

Aus der Augenklinik, Knappschafts Krankenhaus Sulzbach/ Saar  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Ulrich Mester

Therapie der feuchten altersbezogenen Makuladegeneration: Monotherapie mit  
intravitrealem Bevacizumab (Avastin®) versus Kombination mit  
Photodynamischer Therapie

DISSERTATION  
zur Erlangung des grades eines Doktors  
der Medizinisch Fakultät des Saarland

2008

Vorgelegt von  
Goran Mohammad  
geb. am 16.01.1975 in Erbil (Irak)

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
1. Zusammenfassung/Abstract.....	5
2. Einleitung.....	9
2.1 Altersbezogene Makuladegeneration (AMD).....	9
2.1.1 Klinik der AMD.....	9
2.1.2 Symptome der AMD.....	9
2.1.3 Ophthalmoskopische Befunde der AMD.....	10
2.2 Pathophysiologie der AMD.....	11
2.2.1 Physiologische Prozesse der AMD.....	11
2.2.2 Pathogenese der AMD.....	16
2.2.3 Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF).....	22
2.3 Epidemiologie der AMD.....	26
2.3.1 Prävalenz und Inzidenz der AMD.....	26
2.3.2 Sehbehinderung in Deutschland.....	27
2.3.3 Bedeutung der Erkrankung an der AMD für die Lebensqualität der Patienten.....	28
2.4 Einteilung der altersbezogenen Makuladegeneration.....	29
2.4.1 Allgemeine klinische Einteilung der AMD.....	29
2.4.2 Einteilung der AREDS- Studie.....	30
2.4.3 Einteilung AMD in der TAP- Studie.....	31
2.5 Ätiologie und Risikofaktoren der AMD.....	34
2.5.1 Genetische Faktoren.....	34
2.5.1.1 Gene und Loci.....	34
2.5.1.2 Rassenspezifische Variationen.....	36
2.5.1.3 Geschlecht und Sexualhormon.....	36
2.5.2 Okuläre Risikofaktoren.....	37

2.5.3	Vaskuläre Risikofaktoren.....	37
2.5.4	Umweltfaktoren.....	37
2.6	Klinische Manifestation und Diagnose der AMD.....	40
2.7	Untersuchungstechniken bei der AMD.....	40
2.7.1	Fluoreszenzangiographie (FA).....	40
2.7.2	Optische Kohärenztomographie (OCT).....	41
2.8	Therapie der AMD.....	43
2.8.1	Therapie der trockenen AMD.....	43
2.8.2	Lasertherapie von Drusen und feuchten der . Selektive Laser Therapie .....	44
2.8.3	Photodynamische Therapie (PDT).....	45
2.8.4	Transpupillare Thermotherapie bei der okkulten subretinalen Neovaskularisation.....	48
2.8.5	Intravitreale Medikamente.....	49
2.8.5.1	Pegaptanib ( Macugen®).....	49
2.8.5.2	Ranibizumab ( Lucentis®).....	49
2.8.5.3	Bevacizumab (Avastin®)-Therapie.....	53
2.8.5.4	Steroid-Injektion: Anecortave/Triamcinolon.....	55
2.8.6	Makulatranslokation und Makulatransposition.....	56
2.8.7	Transplantation von subretinalen Pigmentepithelzellen.....	57
3.	Patienten und Methoden: Therapiestudie zur Behandlung der feuchten AMD: Monotherapie mit intravitrealem Bevacizumab (Avastin) versus Kombination mit PDT.....	58
3.1	Studiendesign.....	58
3.2	Patienten.....	58
3.3	Untersuchungsmethoden.....	60
3.3.1	Photodynamische Therapie.....	62
3.3.2	Intravitreale Bevacizumab-Injektio.....	63
3.3.3	Datenauswertung.....	64
3.4	Zielgrößen der Studie.....	64

4.	Ergebnisse.....	65
4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	65
4.2	Anzahl der Behandlungen.....	65
4.3	Visusverlauf.....	66
4.4	Netzhautdicke in der OCT.....	69
4.5	Läsionsgröße in der Fluoreszenzangiographie.....	70
4.6	Wiederholung der Injektionen.....	72
4.7	Augeninnendruck.....	73
4.8	Systemische Blutdruck.....	73
4.9	Komplikationen.....	73
5.	Patientenbeispiele.....	74
6.	Diskussion.....	86
6.1	Alters- und Geschlechtverteilung.....	88
6.2	Visus.....	88
6.3	Netzhautdicke.....	94
6.4	Läsionsgröße.....	96
6.5	Wiederholung der intravitrealen Injektion mit Bevacizumab.....	97
6.6	Komplikationen.....	98
6.7	Therapieabbrüche.....	102
7.	Literaturverzeichnis.....	104
8.	Veröffentlichungen.....	120
9.	Danksagung.....	121
10.	Lebenslauf.....	123

## **1. Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Das therapeutische Prinzip der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Hemmung hat die Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) revolutioniert. Die Notwendigkeit zu häufigen intravitrealen Injektionen und zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitintervallen lässt uns nach Möglichkeiten zur Reduzierung der Eingriffe suchen.

### **Patienten und Methode**

115 Augen von 110 Patienten (48 Männern und 67 Frauen) mit feuchter AMD im mittleren Alter von 72 Jahren ( $\pm 7$  Jahren) wurden in eine retrospektive, nicht randomisierte Studie eingeschlossen und vor Therapie, nach 4 Wochen, 3 Monaten und 5 Monaten untersucht; weitere Kontrollen erfolgten im 6-wöchentlichen Abstand.

Bei 56 Augen erfolgte eine Monotherapie mit intravitrealer Injektion von 1,25 mg Bevacizumab, bei 59 eine Kombination aus Photodynamischer Therapie (PDT) mit Verteporfin und intravitrealer Injektion. Bei 52 Augen handelte es sich um eine überwiegend klassische choroidale Neovaskularisation (CNV), bei 26 Augen um eine okkulte CNV; 37 Augen hatten eine minimal klassische CNV.

### **Ergebnisse**

Durch die Behandlung kam es in allen Augen zu einer signifikanten Reduktion des Durchmessers der choroidalen Neovaskularisation inklusive ihrer Begleitexsudation (4,15 mm Durchmesser vor Therapie, 2,82 mm nach 3 Monaten und 1,88 mm nach 5 Monaten  $p < 0,001$ ; t-Test für verbundene Stichproben). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter mittlerer Visusanstieg von logMAR 0,83 auf logMAR 0,66 nach 4 Wochen, auf logMAR 0,62 nach 3 Monaten und auf 0,60 nach 5 Monaten. Es trat eine Reduktion des Makulaödems von anfänglich 473  $\mu\text{m}$  auf 347  $\mu\text{m}$  nach 4 Wochen, auf 358  $\mu\text{m}$  nach 3 Monaten und auf 315  $\mu\text{m}$  nach 5 Monaten ein ( $p < 0,001$ ). Eine signifikante

Visusverschlechterung um mehr als 15 Buchstaben in der ETDRS-Tafel fand sich bei einem Auge nach 4 Wochen, bei 5 Augen nach 3 Monaten und bei 7 Augen bei der 5 Monatskontrolle durch (Re-)Aktivierung der Läsion. Bei 78% der Patienten mit Kombinationstherapie fand sich am Ende des Kontrollintervalls eine völlig trockene Makula, jedoch nur bei 41% der mit Avastin-Monotherapie behandelten. Therapieabbrüche fanden sich mit 25% signifikant häufiger in der Patientengruppe mit alleiniger Bevacizumab- Therapie.

### **Schlussfolgerung**

Aufgrund der Hochregulierung von VEGF nach einer Photodynamischen Therapie ist eine zusätzliche intravitreale Gabe von Bevacizumab vom theoretischen Ansatz her sinnvoll. Es findet sich bei unserem Patientengut jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich Visusverbesserung, Reduktion des Makulaödems und Verringerung der Läsionsgröße. Der signifikant höhere Anteil an trockenen Läsionen am Ende des Kontrollintervalls, die geringere Abbruchrate sprechen für eine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie, da offensichtlich die Zahl der intravitreal Injektionen reduziert werden kann.

## **Abstract**

### **Introduction**

The newly available VEGF-antagonists have dramatically changed the treatment of age related macular degeneration. The need for frequent intra-vitreous injections and repeated examinations in short intervals has led to the search for therapeutic alternatives, reducing the number of treatments.

### **Patients**

In a retrospective on –randomized study including 115 eyes of 110 patients (48 male/ 67 female) with exudative age related macular degeneration “mean age 72 years  $\pm$  7 years”. Examinations were carried out before treatment, at 4 weeks, 3 months and 5 months. 56 patients received an intra-vitreous injection of Bevacizumab alone, 59 were treated by the combination of a photodynamic therapy with Verteporfin (PDT) followed by an injection of 1.25 mg Bevacizumab 2 days later. Choroidal neovascularizations were classified in 52 eyes as predominantly classic, in 26 eyes as occult and in 37 eyes as minimal classic.

### **Results**

In all treatment groups the diameter of the choroidal neovascularization could be reduced (4.15 mm before treatment, 2.82 mm after 3 months and 1,88 mm after 5 months,  $p= 0.0001$ ; t-test). Visual acuity statistically significantly increased from logMAR 0.83 to logMAR 0.66 after 4 weeks, to logMAR 0,62 after 3 months and to 0,60 at the end of the follow-up after 5 months. Macular edema regressed from initially 473  $\mu$ m to 347  $\mu$ m after 4 weeks, 358  $\mu$ m after 3 months and 315  $\mu$ m after 5 months ( $p < 0.0001$ ). A significant loss of visual acuity ( $>15$  letters of the ETDRS-chart) occurred in 1 eye after 4 weeks, in 5 eyes after 3 months and in 7 eyes after 5 months. At the last visit CNV was judged completely dry in 78% of the patients treated with combined therapy with bevacizumab injection and photodynamic therapy compared to only 41% in the treatment group with only

Bevacizumab injection. Drop outs were more frequent (25%) in patients only treated by bevacizumab.

### **Conclusion**

Combining photodynamic therapy with a VEGF-antagonist is a logical approach from a theoretical point of view, because of the proven up-regulation of angiogenesis after PDT. In clinical practice we found in our study group no significant superiority of combined therapy in term of visual acuity, reduction of macular edema and reduction in lesion size. The higher incidence of completely dry lesions at the end of the follow-up, and the lower incidence of drop-outs are arguing in favour for a combined therapy with photodynamic therapy and bevacizumab injection, as the number of intravitreal injection can be reduced.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Altersbezogene Makuladegeneration (AMD)**

#### **2.1.1 Klinik der AMD**

Die altersbezogene Makuladegeneration stellt eine genetisch komplexe, multifaktorielle Erkrankung der zentralen Netzhaut, des retinalen Pigmentepithels (RPE), der Bruchschens-Membran und der Choriokapillaris dar.

Die altersbezogene Makuladegeneration (AMD) wurde erstmals vom niederländischen Augenarzt Donders 1855 beschrieben (Krott et al., 1996). Sie ist heute in den Industrienationen die häufigste Ursache einer gesetzlichen Erblindung bei Patienten die älter als 50 Jahre sind (Seddon et al., 2004). Sie wird angesichts einer im demographischen Durchschnitt immer älter werdenden Bevölkerung in der Zukunft eine noch größere Rolle spielen (Friedman et al., 2004).

Thema der vorliegenden Dissertation ist die aktuelle Therapie der altersbezogenen Makuladegeneration mit dem Antikörper Bevacizumab (Avastin®) anhand der Untersuchungsergebnisse einer retrospektiven Studie bei 110 Patienten. Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), zu denen auch Bevacizumab gehört, stellen eine neue Therapieoption der AMD dar. Sie hemmen die Angiogenese und wirken der Ödembildung entgegen. Eine Kombination der intravitrealen Injektion dieser Medikamente mit der etablierten Photodynamischen Therapie bei der Behandlung der AMD ist möglich.

#### **2.1.2 Symptome der AMD**

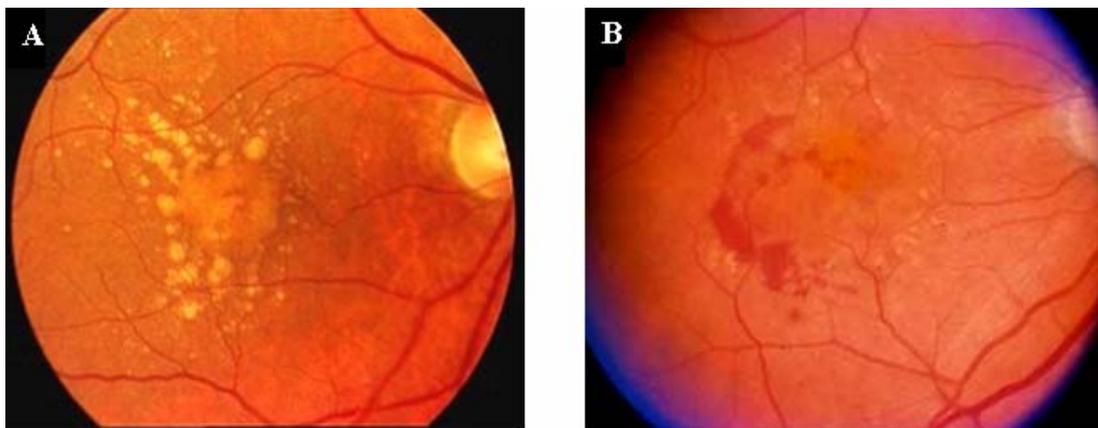
Betroffene Patienten klagen über eine zumeist langsame Sehverschlechterung. Weitere Symptome sind Verzerrtsehen (Metamorphopsie), Mikro- oder Makropsie. Typisch ist im weiteren Verlauf das Auftreten eines Zentralskotoms (Schmier et al., 2006). Meistens sind beide Augen betroffen, wobei ein Auge in der Regel in Symptomatik und Befund vorausgeht.

### 2.1.3 Ophthalmoskopische Befunde bei der AMD

Es gibt unterschiedliche Definitionen und Manifestationsformen für die AMD. Man spricht jedoch allgemein von AMD, wenn eine oder mehrere der folgenden Veränderungen beim Patienten auftreten.

- Drusen sind hyaline Ablagerungen in der Bruch'schen Membran zwischen retinalem Pigmentepithel und Choriokapillaris, vorwiegend am hinteren Augenpol gelegen (ophthalmoskopisch kleine weißlich-gelbe Flecken).
- Hyper- und Hypopigmentation des retinalen Pigmentepithels,
- Scharfbegrenzte Areale von pigmentepithelialer Atrophie, die auch die Choriokapillaris betreffen (Atrophische AMD oder auch „geographische Atrophie“).
- hämorrhagische oder seröse Ablösung des retinalen Pigmentepithels oder der neurosensorischen Retina, choroidale Neovaskularisation mit nachfolgenden Vernarbung im Bereich der Makula (neovaskuläre altersbezogene Makuladegeneration).

Einen Eindruck der degenerativen Veränderungen bei der AMD an der Makula geben die Fundusaufnahmen in Abbildung 1.



**Abbildung 1:** Fundusphoto der unterschiedlichen AMD-Formen a. trockene AMD mit zahlreiche Drusen und Pigmentverschiebungen in der Makula b. feuchte AMD mit Blutungen und Ödem

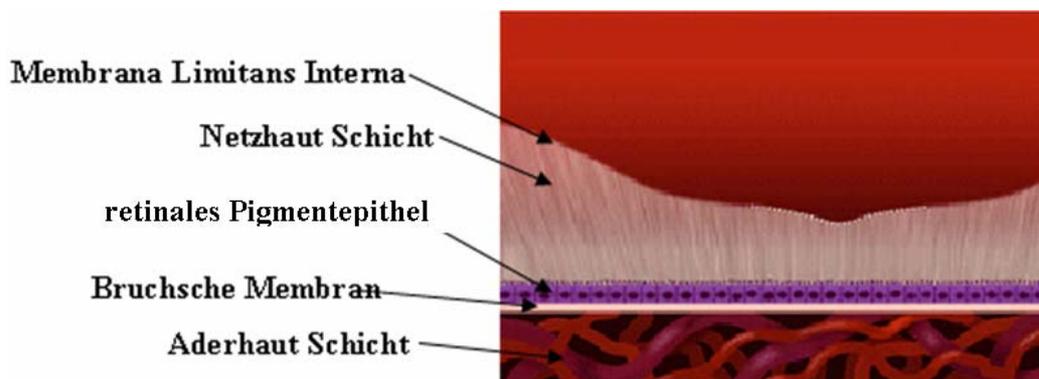
## 2.2 Pathophysiologie der altersbezogenen Makuladegeneration

### 2.2.1 Physiologische Prozesse der altersbezogene Makuladegeneration

Die AMD ist eine progrediente Erkrankung des zentralen Netzhaut-Pigmentepithel- Aderhaut-Komplexes (Abbildung 2). Der apikale Teil jeder Pigmentepithelzelle umgibt mit fingerförmigen Zellfortsätzen (Mikrovilli) bis zu 300 Außensegmente der Photorezeptoren. Die retinalen Pigmentepithelzellen (RPE-Zellen) spielen hierbei eine zentrale Rolle in der Pathogenese der AMD. Die RPE-Zellen sind für ein „Bleichen“ der Sehpigmente, für die Entstehung und den Erhalt der extrazellulären Matrix, der Photorezeptormatrix und der Bruch'schen Membran verantwortlich.

