudie waren ebenfalls vielversprechend. Die Sehschärfe konnte durch Behandlung nach Bedarf (PRN-Schema) stabil gehalten werden. Dabei betrug nach 12 Monaten die Anzahl der Injektionen in der 0,3mg Gruppe 8,5 und in der 0,5mg Gruppe 8,4.

Und auch in der Extensionsstudie Horizon blieb der Visusgewinn nach Behandlung (3 monatiges Kontrollintervall) bei Makulaödemen infolge AVV erhalten.

Die BRAVO-Studie ist jedoch nur bedingt aussagekräftig. Zusätzlich zu intravitrealem Ranibizumab erfolgte in den Behandlungsgruppen in 18,7% und 19,8% der Fälle eine Laserbehandlung. Somit sind die Ergebnisse nicht alleine auf die medikamentösen Eigenschaften zurückzuführen. [160; 104; 77]

5.2.2.1.2 Zentrale Netzhautdicke im OCT

Die zentrale Netzhautdicke der Bevacizumab-Gruppe im Studienarm AVV reduzierte sich signifikant von 418 μm präoperativ auf 336 μm zur 1-Monats-Kontrolle. 3- und 6 Monate p.i. blieb das Makulaödem zwar im Mittel konstant vermindert (339 μm ; 331 μm), eine statistische Signifikanz war jedoch knapp nicht gegeben ($p = 0,088$; $p = 0,063$).

Die retrospektive Studie von Ahmad et al. lieferte ähnliche Ergebnisse. Nach durchschnittlich 2,4 Bevacizumab-Injektionen reagierten die 42 an nicht-ischämischen AVV erkrankten Probanden zwar mit einer signifikanten Reduktion der zentralen Netzhautdicke zur 2-Monats-Kontrolle, 6 Monate p.i. wies die Verbesserung des Makulaödems jedoch keine statistische Signifikanz auf. [5] In vielen anderen Studien war die zentrale Netzhautdicke jedoch zu allen Kontrollterminen signifikant rückläufig. [125; 101] Bei Gündüz et al. zum Beispiel fiel die zentrale Netzhautdicke vom Ausgangswert 506 μm signifikant auf 270 μm und 321 μm zur 1- und 6-Monats-Kontrolle ($p = 0,003$; $p = 0,038$). [62]

In der TA- und Bevacizumab-Gruppe des Studienarms ZVV und in der TA-Gruppe des Studienarms AVV zeigte die Veränderung der zentralen Netzhautdicke stets einen ähnlichen Verlauf. Nach der Ersteingabe verminderte sich die zentrale Netzhautdicke zur 1-Monats-Kontrolle. Daraufhin verschlechterte sie sich jedoch zur 3-Monats-Kontrolle und verbesserte sich nach der zweiten bzw. dritten Injektionswelle erneut zur 6-Monats-Kontrolle. Jaissle et al. konnten ebenfalls über einen derartigen Verlauf berichten. In ihrer

prospektiven Fallstudie prüften sie die Langzeitwirksamkeit (12 Monate) von IBe (1,25 mg) an 23 Probanden mit AVV. Nach durchschnittlich 2,4 Bevacizumab-Eingaben kam es 6 Wochen p.i. zu einer signifikanten Reduktion der zentralen Netzhautdicke von 359 µm auf 190 µm. Den restlichen Studienverlauf über blieb das Makulaödem ebenfalls signifikant rückläufig, jedoch zeigte die zentrale Netzhautdicke wellenförmige Veränderungen. In zwölfwöchigem Zyklus rezidierte im Durchschnitt das Makulaödem und trocknete nach einer erneuter Bevacizumab-Gabe wieder ab. [87] Ein schneller eingreifender Injektionsplan hätte diesem Verlauf eventuell entgegenwirken können.

In der vorliegenden Bevacizumab-Gruppe des Studienarms AVV war das Makulaödem im Mittel zu allen drei Kontrollterminen konstant rückläufig. Die Reinjektionen erfolgten somit wohl rechtzeitig.

5.2.2.1.3 Augeninnendruck

Gleichermaßen wie die Bevacizumab-Gruppe des Studienarms ZVV, zeigte auch die Bevacizumab-Gruppe des Studienarms AVV während des gesamten Studienverlaufs keine signifikante Veränderung des Augeninnendrucks. Insgesamt wurde nur bei 1 von 31 Patienten (3,23%) ein leicht erhöhter Augeninnendruck gemessen (22mmHg zur 3-Monats-Kontrolle). Der Mittelwert schwankte zwischen 14,04 und 15,30 mmHg.

Damit stimmen unsere Ergebnisse mit denen uns vorliegenden Veröffentlichungen überein. [168; 148] Die okuläre Hypertension ist anders als bei der intravitrealen Triamcinolon-Therapie keine Komplikation der intravitrealen Bevacizumab-Therapie.

5.2.2.2 Analyse einzelner Subgruppen innerhalb der Bevacizumab-Gruppe

Subgruppe „Patientenalter“:

Unsere Subgruppen „Patientenalter < 70 Jahre“ und „Patientenalter \geq 70 Jahre“ wiesen sehr ähnliche visuelle und anatomische Veränderungen im Studienverlauf auf. Bei beiden bewirkte die erste und zweite bzw. dritte Eingabe nur eine Visusstabilisierung zur 1- und 6-Monats-Kontrolle. 3 Monate p.i. kam es eher zu einer leichten funktionellen Verschlechterung. Keine der Veränderungen waren jedoch statistisch signifikant. Gleichmaßen war die Reduktion der zentralen Netzhautdicke in beiden Gruppen nur zur 1-Monats-Kontrolle statistisch signifikant. Unsere Ergebnisse sprechen somit eher gegen einen unterschiedliche Wirkung von IBe bei älteren und jüngeren Patienten mit AVV.

Die Subgruppenanalyse von Ahmadi et al. ergab dagegen einen Unterschied zwischen älteren und jüngeren Probanden (Trennwert: 72 Jahre). Im Gegensatz zur älteren Probandengruppe erlebten die jüngeren Probanden nach IBe einen signifikanteren Visusgewinn. [5] Über ähnliches wurde auch bei Chung et al. berichtet. Diese teilten ihr Patientenkollektiv anhand der letzten Visusbestimmung in 2 Gruppen ein. Gruppe 1 bestand aus Probanden, die nach IBe 5 EDTRS-Buchstaben oder mehr gewannen. Gruppe 2 aus Probanden, die sich um weniger als 5 Buchstaben verbesserten oder sich sogar verschlechterten. Ihre Berechnungen ergaben, dass die Teilnehmer aus Gruppe 1 tendenziell ein jüngeres Alter aufwiesen. [31] Demnach scheint die Bevacizumab-Therapie zumindest bei einigen jüngeren Patienten mit AVV besser anzuschlagen als bei älteren.

Subgruppe „Ausgangs-Visus“:

In der Subgruppe „Ausgangs-Visus \leq 0,2“ kam es 1 Monat p.i. zu einer signifikanten Verbesserung der Sehschärfe von durchschnittlich 0,10 auf 0,16 ($p = 0,050$) und auch die restlichen Kontrolltermine wiesen tendenziell einen Visusgewinn auf. Ganz im Gegensatz dazu neigte die Subgruppe „Ausgangs-Visus $>$ 0,2“ im Studienverlauf eher zur Visusverschlechterung. 3 Monate p.i. fiel die Sehschärfe sogar signifikant von 0,48 Ausgangswert auf 0,36 ($p = 0,020$).

Das Makulaödem war in der Subgruppe „Ausgangs-Visus $\leq 0,2$ “ zur 1- und 6-Monats-Kontrolle signifikant rückläufig, in der Subgruppe „Ausgangs-Visus $> 0,2$ “ dagegen zu keinem Kontrolltermin.

Zusammenfassend hat es nach unseren Ergebnissen den Anschein, dass AVV-Probanden mit schlechterem Ausgangsvisus mehr von der Bevacizumab-Therapie profitieren, als Probanden mit besserem Ausgangsvisus.