Die Pigmentepithelzelle phagozytiert täglich eine Vielzahl verbrauchter Membranscheibchen des Photorezeptorenaußensegments, die von der Sinneszelle abgestoßen werden. Dabei fällt viel lipidreiches Material an, das in den retinalen Pigmentepithelzellen abgebaut werden muss. Nicht wiederverwertbares Material nach enzymalem Abbau sollte normalerweise durch die Bruch'sche-Membran diffundieren und von den Aderhautgefäßen abtransportiert werden (Paulus et al., 2006).

Durch eine im Alter zunehmende Dysfunktion des Pigmentepithels kommt es zur Akkumulation von Stoffwechselprodukten im Pigmentepithel, der Bruch'schen Membran und im Bereich der Basalmembranen.



**Abbildung 2:** Zentraler Netzhaut- Pigmentepithel- Aderhautkomplex

Funktionen des retinalen Pigmentepithels sind (Paulus et al., 2006).

- Teilnahme am Vitamin-A-Kreislauf (Sehzyklus),
- die Synthese von Melanin zur Lichtabsorption,
- der Transport von Molekülen zu und von der Inter-Photorezeptorenmatrix.
- Der Abbau und die Entsorgung von distalen Photorezeptoraußensegmentsanteilen,
- Ionen- und Flüssigkeitstransport zwischen Photorezeptoren und Choroidea.

Die normalerweise mitotisch nicht mehr aktive retinale Pigmentepithelzelle muß ihre Arbeit über eine gesamte Lebensspanne versehen. Sich nicht regenerierendes Gewebe wie das retinale Pigmentepithel ist in besonderer Maße anfällig für degenerativen Veränderungen. Mit zunehmendem Alter verringert sich sowohl die Zahl und damit die Dichte der RPE- Zellen, als auch ihr Melaningehalt (Boulton, 1991).

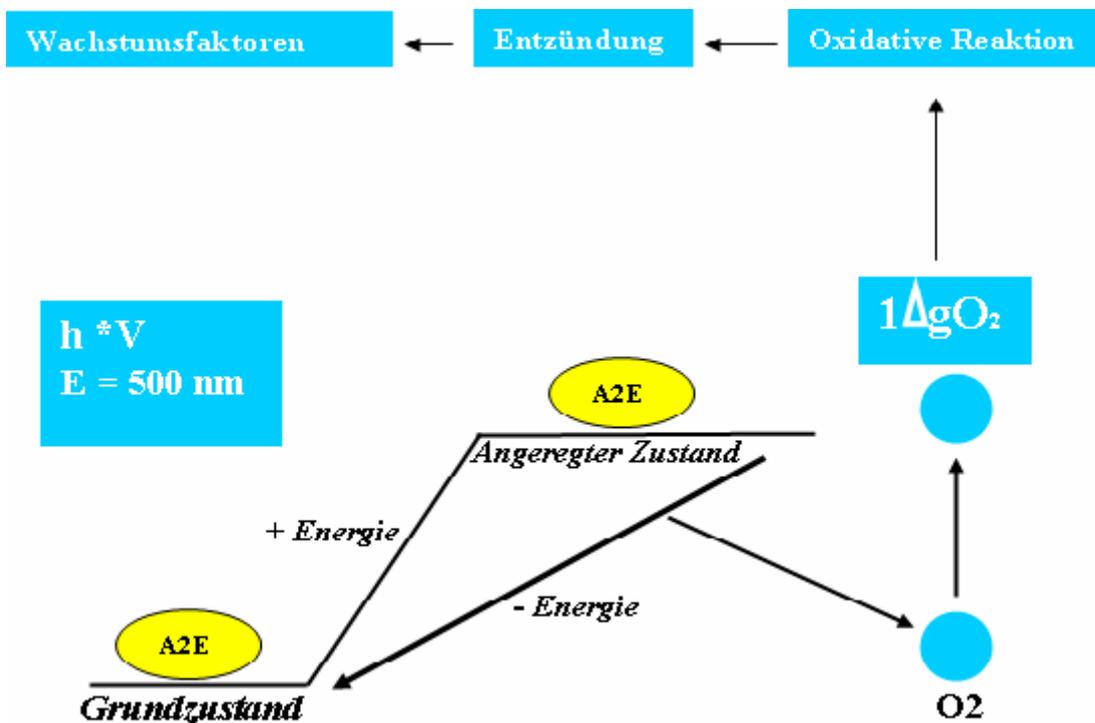
### **Photorezeptoren**

Altersbezogene Veränderungen im Bereich der Photorezeptoren umfassen eine Verringerung der Dichte sowohl der Zapfen als auch der Stäbchen und eine Verbreiterung und Distorsion der Außensegmente der Photorezeptoren.

Es konnte gezeigt werden, daß die Netzhaut durch freie Radikale, die z.B. unter Sonneneinstrahlung entstehen, oxidativ geschädigt wird. Es kommt zur Akkumulation toxischer und phototoxischer Metaboliten, die in die ihrer Gesamtheit als Lipofuszin bezeichnet werden und die den Zellstoffwechsel nachhaltig stören können. Fundusautofluoreszenzbefunde und experimentelle Ergebnisse zeigen, dass Lipofuszin toxische Biomoleküle enthält, die die normale Zellfunktionen beeinträchtigen können. Im Alter von 10 Jahren sind ca. 1% und im Alter von 80 Jahren bis zu 19% des zytoplasmatischen Raumes des retinalen Pigmentepithels mit diesen Granula ausgefüllt (Feeney-Burns et al., 1980).

N-Retinylyden-N-Retinyläthanolamin (A2-E) ist ein bekannter Anteil des Lipofuszins. A2-E entsteht im Rahmen einer Schiff-Basen-Reaktion aus Äthanolamin und Vitamin-A-Aldehyd. Beide Substanzen sind reichlich im

Bereich der äußern Netzhaut vorhanden. A2E besitzt phototoxische Eigenschaften (Schütt et al., 2000) (vergl. Abbildung 3).

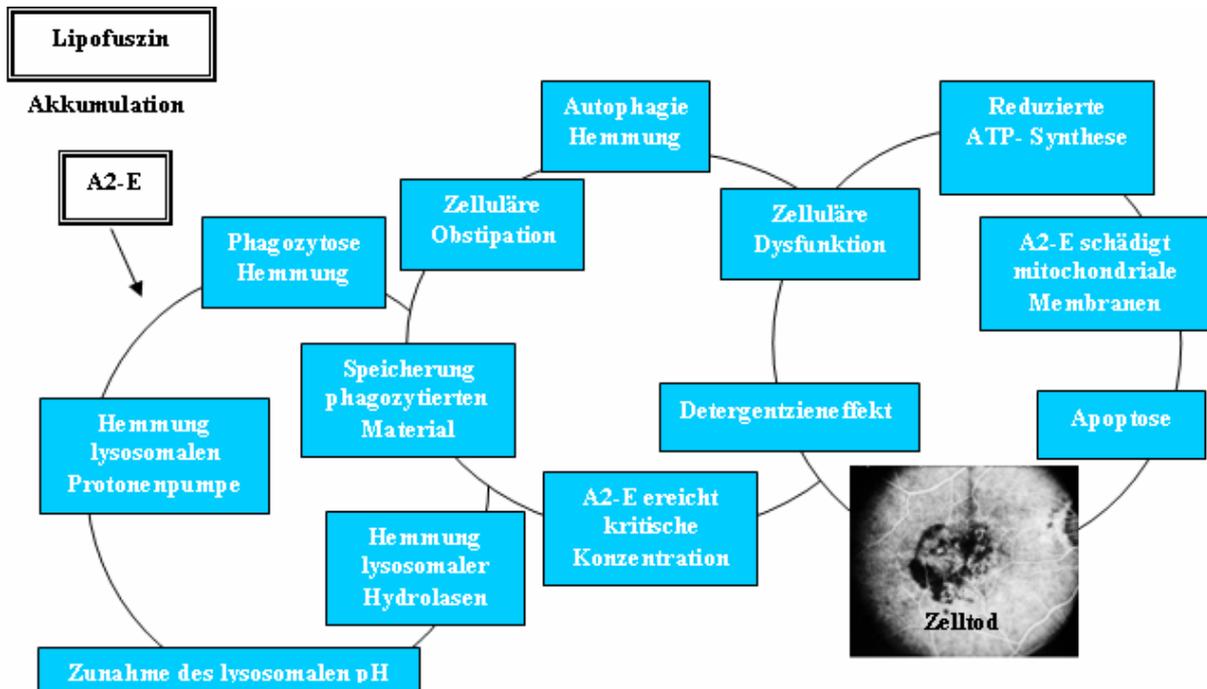


**Abbildung 3:** Photooxidative Reaktion der Netzhaut als Folge einer photodynamischen Reaktion vom Typ 2 (verschiedene Photosensibilatoren). In der Folge kommt es zu oxidativen Prozessen und zur Aktivierung der Entzündungskaskade, die u.a. auch die Expression von Wachstumsfaktoren initiieren kann (Weis et al., 2005).

Andere Befunde sprechen ebenfalls für eine potenzielle pathogenetische Bedeutung exzessiver Lipofuszinakkumulation im RPE. So findet sich ein höherer Lipofuszingehalt in RPE-Zellen bei Augen mit bestimmten Netzhautdystrophien wie Morbus Best und Morbus Stargardt (Mann et al., 1974). Weiterhin wurde beobachtet, dass im Bereich fokal erhöhter Lipofuszinansammlung eine Atrophie des RPE in menschlichen Augen auftreten kann (Hopkins et al., 1996) (Abbildung 4).

## Die Bruch'sche Membran

Die Bruch'sche Membran besteht aus elastischen und kollagenen Fasern, die von der Basalmembran der RPE-Zellen und von der Choriokapillaris begrenzt werden. Veränderungen der Bruch'schen Membran erfolgen relativ früh im Krankheitsprozess.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung molekularer Mechanismen der Interaktion der Lipofuszin-Retinoidkomponente A2-E mit RPE-Zellen

Während des Alterungsprozesses erfolgt eine lineare Verdickung durch Einlagerungen von Kollagen und Lipiden, die zu einer drastischen Reduktion des Flüssigkeits- und Nährstoffaustausches führt. Derzeit stehen gegen diese Veränderungen der Basalmembran noch keine therapeutischen Ansätze zur Verfügung. Strukturelle Änderungen in Basalmembranen könnten aber in Zukunft ein wesentlicher Angriffspunkt für eine Therapie der trockenen Makuladegeneration werden (Joussen, 2007).

## **Aderhaut**

Die Aderhaut versorgt das retinale Pigmentepithel, die Photorezeptorenschicht, die äußere Körnerschicht und die äußere plexiforme Schicht der Netzhaut. Mit dem Alter wird eine Aufweitung und Elongation der interkapillären Räume einhergehend mit einer Abnahme des Gefäßdurchmessers und der Anzahl chorioidaler Kapillaren beobachtet (Olver et al., 1990). Die Fläche des interkapillären Raumes erhöht sich von unter 25% bei jungen Augen auf bis zu 60% bei ältern Augen. Außerdem nehmen die Dicke der Aderhaut und der Durchmesser des Lumens der Choriokapillarisgefäße mit dem Lebensalter ab (Ramrattan et al., 1994).

Zusammen mit einer Einschränkung der Transportvorgänge zwischen Choriokapillaris und Photorezeptoren durch die Veränderungen der Bruch-Membran kann die normale Funktion der RPE-Zellen und der Photorezeptoren eine weitere Einschränkung erfahren und die Prozesse, welche die altersbezogene Makuladegeneration einleiten, begünstigt werden. Ein Fehlen der Wachstumsfaktorfreisetzung der RPE-Zellen in Richtung Choriodea wird als Ursache für eine progrediente Aderhautatrophie gesehen (Joussen, 2007).

## **Melanin:**

Melanin ist im retinalen Pigmentepithel und in der Aderhaut vorhanden und wandelt Photonenenergie in harmlose kinetische Energie um. Die Lichtabsorptionsrate des Melanins nimmt mit Anstieg der Photonenenergie zu. Außerdem ist Melanin ein potenter Radikalfänger. Im Alter nimmt die Pigmentierung des retinalen Pigmentepithels ab und damit der antioxidative Schutz und die Fähigkeit, Photonenenergie in kinetische Energie umzuwandeln (Feeney-Burns et al., 1984).

Die wichtige Rolle des Melanins zeigt sich darin, daß die Inzidenz der AMD bei weniger pigmentierten Augen signifikant höher ist als bei stark pigmentierten Augen. Die AMD wird mitunter sogar als Erkrankung des blauäugigen weißen Menschen beschrieben (Augustin, 2003).

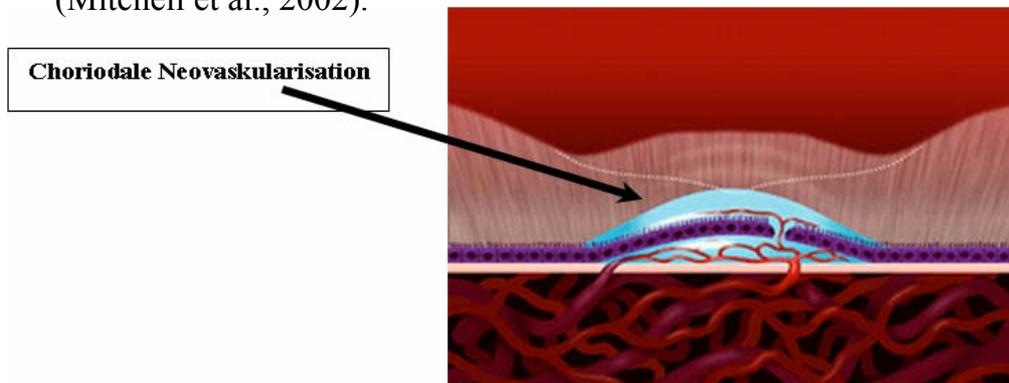
### 2.2.2 Pathogenese der altersbezogenen Makuladegeneration

AMD liegt vor, wenn eine oder mehrere der nachgenannten Veränderungen im Bereich der Makula vorliegen:

a. Drusen (gelbliche Ablagerungen,  $\geq 63\mu\text{m}$  zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruch'schen-Membran) Hyper- oder Hypopigmentation des retinalen Pigmentepithels,

b. Chorioidale Neovaskularizationen

Chorioidale Neovaskularizationen sind kein spezifisches Merkmal der altersbezogenen Makuladegeneration, sondern treten in Zusammenhang mit vielfältigen anderen Erkrankungen auf, die mit einer Schädigung der neurosensorische Netzhaut, der Bruch- Membran, des RPE und der Choriokapillaris einhergehen. Die chorioidale Neovaskularisation (CNV) ist eine neue Proliferation von Kapillaren der Aderhaut durch die Bruch-Membran hindurch in den subretinalen Raum (Abbildung 5), Sie infiltrierte die Retina und kann dort mit der Gefäßversorgung der neurosensorische Netzhaut in Verbindung treten. Im Rahmen der AMD werden neovaskuläre Prozesse als Reaktion auf die Veränderungen der Bruch- Membran und des RPE verstanden. Bei der retinalen angiomatösen Proliferation (RAP) wird auch eine anders gerichtete Proliferationsrichtung beginnend von pathologischen Gefäßen der neurosensorischen Netzhaut mit späterer Anastomosenbildung zum chorioidalen Gefäßnetz postuliert (Yannuzzi et al., 2001). Die neovaskuläre AMD ist eine tendenziell chronisch-progrediente Erkrankung, die meistens beidseitig auftritt (Mitchell et al., 2002).