Zur selben Schlußfolgerung kommen auch andere Autoren wie Kriechbaum et al. und Rehak et al. Sie identifizierten den Ausgangsvisus als unabhängigen Prognosefaktor bei der Behandlung von AVV mit IBe. [131] Es profitieren vor allem Patienten mit einem anfänglich schlechten Ausgangsvisus von IBe. [102]

5.2.3 TA-Gruppe versus Bevacizumab-Gruppe

Folgender Abschnitt beinhaltet den Vergleich der Wirksamkeit von ITA versus IBe im Studienarm AVV anhand von Visus und optischer Kohärenztomographie:

Betrachtet man den Visusverlauf beider Medikamentengruppen im Studienarm AVV so fällt auf dass weder in der TA- noch in der Bevacizumab-Gruppe signifikante Visusveränderungen beobachtet wurden. Tendenziell konnte die TA-Gruppe zwar über eine Visusverbesserung berichten, wohingegen die Bevacizumab-Gruppe nur eine Visusstabilisierung aufwies, der Mann-Whitney-U-Test ergab jedoch zwischen den zwei Therapiegruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Visus.

Alles in allem sprechen diese Resultate dafür, daß die Traimcinolon- und Bevacizumab-Therapie bei Probanden mit AVV höchstwahrscheinlich ähnliche visuelle Ergebnisse bewirken. Keine der beiden Therapien ist bezüglich des Visus der anderen signifikant überlegen.

Cheng et al. ermittelten in ihrer retrospektiven Fallstudie ähnliches. Sie evaluierten den Behandlungsunterschied zwischen IBe (1,25 mg) und ITA (4mg) bei 29 Patienten mit AVV. Sie berichteten post injectionem zwar sowohl in der TA-Gruppe (n=16), als auch in der Bevacizumab-Gruppe (n=13) über signifikante

Visusverbesserungen, der Vergleich beider Gruppen miteinander erbrachte jedoch keinen statistischen Unterschied. [28]

Bezüglich der zentralen Netzhautdicke zeigte die TA-Gruppe gegenüber der Bevacizumab-Gruppe einen leichten Vorteil. Das Makulaödem war nach ITA zu allen drei Kontrollterminen signifikant rückläufig. Die Bevacizumab-Therapie dagegen erreichte nur eine signifikante Verminderung der zentralen Netzhautdicke zur 1-Monats-Kontrolle. Der Mann-Whitney-U-Test ergab jedoch zwischen den zwei Therapiegruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der zentralen Netzhautdicke.

In der Fallstudie von Cheng et al. kam es postoperativ in beiden Medikamentengruppen zur signifikanten Reduktion der zentralen Netzhautdicke und der anatomische Behandlungserfolg zeigte zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. ITA verursachte jedoch im Vergleich mehr unerwünschte Wirkungen. [28]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in dieser Studie ITA und IBe bei Patienten aus dem Studienarm AVV einen vergleichbaren funktionellen und anatomischen Behandlungseffekt aufweisen. Ähnlich wie im Studienarm ZVV. Triamcinolon verfügt jedoch über ein schlechteres Sicherheitsprofil.

Andere Ergebnisse lieferten zum Beispiel Rehak et al. IBe und ITA verbesserten signifikant die Sehschärfe und die zentrale Netzhautdicke bei Patienten mit AVV. Die besten visuellen Ergebnisse wurden bei IBe erreicht, wenn Bevacizumab so früh wie möglich injiziert wurde, sprich das Verschlussgeschehen so kurz wie möglich zurücklag. Prognostisch scheint somit bei IBe ein kürzer zurückliegendes Verschlussgeschehen günstig zu sein.

War die Verschlussdauer weiter fortgeschritten, zeigte sich zwischen ITA und IBe keine statistisch signifikanten Unterschiede. [130]

5.3 Unerwünschte Wirkungen

5.3.1 Triamcinolon

Das Sicherheitsprofil von ITA wurde bereits sowohl an Tieren als auch an Menschen untersucht und scheint keine okuläre Toxizität aufzuweisen. [54; 111] Potentielle operationsbedingte Nebenwirkungen der intravitrealen Eingabe sind Netzhautablösung, Glaskörperblutung und Endophthalmitis (sterile/ infektiöse). In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine dieser Komplikationen nachgewiesen werden.

Die intraokuläre Infektion ist zwar eine sehr seltene, jedoch äußerst ernst zunehmende Komplikation. Moshfeghi et al. detektierten nach insgesamt 922 ITA-Eingaben in insgesamt 8 Augen (0,87%) eine postoperative infektiöse Endophthalmitis, welche in 3 Fällen zu schweren visuellen Funktionsverlusten führte. [113] Roth et al. berichteten über 7 Fälle von steriler Endophthalmitis nach ITA. Anders als bei der infektiösen Endophthalmitis handelt es sich hierbei jedoch um eine Erkrankung mit benignem Ausgang. Die Symptome treten 1-2 Tage nach der intravitrealen Eingabe auf und bilden sich in der Regel spontan zurück ohne funktionelle Schäden zu hinterlassen. [136] Netzhautablösungen oder Glaskörperblutungen wurden ebenfalls nur in Einzelfällen beschrieben. [88]

Die häufigsten Nebenwirkungen, welche Triamcinolon zugeschrieben werden können, sind die sekundäre okuläre Hypertension und Kataraktogenität. 3 unserer mit ITA behandelten Probanden, sogenannte Steroidresponder, entwickelten im Studienverlauf erhöhte intraokulare Drücke (>21 mmHg) und benötigten antiglaukomatöse Medikation. Über Kataraktenstehung bzw.- progression konnten wir allerdings nicht berichten.

Die SCORE Studie gab jedoch bekannt, dass ein signifikanter Anteil ihrer Studienteilnehmer nach der TA-Eingabe über erhöhte Augeninnendruckwerte und Kataraktprogression klagten. Dabei war die Nebenwirkungsrate in der 4 mg-TA-Gruppe deutlich höher als in der 1 mg TA-Gruppe. [142; 84] Sekundäre okuläre Hypertension und Kataraktenstehung scheinen demnach häufige und

dosisabhängige Nebenwirkungen von ITA zu sein, welche auf lange Sicht sogar zuzunehmen scheinen. [37; 38]

5.3.2 Bevacizumab

Die Sicherheit von IBe wurde bereits durch einige elektrophysiologische und histologische Kurzzeitstudien überprüft. Dabei konnte weder in Zellkulturen noch in Tier- bzw Menschenmodellen eine okuläre Toxizität nach IBe nachgewiesen werden. [144; 9; 109]

Weiterhin konnte in unserer Studie über keine ernsthaften okulären Nebenwirkungen berichtet werden. Insbesondere zeigten sich kein erhöhter Augeninnendruck, Endophthalmitis, Netzhautablösung, Pigmentepithelruptur, subkonjunktivale Einblutung, Glaskörperblutung oder Kataraktprogression. Unsere Ergebnisse stimmen somit mit denen anderer Fallstudien überein, in welchen ebenfalls keine schweren okulären Nebenwirkungen beobachtet wurden. [15; 85; 125; 87]

Die Pan-American Collaborative Retina Study Group evaluierte die Sicherheit von 4303 intravitrealer Bevacizumab-Injektionen (1,25 mg / 2,5 mg) an 1310 Augen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 13,2 Monate. Die häufigste okuläre Komplikation nach IBe waren subkonjunktivale Einblutungen in 19,5% der Fälle (n=838). Weiterhin wurde in 7 Fällen (0,16%) ein erhöhter IOD gemessen, welcher jedoch mit antiglaukomatösen Medikamenten erfolgreich behandelt werden konnte. Eine bakterielle Endophthalmitis wurde in 0,16% der Fälle (n=7) nachgewiesen und eine schwere Uveitis in 0,09% der Fälle (n=4). In jeweils einem Fall (0,02%) kam es zu Glaskörperblutung und Netzhautablösung. [168]

Systemische Medikamentennebenwirkungen wie zum Beispiel Blutdruckanstiege oder thromboembolische Ereignisse wurden nach intravitrealer Bevacizumab-Eingabe bei venösen Verschlüssen sowohl in der Literatur als auch in unserem Patientenkollektiv nicht gefunden. [102; 49; 101; 120] Die genannten systemischen Nebenwirkungen sind hauptsächlich aus der Therapie kolorektaler

metastasierter Karzinome bekannt, bei der intravenöses Bevacizumab als adjuvante Behandlungsoption eingesetzt wird. Um hierbei den gewünschten Behandlungserfolg zu erreichen wird eine höhere Bevacizumab-Dosierung verwendet. Diese führt allerdings vermehrt zu thromboembolischen Erkrankungen und arterieller Hypertension. [82] Durch die intraokulare Verabreichungsform mit jeweils geringerer Dosierung sollen diese Risiken reduziert werden. Der Wirkstoff ist jedoch auch nach intravitrealer Eingabe im Serum nachweisbar so dass systemische Nebenwirkungen nicht völlig ausgeschlossen werden können. [174]

Insgesamt berichtete die „Pan-American Collaborative Retina Study Group“ in 18 Fällen (1,5%) über systemische unerwünschte Wirkungen: darunter waren 7 Fälle (0,59%) mit akutem Blutdruckanstieg, 6 (0,5%) cerebrovaskuläre Ereignisse, 5 (0,4%) Herzinfarkte, 2 (0,17%) iliakale Arterienaneurysmata, 2 (0,17%) Zehenamputationen und 5 (0,4%) Todesfälle. [168] Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass jene Komplikationen einerseits möglicherweise auch unabhängig von der Bevacizumab-Eingabe eingetreten wären und andererseits klinisch stumme Ereignisse nicht erfasst und dadurch unterschätzt wurden.

Alles in allem scheint intravitreales Bevacizumab zumindest innerhalb des ersten Jahres sicher und gut verträglich zu sein. Nur in seltenen Fällen kommt es zu Komplikationen wie beispielsweise Netzhautablösung oder arterieller Hypertension. Für eine definitive Aussage müssen jedoch prospektive randomisierte Langzeitstudien abgewartet werden.

5.4 Einschränkungen der Aussagekraft der vorliegenden Studie

Zur Einschätzung der Aussagekraft der vorliegenden Arbeit sollen abschließend die Schwächen der Studie aufgezeigt werden:

Ein bedeutender limitierender Faktor stellt das retrospektive Design der Studie und das Fehlen einer vergleichbaren placebobehandelten Kontrollgruppe dar. Um Daten mit hoher Aussagekraft liefern zu können, wäre eine klinische Phase-III-Studie nötig gewesen. Weiterhin ist der relativ kurze Studienzeitraum mit einer Zeitspanne von 6 Monaten eine potentielle Schwachstelle der Studie. Die Langzeitwirksamkeit der Medikamente, Spätkomplikationen oder seltene Nebenwirkungen konnten nicht erfasst werden. Darüberhinaus ist die Aussagekraft der Studie durch die geringe Fallzahl beschränkt. Der Studienarm ZVV enthielt beispielshalber nur 68 Probanden und die Aufteilung in die Medikamentengruppe und Subgruppen verkleinerten diese Anzahl nochmals erheblich.

Für die Visus- und Tensiobestimmung sah unser Studienprotokoll jeweils fünf Kontrolltermine vor und für die OCT-Bestimmung insgesamt vier. Bedauerlicherweise wurden jedoch nicht alle Nachbeobachtungstermine von den Probanden wahrgenommen, so dass die Daten zum Teil nicht vollständig erhoben werden konnten. Die Teilnehmerquote soll am Beispiel der Visusbestimmung in der TA-Gruppe des Studienarm ZVV erfasst werden:

Von insgesamt 38 Probanden zum Ausgangzeitpunkt, konnten 1 Tag und 1 Monat p.i. noch 36 (94,7%) Patienten gezählt werden, zur 3-Monats-Kontrolle waren es nur noch 32 (84,2%) und 6 Monate p.i. nur noch 27 (71,1%).

Abschließend soll an dieser Stelle nochmals betont werden, dass die Vergleiche unserer Untersuchungsergebnisse mit denen anderer Studien mit Vorsicht zu betrachten sind, da die meisten unterschiedliche Studiendesigns, Patientenkollektive, Injektionsschemata und Ein- und Ausschlusskriterien aufweisen.

6 Schlussfolgerung

6.1 Studienarm: Zentralvenenverschluss

Zusammenfassend stellen wir fest, dass ITA (4 mg) und IBe (1,25 mg) bei Patienten mit Makulaödem infolge ZVV einen ähnlichen funktionellen und anatomischen Behandlungserfolg aufweisen.

Innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungsintervalls konnten wir in beiden Medikamentengruppen eine nicht-signifikante Visusstabilisierung und eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke zur 1- und 6-Monats-Kontrolle nachweisen. Beide Medikamente vermögen wenigstens für kurze Zeit Makulaödeme zu reduzieren und den Visus stabil zu halten.

Die intravitreale Therapie wurde in beiden Gruppen gut vertragen. Zum Anstieg des intraokularen Druckes kam es nur in wenigen Fällen der TA-Gruppe. Schwere okuläre und systemische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

6.2 Studienarm: Astvenenverschluss

Der Behandlungserfolg von ITA und IBe bei Patienten mit Makulaödem infolge AVV war dagegen etwas unterschiedlich.

Beide zeigten zwar im Studienverlauf ähnliche visuelle Ergebnisse, die TA-Gruppe wies tendenziell eine Visusverbesserung, die Bevacizumab-Gruppe eine Visusstabilisierung auf (nicht signifikant), doch die anatomischen Resultate divergierten. ITA bewirkte eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke zu allen drei Kontrollterminen, IBe dagegen nur zur 1-Monats-Kontrolle.

Auch hier wurde die intravitreale Therapie gut vertragen, es gab keine ernsten okulären oder systemischen Nebenwirkungen, nur einige wenige intraokulare Druckanstiege in beiden Gruppen.

7 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Gegenüberstellung der Wirksamkeit von intravitrealem Triamcinolon und intravitrealem Bevacizumab in der Behandlung von Makulaödem bei retinalen Venenverschlüssen.

Die retrospektive, nicht-randomisierte 6-Monats-Studie umfasst insgesamt 137 behandelte Augen von 118 Patienten mit retinalem Venenverschluss. Je nach Verschlusstyp wurden die Probanden zwei unterschiedlichen Studienarmen zugeführt. Der erste Studienarm bestand aus 68 Augen mit Zentralvenenverschlüssen, der zweite aus 69 Augen mit Astvenenverschlüssen. Beide Studienarme wurden jeweils einzeln analysiert. Alle Probanden erhielten wenigstens eine intravitreale 4 mg Triamcinolon-Injektion oder eine intravitreale 1,25 mg Bevacizumab-Injektion. Zum Ausgangszeitpunkt, 1-, 3- und 6 Monate post injectionem wurde jeweils eine komplette ophthalmologische Befunderhebung durchgeführt. Hauptzielparameter waren bestkorrigierter Visus und die zentrale Netzhautdicke in der optischen Kohärenztomographie.