**Abbildung 5:** pathologische Gefäßneubildungen (VEGF) sowie Flüssigkeits- und Blutaustritt in die empfindliche Netzhautmitte mit beginnende Degeneration der darüber liegenden Fotorezeptoren

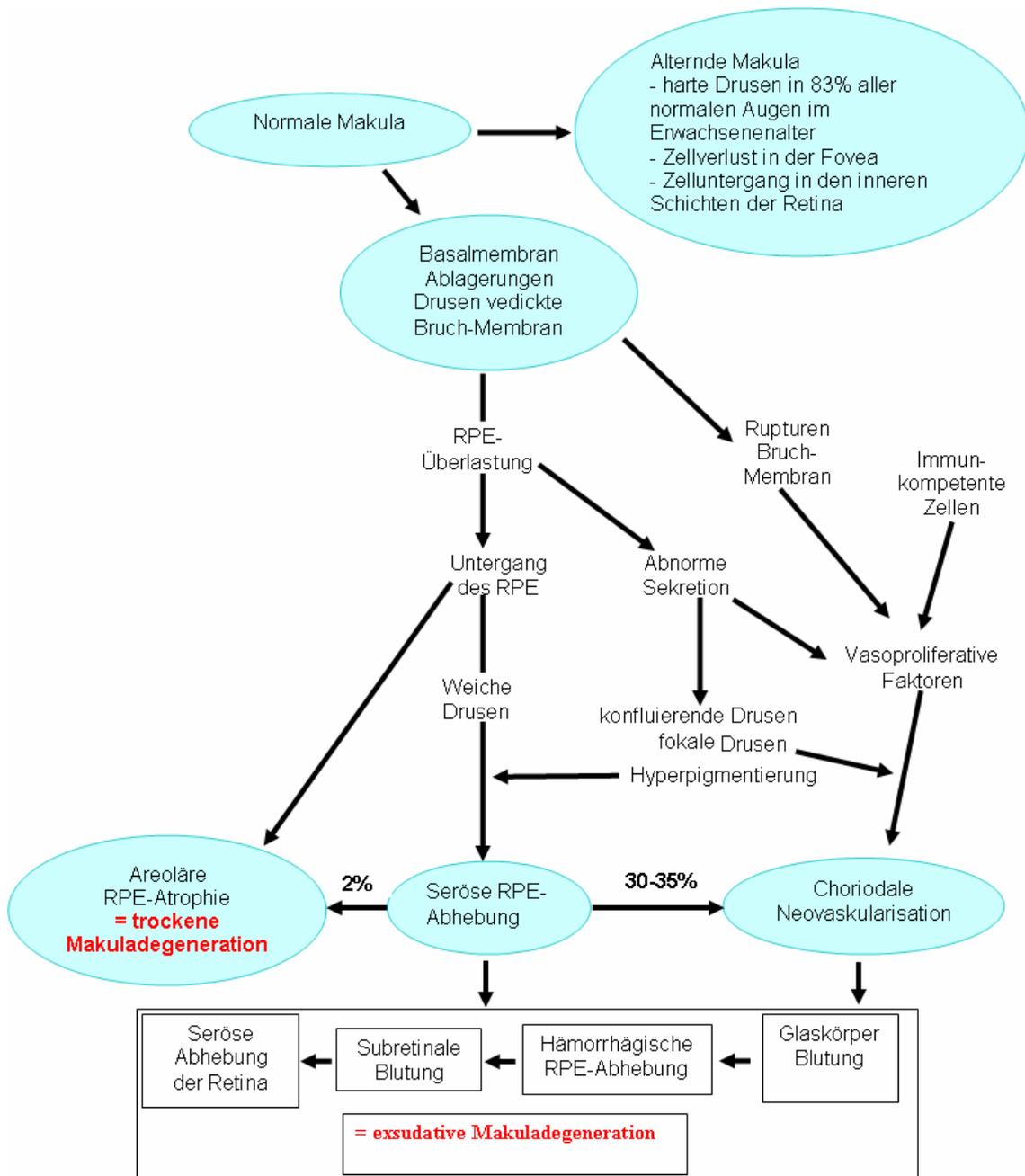
Das Gleichgewicht zwischen verschiedenen Faktoren aus dem RPE wie z.B. PEDF (pigment epithelial derived factor), Ang1 (Angiopoietin) oder VEGF (vascular endothelial growth factor) ist Voraussetzung für eine intakte Gefäßarchitektur der Choriokapillaris. Bei Hypoxie kommt zu einer vermehrten Expression von VEGF, einem Faktor, der Gefäßwachstum induziert und fördern kann, während PEDF als hemmender Faktor vermindert freigesetzt wird (Holekamp, 2001).

Die Wirkung von PEDF wird am gefäßlosen Glaskörper und der Hornhaut deutlich, die beide eine hohe Konzentration dieses Faktors aufweisen. Mit dem Alter findet sich eine Abnahme von PEDF im Glaskörper (Fricke et al., 2000), während VEGF insbesondere bei AMD-Augen vermehrt gebildet wird (Frank et al., 1999). Dieses Ungleichgewicht fördert die Bereitschaft zu Gefäßwachstum am hinteren Augenpol.

Die Dicke der Bruch-Membran nimmt durch Ablagerung und Umbauprozesse der extrazellulären Matrix mit dem Alter und im Rahmen der AMD zu, was mit einer gleichzeitigen Abnahme der Diffusionskapazität verbunden ist.

VEGF aus dem RPE wird einerseits durch die Ablagerungen spezifisch gebunden (Hewitt et al., 1989), andererseits ist dessen Diffusion in die Aderhaut erschwert. VEGF ist als "survival factor" zur Aufrechterhaltung der Gefäßarchitektur der inneren Aderhautschichten notwendig. Die Folge einer verminderten VEGF-Konzentration ist eine Rückbildung und Atrophie der Choriokapillaris, wie sie auch tatsächlich im Alter gefunden wird. Abnehmende Aderhautfunktion führt zu einem verminderten Abtransport von Stoffwechselendprodukten, Vermehrung der Ablagerungen in der Bruch-Membran und Induktion von Hypoxie. Damit schließt sich ein Circulus vitiosus, welcher entweder in eine Atrophie oder eine Neovaskularisation mündet (Abbildung 6).

Neuere Erkenntnisse weisen auch auf die Bedeutung von Angiopoietin 1 (Ang 1) und Angiopoietin 2 (Ang 2) mit ihrem Rezeptor Tie-2 bei chorioidalen Neovaskularisationen hin. Ang1 wird vom RPE und von der Endothelzellen exprimiert und fördert die vaskuläre Integrität und Reifung, hemmt die Apoptose (Kermer et al., 2005) und verringert die Gefäßpermeabilität. Ang 2 stellt einen Antagonisten von Ang 1 dar.



**Abbildung 6:** Pathophysiologische Veränderung bei AMD.

Der Rezeptor Tie-2 konnte in Gefäßmembranen nachgewiesen werden (Hangai et al. ,2001). Zahlreiche weitere Botenstoffe und Rezeptoren haben für die Angiogenese wichtige Bedeutung wie  $\alpha$ v-Integrine und TGF- $\beta$ -Rezeptor CD105. Diese stellen somit auch einen potenziellen Angriffspunkt für zukünftige antiangiogenetische Therapieansätze dar. So konnten durch monoklonale Antikörper gegen  $\alpha$ v-Integrine Gefäßmembranen in einem CNV-Modell

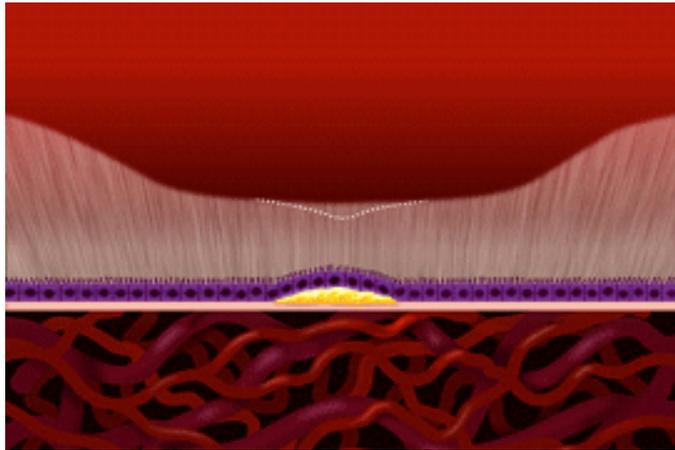
gehemmt werden (Kamizuru et al., 2001). Eine Blockierung des TGF- $\beta$ -Rezeptors CD105 ist mit einer Proliferationshemmung des Endothels verbunden (Yasukawa et al., 2000). Weitere antiangiogenetische, pharmakologische Therapieansätze befinden sich in Entwicklung bzw. bereits in klinischer Erprobung (Fauser, 2003).

Sobald die Gefäßneubildungen durch die innere kollagene Schicht der Bruch'schen-Membran gelangt sind, kann zunächst eine horizontale Ausbreitung unter der RPE-Basalmembran stattfinden ("okkulte" CNV). Bei Durchbruch auch durch die Pigmentepithelzellschicht gelangen die neugebildeten Gefäße (dann angiographisch als "klassisch" imponierend) direkt in Kontakt mit der neurosensorischen Netzhaut. Die mit Hyperpermeabilität und Hämorrhagien einhergehenden Funktionsverluste sind meist gravierender als bei Membranen, die unterhalb des RPE liegen. Folgen der Hyperpermeabilität sind Abhebungen des retinalen Pigmentepithels und der neurosensorischen Retina sowie ein intraretinales Ödem (Makulaödem).

Gleichzeitig wird die Proliferation anderer Zellen stimuliert. Im natürlichen Verlauf kommt es mit der Zeit zu einer Vermehrung des bindegewebigen Anteils (Fibrosierung) der Membranen, und die neovaskulären Gefäße verringern sich. Schließlich kann klinisch eine sog. disziforme Narbe mit Verlust der neuronalen Strukturen mit einem konsekutiven, zumeist irreversiblen zentralen Skotom resultieren.

### c. Abhebungen des retinalen Pigmentepithels

Umschriebene Abhebung des retinalen Pigmentepithels von der Bruchschenden-Membran können sowohl im Gegenwart chorioidaler Neovaskularisationen oder auch in Abwesenheit von Gefäßneubildungen auftreten (Abbildung 7). Unter der Voraussetzung eines ständigen Flüssigkeitstransports von Photorezeptor-RPE-Zellkomplex zur Aderhaut hin könnte dieses Phänomen u.a. durch den Barriereeffekt in die Bruch-Membran eingelagerter lipoidaler Substanzen erklärt werden.



**Abbildung 7:** Retinale Pigmentepithelabhebung

**d. Geographische Atrophie**

Die geographische Atrophie des RPEs erscheint fundoskopisch als umschriebenes, scharf begrenztes Areal, in dessen Tiefe größere Aderhautgefäße sichtbar werden (Abbildung 8). Am Rand der Atrophie ist meist eine vermehrte Pigmentation zu erkennen infolge Zellproliferation, Hypertrophie oder Phagozytose von freigesetztem Melanin und Lipofuszin. Histologisch fehlen im Bereich kompletter Atrophie Photorezeptoren, RPE-Zellen und Choriokapillaris der Aderhaut.

Scharf begrenzte Areale von pigmentepithelialen Atrophie



**Abbildung 8:** Geographische Atrophie

**e.** späte Verheilung der Makula in Form einer usziformen Narbe

**f.** Risse des retinalen Pigmentepithels

## **Die Makula als Prädilektionsort**

Es ist noch nicht völlig geklärt, warum die pathologischen Prozesse der AMD vor allem die Makula betreffen. Die nachfolgenden Unterschiede zwischen makulärer Netzhaut und peripherer Netzhaut könnten hierbei Rolle spielen.

- In der Fovea befindet sich die höchste Zapfendichte der Netzhaut, die höchste Stäbchendichte perifoveal.
- Durch die besondere Verteilung der Photorezeptoren werden von den RPE-Zellen im Bereich der Fovea vor allem Membranscheibchen von Zapfen phagozytiert, in der Peripherie vor allem solche von Stäbchen.
- Das Verhältnis von Photorezeptoren pro RPE-Zelle ist im Bereich der Makula höher als perimakulär oder äquatorial.
- Die makuläre neurosensorische Netzhaut ist dem Licht deutlich stärker exponiert als die restliche Netzhaut.
- Die Dichte der Lipofuszingranula nimmt von der Fovea aus zur Peripherie hin ab (Wing et al., 1978).
- Die Enzyme der RPE-Zellen weisen in der Makula eine erhöhte Aktivität auf.
- Der mit dem Alter zunehmende Lipidgehalt in der Bruch'schen Membran ist im Bereich der Makula höher als in der Peripherie (Shereidah et al., 1995).
- Es findet sich eine höhere Konzentrationen der Wachstumsfaktoren in der zentralen Netzhaut.
- Die höchste Stoffwechselaktivität findet sich in der Makula.
- Drusen finden sich vorwiegend an hinteren Funduspol.

### **2.2.3 Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)**

VEGF wurde erstmal von Dvorak et al. als Gefäßpermeabilitätsfaktor beschrieben (Senger et al., 1983). Es handelt sich um einen für Gefäßendothelzellen selektiven Wachstumsfaktor, der von der Retina normalerweise exprimiert wird und in hohen Konzentrationen in den retinalen Pigmentepithelzellen vorkommt (Aiello et al., 1997). Zum einen ist er lebensnotwendig für den Erhalt gesunder existierender Gefäße, deren Endothelzellen es vor Apoptose schützt. Diese Wirkung ist über den VEGF-Rezeptor 1 vermittelt. Zum andern führt VEGF durch Wirkung am VEGF-Rezeptor 2 zur Gefäßneubildung (Angiogenese) und zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Leckage) (Anthony et al., 2005).

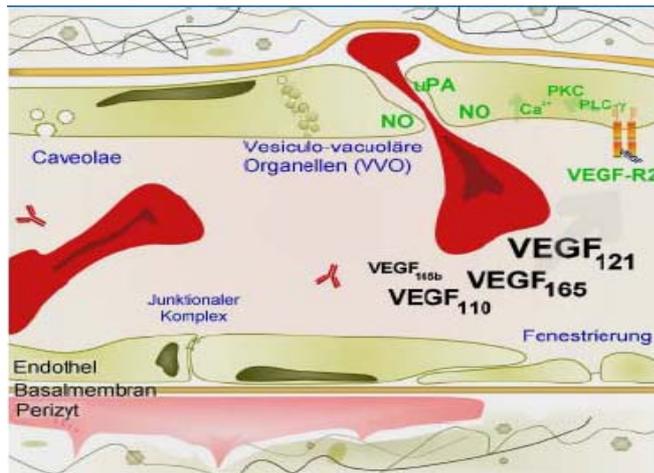
VEGF stimuliert die Formation neuer Gefäße durch mitotische Wirkung auf Endothelzellen. VEGF ist ein Polypeptid von ca 21 Dalton, das Gen für VEGF ist auf Chromosom 6 lokalisiert (Ferrara et al., 2004). VEGF kommt wie auch andere Botenstoffe im menschlichen Körper in verschiedenen Isoformen vor. Die Isoform VEGF 165 gilt als pathophysiologisch besonders wichtig für Entstehung einer AMD und diabetischen Retinopathie (Anthony et al., 2005). Jede pathologische Neubildung von Gefäßen geht zusammen mit dem mitogenen Stimulus auch mit einer Aufhebung der Schranken bereits bestehender Gefäße einher durch Rückbildung der Zonulae occludentes (Völcker et al., 2006). Die Aufhebung der Barrierefunktion im Rahmen der Angiogenese konnte für die seröse Exsudation von Farbstoffen und auch für den Austritt hochmolekularer Tracer gezeigt werden. Während die Leckage im Rahmen des physiologischen Gefäßwachstums (Muskel- oder Fettaufbau, Haarwachstum, weiblicher Zyklus) mit Ausnahme für die Wundheilung noch nicht vollständig geklärt ist (Völcker et al., 2006), stellt der Austritt von Wasser und Makromolekülen für zahlreiche Erkrankungen wie Diabetes, maligne Tumoren und kardiovaskuläre Ereignisse eine wichtige pathophysiologische Komponente dar. Die Zunahme der Permeabilität ermöglicht eine verbesserte Zufuhr von Nährstoffen bzw. den schnelleren Ab- oder Umbau von Gewebe. Der Austritt chemotaktischer Faktoren kann dann mit der Proliferation des Endothels einhergehen (Ferrara et al., 2004).

Die drei Wirkungen des VEGF, nämlich Stimulation der Proliferation, Erweiterung der Gefäße und Steigerung der Permeabilität verfolgen dieselbe pathophysiologische Zielsetzung. Der VEGF ist ein Hauptstimulus der chorioidalen Neovaskularisationsentwicklung und des weiteren chorioidalen Neovaskularisationswachstums (Weis SM et al., 2005; Kwak N et al., 2000)

Studien an Menschen haben gezeigt, dass bei angiogenetisch induzierten retinalen Erkrankungen hohe Konzentrationen von VEGF im Glasskörper vorhanden sind (Kwak et al., 2000).

### **Ultrastrukturelle Veränderungen nach VEGF**

Die frühe Phase der VEGF-bedingten Permeabilitätsveränderungen hält nicht länger als 90 sec. an und ist vermutlich wesentlich durch Transzytoseprozesse bedingt. Dauert die Einwirkung über 10–30 min an, treten strukturelle Veränderungen auf, die elektronenmikroskopisch charakterisiert werden konnten (Völcker et al., 2006). Es finden sich fensterförmige Öffnungen der Endothelwand, induziert durch inflammatorisch Zytokine wie Bradykinin und Histamin. In der Induktion einer gesteigerten Gefäßpermeabilität im Schweinenauge ist VEGF 50.000-mal potenter als Histamin (Senger et al., 1990). Zusätzlich wurden nach Induktion mit VEGF vesikulovakuoläre Organellen (VVO) beobachtet. Diese bestehen aus einer Reihe von kleinen (50–100 nm) Vesikeln, die jeweils untereinander mit kleinen Öffnungen verbunden sind (Weis et al., 2005). Die Aneinanderreihung von Vakuolen und Vesikeln bildet eine kontinuierliche Kette von der luminalen Seite zur basalen Zellwand (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** VEGF erhöht die trans- und parazelluläre Permeabilität über verschiedene Mechanismen.

VEGF bewirkt ferner über eine Phosphorylierung zahlreicher Proteine des Bindungskomplexes (Cadherin, Catenin) eine Auflockerung des interendothelialen Kontaktes (Weis et al., 2005).

Letztlich hat diese Schrankenstörung der Gefäßwand einen entscheidenden Einfluss auf die proliferative Aktivität retinaler Erkrankungen. Der Austritt von Plasmaproteinen geht mit einer Aktivierung von Plasminogen und Metalloproteinasen einher, die zu einem Abbau der Extrazellulärmatrix führen und so eine weitere, kaskadenartige Freisetzung dort gebundener Wachstumsfaktoren bewirken.

Therapeutisch wird eine antiexsudative Wirkung somit auch immer einen antiproliferativen Effekt beinhalten (Völcker et al., 2006).

### **Schlüsselmolekül VEGF – Formen von VEGF**

Zu der VEGF-Familie gehören zahlreiche Proteine. Neben VEGF-A, das gewöhnlich als VEGF bezeichnet wird, weisen VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF-1 (Placenta derived growth factor 1) sowie EG-VEGF („Endocrine gland VEGF“) strukturelle Gemeinsamkeiten auf. Unterschiede in der Wirkung sind in der Spezifität verschiedener VEGF-Rezeptoren begründet.

Der VEGF-Rezeptor 2 -Flk1- (fetal liver kinase) stellt den dominierenden Rezeptor zur Stimulation der Zellteilung (Mitogen) des Endothels dar (Völcker et al., 2006) und wird von VEGF-A und proteolytischen Fragmenten der Faktoren

VEGF-C und VEGF-D aktiviert. Obwohl VEGF-C und VEGF-D vorwiegend an Lymphgefäßen wirken, tragen sie auch zum Wachstum neuer Blutgefäße in Tumoren bei (Anthony et al., 2005). An den VEGF-Rezeptor 1 -Flt1- (fms-like tyrosine kinase) binden vorwiegend VEGF-A, VEGF-B, und PlGF. Dieser Rezeptor kann zum Teil regulatorische (hemmende) Wirkung, aber auch proangiogenetische Wirkungen wahrnehmen (Otani et al., 1999). VEGF bindet im Gegensatz zu vielen pleiotropen Zytokinen selektiv an Rezeptoren auf der Oberfläche von Gefäßendothelzellen und induziert Gefäßneubildung, vermehrte Gefäßpermeabilität und Entzündung.

Die unterschiedliche Isoformen von VEGF-A ( VEGF206, VEGF189, VEGF 183, VEGF165, VEGF148, VEGF145, VEGF121, VEGF110,VEGF165b) kommen durch alternatives Splicen zustande (Ferrara et al., 2004).

VEGF stellt in der Embryo- und Organogenese noch stärker als im Erwachsenenalter einen wichtigen regulatorischen Faktor dar. Weil VEGF physiologische Abläufe wie Hämodynamik, (Lymph-) Gefäßstruktur, Hormonfreisetzung und Wundheilung reguliert, müssen mögliche Interaktionen einer medikamentösen Hemmung berücksichtigt werden (Otani et al., 1999). Neben VEGF wirken durch andere Faktoren auf das Endothel, wie der Pigment epithelium-derived factor (PEDF) (Dawson et al., 1999).

PEDF inhibitiert in vitro effektiv die Endothelzellmigration und experimentell in vivo die Entwicklung retinaler und chorioidaler Neovaskularisation (Aiello et al., 1997; Dawson et al., 1999; Mori et al., 2001). Es gilt als bedeutender inhibitorischer Faktor der Angiogeneese.

Die Antiangiogenese als Behandlungsstrategie wurde bereits vor über 30 Jahren von Judah Folkman vorgeschlagen und hat mittlerweile Eingang in die Therapie maligner Neoplasien gefunden (Folkman, 1971) .

## **2.3 Epidemiologie der altersbezogenen Makuladegeneration (AMD)**

### **2.3.1 Prävalenz und Inzidenz der AMD**

Eine zunehmende Anzahl von Menschen über 50 Jahre ist heute von der (AMD) betroffen (Schrader et al., 2006). Weltweit sind heute über 30 Millionen Menschen von dieser Krankheit betroffen (Holz et al., 2005a), rund 500,000 Neuerkrankungen kommen jährlich dazu. Alle Studien zeigen einen starken Anstieg mit dem Alter sowohl für frühe als auch für die späte AMD-Formen (Klein et al., 2002). Die Prävalenz der feuchten AMD in der Altersgruppe 65-74 Jahre beträgt ca 1%, in der Altersgruppe 75-84 Jahre 5% und bei Personen älter als 85 Jahre 13%.

Bis zu 4,5 Mio. Menschen sind in Deutschland von der altersbezogenen Makuladegeneration betroffen, somit jeder vierte in der Altersgruppe der über 65- Jährigen (Schrader et al., 2006). Die Beaver Dam Studie weist auf eine etwa 2 fach höhere Prävalenz bei Frauen als bei Männern hin (Klein R et al., 1997), Allein in den USA erkranken jedes Jahr 200,000 Patienten an einer AMD mit choroidalen Neovaskularisationen, zur Zeit leiden rund 1,25 Millionen Amerikaner an dieser Form der Krankheit (Klein R et al., 1997).

Auf Grundlage der Prävalenzangaben der Beaver Dam Studie kann die Zahl der Personen im Alter von 43 bis 86 Jahren in Deutschland mit exsudativer AMD in mindestens einem Auge auf rund 431.000 für das Jahr 2006 eingeschätzt werden (Klein et al., 1992).

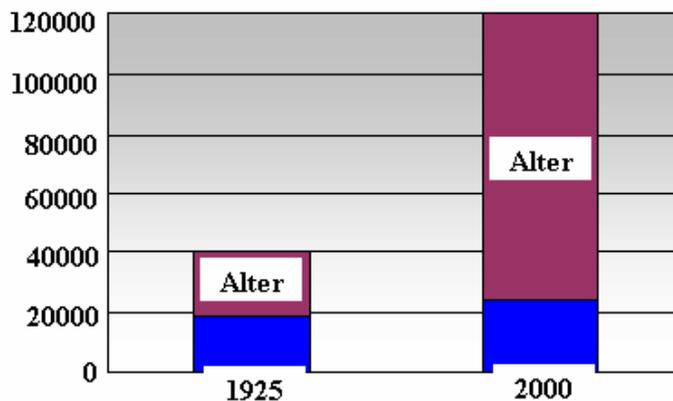
Man erwartet, dass sich die Zahl der Fälle mit feuchter Makuladegeneration in den US auf 1.875 Millionen vor dem Jahr 2020 erhöht (Schütt et al., 2002). Mit Zunahme des durchschnittlichen Alters der Bevölkerung in der westlichen Welt erhöht sich die Prävalenz der AMD.

In Europa wird diese Häufigkeiten etwas geringer eingeschätzt, obwohl präzise Fünfjahresbestimmungen z. Z. noch nicht vorliegen (Schütt et al., 2002).

### 2.3.2 Sehbehinderung in Deutschland:

Die Schätzungen der letzten 8 Jahre über Blinde und sehbehinderte Menschen in Deutschland schwanken zwischen 82.000 und 155.000 (Schrader WF et al., 2006). Die Zahl der Erblindungen ist in den letzten 15 Jahren unter den 1–18-jährigen leicht rückläufig, unter den 19–79-jährigen relativ konstant und unter den über 80-jährigen stark zunehmend (Abbildung 10). Die Zahl sehbehinderter Menschen in Deutschland (d.h. mit einer Sehschärfe von 0,1 oder schlechter am bessern Auge) wird bis zu 1,2 Mio angegeben. 71% der Blinden und Sehbehinderten in Deutschland sind älter als 60 Jahre. Ein Drittel der Neuerblindungen (33,7%) im Jahr 1994 war auf die AMD zurückzuführen (Schrader WF et al., 2006).

Zahl der Erblindeten



**Abbildung 10:** Die Zahl der Erblindung nahm im Laufe des 20. Jahrhunderts zu, und zwar ausschließlich aufgrund des demographischen Wandels in der Altersgruppe der über 65-Jährigen (Schrader WF et al., 2006; Völcker M et al., 2006)

Die Lebenserwartung in Deutschland stieg bis zum Ende des 20. Jahrhunderts auf 74,8 Jahre (Männer) bzw. 80,8 Jahre (Frauen). Im Jahr 2020 wird voraussichtlich die Lebenserwartung für Neugeborene auf 78.1 Jahre bzw. 83.8 Jahre ansteigen. Für 2020 ist von gut 1 Mio Personen mit einer fortgeschrittenen AMD auszugehen, davon 700.000 mit neovaskulärer AMD. Etwa 3,2 Mio Menschen in Deutschland weisen Drusen und damit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung fortgeschrittener Stadien der AMD auf. Schätzungen gehen von einer jährlichen Inzidenz von 60,000- 80,000 neuen Sehbehinderter in Deutschland aus (Schrader et al., 2006).

### **2.3.3 Bedeutung der Erkrankung an der AMD für die Lebensqualität des Patienten**

Die Erkrankung führt zu erheblichen Einschränkungen im täglichen Leben der Betroffenen.

Brown et al zeigten (Brown et al., 2005), dass die altersbezogene Makuladegeneration (AMD) ein Hauptgesundheitsproblem der Gesellschaft mit einer verheerenden Wirkung auf die Lebensqualität der Patienten darstellt mit nachteiligen finanziellen Folgen für die Wirtschaft. Zur Bewertung benutzt er einer definierte "utility rate".

Die "utility rate" korreliert am höchsten mit der Sehschärfe des besser sehenden Auges (Brown et al., 2005). Einem gesunden Auge mit 20/20 Sehschärfe (volle Sehschärfe) ist die „utility rate“ 1,00 zugeordnet. Patienten mit Augenerkrankungen z.B. AMD, diabetische Retinopathie, Glaukom ohne Sehverlust (beidseits volle Sehschärfe) haben eine "utility rate" von 0,97 . Patienten mit fehlender Lichtperzeption beidseits ist eine „ utility rate“ von 0,26 zugeordnet . Tod ist mit einer "utility rate" von 0,00 assoziiert. Er klassifizierte die AMD abhängig von der "utility rate" und Lebensqualität und verglich sie mit nichtophthalmologischen Krankheiten. Hiernach teilte er die AMD in vier Gruppen ein:

Gruppe 1: Milde AMD: Die Sehschärfe verursacht 17% Minderung der Lebensqualität (mittlerer-Utilitätswert=0,83), die Befindlichkeitsstörung wird gleichempfunden mit verschiedenen Krebsformen, Impotenz, mildem Schlaganfall, Gicht, Wirbelfraktur, symptomatischem HIV-Syndrom oder milder Angina pectoris.

Gruppe 2: Mäßige AMD: Die Sehschärfe verursacht eine Minderung von 39% der durchschnittlichen Lebensqualität der Patienten (mittlerer-Utilitätswert =0,68). Die empfundene Lebensqualität ähnelt der Situation im Anschluss an einen Schlaganfall mit mäßiger Behinderung oder bei AIDS.

Gruppe 3: Schwere AMD: Die Sehschärfe verursacht eine Minderung von 53% der Lebensqualität (Utilitätswert = 0,47). Die empfundene Lebensqualität wird der bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz mit häuslicher Dialyse gleichgesetzt.

Gruppe 4: Sehr schwere AMD (Mittlere-Utilitätswert= 0,39%): Die Sehschärfe verursacht eine Minderung von 60% der Lebensqualität der Patienten. Dies ist vergleichbar mit einem schweren Schlaganfall mit Bettlägerigkeit, oder Inkontinenz mit ständiger Pflegebedürftigkeit.

Ferner zeigten die Autoren, dass Personen mit einem Sehverlust durch AMD beträchtliche Schwierigkeiten hatten, eine Beschäftigung zu finden. Die Beschäftigungsrate im Alter von 16-63 Jahren bei AMD-Erkrankten liegt bei 31%, diejenige von Patienten mit der milden Sehbeschränkung bei 44%, verglichen mit 78,2% bei Augengesunden. 30% der Personen mit AMD leiden unter Depressionen (Brown et al., 2005).

## **2.4 Einteilung der altersbezogenen Makuladegeneration**

Das Erscheinungsbild kann von Patient zu Patient sehr verschieden sein, deshalb ist es schwierig, eine einheitliche Definition bzw. ein einheitliches Klassifikationssystem zu finden.

### **2.4.1 allgemeine klinische Einteilung der AMD**

Frühstadium: durch Drusen und/ oder irreguläre fokale Hyper- oder Hypopigmentierung gekennzeichnet.

Spätstadium: durch chorioidale Neovaskularisation, Abhebung des RPE und Atrophien des RPE charakterisiert.

#### **Drusen:**

Drusen finden sich bei bis zu 80% aller Patienten über 60 Jahren und das Vorhandensein von Drusen ist ein Erkennungsmerkmal der AMD (Pauleikhoff et al., 1990).

Drusen werden eingeteilt in harte, weiche und konfluierende Drusen.

Drusen können ihre Erscheinungsform ändern:

1. Harte Drusen können in weiche Drusen übergehen, weiche Drusen zu
2. einer Abhebung des RPEs konfluieren. Drusen können
3. Kalzifikationen zeigen (meist Cholesterinkristalle) oder auch in seltener Fällen
4. spontan verschwinden

**Chorioidale Neovaskularisationen:** Die Macula Photocoagulation Study Group fand einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von:

- großen Drusen,
- der Anzahl (5 oder mehr) der Drusen,
- fokalen Hyperpigmentierungen und
- systemischer Hypertonie heraus.

Die 5-Jahresinzidenz einer choroidalen Neovaskularisation des Partnerauges lag bei 7-12% für das Vorliegen keines der o.g. Risikofaktoren, bei 25% für das Vorliegen eines Risikofaktors, 44% mit zwei, 53% mit drei und 87% mit vier Risikofaktoren (Macular Photocoagulation Study Group, 1997). Weist ein Auge bereits eine chorioidale Neovaskularisation auf, liegt das Risiko einer Erkrankung des Partnerauges bei ca. 7-12% pro Jahr.

**RPE-Riss:** Risse der retinalen Pigmentepithels sind eine bekannte, bereits 1981 von Hoskin et al. Beschriebene Komplikation im Spontanverlauf von Pigmentepithelabhebung im Rahmen der AMD. Ein Riss des Pigmentepithels ist eine gefürchtete Komplikation im natürlichen Verlauf und auch bei der Therapie der feuchten AMD (Bakri et al., 2007; Carvounis et al., 2007).

Durch Traktionen reißt das Pigmentepithel linear ein und die Ränder rollen sich auf. Es entsteht ein großer Pigmentepitheldefekt, über dem die Photorezeptoren atrophieren. Eine Therapie durch Ersatz von Pigmentepithelzellen ist erst im Versuchsstadium. Das Risiko eines Pigmentepithelrisses bei einer Therapie mit VEGF-Hemmern scheint am größten bei Vorliegen einer großen Pigmentepithelabhebung (Kook et al. 2007).

#### **2.4.2 Einteilung der ARED- (Age-Related Eye Disease)- Studie**

Die derzeit gebräuchlichste Einteilung der AMD wurde erstmals in der ARED Studie verwendet. Sie ist besonders nützlich zur Beschreibung früher Formen der AMD (Tabelle 1) (Age-Related Eye Disease Study Group, 2001; Wang et al., 2003).

### **2.4.3 Einteilung AMD in der TAP- Studie**

Die TAP-Studie („Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy“) war die erste prospektive und randomisierte klinische Studie zur photodynamischen Therapie bei Patienten mit AMD.

Sie umfasste 609 Patienten in 22 klinischen Zentren in Nordamerika sowie Europa (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy-TAP- Study Group, 2001). Die Interpretation angiographischer Muster und Klassifikation der Läsionen in ihrer Zusammensetzung am Ausgangspunkt, wie in der TAP-Studie genutzt, bietet Richtlinien zur Interpretation von Läsionszusammensetzung und grÖÙe in der klinischen Praxis. Diese Informationen sollten auch Ophthalmologen helfen, die LaserspotgrÖÙe zu bestimmen, um eine Läsion vollkommen zu behandeln. Desweiteren wurden in der nachfolgenden Kontrolle die angiographischen Muster der Läsionen und die Frage, ob die Läsionen wieder behandelt werden sollten, diskutiert (TAP and VIP-Committee members, 2003).

Der CNV kann klinisch und besonders angiographisch abhängig vom Ort und der Zusammensetzung klassifiziert werden (Tabelle 2).

Der Ort der CNV: wird in Bezug auf die Nähe der Läsion zum geometrischen Zentrum der fovealen avaskulären Zone (FAZ) definiert. Die Zusammensetzung wird abhängig vom Muster der Fluoreszenz mittels der Fluoreszenzangiographie klassifiziert.