Der Zentralvenenverschluss-Arm bestand aus 68 Augen. 38 wurden mit intravitrealem Triamcinolon behandelt, 30 mit intravitrealem Bevacizumab. 12 Augen (31,6%) der TA-Gruppe und 12 Augen (40%) der Bevacizumab-Gruppe erforderten eine zweite oder dritte Injektion während des sechsmonatigen Beobachtungsintervalls. Der mittlere bestkorrigierte Visus \pm SD zeigte zu keinem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Visusverbesserung im Vergleich zum Ausgangswert, weder in der TA-Gruppe, noch in der Bevacizumab-Gruppe. In der TA-Gruppe verminderte sich die zentrale Netzhautdicke signifikant vom mittleren Ausgangswert $523 \pm 149 \mu\text{m}$ auf $384 \pm 180 \mu\text{m}$ zur 1-Monats-Kontrolle ($p=0,003$) und auf $358 \pm 121 \mu\text{m}$ zur 6-Monats-Kontrolle ($p=0,005$). Und auch in der Bevacizumab-Gruppe erwies sich die zentrale Netzhautdicke nur zu den Kontrollzeitpunkten 1- und 6 Monate post injectionem als signifikant rückläufig (Ausgangswert: $511 \pm 225 \mu\text{m}$; 1-Monats-Kontrolle: $412 \pm 176 \mu\text{m}$, $p = 0,022$; 6-Monats-Kontrolle: $455 \pm 153 \mu\text{m}$, $p = 0,023$). Vergleicht man die beiden Medikamentengruppen im Studienarm ZVV mithilfe des Mann-Whitney-U-Test

so wurde zu keinem Zeitpunkt eine signifikant unterschiedliche Verteilung beobachtet, weder hinsichtlich des Visus noch der zentralen Netzhautdicke.

Der Astvenenverschluss-Arm bestand aus 69 Augen. 38 Augen wurden intravitreal Triamcinolon injiziert, 31 Bevacizumab. Eine zweite oder dritte Injektion benötigten 8 Augen (21%) in der TA-Gruppe und 14 Augen (45,2%) in der Bevacizumab-Gruppe. Der mittlere bestkorrigierte Visus \pm SD des Studienarms AVV wies ebenfalls zu keinem Zeitpunkt, weder in der TA- noch in der Bevacizumab-Gruppe, eine statistisch signifikante Visusverbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. In der Bevacizumab-Gruppe des Studienarms AVV war der Befund der zentralen Netzhautdicke im Vergleich zum Ausgangswert nur zur 1-Monats-Kontrolle signifikant reduziert (Ausgangswert: $418 \pm 144 \mu\text{m}$; 1-Monats-Kontrolle: $336 \pm 122 \mu\text{m}$, $p = 0,002$). Im Gegensatz dazu war die zentrale Netzhautdicke der TA-Gruppe hinsichtlich aller drei Kontrollzeitpunkten signifikant rückläufig (Ausgangswert: $449 \pm 154 \mu\text{m}$; 1-Monats-Kontrolle: $306 \pm 126 \mu\text{m}$, $p < 0,000$; 3-Monats-Kontrolle: $363 \pm 151 \mu\text{m}$, $p = 0,022$; 6-Monats-Kontrolle: $311 \pm 121 \mu\text{m}$, $p = 0,001$). Beim Vergleich der beiden Medikamentengruppen miteinander wurde auch im Studienarm AVV zu keinem Zeitpunkt eine signifikant unterschiedliche Verteilung hinsichtlich des Visus oder der zentralen Netzhautdicke beobachtet.

Die vorliegende retrospektive Studie veranschaulicht die kurzfristige Wirksamkeit von intravitrealem Triamcinolon und Bevacizumab auf die zentrale Netzhautdicke bei Patienten mit Makulaödem infolge retinaler Venenverschlüsse. Die gemessene Reduktion der zentralen Netzhautdicke korreliert jedoch zu keinem Zeitpunkt mit einem signifikanten Visusgewinn.

8 Literaturverzeichnis

1. Ach T., Dawczynski J., Konigsdorffer E., Augsten R., Strobel J.: *Subjektives Empfinden nach intravitrealer Bevacizumab-Injektion*; Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2007, 224: S. 180-184
2. Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S: *Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2010, 248; p.155-159
3. Adamis AP, Shima DT: *The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease*; Retina 2005;25: p.111-118
4. Agostini HT, Hansen LL: *Angioproliferative Netzhauterkrankungen bei Ischämie*; Ophthalmologie 2003;100: S.371-377
5. Ahmadi AA, Chuo JY, Banashkevich A, Ma PE, Maberley DA: *The effects of intravitreal bevacizumab on patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion*; Canadian Journal of Ophthalmology 2009 Apr;44(2): p.154-159
6. Apte RS.: *SCOREing in retinal venous occlusive disease*; Archives of Ophthalmology 2009 Sep;127(9): p.1203-1204
7. Audren F, Tod M, Massin P, Benosman R, Haouchine B, Erginay A, Caulin C, Gaudric A, Bergmann JF: *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema*; Investigative Ophthalmology & Visual Science 2004;45: p.3435-3441
8. Augustin AJ1, Holz FG, Haritoglou C, Mayer WJ, Bopp S, Scheuerle AF, Maier M, Sekundo W, Sandner D, Shirlaw A, Hattenbach LO.: *Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7*

mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2015;233(1):18-26.

9. Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, Pulido JS, Marler RJ: *Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model*; *American Journal of Ophthalmology* 2006 Jul;142(1): p.162-164

10. Bartz-Schmidt KU, Holz FG: *Bevacizumab-Therapie im "Off label use" bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*; *Ophthalmologie*. 2006 ;103: S.461-462

11. Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, Jurdi FA, Haddad RS, Nouredin BN: *Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion*. *Archives of Ophthalmology* 2004 Aug;122(8):1137-1140

12. Batioglu F, Ozmert E, Akmes E.: *Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion*; *Annals of ophthalmology (Skokie)* 2007 Dec;39(4): p.307-312

13. Bearely S, Cooney MJ, Stinnett S, Fekrat S: *Intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema related to branch retinal vein occlusion*; *Annals of Ophthalmology (Skokie)* 2006 Winter;38(4): p.317-320

14. Benninghoff, Drenckhahn: *Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie; Band 2*; 2004, Urban & Fischer

15. Beutel J, Ziemssen F, Lüke M, Partsch M, Bartz-Schmidt KU; The Bevacizumab Study Group, Gelissen F.: *Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one-year results*; *International Ophthalmology* 2010 Feb;30(1): p.15-22

16. Bezatis A1, Spital G, Höhn F, Maier M, Clemens CR, Wachtlin J, Lehmann F, Hattenbach LO, Feltgen N, Meyer CH.: Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up - the SOLO study. *Acta Ophthalmologica* 2013 Aug;91(5): p.340-344
17. Branch Vein Occlusion Study Group: *Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group*; *Archives of Ophthalmology* 1986;104: p.34-41
18. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, Fekrat S.: *The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion*; *British Journal of Ophthalmology* 2003 Nov;87(11): p.1329-1332
19. Callizo J, Kroll P, Mennel S, Schmidt JC, Meyer CH.: *Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: long-term retinal perfusion outcome*; *Ophthalmologica* 2009;223(5): p. 313-319
20. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Haller JA: *Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study*. *Ophthalmology*. 2015 Mar;122(3): p.538-544
21. Cekiç O, Chang S, Tseng JJ, Barile GR, Del Priore LV, Weissman H, Schiff WM, Ober MD: *Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion*; *Retina*. 2005 Oct-Nov;25(7): p.851-855
22. Cekiç O, Chang S, Tseng JJ, Barile GR, Weissman H, Del Priore LV, Schiff WM, Weiss M, Klancnik JM Jr: *Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion*; *Retina* 2005;25: S.846-850

23. Chan CK, Mohamed S, Shanmugam MP, Tsang CW, Lai TY, Lam DS.: *Decreasing efficacy of repeated intravitreal triamcinolone injections in diabetic macular oedema*; British Journal of Ophthalmology 2006 Sep;90(9): p.1137-1141
24. Charbonnel J, Glacet-Bernard A, Korobelnik JF, Nyouma-Moune E, Pournaras CJ, Colin J, Coscas G, Soubrane G.: *Management of branch retinal vein occlusion with vitrectomy and arteriovenous adventitial sheathotomy, the possible role of surgical posterior vitreous detachment*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2004 Mar;42(3): p.223-228
25. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM: *Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion*; British Journal of Ophthalmology 1998;82: p.162-167
26. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK: *Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion*; American Journal of Ophthalmology 2006;141: p.876-883
27. Cheng KC, Wu WC: *Intravitreal triamcinolone acetate for patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion*; Kaohsiung Journal of Medical Sciences 2006 Jul;22(7): p.321-330
28. Cheng KC, Wu WC, Chen KJ: *Intravitreal triamcinolone acetate vs bevacizumab for treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion*; Eye (2009) 23, p. 2023–2033
29. Cheng KC, Wu WC, Lin CJ.: *Intravitreal triamcinolone acetate for patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion in Taiwan*; Eye 2009 Apr;23(4): p.849-857
30. Chopdar A: *Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, natural history and incidence of dual trunk central retinal vein*; Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom 1982;102: p.241-248