<b>AMD Grad</b>	<b>Kriterium</b>
<b>0</b>	keine Drusen, keine Pigmentverschiebungen
<b>1</b>	Drusen mit maximaler Größe von $< 63\mu\text{m}$ Radius, Gesamtfläche $< 125\mu\text{m}$ Radius
<b>2</b>	Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: (a) Drusen mit maximaler Größe von $\geq 63\mu\text{m}$ aber $< 125\mu\text{m}$ (b) Drusen Gesamtfläche $\geq 125\mu\text{m}$ (c) Veränderungen im Bereich des retinalen Pigmentepithels konsistent mit AMD, definiert als eine oder mehrerer den folgenden Veränderungen im Zentrum der Netzhaut: (1) Depigmentierungen (2) Hyperpigmentierung $\geq 125\mu\text{m}$ (3) Vorhandene Pigmentverschiebungen
<b>3</b>	Vorhandensein eines oder mehrerer folgenden Kriterien  (a) Drusen mit maximaler Größe $\geq 125\mu\text{m}$ (b) Drusen $\geq 63\mu\text{m}$ und mit Gesamtfläche $> 354\mu\text{m}$ , weiche Drusen (c) Drusen maximaler Größe $63\mu\text{m}$ und mit Gesamtfläche $> 650\mu\text{m}$ , weiche Drusen (d) geographische Atrophie innerhalb der Makula aber nicht in der Fovea
<b>4</b>	Vorhandensein eines oder mehrerer folgenden Kriterien:  (a) geographische Atrophie in der Mitte der Netzhaut, Makulabeteiligung (b) Vorhandensein der neovaskulären AMD: (1) Fibrovaskulär/seröse Pigmentepithelabhebung (2) seröse (oder hämorrhagische) sensorische retinale Abhebung (3) subretinale Blutung (4) subretinale fibröses Gewebe, Narbe (5) Photokoagulation der AMD

**Tabelle 1:** ARED Studie (Age-Related Eye Disease Study) Einteilung der altersbedingten Makuladegeneration

<b>Grundlag der Läsionsklassifikation</b>	<b>Klassifikation</b>	<b>Definition</b>
<b>Ort</b>	extrafoveale juxtafoveale subfoveale	<p>≥200µm von der geometrischen Mitte der FAZ</p> <p>1-199µm von der geometrischen Mitte der FAZ</p> <p>sich direkt unter der geometrischen Mitte der FAZ ausdehnende Läsion.</p>
<b>Zusammensetzung</b>	klassische CNV  okkulte CNV	<p>scharf-begrenzte Hyperfluoreszenz in der Frühphase mit Leckage in der Spätphase.</p> <p>Das Fluoreszenzmuster ist durch eine der folgenden Formen charakterisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung: Areale mit unregelmäßiger RPE-Abhebung, getüpfelte oder inhomogene Hyperfluoreszenz gewöhnlich innerhalb der 1.-2. Minute nach der Fluoreszeinjektion. Die Grenzen der Läsion können scharf begrenzt sein oder mit anhaltender Färbung oder durch Leckage schlecht gekennzeichnet sein. Läsionen können mit serösen Pigmentepithelabhebung assoziiert werden.</li> <li>▪ Die späte Leckage unklarer Quelle im Niveau des RPE in der Spätphase an Netzhautarealen, an denen die Quelle der Leckage in der Frühphase nicht bestimmt werden kann und die einer klassischen CNV oder dem Muster einer fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung nicht entspricht.</li> </ul>
<b>Einteilung der CNV nach Anteil der klassischen Komponente</b>	überwiegend klassische CNV  minimal klassische CNV  Okkulte CNV	<p>Der klassische Anteil entspricht mindestens 50% des Degenerationsareals.</p> <p>Der klassische Anteil entspricht &lt; 50% aber &gt; 0% des Degenerationsareals.</p> <p>Das Degenerationsareal besteht aus einer rein okkulten Läsion ohne klassische Anteile.</p>

**Tabelle 2:** Klassifikation der CNV in der TAP Studie

## **2.5 Ätiologie und Risikofaktoren für AMD**

Zahlreiche der AMD zugrundeliegende Risikofaktoren sind bekannt oder werden vermutet.

Der stärkste Risikofaktor ist sicherlich das Alter (s. 2.3.1.).

Weitere Risikofaktoren sind:

### **2.5.1 Genetische Faktoren**

Ein Hinweis für eine familiäre Prädisposition von Drusen wurde in einer Studie gezeigt, die 53 Geschwisterpaare und 50 Ehepaare bzgl. der Konkordanz von Drusen untersuchte (Piguet et al., 1993). Die Untersucher fanden eine signifikant höhere Korrelation von Anzahl und Dichte der Drusen zwischen Geschwistern im Vergleich zu Ehepaaren.

#### **2.5.1.1 Gene und Loci**

Zahlreiche Arbeitsgruppen untersuchten kandidatengene und analysierten Assoziationen folgender Gene:

1. Gene von Erkrankungen, die nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden,
2. bei oxidativen Prozessen beteiligte Gene sowie
3. Gene des Lipidmetabolismus.

Bezüglich der 1. Gruppe von Genen gibt es in einer größeren Studienpopulation von Erkrankten und Kontrollen den Hinweis auf einer statistisch signifikanten Assoziation mit 2 Varianten des Photorezeptor-zellspezifischen ATP-bindenden Transportgens ABCR, welche das verantwortliche Gen für den autosomal rezidiv vererbten Morbus Stargardt darstellt (Tuo et al., 2004). Interessante Ergebnisse hierzu liefert eine Studie mit heterozygoten ABCR-4- Mäusen: diese Tiere zeigten einen erhöhten Spiegel der Lipofuszin-komponente A2-E sowie deren Vorstufen A2PE-H2 und A2PE. Dies reicht aus, eine retinale Pathologie auszulösen, die wiederum mit der AMD in Beziehung steht.

Die 2. Gruppe der Gene wurde von Kimura et al. untersucht. Sie untersuchten Allelassoziationen von Genen für das Cytochrom P-450 1A1 in der japanischen Bevölkerung. Sie fanden keine Assoziation zwischen feuchter AMD und der

glutathione S-transferase theta 1, glutathione S-transferase und mikrosomaler epoxid hydrolase exon-4 Polymorphismen. Die Allelfrequenz dieser fünf Polymorphismen der AMD war mit denen von japanischen und europäischen Kontrollpopulationen vergleichbar (Kimura et al., 2000 ). Die gleiche Studie berichtet allerdings über einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus im antioxidativen Enzym mangansuperoxid-Dismutase, mikrosomaler Epoxidhydrolase und der exudativen Form der AMD.

Die 3. Gruppe der Gene wurde durch Klaver et al. untersucht, wobei in allen Fällen die Assoziation mit dem Apolipoprotein-E-Gen untersucht wurde (Klaver et al., 1998). Bei diesem Gen handelt sich um einen wichtigen Lipidtransporter im Zentralnervensystem und es ist bei der Umstrukturierung von Lipiden nach neuronalen Verletzungen beteiligt. Der Nachweis von Apolipoprotein E in Drusen sowie die hohe Syntheserate des Proteins in Photorezeptoraußensegmenten und im retinalen Pigmentepithel führten zu der Vermutung einer pathophysiologischen Beteiligung bei der AMD (Klaver et al., 1998).

Neben der Analyse von Kandidatengenen ist das sog. " Positional cloning " eine andere wichtige genetische Untersuchungsmethode. Der ursächliche Locus wurde auf den Chromosomen 1q25-q 31 kartiert, ein Gen konnte bisher aber noch nicht identifiziert werden (Klein et al., 1998; Weeks et al., 2001). Gorin et al. konnten diesen Locus mittels einer großen Familienstudie bestätigen, wobei meistens Geschwister betroffen waren. In dieser Studie wurden noch andere Loci auf den Chromosomen 17q, 9p, 10q, und 5q gefunden (Gorin et al., 1999).

Weitere Untersuchungen zeigten, dass eine Veränderung des Komplementfaktors H, eine entscheidende Rolle bei der genetischen Prädisposition für AMD spielen (Edwards et al., 2005; Hageman et al., 2005; Haines et al., 2005; Klein et al., 2005). Gefunden wurde ein Austausch von Thymin durch ein Cytocin an Nukleotidposition 1277 im CFH-Gen, welcher an Aminosäureposition 402 einen Austausch von Tyrosin durch Histidin bewirkt. Können sowohl das HF1 Gen als auch LOC387715 nachgewiesen werden, steigt die Odds ratio, eine AMD zu bekommen, auf 60% (Schmidt et al., 2006).

### **2.5.1.2 Rassenspezifische Variationen**

Schwarze weisen signifikant häufiger frühe Zeichen einer AMD auf, der Übergang einer Frühform in die Spätform tritt jedoch sehr viel seltener auf. Die Ergebnisse können aufgrund einer unterschiedlichen genetischen Anfälligkeit, aber auch durch Melanin-assoziierte Faktoren bedingt sein (Schachat et al., 1995).

### **2.5.1.3 Geschlecht und Sexualhormone**

Eine große Anzahl von Studien zeigt, dass Frauen ein etwas größeres Risiko besitzen, eine Form von AMD zu entwickeln (Evans, 2001). Sie haben in gleichen Altersgruppen im Vergleich zu Männern in Mittel signifikant geringere Konzentrationen an makulärem Pigment „in Mittel 38% weniger“ (Pauleikhoff et al., 2001). Ebenso könnte der Verlust des schützenden Effekts von Östrogenen eine mögliche Erklärung bei postmenopausalen Frauen sein (Vingerling et al., 1995).

### **Immunsystem**

Für die Beteiligung des Immunsystems an der Pathogenese der AMD gab es schon frühe Hinweise. Der Komplementfaktor H (CFH)- besteht aus einem komplexen System von Plasmaproteinen und bietet Schutz vor vielfältigen pathogenen Einflüssen-hemmt die Komplementkaskade, indem er Teilkomplemente inaktiviert sowie initiiierende Faktoren wie C-reaktives Protein. Die Mutation von CFH führen zu schwerwiegenden Krankheitsbildern. In der Nieren kommt es zur sog. Membranoproliferativen Glomerulonephritis Typ II, die interessanterweise auch mit Drusen einhergeht. Der Phänotyp ist von einer frühen AMD praktisch nicht zu unterscheiden. Es ist zu vermuten, dass es zu einer sehr subtilen Verminderung der Faktor-H- Funktion und damit zu einer leicht erhöhten Wirkung des Komplementsystems kommt. Diese könnte über die Jahre hinweg zu einer Anhäufung von Stoffwechselendprodukten in Geweben wie der makulären Bruch'schen Membran führen (Holz et al., 2005b).

### 2.5.2 Okuläre Risikofaktoren

**Irisfarbe:** Es besteht eine Inkonsistenz der Ergebnisse mehrerer Studien zwischen Bestätigung der Assoziation (Tso et al., 1983) und Unabhängigkeit (The Eye Disease Case- Control Study Group, 1992; West et al., 1989; Vinding et al., 1989); eine geringe Irispigmentation könnte einen Risikofaktor darstellen (Pauleikhoff et al., 2001).

**Kataraktextraktion:** Die Fünfjahresinzidenzdaten der Beaver-Dam-Studie spricht für erhöhtes Risiko nach Kataraktoperation (The Blue Mountains Eye Study, 2006; Pollack et al., 1997; Pollack et al., 1998). Neue Untersuchungen der ARED-Studie sprechen dagegen (Ferris, 2004; Martin et al., 2002).

**2.5.3 Zur Bedeutung vaskulärer Risikofaktoren** wie Hypertension, Artherosklerose, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus liegen unterschiedliche Ergebnisse vor (vergl. Tabelle 3).

### 2.5.4 Umweltfaktoren

**Rauchen:** Zahlreiche Untersuchungen zeigten eine starke Assoziation zwischen Rauchen und AMD. So fand sich bei Rauchern eine signifikant niedrigere Konzentration an makulärem Pigment gegenüber Nicht-Rauchern „mittlere Dichte des makulären Pigments 0,16 bei Rauchern und 0,34 bei Nicht-Rauchern“ (Pauleikhoff et al., 2001);

Mögliche Mechanismen sind:

- Reduktion von Serumantioxidanzien und antioxidativ wirkenden Enzymen der Netzhaut.
- Störung des chorioidalen Blutflusses.

<b>Author</b>	<b>Jahr</b>	<b>RisikoFaktor</b>	<b>AMD- assoziiert</b>
Hyman LG	1983	Kardiovaskulär	Ja
Goldberg J	1988	Kardiovaskulär	Ja
McCarty CA	2001	Kardiovaskulär	Nein
The Eye Disease Case-Control Study Group	1992	Kardiovaskulär	Nein
The Eye Disease Case-Control Study Group	2000	arterielle Hypertonie	Ja
Hyman L	2000	arterielle Hypertonie	Ja
AREDS Research Group	2000	arterielle Hypertonie	Nein
Sperduto RD, Hiller Rand R	1986	arterielle Hypertonie	Nein
Macular Photocoagulation Study Group	1997	arterielle Hypertonie	Ja
Vingerling JR	1995c	Atherosklerose	Ja
Mullins	2000	Atherosklerose	Ja
Kohner EM, Patel V	1995	Hyperglykämie und Diabetes	Ja
Vidaurri	1984	Hyperglykämie und Diabetes	Ja
Sperduto RD, Hiller Rand R	1982	Hyperglykämie und Diabetes	Nein
Klein R, Klein BE, Jensen SC	1997b	Hyperglykämie, Diabetes ,Hypercholesterinämie	Nein
Holz FG	1994a	Hypercholesterinämie	Ja
Curcio CA	2001	Hypercholesterinämie	Ja
Zemel PC, Sowers JR	1990	Hypercholesterinämie	Ja
The Eye Disease Case-Control Study Group	1992	Hypercholesterinämie	Ja
Smith W	2001	Hypercholesterinämie	Nein
Smith W, Mitchell P	1998	Hypercholesterinämie	Nein
Sanders TA	1993	Hypercholesterinämie	Nein
Cruickshanks	1997	Hypercholesterinämie	Nein
Klein R, Klein BE, Franke T	1993	Hypercholesterinämie	Nein
Hyman L	2000	Hypercholesterinämie	Ja
Klein R	1999a	Hypercholesterinämie	Ja
F. G. Holz, D. Pauleikhoff, R. F. Spaide, A. C. Bird, <i>Altersabhängige Makuladegeneration. 2. Auflage ed. Vol. 1. 2004, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: Springer. P 240 .</i>			

**Tabelle 3:** Vaskulärer Risikofaktoren mit unterschiedliche Studienergebnisse

**Lichtexposition:** In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Lichtexposition und AMD gefunden werden. Licht der blauen Wellenlängenbereichs scheint bei neovaskulärer AMD eine Rolle zu spielen (Pauleikhoff et al., 2001). Insbesondere der sichtbare Blaulichtbereich zwischen 380-500nm könnte zur Schädigung der Netzhaut beitragen und somit die Entstehung der sogenannten altersbezogenen Makuladegeneration (AMD) fördern. Das im RPE anfallende Lipofuszin ist toxisch für die Zelle. Der Prozess der Lipofuszin-Akkumulation ist laut einigen experimentellen Studien durch Blaulicht getriggert, weshalb dieses prinzipiell vermieden werden sollte. Das Auge bedient sich einiger Schutzmechanismen: Da die Lipofuszin-Konzentration im Gewebe im Alter stark ansteigt und die durch das Blaulicht bewirkten oxidativen Effekte zunehmen könnten, sollte dieser Lichtanteil bestmöglich herausfiltriert werden. Diese wird zum einen durch die sich trübende dann gelblich veränderte Augenlinse gewährleistet, die stärker den Blaulichtanteil absorbiert. Da heute immer früher eine trübe Linse entfernt und durch eine klare Kunststofflinse ersetzt wird, fehlt diese Schutzfunktion oft im Alter. Durch die Implantation von gelb gefärbten Linsen, die einen Großteil des Blaulichtes absorbieren versucht man die Schutzwirkung wiederherzustellen (Liu et al., 1989; Pollack et al., 1997; Pollack et al., 1998). Der zweite Schutzmechanismus besteht in der Netzhaut selber: An der Stelle des schärfsten Sehens liegen in den äußeren Netzhautschichten die sogenannten Makulapigmente wie Lutein und Zeaxanthin, die besonders Licht der blauen Wellenlängen absorbieren und damit die darunterliegenden Strukturen wie eben das RPE schützen (Rapp et al., 2000).

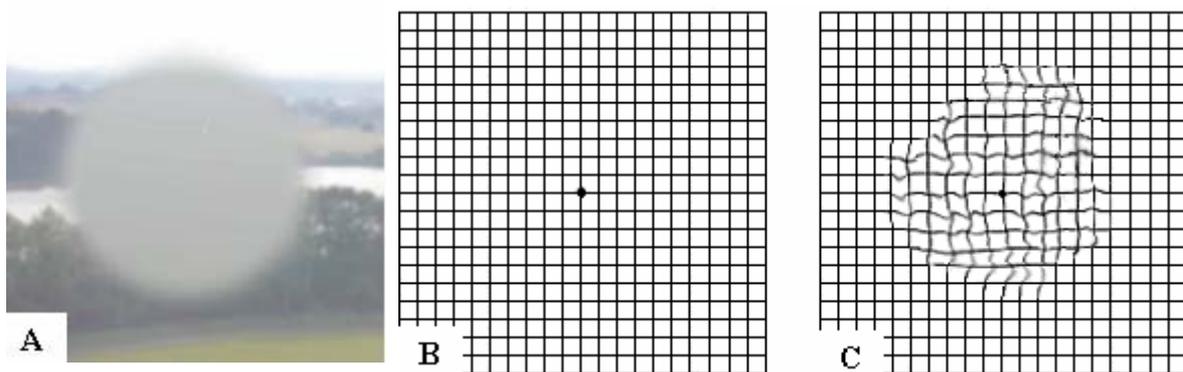
**Antioxidanzien und Ernährung:** Theoretisch kann die Produktion freier Radikale durch die Steigerung der Konzentration an Antioxidanzien (Lutein und Zeaxanthin) in der Netzhaut reduziert werden. So wurde auch angenommen, dass eine Einnahme von Vitaminen mit antioxidativen Eigenschaften wie Vitamin C oder E vorteilhaft sein könnte (Age-Related Eye Disease Study Group, 2001).

**Komorbidität:** Ein gleichzeitiges Auftreten der AMD mit neurologisch degenerativen Erkrankungen wie Hörverlust und Morbus Alzheimer wurde beschrieben (Klaver et al., 1998).

**Einflüsse von Medikamenten:** Eine Antikoagulation (Warfarin) scheint das Auftreten großflächiger subretinaler Blutungen infolge der AMD zur begünstigen (Tilanus et al., 2000).

## 2.6 Klinische Manifestation und Diagnose der AMD

Im Frühstadium der AMD ist das Sehvermögen einer betroffenen Person durch Verzerrensehen (Metamorphopsie) oder der Wahrnehmung eines zentralen grauen Fleckes gestört. Diese Symptome sind mit einem einfachen und effektiven Sehtest, dem „Amsler Netz“ schon früh feststellbar (Abbildung 11). Die Patienten können sich regelmäßig selbst testen und bei Auffälligkeiten sofort ihren Arzt aufsuchen.



**Abbildung 11:** Optischer Eindruck eines AMD-Patienten bei Betrachtung des Amsler-Testquadrates (a). Das zentrale Gesichtsfeld erscheint dem Patienten durch den Ausfall von Photorezeptoren in der Makula verschwommen und unscharf(b). Liegt eine CNV mit Abhebung des RPE vor, sieht der Patient die Linien verzerrt (c).

## 2.7 Untersuchungstechniken bei der AMD

### 2.7.1 Fluoreszenzangiographie (FA)

Bei der Fluoreszenzangiographie handelt es sich um den Goldstandard in Diagnose und weiterer Verlaufskontrolle der feuchten AMD (Diestellhorst, 2006). Mit ihr lassen sich retinale Strukturen am besten darstellen. Darüber hinaus ist die

Indocyaningrün (ICG)- Angiographie hilfreich, um zwischen verschiedenen Unterformen der feuchten AMD zu differenzieren (Diestellhorst, 2006).

### **2.7.2 Optische Kohärenz Tomographie (OCT)**

Die OCT erlaubt Schnittbilder der Netzhaut mit einer axialen Auflösung von etwa 10 Mikrometern ( $\mu\text{m}$ ) (Puliafito et al., 1995). Sie ermöglicht die Identifizierung und Unterscheidung von kleinsten Strukturen innerhalb der neurosensorischen Netzhaut, des zugrundeliegenden retinalen Pigmentepithels (RPE), des Bruch-'scher Membran-Choriokapillaris-Komplexes und in einigen Fällen sogar der tieferen Chorioidea (Abbildung 12).

Die OCT gibt sowohl qualitativ als auch quantitativ Information über diese Strukturen und ermöglicht eine Verlaufsbeobachtung, um einen Krankheitsfortschritt zu bewerten. Es ist ein nicht invasives dynamisches Verfahren, um den natürlichen Verlauf einer AMD zu beobachten. Die durch OCT gewonnene Information ist sinnvoller diagnostischer Zusatz zur Fluoreszeinangiographie (FA) und der Indozyaningrünangiographie (ICG) (Schuman et al., 2004).

Insbesondere ist es ein sinnvolles Verfahren, um die Behandlungseffekte der Therapie der neovaskulärer AMD darzustellen.

Die OCT kann nicht komplett das angiographische Erscheinungsbild neovaskulärer Läsionen voraussagen, aber es gibt charakteristische Merkmale. Diese ergänzen die Diagnostik als Ergänzung zur Angiographie. Sie erlauben die genauere anatomische Detektion von Strukturänderungen, die ein Fortschreiten oder eine Regression der Läsion angeben können. Die foveale Netzhautdicke wurde mit 6-radialen Netzhaut-Scans (6mm) im Schnittpunkt der Scanlinien bestimmt.

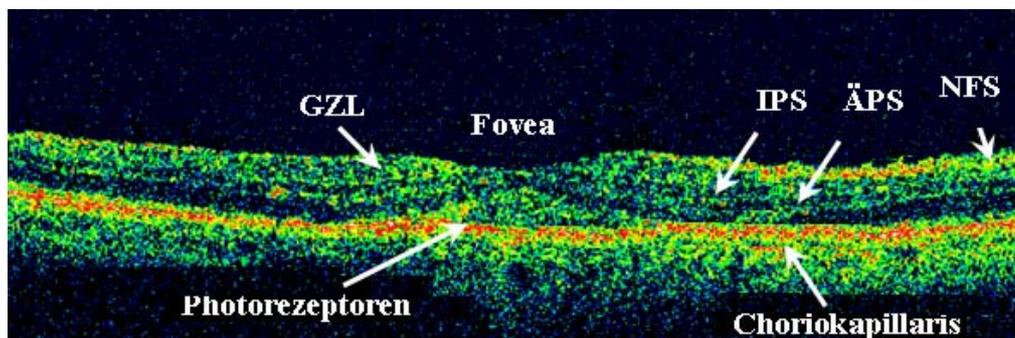
In der OCT stellt sich die klassische CNV-Läsion als eine fusiforme Vergrößerung des RPE/ Bruch-'scher Membran/ Choriocapillaris reflektierenden Bandes mit definierten Grenzen dar. Subretinale Flüssigkeit erscheint in der OCT als ein optisch klarer Raum neben der angenommenen CNV. Dieser Raum repräsentiert eine Ansammlung von Flüssigkeit, die quantitativ mit der OCT bewertet werden kann.

Ein Maculaödem kann fokal (zystiform) oder diffus sein. Im Vergleich zur Fluoreszenzangiographie besitzt die OCT eine fünffach höhere Empfindlichkeit zur Detektion von Flüssigkeitsansammlungen. Hochprominente Ödeme (durch die nächtliche Flüssigkeitsverteilung in den frühen Morgenstunden erhöht) zeigen nach bereits einigen Stunden der Orthostase im Tagesverlauf einen deutlichen Rückgang (Völcker et al., 2006; Polito et al., 2006). Beobachtungen dieser Art entsprechen den anamnestischen Angaben der Patienten, die oft über störende kurzfristige Schwankungen der Sehqualität berichten.

Bilder in der OCT von okkulten CNV oder fibrovaskulärer retinaler Pigmentepithel-Abhebung sind definiert durch eine RPE-Abhebung mit einem tieferen Gebiet milder posteriorer Streuung entsprechend der fibrösen Proliferation. Subretinale Fibrosen oder fusiforme Vernarbungen sind in der OCT hoch reflektierend. Sie sind oft mit einer retinalen Atrophie assoziiert.

Chorioretinale Anastomosen und Retinal Angiomatöse Proliferationen (RAP) zeigen sich früh als kleine intraretinale Hämorrhagie. RAP weisen häufig intraretinale Blutungen auf, die auf einer serösen Pigmentepithel-Abhebung liegen. Diese sind häufig mit multiplen intraretinalen Blutungen und einer Pigmentepithel-Abhebung assoziiert (Schuman et al., 2004).

Die OCT gibt vor allem in der Verlaufskontrolle nach Therapie wichtige Informationen, ob eine Nachbehandlung notwendig ist. Die Zuverlässigkeit der Aussage nimmt allerdings bei eingeschränkter Fixation- deutlich ab.



**Abbildung 12:** Schichtaufbau der Netzhaut in der OCT:

Photorezeptoren ( Schicht der Stäbchen und Zapfen), äußere plexiforme Schicht (ÄPS), innere plexiforme Schicht (IPS), Ganglienzellschicht (GZS), Nervenfaserschicht (NFS).

## **2.8 Therapie der AMD**

### **2.8.1 Therapie der trockene AMD**

Derzeit gibt es für die trockene Form der AMD keine wirksame Behandlung, abgesehen von einer Empfehlung zur Nahrungsergänzung entsprechend der ARED-Studie (Age-related Eye Disease-Study, 2001). Die ARED-Studie empfiehlt für Patienten, die nicht rauchen und ein mittleres bis hohes Risiko für eine feuchte AMD besitzen, eine Nahrungsergänzung mit hochdosierten antioxidativ wirkenden Vitaminen und Mineralstoffen. Weil eine oxidative Schädigung der Netzhaut eine Rolle bei der Entstehung der AMD spielt, wird angenommen, dass Antioxidanzien (Vitamin C und E, Betakarotinoide) eine schützende Wirkung bei AMD zugeschrieben (vergl. Tabelle 4). Weiterhin wird vermutet, dass Zink, ein wichtiges Spurenelement im retinalen Pigmentepithel, eine Rolle bei der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung spielen könnte.

Die ARED-Studie ergab, dass durch die tägliche Einnahme von Vitamin C 500 mg, Vitamin E 400 mg, Betakarotin 15 mg, Zink 80 mg und Kupfer 2mg nach 5 Jahren das Risiko eines Übergangs der Makuladegeneration in eine visusbedrohende feuchte Makuladegeneration um 25% reduziert wurde (Age-Related Eye Disease Study Group, 2001).

Eine positive Wirkung der Vitamine und des Zinks fand sich allerdings nur bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der trockenen AMD (Schütt et al., 2002). Auch für Flavonoide wie Lutein und Zexanthin konnte eine Risikominderung für die Entwicklung einer feuchten AMD gezeigt werden (Schalch, 1999).

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Dosis</b>	<b>Funktion</b>
Vitamin C	500 mg	Erhöht den Glutathionspiegel, wird benötigt zur Reorganisation.
Vitamin E	400 IE	Wichtigstes fettlösliches Antioxidans
Beta-Karoten ( Lutein / Zexanthin)	15 mg	Schutz von photooxidativem Stress
Zink	80 mg	Bestandteil der antioxidativen Enzyme. Superoxiddismutase und Katalase
Kupferoxid	2 mg	Verhinderung einer potenziellen Anämie

**Tabelle 4:** Inhaltsstoffe in den ARED- Studie

### **2.8.2 Lasertherapie von Drusen und feuchten Formen der AMD. Selektive Lasertherapie**

Die thermische Laserkoagulation ist eine Therapieoption bei der rein klassischen extrafoveolären CNV (Aktualisiertes Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft der DOG und BVA, 2006). Mit ihr kann das Risiko einer weiteren Visusminderung (Visus- verlust  $\geq 6$  linien) innerhalb von 3 Jahren von 63% unbehandelt auf 44% vermindert werden (Macular Photocoagulation Study Group,1991). Ziel der Behandlung ist die thermische Destruktion oder Zerstörung der gesamten choroidalen Neovaskularisation.

Die Konzentration an intraokularem VEGF nahm nach erfolgreicher Lasertherapie, die eine Regression der CNV induzierte, um 75% ab (Aiello et al., 1997; Anthony et al. ,2005). Verschiedene Wellenlängen und unterschiedliche Arten der Laserbehandlung können zur Therapie einer CNV eingesetzt werden. Da die Gewebeschädigung durch die Laserbehandlung aber nicht selektiv ist, ist die Laserphotokoagulation nur zur Behandlung von außerhalb der zentralen Makula liegenden AMD Läsionen einsetzbar.

Es erfolgt eine zirkuläre Markierung der Außengrenzen der CNV mit kleinen Herden, gefolgt von flächiger Koagulation bis zur ophthalmoskopisch sichtbaren Weißfärbung. Bei 80% der mit Argonlaserkoagulation behandelten Patienten entstehen innerhalb der nächsten 5 Jahren erneut pathologische

Blutgefäßneubildungen (Rezidiv) (Macular Photocoagulation Study Group, 1994). Eine direkte Laserkoagulation ist bei einer nichtvaskularisierten serösen Pigmentepithelabhebungen nicht indiziert.

### **2.8.3 Photodynamische Therapie (PDT)**

Die PDT mit Verteporfin hat sich in den letzten Jahren zum Standardverfahren zur Behandlung der überwiegend klassisch subfovealen CNV bei AMD etabliert (Aktualisiertes Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft der DOG und BVA, 2006). Sie kann bei bestimmten Läsionstypen den schweren Sehverlust in 30 bis 50% der Fälle verhindern (Gerste et al., 2006). In der VIP-Studie zeigte sich eine Wirksamkeit auch bei kleinen minimal kassischen oder okkulten CNV (Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group, 2001). Verteporfin besitzt durch Licht aktivierbare zytotoxische Eigenschaften. Die empfohlene therapeutische Dosis von Verteporfin ist selbst nicht zytotoxisch.

Nach Injektion sind 90% des Verteporfins im Plasma, 10% an Blutzellen gebunden. Im menschlichen Plasma sind 90% des Verteporfins an die Lipoprotein-Fractionen (vorwiegend Low Density Lipoproteine-LDL) und etwa 6% an Albumin gebunden. Laut Hersteller beträgt die Plasmahalbwertszeit etwa 4-7 Stunden. Die Elimination erfolgt vorwiegend hepatisch.

Die CNV ist die zentrale Zielstruktur der Photodynamischen Therapie (Schmidt-Erfurth, 2001). Das Prinzip besteht in einer Inaktivierung der CNV, wobei die weitere Ausdehnung und die Exudation von Flüssigkeit in umgebenden sensorischen Netzhautschichten reduziert wird. Durch die Anregung des Verteporfin mit niedrig energetischem Laserlicht werden oxidative Radikale freigesetzt, die zu einer Schädigung von Gefäßendothelzellen in Neovaskularisationsmembranen führen. Diese Schädigung beeinträchtigt die extravaskuläre Nervenfaserschicht nicht (Schmidt-Erfurth et al., 1994). Der intravenös gegebene, lichtaktivierbare Farbstoff reichert sich in der CNV an aufgrund dessen hohen Anteils an LDL-Rezeptoren und führt nach Lichtbestrahlung mit adäquater Wellenlänge zu einem lokalisierten Gefäßwandschaden (Schmidt-Erfurth et al., 1994), mit sekundärer Thrombosierung der neovaskulären Gefäßkanäle (Miller JW, 1995).

Dies beinhaltet unter anderem Thrombozytenaggregation, Leukozytenadhäsion, erhöhte Freisetzung von vasoaktiven Molekülen mit Gefäßpermeabilitäts-erhöhung und Gefäßkonstriktion. Diese Prozesse führen durch Gefäßverschuß, Hämostasis und Gewebeeinblutung zur einer Hypoxie (Fingar VH et al., 1996; Krammer B et al., 2001). VEGF wird in der Choriokapillaris PDT-behandelter Areale vermehrt exprimiert, konnte jedoch nicht in den PDT-unbehandelten Arealen oder in den korrespondierenden Arealen der Kontrollaugen nachgewiesen werden. PEDF wird als Gegenspieler des VEGF angesehen. PEDF zeigte nach PDT eine gleichartige Reaktion in Form einer vermehrten Expression in der Choriokapillaris im Behandlungsareal (Rudolf M. et al., 2004).

Inzwischen wurde durch eine große, randomisierte klinische Studien eine Visusstabilisierung und bei früher Intervention auch visusverbessernden Wirkung der photodynamischen Methode bestätigt (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy-TAP- Study Group, 2001).

Nachteile der PDT sind

- Erneute Rezidive können nach mehrfacher PDT vermutlich durch das behandlungsbedingt freigesetzte VEGF stimuliert und unterhalten werden.
- Die PDT sollte anfangs alle 3 Monaten wiederholt werden.
- Bei 1-4% der Patienten kommt es zu einem signifikanten Sehschärfeverlust, der bei vielen Patienten partiell reversibel ist. Die Patienten dürfen sich nach der Behandlung während eines angemessenen Zeitraums keinem starken Licht aussetzen.

Kontraindikation für eine Photodynamische Behandlung sind:

- Patienten mit einer Porphyrie.
- die RPE-Abhebung: hier kann es zu einer Ruptur des retinalen Pigmentepithels kommen (Gelissen F et al., 2001), mit entsprechendem ausgeprägten Visusabfall kommen (Schmidt-Erfurth, 2001).
- Lebererkrankungen, Unverträglichkeit.

Grundlage der Therapie mit Photodynamische Therapie (PDT) sind die Daten der TAP- Studie und ViP-Studie:

### **Die TAP-Studie**

(„Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy“). Die TAP-Studie war die erste prospektive und randomisierte klinische Studie zur Photodynamischen Therapie bei Patienten mit AMD. Sie umfasste 609 Patienten in 22 klinische Zentren in Nordamerika sowie Europa. Der Studienzeitraum erstreckte sich von Dezember 1996 bis Oktober 1997 (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group, 2001).