31. Chung EJ, Hong YT, Lee SC, Kwon OW, Koh HJ: *Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2008 Sep;246(9): p.1241-1247
32. Cioffi G. A., Granstam E., Alm A.: *Ocular Circulation. In: "Adler's Physiology Of The Eye"*; Kaufman P. L., Alm A. (Hrsg.), Mosby Verlag, St. Louis, Missouri, 2003, p.747-784
33. Conrad PW, Zacks DN, Johnson MW: *Intravitreal bevacizumab has initial clinical benefit lasting eight weeks in eyes with neovascular age-related macular degeneration*; Clinical Ophthalmology 2008 Dec;2(4): p.727-733
34. Darrelmann O, Kreissig I, Richard G: *Beidseitige Netzhautvenenverschlüsse und die allgemeinen Risikofaktoren*; Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 1985 ;186: S.39-42
35. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y: *Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure*; Ophthalmologica 1988;197: p.69-74
36. Degenring RF, Kreissig I, Jonas JB: *Intraokulare Triamcinolonegabe bei diffussem diabetischen Makulaödem*; Ophthalmologie 2004 Mar;101(3): S.251-254
37. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: *A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema*; Ophthalmology 2008 Sep;115(9): p.1447-1449
38. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, Hartnett E, Ip MS, Kim JE, Kollman C.: *Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema*; Archives of Ophthalmology 2009 Mar;127(3): p.245-251

39. Dithmar S: *Therapie venöser retinaler Gefäßverschlüsse*; Ophthalmologie 2007;104: S.278
40. Duker JS, Brown GC: *Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction*; Archives of Ophthalmology 1989;107: p.998-1000
41. „Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI)“ unter http://www.dog.org/publikationen/DOG_Empfehlung_Intravitreale_Injektionen.pdf (abgerufen am 25.02.2013)
42. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A.: *Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double masked clinical study*; Ophthalmology 2012 Jun;119(6): p.1184-1189
43. Eter N: *Optische Kohärenztomographie; Editorial*; Ophthalmologie 2004;101: S.775-776
44. Evoy KE, Abel SR: *Aflibercept: newly approved for the treatment of macular edema following central retinal vein occlusion*. Annals of Pharmacotherapy 2013 Jun; 47(6): S. 819-827
45. Fekrat S, Goldberg MF, Finkelstein D: *Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion*; Archives of Ophthalmology 1998;116: p.43-52
46. Feltgen N: *Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg versus dexamethasone 0.7 mg in central retinal vein occlusion: 6-month results of the COMRADE-C study*; Quelle: <http://www.arvo.org/webs/am2015/abstract/521.pdf>; Zugriff 30.06.2015
47. Feltgen N., L. Hansen: *Chirurgische Therapie retinaler Venenverschlüsse*; Ophthalmo-Chirurgie 2004;16: S.127-136

48. Feltgen N, Junker B, Agostini H, Hansen LL: *Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study*; Ophthalmology 2007;114: p.716-723
49. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF: *Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion*; American Journal of Ophthalmology 2007 Dec;144(6): p.864-871
50. Ferrara N: *Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress*; Endocrine Reviews 2004;25: p.581-611
51. Fong AC, Schatz H: *Central retinal vein occlusion in young adults*; Survey of Ophthalmology 1993 ;37: p.393-417
52. Geitzenauer W, Michels S, Prager F, Kornek G, Vormittag L, Rosenfeld P, Schmidt-Erfurth U: *Frühe Effekte nach systemischer und intravitrealer Bevacizumab (Avastin)-Therapie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration*; Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2006 ;223: S.822-827
53. Gelston CD, Olson JL, Mandava N.: *Macular oedema in central retinal vein occlusion treated with intravitreal triamcinolone*; Acta Ophthalmologica Scandinavica 2006 Jun;84(3): p.314-318
54. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, Mitchell P, Zhu M, Hunyor AB.: *Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial*; Archives of Ophthalmology 2004 Mar;122(3): p.336-340
55. Glacet-Bernard A, Zourdani A, Milhoub M, Maraqua N, Coscas G, Soubrane G: *Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion*; Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2001;239: p.909-914

56. Goff MJ, Jumper JM, Yang SS, Fu AD, Johnson RN, McDonald HR, Ai E.: *Intravitreal triamcinolone acetonide treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion*; Retina 2006 Oct;26(8): p.896-901
57. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM: *Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases*; Retina. 1981;1(1): p.27-55
58. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E.: *Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion*; British Journal of Ophthalmology 2002 Feb;86(2): p.247-248
59. Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW Jr, Berrocal AM, Al-Attar L, Dubovy S, Smiddy WE, Schwartz SG, Lee WH, Murray TG: *Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion*; Retina 2008 Oct;28(9): p.1325-1337
60. Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW Jr, Berrocal AM, Al-Attar L, Dubovy S, Smiddy WE, Schwartz SG, Lee WH, Murray TG: *Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion*; Retina 2009 Jul-Aug;29(7): p.913-925
61. Grehn F: *Augenheilkunde*; 2008 Springer
62. Gündüz K, Bakri SJ: *Intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion*; Eye 2008 Sep;22(9): p.1168-1171
63. Guthoff R, Meigen T, Hennemann K, Schrader W: *Comparison of Bevacizumab and Triamcinolone for Treatment of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion - A Matched-Pairs Analysis*; Ophthalmologica 2009 Sep 5;224(2):p.126-132

64. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group: *Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion*; Ophthalmology 2010 Jun;117(6): p.1134-1146
65. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J.: *Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results*; Ophthalmology 2011 Dec;118(12): p.2453-2460
66. Hasselbach HC, Ruefer F, Feltgen N, Schneider U, Bopp S, Hansen LL, Hoerauf H, Bartz-Schmidt U, Roeder J.: *Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2007 Aug;245(8): p.1145-1156
67. Hattenbach LO: *Systemische Lysetherapie bei retinalen Gefäßverschlüssen*; Ophthalmologie 1998;95: S.568-575
68. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F, Richard G, Behrens-Baumann W, Ohrloff C: *Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion*; Retina 2009 Jul-Aug;29(7): p.932-940
69. Hattenbach LO, Hansen LL, Feltgen N, Priglinger S: *DOG 2007 Therapie und Management und Management retinaler Gefäßverschlüsse*; unter https://www.klilu.de/content/e4/e352/e7295/Augenklinik_Skript_DOG-Kurs_ger.pdf; Zugriff 25.02.2013
70. Hayreh SS: *Classification of central retinal vein occlusion*; Ophthalmology 1983;90: p.458-474

71. Hayreh SS.: *Management of central retinal vein occlusion*; Ophthalmologica 2003;217: p.167-188
72. Hayreh SS.: *Retinal vein occlusion*; Indian Journal of Ophthalmology 1994 ;42: p.109-132
73. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Servais GE, Perkins ES: *Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1990;228: p.281-296
74. Hayreh SS, van Heuven WA, Hayreh MS: *Experimental retinal vascular occlusion. I. Pathogenesis of central retinal vein occlusion*; Archives of Ophthalmology 1978 ;96: p.311-323
75. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P: *Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion*; American Journal of Ophthalmology 2001 ;131: p.61-77
76. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P: *Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics*; American Journal of Ophthalmology 1994;117: p.429-441
77. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P: *Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial*; Ophthalmology 2012 Apr;119(4): p.802-809
78. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Kazmi H, Ma Y, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R, Haller JA: *Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study*. Ophthalmology. 2014 Jul;121(7): p. 1414-1420

79. Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R: *Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations*; American Journal of Ophthalmology 1986;101: p.190-195
80. Hoeh AE, Ach T, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S: *Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2009 Dec;247(12): p.1635-1641
81. Höh AE, Schaal KB, Dithmar S: *Retinale Zentralvenen- und Venenastverschlüsse: Aktueller Therapiestand in Deutschland, Österreich und der Schweiz*; Ophthalmologe. 2007 ;104: S. 290-294
82. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F: *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*; The New England Journal of Medicine 2004 Jun 3;350(23): p.2335-2342
83. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, Scott IU, Altaweel MM, Blodi BA, Gangnon RE, Puliafito CA.: *Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion*; Archives of Ophthalmology 2004 Aug;122(8): p.1131-1136
84. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH; SCORE Study Research Group: *A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5*; Archives of Ophthalmology 2009 Sep;127(9): p.1101-1114
85. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF: *Intravitreal bevacizumab*

(Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study; Retina 2006 ;26: p.279-284

86. Jaissle GB, Bartz-Schmidt KU, Szurman P.: *Optic atrophy subsequent to epiretinal triamcinolone deposits in an eye following inner limiting membrane peeling*; [Article in German]; Ophthalmologie 2008 Jun;105(6): S.575-577

87. Jaissle GB, Leitritz M, Gelissen F, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Szurman P: *One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2009 Jan;247(1): p.27-33

88. Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU: *Nebenwirkungen und Komplikationen der intravitrealen Triamcinolon-acetonid-Therapie*; Ophthalmologie 2004;101: S.121-128

89. Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N, Spitzer B, Pielen A, Rehak M, Spital G, Heimann H, Meyer CH: *Retinal Vein Occlusion Study Group: Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2011 Feb;249(2): p.183-192

90. Jaissle GB, Ziemssen F, Petermeier K, Szurman P, Ladewig M, Gelissen F, Volker M, Holz FG, Bartz-Schmidt KU: *Bevacizumab zur Therapie des sekundären Makulaödems nach venösen Gefäßverschlüssen*; Ophthalmologie 2006;103: S.471-475

91. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF: *Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide*; Eye 2005 Jan;19(1):p.65-71

92. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R: *Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide*; British Journal of Ophthalmology 2003;87: p.24-27

93. Jonas JB, Kreissig I, Kampeter B, Degenring RF: *Intravitreales Triamcinolon-acetonid zur Behandlung intraokulärer ödematöser und neovaskulärer Erkrankungen*; Ophthalmologe. 2004 ;101: S.113-120
94. Jousen AM, Kirchhof B, Gottstein C: *Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese: Möglichkeiten antiangiogener Therapie*; Ophthalmologe 2003;100: S.284-291
95. Kanski J, Bowling B: *Klinische Ophthalmologie*; 2007, München: Urban & Fischer
96. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM: *The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study*; Transactions of the American Ophthalmological Society 2000;98: p.133-141
97. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE: *The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study*; Archives of Ophthalmology 2008;126(4): p.513-518
98. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF: *Central Retinal Vein Occlusion Case-Control Study*; American Journal of Ophthalmology 2007 Dec;144(6): p.858-863
99. Kreissig I, Degenring RF, Jonas JB: *Intravitreales Triamcinolonacetonid: Komplikationen von infektiöser und steriler Endophthalmitis*; Ophthalmologe 2006;103: S.30-33
100. Krepler K, Ergun E, Sacu S, Richter-Müksch S, Wagner J, Stur M, Wedrich A.: *Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion*; Acta Ophthalmologica Scandinavica 2005 Feb;83(1): p.71-75
101. Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, Kook D, Burger J, Strauss R, Kunze C, Haritoglou C, Kampik A, Priglinger S: *Intravitreal bevacizumab for the treatment*

of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion; British Journal of Ophthalmology 2008 Mar;92(3): p.351-355

102. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U: *Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study*; British Journal of Ophthalmology 2008 Apr;92(4): p.518-522

103. Krumpaszky HG, Lüdtke R, Mickler A, Klauss V, Selbmann HK: *Blindness incidence in Germany. A population-based study from Württemberg-Hohenzollern*; Ophthalmologica 1999;213: p.176-182

104. Lang G.E., S. J. Lang: *Venöse und arterielle Gefäßverschlüsse der Netzhaut*; Augeneheilkunde up2date 2012; 2(1): S.15-32

105. Le Rouic JF, Bejjani RA, Rumen F, Caudron C, Bettembourg O, Renard G, Chauvaud D.: *Adventitial sheathotomy for decompression of recent onset branch retinal vein occlusion*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2001 Oct;239(10): p.747-751

106. Lippert H: *Lehrbuch Anatomie*; 2011 München: Urban & Fischer

107. Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Trieschmann M, Pauleikhoff D.: *Therapie des Zentralvenenverschlusses durch radiäre Optikusneurotomie (RON)*; Klinische Monatsblätter für Augeneheilkunde 2007 Oct;224(10): S.763-769

108. Macky TA, Helmy D, El Shazly N: *Retinal toxicity of triamcinolone's vehicle (benzyl alcohol): an electrophysiologic and electron microscopic study*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2007;245: p.817-824

109. Maharaj AS, Saint-Geniez M, Maldonado AE, D'Amore PA: *Vascular endothelial growth factor localization in the adult*; American Journal of Pathology 2006 Feb;168(2): p.639-648
110. McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ, Yu DY: *Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors*; American Journal of Ophthalmology 1998 Aug;126(2): p.219-229
111. McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, Chandler D, Machemer R: *The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide*; American Journal of Ophthalmology 1981 Jun;91(6): p.785-788
112. Mitry D, Bunce C, Charteris D.: *Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;p.1
113. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, Kaiser RS, Bakri SJ, Maturi RK, Belmont J, Beer PM, Murray TG, Quiroz-Mercado H, Mieler WF: *Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection*; American Journal of Ophthalmology 2003 Nov;136(5): p.791-796
114. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M: *Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells*; European Journal of Pharmacology 1998;341: p.309-315
115. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HK: *Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion*; Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2006;244: p.309-315

116. Oh JY, Seo JH, Ahn JK, Heo JW, Chung H: *Early versus late intravitreal triamcinolone acetate for macular edema associated with branch retinal vein occlusion*; Korean Journal of Ophthalmology 2007 Mar;21(1): p.18-20
117. Opremac EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, Letson AD, Rehmar AJ.: *Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases*; Retina 2001;21(5): p.408-415
118. Osterloh MD, Charles S.: *Surgical decompression of branch retinal vein occlusions*; Archives of Ophthalmology 1988 Oct;106(10): p.1469-1471
119. Ozdek SC, Aydin B, Gürelik G, Bahçeci U, Hasanreisoglu B.: *Effects of intravitreal triamcinolone injection on macular edema and visual prognosis in central retinal vein occlusion*; International Journal of Ophthalmology 2005 Feb-Apr;26(1-2): p.27-34
120. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty BK, Babu RB, Narayana KM: *Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion*; American Journal of Ophthalmology 2007;143: p.601-606
121. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S: *Intravitreal triamcinolone acetate in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion*; American Journal of Ophthalmology 2003;136: p.419-425
122. Park S. S.: *The Anatomy and Cell Biology of the Retina In: „Duane’ s Clinical Ophthalmology“*; Tasman W., Jaeger E. A. (Hrsg.), 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Hagerstown
123. Patel PJ, Zaheer I, Karia N: *Intravitreal triamcinolone acetate for macular oedema owing to retinal vein occlusion*; Eye 2008 Jan;22(1):p.60-64