Die primären Einschlusskriterien betrafen eine bestkorrigierte Sehschärfe von 0,1–0,5, bestimmt durch einen standardisierten Sehtest auf ETDRS-Sehzeichen („Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart“) und klinische Zeichen einer zugrunde liegenden AMD. Fluoreszeinangiographisch musste die CNV eine subfoveale Lage aufweisen, sowie zwingend einen klassischen Anteil sowie fakultativ zusätzliche okkulte CNV-Anteile. Die CNV sollte mindestens die Hälfte der abgrenzbaren Läsionsgröße einnehmen im Vergleich zu anderen Anteilen wie Blut oder seröser Flüssigkeit. Die gesamte Läsion durfte nicht größer als 5400 µm sein (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group, 2001).

Der durchschnittliche Visus bei Studienantritt lag im Mittel bei 0,125, d.h. einem sehr fortgeschrittenen Visusverlust. Die Membranen waren im Durchschnitt bereits bei Erstvorstellung 4,5 Papillenflächen groß.

Die Auswertungen der Ergebnisse der TAP-Studie bewiesen, dass unter Verteporfintherapie das Risiko eines Sehverlustes im Verlauf eines Jahres reduziert werden konnte. Insgesamt hatten die Verteporfin-Patienten eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, ihr Sehvermögen im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr zu halten. Auch zeigten die fluoreszenzangiographischen Analysen neben einer Abnahme der Läsionsgröße auch eine Abnahme der Leckageaktivität.

## **Die VIP-Studie**

Die VIP-Studie („Verteporfin In Photodynamic therapy“) war eine prospektive und randomisierte klinische Studie zur Photodynamischen Therapie bei Patienten mit AMD. Sie umfasste 120 Patienten mit pathologische Myopie und 339 Patienten mit AMD in 28 klinische Zentren. Die Einschlusskriterien betrafen eine bestkorrigierte Sehschärfe von 50 Buchstaben oder besser (20/100 oder besser) bestimmt durch einen standardisierten Sehtest auf ETDRS-Sehzeichen Karte und klinische Zeichen einer ausschließlich zugrunde liegenden AMD mit okkulten CNV. Die Resultate bei okkulten CNV ließen nach einem Jahr keinen signifikanten Behandlungsgewinn in der Verteporfin-Gruppe nachweisen. Bei 49% in der PDT vs. 45% in der Kontrollgruppe waren jedoch Stabilisierungen erreichbar (Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group, 2001).

Im Verlauf des 2. Jahres änderte sich der Verlauf aber deutlich: Nach 24 Monaten war in der okkulten Gesamtpopulation bei 45% der PDT-Fälle und nur bei 32% der Kontrollaugen eine Visusstabilisierung eingetreten (Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group, 2001). Die CNV wurden im Durchschnitt kleiner, weniger aktiv, und die Entwicklung einer destruierenden klassischen Komponente war um die Hälfte reduziert, während 50% der Kontrollaugen nach 2 Jahren eine neu entwickelte klassische CNV-Komponente aufweisen.

### **2.8.4 Transpupillare Thermotherapie (TTT) bei okkulten subretinaler Neovaskularisation**

Die TTT wurde bei AMD mit okkulten CNV mit einem Diodenlaser (Iridex Corp., USA) nach Standardangaben mit Goldmann-Kontaktgläsern durchgeführt (Weber U. et al., 2005). Bei kleiner CNV konnte keine weitere signifikante Visusminderung nachgewiesen werden. Somit ist unter klinischer Betrachtungsweise bei frühzeitiger therapeutischer Intervention mittels TTT bei bis zu 1 Papillendurchmesser großer okkulten CNV eine Visusstabilisierung zu erwarten (Weber U. et al., 2005). Dieser Verfahren konnte sich bis heute jedoch nicht in der Therapie der feuchten AMD etablieren.

## **2.8.5 Intravitreale Medikamente**

### **2.8.5.1 Pegaptanib Natrium (Macugen)<sup>®</sup>**

Macugen (Eyetechnical Pharmaceutical, Inc.) ist ein synthetisches RNA-Oligonukleotid („Aptamer“), das hochselektiv eine VEGF-Unterform (VEGF 165) bindet (Diestellhorst, 2006). So wird dessen Andocken an die Rezeptoren der Gefäßendothelzellen und damit die Signalweiterleitung verhindert (Holz et al., 2005a). Das Präparat wird alle 6 Wochen in den Glaskörper injiziert (Gragoudas et al., 2004). Seine Wirksamkeit wurde in der VISION-Studie belegt (VISION Clinical Trial Group, 2005).

#### **VISION-Studie (The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation):**

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte Phase III Studie zur Beurteilung des therapeutischen Nutzens bei der Behandlung der subfovealen chorioidalen Neovaskularisation infolge altersbedingter Makuladegeneration mit Pegaptanib nach 54 Wochen.

Die Sehschärfeverlust von > 15 Buchstaben konnte bei 76% mit Pegaptanib behandelten Patienten verhindert werden im Vergleich zur 50% der Kontrollgruppe. Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine etwa 10 mal höhere Wahrscheinlichkeit auf, einen schweren Visusverlust zu erleiden, als jene, die mit Pegaptanib behandelten worden waren „29% vs. 3% in Gruppe 1“ (VISION Clinical Trial Group, 2005).

### **2.8.5.2 Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>)**

Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>; Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) ist zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) AMD in Deutschland seit Februar 2007 zugelassen. Die empfohlene Einzeldosis für Lucentis ist 0,5 mg (0,05 ml). Es wird in den ersten drei Monaten monatlich verabreicht (Regillo et al., 2007). In der nachfolgenden Erhaltungsphase soll der Visus monatlich kontrolliert werden. Falls das betroffene Auge einen Sehverlust von mehr als 5 Buchstaben aufweist (ETDRS oder äquivalent eine Snellen Linie), sollte Lucentis erneut

appliziert werden (Regillo et al., 2007). Die Behandlungsempfehlungen basieren auf ersten Ergebnissen der **HORIZON Studie**. Patienten, die an der ANCHOR- oder MARINA-Studie teilgenommen hatten, konnten im Rahmen der HORIZON-Studie eine fortgesetzte Behandlung („open label extension trial“) erhalten. Hier wurden die Reinjektionen in Abhängigkeit von der Befundsituation (vor allem anhand von Visus und OCT-Befunden) durchgeführt. Erste Ergebnisse zeigten, dass ca. die Hälfte der Patienten weitere Injektionen innerhalb der ersten 6 Monate benötigte (Bartz- Schmidt KU et al., 2008).

### **MARINA-Studie (Minimally Classic/occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD)**

Die Zulassung von Lucentis erfolgte aufgrund Ergebnisse der MARINA-Studie. Die dreiarmlige Phase-III-Studie MARINA umfasst 716 Patienten mit okkulten oder minimal klassischer feuchter AMD, die zu gleichen Teilen intravitreale Injektionen von 0,3 oder 0,5 mg Ranibizumab bzw. Scheininjektion erhielten (Rosenfeld et al., 2006). Die Behandlungen wurden alle vier Wochen durchgeführt und bei einer Compliance von über 90% von den Patienten gut toleriert. Primärer Endpunkt war ein Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben. Diesen erreichten nach einem Jahr rund 95% der beiden Verumgruppen (Scheininjektionen: 62,2%); nach zwei Jahren waren es noch 90% bzw. 92%, d.h. der Effekt blieb erhalten. Die Zunahme der Sehschärfe nach zwei Jahren betrug in den Verumgruppen mehr als eine Zeile gegen über minus drei Zeilen in der Kontrollgruppe (Rosenfeld et al., 2006).

### **ANCHOR Studie (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominately Classic Choroidal Neovascularization in AMD)**

Die multizentrische, randomisierte Phase III Studie ANCHOR untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab im Vergleich mit einer PDT an 423 Patienten mit überwiegend klassischer CNV. Es erfolgte einmal monatlich eine intravitreale Gabe von Ranibizumab gegenüber einer in dreimonatigen Abständen durchgeführten PDT. Die Studie wurde in den USA, Europa und Australien durchgeführt (Brown et al., 2006).

Im ersten Jahr der zweijährigen Studie blieb die Sehkraft bei etwa 94% der Patienten, die mit 0,3 mg Ranibizumab behandelt werden, und 96% der Patienten, die mit 0,5 mg Ranibizumab behandelt wurden, erhalten (definiert als Verlust von weniger als 15 Buchstaben bei einer Prüfung der Sehschärfe). Mit Ranibizumab behandelte Patienten verzeichneten im Durchschnitt eine signifikante Besserung der Sehschärfe im Vergleich zur Sehschärfe bei Studienbeginn. Aktuelle Zwischenergebnisse zeigten, dass bei 36% der Patienten, die mit 0,3 mg Ranibizumab und 40% der Patienten, die mit 0,5 mg behandelt wurden, die Sehschärfe um 15 Buchstaben (3 Linien) verbessert wurde. Eine Endophthalmitis trat bei 1,4% und eine Uveitis bei 0,7% der Behandelten auf (Brown et al., 2006; Rosenfeld, 2006).

### **FOCUS-Studie**

Die FOCUS ist eine klinische Phase-I/II-Studie. Sie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit (definiert als Verlust der Sehschärfe um weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel) von Lucentis in Kombination mit einer Photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin (Visudyne) im Vergleich zu einer alleinigen PDT an Patienten mit vorwiegend klassischer feuchter AMD.

Die Ergebnisse nach 12 Monaten zeigten, dass über 90 Prozent der Patienten (95/105), die mit der Kombination behandelt wurden, die Sehkraft bewahrten oder verbesserten im Vergleich zu ungefähr 68 Prozent (38/56), die nur mit der PDT behandelt wurden ( $p < 0,0003$ ) (Heier et al., 2006).

**PIER-Studie (A Phase IIIb, multicenter, randomized, double masked, sham Injection-controlled study of the Efficacy and safety of Ranibizumab in subjects with subfoveal choroidal neovascularization with or without classic CNV secondary to age-related macular degeneration)**

Genentech führt derzeit eine zusätzliche Phase-III durch, die PIER-Studie. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte (1:1:1), doppelblinde kontrollierte Studie, bei der Ranibizumab (0,3 mg oder 0,5 mg ) mit Scheininjektionen bei 184 Patienten mit feuchter AMD verglichen werden. In dieser Studie werden die ersten drei Dosen von Ranibizumab einmal monatlich für die erste 3 Monaten und die weiteren Dosen alle 3 Monate über zwei Jahre verabreicht.

83-90% der Patienten zeigen bisher einen Verlust von weniger als 15 Buchstaben, 36-40% zeigen einen Gewinn von mehr als 15 Buchstaben. Es gab zwischen den Behandlungsgruppen einen Unterschied von -5,6 Buchstaben bei der durchschnittlichen Veränderung der Sehschärfe (Regillo et al., 2007).

In den Zulassungsstudien bestand kein Anhalt für eine systemische Nebenwirkung von Ranibizumab. In einer Phase III b Studie **SAILOR** (0,3 mg vs. 0,5 mg Ranibizumab), die nur in den USA durchgeführt wird, wurde nach 6 Monaten in der ersten Patienten-Kohorte eine Interimsanalyse durchgeführt. Dabei zeigte sich ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bezüglich der Häufigkeit von Schlaganfällen. Dieser Unterschied war zum Zeitpunkt 6-Monate signifikant (1,2 % vs. 0,3%;  $p=0,02$ ), jedoch nicht nach 9 Monaten (Bartz-Schmidt KU et al., 2008). In einer Stellungnahme der FDA im Februar 2007 wurde bemerkt, dass die Rate von Schlaganfällen in beiden Dosis-Armen der SAILOR Studie niedriger war als in den Zulassungsstudien. Die FDA sah keine Notwendigkeit, die zugelassene Dosierung zu ändern, oder einen entsprechenden Hinweis einer besonderen Inzidenz von Schlaganfällen in der für die AMD typischen Altersgruppe mit der Inzidenz von Schlaganfällen in den Behandlungsarmen der Zulassungsstudien für Ranibizumab (Liew G et al., 2007).

### **2.8.5.3 Bevacizumab (Avastin®)**

Bevacizumab „Avastin, Genentech, Inc. (Avery RL et al., 2006)“ ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. Ursprünglich wurde er zur Tumorbehandlung entwickelt und ist für Therapie des Kolonkarzinoms zugelassen. Im Gegensatz zur intravitrealen Therapie mit einer medikamentösen Halbwertszeit von 5-7 Tagen wird die Halbwertszeit von Bevacizumab bei systemischer Gabe auf 20 Tage geschätzt (Michels et al., 2005).

Fallberichte und erste Studien (Rosenfeld et al., 2005; Avery et al., 2006; Ladewig, 2006; Lazic et al., 2006; Spaide et al., 2006; Yoganathan et al., 2006) weisen auf eine deutliche Sehverbesserung durch intravitreale Bevacizumabgabe hin, eine wiederholte Applikation scheint erforderlich.

Es ist der VEGF-Hemmer, der zuerst klinisch angewandt werden, wobei klinische doppelblind kontrollierte Studien des Herstellers fehlen.

Spaide et al. untersuchten 266 Patienten mit neovaskulärer AMD, die mit intravitrealer Bevacizumab-Injektion behandelt wurden. Nach 3 Monaten gab es einen signifikanten Anstieg der Sehschärfe von 20/184 auf 20/109, ebenso eine Reduktion des Netzhautödems in der OCT von 340µm auf 213 (Spaide et al., 2006).

Sowohl die Daten von Emerson et al. (2007) als auch von Yoganathan et al. (2006) und Lazic et al. (2006) zeigten die Wirksamkeit der intravitrealen Bevacizumab-Injektion in der Verbesserung des Sehvermögens und Abnahme der Netzhautdicke .

Zwischen Oktober und Dezember 2005 wurden an der Bonner und Tübinger Universitätsklinik 80 Patienten mit neovaskulärer AMD mit intravitrealer Bevacizumab-Injektion behandelt (Ladewig et al., 2006). Alle Patienten waren älter als 50 Jahre und hatten eine subfoveale CNV bei AMD . Nach 12 Wochen intravitrealer Bevacizumab-Applikation (1,25 mg) zeigten die Ergebnisse einen signifikanten Visusanstieg mit einer Abnahme der fovealen Netzhautdicke im Mittel um 193±91µm ohne relevante okuläre Nebenwirkungen.

Elektrophysiologische-Studien zeigten, dass sich die Macula-Funktion durch die Behandlung verbesserte und keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen auftraten. Sowohl im mf-ERG als auch im Ganzfeld ERG zeigten sich keine signifikante messbaren Photorezeptor-toxizitätszeichen nach der kurzzeitigen Applikation von intravitrealem Bevacizumab (Maturi et al., 2006). Eine weitere Studie zeigte ebensowenig toxische Wirkungen auf die Netzhaut von Kaninchen (Shahar et al., 2006).

Prinzipiell ist die intravitreale Applikationsform eines Medikamentes mit folgenden Komplikationen assoziiert:

- Endophthalmitis (Die Komplikationsrate konnte durch eine Verschärfung der aseptischen Prophylaxe von bis zu 0,16% auf etwa 0,03% pro Injektion gesenkt werden) (Gerste et al., 2006).
- Glaskörpereinblutungen
- Netzhautablösung
- Katarakt
- Glaukom (wurde bei 7.545 Injektionen lediglich einmal berichtet).

Mögliche systemische Nebenwirkungen (siehe unten), bisher bei intravitraler Gabe nicht bestätigt (Gerste et al., 2006).

Systemische Nebenwirkung bei systemische Gabe:

- Magen-Darm-Perforation bei Patienten mit intraabdominalen Entzündungen und mit metastasiertem Kolorektalkarzinom.
- Hypertonie: Einzelne Patienten berichten, dass nach intraokularer Bevacizumabinjektion deutliche Blutdruckspitzen aufgetreten seien oder eine Umstellung bzw. Intensivierung der blutdrucksenkenden Medikamente erforderlich wurde (Ziemssen et al., 2006).
- Proteinuria (Nephrotoxizität durch Störungen des glomerulären Endothels) (Anthony et al., 2005).
- Venenthrombosen (durch Therapie mit Avastin erhöhte Serumspiegel für Faktor VIII und vWF. Auch nach Gabe eines Antagonisten des VEGF-Rezeptors Flk1 gab es Anzeichen für eine Gefäßaktivierung; erhöhte Konzentrationen von Markern zeigte eine gesteigerte Gerinnungstendenz

(„Soluble tissue factor“ and „Endogenous thrombin potential“) (Ziemssen et al., 2006).

- Teratotoxizität: das Fehlen des Allels von VEGF-A geht mit einer gestörten Gefäßentwicklung und Blutbildung (Erythropenie) einher. VEGF-C ist essenziell für Ausbildung der lymphatischen Systeme und interstitiellen Flüssigkeitsregulation. Auch nach der Geburt führte eine Hemmung von VEGF zu ausgeprägtem Minderwachstum (Michels et al., 2005).