124. Pournaras C. J., Rungger-Brändle E., Riva C. E., Hardarson S. H., Stefansson E.: *Regulation of retinal blood flow in health and disease*; Progress in Retinal and Eye Research 27 (2008) p: 284-330
125. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Polak K, Schmidt-Erfurth U: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial*; British Journal of Ophthalmology 2009 Apr;93(4): p.452-456
126. Prisco D, Marcucci R: *Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach*; Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis 2002;32: p.308-311
127. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG: *Imaging of macular diseases with optical coherence tomography*; Ophthalmology 1995;102: p.217-229
128. Ramezani A1, Entezari M, Moradian S, Kadkhodaei S, Tabatabaei H, Dehsarvi B, Fatehi M, Yaseri M.: *Intravitreal triamcinolone for acute branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial*. Journal of Ophthalmic and Vision Research 2011 Apr;6(2):101-108
129. Recchia FM, Carvalho-Recchia CA, Hassan TS: *Clinical course of younger patients with central retinal vein occlusion*; Archives of Ophthalmology 2004;122: p.317-321
130. Rehak M, Spies E, Scholz M, Wiedemann P: *Behandlung der Patienten mit einem Venenastverschluss in Abhängigkeit von der Verschlussdauer*. Ophthalmologie 2013 Oct;110(10): S. 966-974
131. Rehak J, Dusek L, Chrapek O, Fric E, Rehak M.: *Initial visual acuity is an important prognostic factor in patients with branch retinal vein occlusion*. Ophthalmic Research 2011;45(4): p.204-209

132. Rensch F, Jonas JB, Spandau UH: *Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion*; Acta Ophthalmologica 2009 Feb;87(1): p.77-81
133. Riese J, Loukopoulos V, Meier C, Timmermann M, Gerding H: *Combined intravitreal triamcinolone injection and laser photocoagulation in eyes with persistent macular edema after branch retinal vein occlusion*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2008 Dec;246(12): p.1671-1676
134. Ring CP, Pearson TC, Sanders MD, Wetherley-Mein G: *Viscosity and retinal vein thrombosis*; British Journal of Ophthalmology 1976 ;60: p.397-410
135. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA: *Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion*; Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging 2005;36: p.336-339
136. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA: *Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection*; Archives of Ophthalmology 2003 Sep;121(9): p.1279-1282
137. Schaal KB, Höh AE, Scheuerle A, Schütt F, Dithmar S: *Bevacizumab zur Therapie des Makulaödems infolge venöser retinaler Gefäßverschlüsse*; Ophthalmologie. 2007;104: S.285-289
138. Schaudig U, Scholz F, Lerche RC, Richard G: *OCT bei Makulaödem; Klassifizierung, quantitative Beurteilung und rationaler Einsatz in der Praxis*; Ophthalmologie 2004;101: S.785-793
139. Schlingemann RO, van Hinsbergh VW: *Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease*; British Journal of Ophthalmology 1997;81: p.501-512

140. Schmack I, Dithmar S: *Prophylaktische Pankoaagulation von ischämischen Zentralvenenverschlüssen? Praktikabilität der Ergebnisse der Central Vein Occlusion Study Group (CVOSG)*; Ophthalmologie 2003;100: S.1062-1066
141. Schmitz K1, Maier M, Clemens CR, Höhn F, Wachtlin J, Lehmann F, Bertelmann T, Rüdiger K, Horn M, Bezatis A, Spital G, Meyer CH; German Retinal Vein Occlusion Group.: Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections. The ZERO study. Ophthalmologie. 2014 Jan;111(1):44-52
142. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M, SCORE Study Research Group: *A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6*; Archives of Ophthalmology 2009 Sep;127(9): p.1115-1128
143. Seitz R.: *The Retinal Vessels*; Blodi FC, translator, ed. St Louis: P CV Mosby; 1964. p 2074, 8894
144. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, Johnson PT, Fisher SK, Perlman I, Loewenstein A: *Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin)*; Retina 2006 Mar;26(3): p.262-269
145. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM: *The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward?*; British Journal of Ophthalmology 2006;90: p.627-639 Review
146. Shaikh S, Blumenkranz MS: *Transient improvement in visual acuity and macular edema in central retinal vein occlusion accompanied by inflammatory features after pulse steroid and anti-inflammatory therapy*; Retina 2001;21: p.176-178

147. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E.: *Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis*. Nature. 1992 Oct 29;359(6398): p.843-845

148. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, Feltgen N: *Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series*; Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2007 Oct;245(10): p.1429-1436

149. „*Stellungnahme von DOG, BVA und Retinologischen Gesellschaft zur Therapie des Makulaödems beim retinalem Venenverschluss* 30.04.2010“; Quelle: <http://www.augeninfo.de/patinfo/1004venenverschluss.pdf>; Zugriff 02.07.2015

150. Sudha Cugati, MS; Jie Jin Wang, MMed, PhD; Elena Rochtchina, MAppStat; Paul Mitchell, MD, PhD: *Ten-Year Incidence of Retinal Vein Occlusion in an Older Population; The Blue Mountains Eye Study*; Archives of Ophthalmology 2006;124: p.726-732

151. Tao Y, Hou J, Jiang YR, Li XX, Jonas JB: *Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetamide for macular oedema due to central retinal vein occlusion*; Eye. 2010 May;24(5): p.810-815

152. The Branch Vein Occlusion Study Group: *Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group*; American Journal of Ophthalmology 1984;98: p.271-282

153. The Central Vein Occlusion Study: *Baseline and early natural history report*; Archives of Ophthalmology 1993;111: p.1087-1095

154. The Central Vein Occlusion Study Group: *A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report*; Ophthalmology 1995;102: p.1434-1444

155. The Central Vein Occlusion Study Group: *Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report*; Ophthalmology 1995;102: p.1425-1433
156. The Central Vein Occlusion Study Group: *Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion*; Archives of Ophthalmology 1997 Apr;115(4): p.486-491. Erratum in: Archives of Ophthalmology 1997 Oct;115(10): p.1275
157. The Eye Disease Case-control Study Group: *Risk factors for branch retinal vein occlusion*; American Journal of Ophthalmology 1993;116: p.286-296
158. Thompson JT: *Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema*; American Journal of Ophthalmology 2006;141: p.629-637
159. Tso MO: *Pathology of cystoid macular edema*. Ophthalmology. 1982 Aug;89(8): p.902-915
160. Varma R, Bressler NM, Suñer I, Lee P, Dolan CM, Ward J, Colman S, Rubio RG; BRAVO and CRUISE Study Groups: *Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials*; Ophthalmology 2012 Oct;119(10): p.2108-2118
161. Viores SA, Derevjanik NL, Ozaki H, Okamoto N, Campochiaro PA: *Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema*; Documenta Ophthalmologica 1999;97: p. 217-228
162. Völcker M, Peters S, Inhoffen W, Ziemssen F: *Früher antiexsudativer Effekt- OCT-Monitoring nach intravitrealer Bevacizumab-Applikation*; Ophthalmologie 2006 ;103: S.476-483

163. Wang L, Song H: *Effects of repeated injection of intravitreal triamcinolone on macular oedema in central retinal vein occlusion*; *Acta Ophthalmologica* 2009 May;87(3): p.285-289
164. Weiss JN, Bynoe LA: *Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion*; *Ophthalmology* 2001;108: p.2249-2257
165. Wiechens B, Schröder JO, Pötzsch B, Rochels R: *Primary antiphospholipid antibody syndrome and retinal occlusive vasculopathy*; *American Journal of Ophthalmology* 1997;123: p.848-850
166. Williamson TH, O'Donnell A.: *Intravitreal triamcinolone acetate for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion*; *American Journal of Ophthalmology* 2005 May;139(5): p.860-866
167. Wolf S, Arend O, Bertram B, Remky A, Schulte K, Wald KJ, Reim M: *Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study*; *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 1994;32: p.33-39
168. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES): *Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES)*; *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008 Jan;46(1): p.81-87
169. Wu WC, Cheng KC, Wu HJ: *Intravitreal triamcinolone acetate vs bevacizumab for treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion*; *Eye* 2009 Dec;23(12): p.2215-2222

170. Yang LP, McKeage K: *Intravitreal aflibercept (Eylea®): A review of its use in patients with macular oedema secondary to central retinal vein occlusion*. *Drugs Aging*. 2014 May;31(5): p. 395-404
171. Ylä-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J: *Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine*; *Journal of the American College of Cardiology* 49: p.1015-1026
172. Zegarra H, Gutman FA, Conforto J: *The natural course of central retinal vein occlusion*; *Ophthalmology* 1979;86: p.1931-1942
173. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA: *Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group*; *Ophthalmology* 1993;100: p.423-428
174. Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S: *(Neben-) Wirkungen der VEGF-Inhibition*; *Ophthalmologie* 2006;103: S.484-492

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Übersicht der aktuellen Therapieoptionen bei retinalen Venenverschlüssen; Eva Herzog

Abb. 2: Übersichtsdiagramm des Studienaufbaus; Eva Herzog

Abb. 3: Übersichtsdiagramm des Studienablaufs; Eva Herzog

Abb. 4: Schematische Darstellung der intravitrealen Eingabe

Quelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikum rechts der Isar

Abb. 5: Operationssitus bei intravitrealer Eingabe

Quelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikum rechts der Isar

- Abb. 6:** Gegenüberstellung zwei verschiedener OCT-Befunde im Bereich der Makula lutea;
Quelle: http://www.uke.de/kliniken/augenlinik/index_51897.php; Zugriff 30.06.2015
- Abb. 7:** Graphische Darstellung der Veränderung des Visus im Studienverlauf; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 8:** Graphische Darstellung der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 9:** Graphische Darstellung der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 10:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 11:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 12:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 13:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 14:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 15:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 16:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Verschlussalter; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 17:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Verschlussalter [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Abb. 18:** Graphische Darstellung der Veränderung des Visus im Studienverlauf; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 19:** Graphische Darstellung der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 20:** Graphische Darstellung der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 21:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe

- Abb. 22:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter [μm]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 23:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 24:** Gegenüberstellung der zentralen Nethautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl [μm]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 25:** Graphische Darstellung der Veränderung des Visus im Studienverlauf; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 26:** Graphische Darstellung der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 27:** Graphische Darstellung der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 28:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 29:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter [μm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 30:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 31:** Gegenüberstellung der zentralen Nethautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl [μm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 32:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 33:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus [μm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 34:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Verschlussalter; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 35:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Verschlussalter [μm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Abb. 36:** Graphische Darstellung der Veränderung des Visus im Studienverlauf; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 37:** Graphische Darstellung der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe

- Abb. 38:** Graphische Darstellung der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 39:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 40:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Patientenalter [μm]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 41:** Gegenüberstellung der Visus-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 42:** Gegenüberstellung der zentralen Netzhautdicken-Werte innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus [μm]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Abb. 43:** Darstellung der OCT-Veränderungen im Studienverlauf; Fallbericht
- Abb. 44:** Darstellung der fluoreszenzangiographischen Veränderungen; Fallbericht

10 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Patientenmerkmale und klinische Ausgangs-Charakteristika; Studienarm ZVV
- Tab. 2:** Patientenmerkmale und klinische Ausgangs-Charakteristika; Studienarm AVV
- Tab. 3:** Tabellarischer Überblick der Visusveränderungen im Studienverlauf; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Tab. 4:** Tabellarischer Überblick der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Tab. 5:** Tabellarischer Überblick der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Tab. 6:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Tab. 7:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm ZVV, TA-Gruppe

- Tab. 8:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Tab. 9:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Verschlussalter; Studienarm ZVV, TA-Gruppe
- Tab. 10:** Tabellarischer Überblick der Visusveränderungen im Studienverlauf; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 11:** Tabellarischer Überblick der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 12:** Tabellarischer Überblick der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 13:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 14:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm ZVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 15:** Tabellarischer Überblick der Visusveränderungen im Studienverlauf; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Tab. 16:** Tabellarischer Überblick der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Tab. 17:** Tabellarischer Überblick der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Tab. 18:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Tab. 19:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Injektionsanzahl; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Tab. 20:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm AVV, TA-Gruppe

- Tab. 21:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Verschlussalter; Studienarm AVV, TA-Gruppe
- Tab. 22:** Tabellarischer Überblick der Visusveränderungen im Studienverlauf; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 23:** Tabellarischer Überblick der Veränderung der zentralen Netzhautdicke im OCT [μm]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 24:** Tabellarischer Überblick der Veränderung des Augeninnendruckes [mmHg]; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 25:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Patientenalter; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 26:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus und der zentralen Netzhautdicke [μm] innerhalb der Subgruppe Ausgangs-Visus; Studienarm AVV, Bevacizumab-Gruppe
- Tab. 27:** Tabellarischer Überblick der Veränderungen des Visus, der zentralen Netzhautdicke und des Augeninnendruckes; Fallbericht

11 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung:	Bedeutung:
A.	Arteria / Arterie
Abb.	Abbildung
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
APC-Resistenz	Aktivierte Protein-C-Resistenz
ASS	Acetylsalicylsäure
AVV	Astvenenverschluss
BRAVO-Study	Branch Retinal Vein Occlusion Study
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschland e.V.
CRUISE-Study	Central Retinal Vein Occlusion Study
d.h.	das heißt
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
EBOVER-Study	Safety and Effectiveness of Bevacizumab Intravitreal Injections in the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion - Study
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FLA / FA	Fluoreszenzangiographie
HDL	High Density Lipoprotein

HIF	Hypoxia inducible factor
HRA 2	Heidelberg Retina Angiograph 2 der Firma Heidelberg Engineering
IBe	Intravitreales Bevacizumab
IOD	Intraokularer Druck
ITA	Intravitreales Triamcinolon
J	Joule
k.A.	keine Angaben
kDa	kilo Dalton
max	Maximum
mg	Milligramm
min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl der Probanden
N.	Nervus / Nerv
NO	Stickstoffmonoxid
NV	Neovaskularisationen
OCT	Optical coherence tomography / Optische Kohärenztomographie
PACORES-Group	Pan-American Collaborative Retina Study Group
p.i.	post injectionem
PIGF	Placental Growth Factor
postop	postoperativ
präop	präoperativ
RG	Retinologische Gesellschaft
RON	Radiäre Optikusneurotomie
ROVO-Study	Radial Optic Neurotomy for CVO-Study
RR	Blutdruckwerte (nach Riva-Rocci in Millimeter Quecksilbersäule)
rt-PA	recombinant tissue Plasminogen activator
SCORE-Study	The Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study
SD	Standard Deviation / Standardabweichung
TA	Triamcinolon
Tab.	Tabelle
u.U.	unter Umständen
µm	Mikrometer
V.	Vena / Vene
VEGF	Vascular endothelial growth factor / Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
ZVV	Zentralvenenverschluss

12 Wirkstoffe und Handelsnamen

Wirkstoff:	Handelsname:
Aflibercept	Eylea ®
Bevacizumab	Avastin ®
Dexamethason-Implantat	Ozurdex ®
Pegaptanib	Macugen ®
Phenylephrin-HCl	Neosynephrin-POS ® 5 %
Povidon-Iod	Braunol Ratiopharm ® Lösung
Ranibizumab	Lucentis ®
Tetracain-HCl	Ophtocain N ® (Augentropfen)
Tropicamid	Mydriaticum Stulln ® (Augentropfen)
Triamcinolon-Acetonid	Volon ®

13 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) C. P. Lohmann für die Überlassung dieses Dissertationsthemas bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. M. Maier für die hilfreiche Unterstützung und hervorragende Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

An dieser Stelle sei auch allen Mitarbeitern der Abteilung für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar für die erfreuliche Zusammenarbeit gedankt. Insbesondere richtet sich mein Dank an Herrn Dr. med. N. Feucht für seinen stets fachkundigen Rat und motivierenden Worte.

Abschließend geht ein besonderer Dank an meine Familie und Freunde für ihre große Unterstützung und Geduld während des gesamten Prozesses.