#### **2.8.5.4 Steroide : Anecortave / Triamcinolon**

##### **Anecortave Acetat**

Auch mit Anecortave Acetat, das noch nicht zugelassen ist, scheint eine Stabilisierung des Visus nach einer 12-monatigen Behandlung möglich zu sein (Slakter JS et al., 2006). Im Vergleich mit der PDT ist der Effekt jedoch schwächer; aber neue Studien haben gezeigt, dass Anecortave-Acetat einen ähnlichen Effekt wie die PDT in der Behandlung überwiegend klassischer CNV hat (Russel, 2007). Im Gegensatz zu anti-VEGF Therapien hemmt Anecortave die Angiogenese unabhängig von den die Angiogenese initiierenden Stimuli. Obwohl Anecortave Acetat ein Steroidderivat ist, zeigt es im Gegensatz zu konventionellen Glukokortikoiden in klinischen Tests relativ wenig Nebenwirkungen. Das Präparat wird mit Hilfe einer speziell entwickelten Kanüle juxtaskleral hinter die Makula verabreicht. Die Wirkdauer ist länger als beim Triamcinolon. Die Behandlung erfolgt in nur 6-monatigen Intervallen, gegenüber anderen Therapien ein wesentlicher Vorteil (Russel, 2007).

In einer Studie zeigten nach 12 Monaten 45% der mit Anecortave Acetat behandelten Patienten eine Visusstabilisierung (Visusverlust <3 ETDRS-Linien) gegenüber 49% der mit der PDT behandelten Patienten. Die Wirksamkeit von Anecortave Acetat wird derzeit in weiteren klinischen Studien untersucht (Slakter JS et al., 2006). Für dieses Präparat besteht in Deutschland allerdings keine Zulassung.

## **Triamcinolon**

Das Kortikosteroid TRIAMCINOLON wirkt direkt und indirekt hemmend auf die Angiogenese, wie auch auf die Permeabilität von Blutgefäßen und Entzündungsprozesse. Dabei ist der antiangiogenetische Effekt im Verhältnis zur entzündungshemmenden Wirkung sehr gering. Als Monotherapie zeigte die intravitreale Injektion von Triamcinolon bei Patienten mit neovaskulärer AMD keine positive Wirkung auf die Visusentwicklung, jedoch Nebenwirkungen wie Tensioanstieg, Katarakt-Progression und erhöhtes Endophthalmitisrisiko (Jonas, 2005). In ersten Fallserien einer zeitnah vor oder nach einer PDT durchgeführten intravitrealen Injektionen von Triamcinolon konnte eine Reduktion der Anzahl von PDT Behandlungen erzielt werden. Triamcinolon bewirkt vermutlich eine Reduktion der durch die PDT induzierter Expression von Wachstumsfaktoren wie VEGF (Spaide et al., 2003; Rechtman et al., 2004).

### **2.8.6 Makulatranslokation und Makulatransposition**

Die Makuladegeneration führt letztlich zur Zerstörung der Makula. Diese Veränderungen sind irreversibel. Da bei allen bisher bekannten Behandlungsmöglichkeiten bei feuchter AMD die Makula immer über dem Areal der krankhaften Blutgefäßneubildungen sowie dem geschädigten RPE verbleibt ist eine Heilung nicht möglich. Bei der Makulatranslokation (oder auch Makularotation) wird daher die Netzhaut der Makula auf eine gesündere Unterlage mit intaktem Pigmentepithel bewegt.

Die Makulatranslokation basiert auf einer von Steinhorst und Machemer (1993) entwickelten Operationstechnik. De Juan (2001) stellte eine operative Variante einer limitierten Makulatransposition vor. Diese Methode hat einerseits gute Ergebnisse gezeigt (Fricke et al., 2000; Eckardt et al., 1999); sie hat andererseits jedoch eine hohe Komplikationsrate und es treten häufige CNV-Rezidive auf (Machemer et al., 1993).

Seit der Einführung der Therapie mit VEGF-Hemmen wird die Indikation für eine Makulatranslokation deutlich seltener gestellt. Sie wird zudem nur in wenige Zentren durchgeführt.

### **2.8.7 Transplantation von subretinalen Pigmentepithelzellen**

Eine zellbasierte Strategie besteht in der Transplantation von der RPE-Zellen unter die Makula. Die Ergebnisse sind z.Zt. jedoch noch wenig befriedigend (Kirchhof et al., 2002).

Kirchhof et al hat jetzt erstmals eine relativ risikoarme Operationsmethode an der trockenen Makula mit einer Art Patchwork-Methode bei einer Kölner Patientin mit Erfolg ausprobiert. Bei der Pigmentepithel-Aderhaut-Translokation (Patch Methode) wird gesundes Gewebe, mit gesunden Zellen en bloc aus der Peripherie des Auges entnommen und dieses intakte Material, das so genannte Pigmentepitel, wird unter die Netzhaut an die kranke Stelle verpflanzt, da wo Sehzellen aufgrund der Ablagerungen zu Grunde gegangen sind (Wolf et al., 1999; Kirchhof et al., 2005).

### **3. Patienten und Methoden: Therapiestudie zur Behandlung der feuchte AMD: Monotherapie mit Bevacizumab (Avastin®) versus Kombination mit Photodynamischer Therapie**

#### **3.1 Studiendesign**

In eine Studie wurden retrospektiv 115 Augen von 110 konsekutiv aufeinanderfolgenden Patienten mit feuchter AMD eingeschlossen. Alle Patienten wurden der Augenklinik der Knappschaftskrankenhaus Sulzbach (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes) zugewiesen.

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Oktober 2005 bis Januar 2007.

Die behandelten Augen in der Studie wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 umfasste 56 Patienten, die nur mit intravitrealen Injektionen von Bevacizumab behandelt wurden, Gruppe 2 59 Patienten, die mit einer kombinierten Therapie aus Photodynamischer Therapie und nachfolgender intravitrealer Injektion von Bevacizumab behandelt wurden. Die Photodynamische Therapie wurde 2-4 Tage vor der intravitrealen Injektion durchgeführt.

Das Ziel der Studie lag in der Beantwortung der Frage, ob ein Behandlungsvorteil hinsichtlich der Sehschärfe oder Netzhautdicke festgestellt werden konnte, und ob dieser auch mit einer geringeren Anzahl von Injektionen erzielt werden konnte. Nachuntersuchungen erfolgten 4 Wochen sowie 3 und 5 Monate nach der Behandlung. Weitere Kontrollen erfolgten bei Bedarf. Die nach einer Wiederholungsbehandlung notwendige Kontrolle erfolgte ein bis zwei Monaten nach der letzten Injektion.

#### **3.2 Patienten**

Die Studie umfasste alle angiographisch aktiven CNV-Subtypen, unabhängig von der Sehschärfe und der Läsionsgröße, die für eine PDT geeignet waren, sowie auch chorioideale Neovaskularisationen, für die nach derzeitiger Studienlage von einer alleiniger PDT-Monotherapie keine Besserung zu erhoffen war (wie z.B. minimal klassische CNV oder Pigmentepithelabhebungen).

Die demographischen Grunddaten und die ophthalmologischen Merkmale der Behandlungsgruppen sind in Tabelle 5 beschrieben.

<b>Merkmal</b>	<b>Avastin (Gr.1)</b>	<b>Avastin und PDT(Gr. 2)</b>
<b>Anzahl der Augen (Prozent)</b>	56 (48,7%)	59 (51,3%)
<b>Geschlecht</b>		
weiblich, 67 (58,3%)	34 (60,7%)	33 (55,9%)
männlich, 48 (41,7%)	22 (39,3%)	26 (44,1%)
<b>Mittleres Alter in Jahren</b>	72 ±1,6	73±1,2
<b>Altersverteilung</b>		
< 60	2 (3,5%)	1 (1,6%)
60-69	3 (5,4%)	5 (8,9%)
70-79	28 (50%)	27 (45,4%)
≥ 80	23 (41,1%)	26 (44,1%)
<b>Durchschnittliche Ausgangssehschärfe</b> Dezimal/(logMAR)/ Buchstaben (ETDRS)	0,20/(0,83)/ 59	0,19/(0,84)/ 58
<b>Fluoreszeinangiographische Einteilung der CNV:</b>		
überwiegend klassisch, 52 (45%)	18 (32%)	34 (58%)
minimale klassisch, 26 (23%)	13 (23%)	13 (22%)
okkulte CNV 37 (32%)	25 (45%)	12 (20%)

**Tabelle 5:** Demographische Patientendaten und ophthalmologische Merkmale der beiden Behandlungsgruppen

Vorbehandelte Patienten (mit Z.n. Laserphotokoagulation, PDT, Vitrektomie und intravitrealer Triamcinoloninjektion) wurden nicht eingeschlossen.

Erkrankungen und Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus , Herzrhythmusstörungen und Koronare Herzerkrankung waren medikamentös eingestellt bzw. kontrolliert. Ihr Auftreten bei Patienten der vorliegenden Studie ist nach ihrer Häufigkeit in (Tabelle 6) zusammengefasst..

Patienten mit z.N. Herzinfarkt, Schlaganfall und thromboembolischen Erkrankungen wurden nicht eingeschlossen.

<b>Krankheiten</b>	<b>Patienten</b>
arterielle Hypertonie	44
Herzrythmusstörungen und koronare Herzerkrankung	34
Diabetes mellitus	15
Asthma und Bronchitis	4

**Tabelle 6:** Systemische Erkrankungen der Studienpatienten

Weitere Ausschlusskriterien waren alle anderen pathologischen Formen der neovaskulären Makulopathien, wie zum Beispiel chorioidale Neovaskularisationen im Rahmen der pathologischen Myopie, infektiöse oder inflammatorische Netzhauterkrankungen, Tumoren, angeborene Netzhauterkrankungen, Zustand nach Trauma und retinalem Venenverschluss, Riss des Pigmentepithels und Angioid streaks.

### **3.3 Untersuchungsmethoden**

Neben der Visusbestimmung und Refraktionsbestimmung mittels ETDRS-Sehschärfentafel in 4 Meter Entfernung (Precision™ Vision, s. Abbildung 13 und Tabelle 7), Prüfung auf Metamorphosien (Gitternetz nach Amsler), applanatorische Messung des Augeninnendrucks, Spaltlampenuntersuchung, und binokulare Ophthalmoskopie in Mydriasis wurden eine Optische Kohärenztomographie (Stratus III OCT™, Carl Zeiss, Dublin, CA) mit 6-radialen „Fast and Slow-Netzhaut Scans 6 mm“ sowie eine Farbfundusfotographie und Fluoreszenzangiographie (FA) vor der Behandlung und bei jeder Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten und nach 5 Monaten durchgeführt. Die zentrale Netzhautdicke (in µm) wurde mit Fast-Macula-Scans in der OCT gemessen. Eine Fluoreszenzangiographie (FF 450 IR, Carl Zeiss, Jena ) wurde zu Beginn, nach 3 Monaten und nach 5 Monaten durchgeführt, weitere Angiographien folgten in Intervallen von 10 Wochen nach erneuter therapeutischer Injektion.



**Abbildung 13:** Logarithmische ETDRS-Sehschärfentafel für Visusprüfung.

Die makulären Neovaskularisationen wurden in Abhängigkeit vom Fluoreszenzangiographie-Befund in überwiegend klassisch, minimal klassisch und okkult eingeteilt (s. Seite 71 Abbildung 19). Der Ort der Läsion wurde durch die Fluoreszenzangiographie determiniert.

Vor und nach Durchführung der intravitrealen Injektion wurden für 4 Tage antibiotische Augentropfen appliziert (Floaxal AT 3x/d). Ferner erfolgte am ersten bis dritten Tag nach Injektion eine augenärztliche Untersuchung beim zuweisenden Augenarzt. Bei ungewöhnlichen Augenrötungen, Schmerzen oder Photopsien Sehverschlechterung waren die Patienten angehalten, die Klinik aufzusuchen. Nachuntersuchungen erfolgten 4 Wochen sowie 3 und 5 Monate nach der Behandlung.

Sehschärfe			Lineare Skala	
Dezimaldarstellung	USA-Darstellung	6m-Darstellung	Zahl der Buchstaben	LogMAR
1.6	20/12	6/4	110	-0.2
1.25	20/16	6/5	105	-0.1
1.0	20/20	6/6	100	0
0.8	20/25	6/7.5	95	0.1
0.63	20/32	6/10	90	0.2
0.5	20/40	6/12	85	0.3
0.4	20/50	6/15	80	0.4
0.32	20/63	6/18	75	0.5
0.25	20/80	6/24	70	0.6
0.2	20/100	6/30	65	0.7
0.16	20/125	6/36	60	0.8
0.125	20/160	6/48	55	0.9
0.1	20/200	6/60	50	1.0
0.08	20/250		45	1.1
0.063	20/300		40	1.2
0.05	20/400	3/60	35	1.3
0.04	20/500		30	1.4
0.032	20/600	2/60	25	1.5
0.025	20/800		20	1.6
0.02	20/1000		15	1.7
Weniger	Weniger	1/60 Oder weniger	10	1.8
0.0	NLP	NLP	5	1.9
			0	2.0

**Tabelle 7:** Vergleich zwischen Snellen und logMAR Sehschärfe-Prüftafel

### 3.3.1 Photodynamische Therapie

Die Photodynamische Therapie erfolgte nach den Vorgaben der TAP –Studie (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy-TAP-Study Group 2001). Verteporfin (Visudyne®) wurde in einer Dosierung von 6 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche gelöst in 5%iger Dextrose-Lösung bis zu einem

Gesamtvolumen von 15 ml über einen Zeitraum von 10 min infundiert (Perfusor Braun, Melsungen, Infusionsgeschwindigkeit 180 ml/min). Fünf Minuten nach Infusionsende wurde die Laserbehandlung mit einem Diodenlaser durchgeführt (Wellenlänge 689 nm, Energiedosis 50 J/cm<sup>2</sup>, Intensität 600 mW/cm<sup>2</sup>, Bestrahlungsdauer 83s; Opal Lumenis, Dieburg), Die Herdgröße entsprach dem größten angiographischen Durchmesser der Läsion.

Die Membrangröße in Fluoreszenzangiographie wurde nach 2 verschiedenen Methoden ermittelt, die unterschiedliche Ergebnisse erbrachten: Zum einen wurde die Läsion mit dem Bildanalysesystem der Firma Zeiss (Visupac) vermessen. Zum anderen wurde die Läsion am Computerbildschirm in der Übersicht ausgemessen und mit einem Korrekturfaktor korreliert, den wir anhand der Größenmessung an 100 Durchschnittspapillen von Patienten ermittelt hatten. Die Läsion wurde während der PDT mit dem Zielstrahl des Diodenlasers (Opal, Firma Lumentis) erneut vermessen. Der Zielstrahl des Diodenlasers war regelmäßig breiter als die mit dem Softwarepaket Visupac gemessenen Werte, stimmten jedoch mit dem mittels des Korrekturfaktors am Bildschirm gemessenen Werten gut überein.

### **3.3.2 Intravitreale Bevacizumab-Injektion**

Die „Off-Label-Verwendung“ bei der intravitrealen Injektion des Medikamentes erfolgte mit allen Patienten nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung in Hinblick auf potenzielle Risiken, Erfolgsaussichten der Therapie und möglich Alternativverfahren.

Die intravitreale Injektion von Bevacizumab erfolgte gemäß den Empfehlungen für die Durchführung von intravitrealen Injektionen der Retinologischen Gesellschaft, der DOG und des BVA.

Präoperativ gaben wir Floxal Augentropfen am Vortag sowie am Operation-Tag. Unter standardisierter Vorgehensweise und aseptischen Bedingungen wurden mit Povidon-Jod Lösung-10% Lider und Wimpern abgetupft, Povidon-Jod-Lösung 5% ins Auge getropft mit mindestens 30 Sekunden Einwirkzeit. Dann führten wir die intravitreale Injektion von 1,25 mg Bevacizumab (entsprechend 0.1 ml) mit einer 27-Gauge Nadel durch. Die Injektion erfolgte in der Pars plana 3,5 mm

posterior des Limbus. Das Auge erhielt anschließend Tobramaxin Augensalbe und einen sterilen Augenverband für einige Stunden. Nach der Injektion erfolgte eine orientierende Funktionsprüfung. Bei nicht eindeutigen Angaben des Patienten erfolgte eine indirekte binokulare Fundusuntersuchung mit Prüfung der Gefäßdurchblutung.

Das standardisierte Protokoll schloss die subjektive Beurteilung des Sehvermögens durch den Patienten ein, ob nach der Therapie eine Besserung, Verschlechterung oder ein Stillstand eingetreten sei.

### **3.3.3 Datenauswertung**

Bei der Auswertung der Patientendaten, die in eine Microsoft ACCESS Datenbank eingegeben wurden, wurden berücksichtigt: Visusergebnisse, Responderrate (gemessen als der Verlust von <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel) und die mittlere Sehschärfenänderung von Ausgangszeitpunkt bis zu jeder Untersuchung im Laufe der Studie. Ferner wurde der prozentuale Anteil von Patienten, deren Sehschärfe sich stabilisierte oder verbesserte bzw. derjenigen mit schwerem Visusverlust bei der letzten Untersuchung (gemessen als der Verlust von > 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel) ermittelt. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm Winstat (Winstat® für Excel ist ein eingetragenes Warenzeichen von Robert K. Fitch). Für den Vergleich der Daten vor der Behandlung bis zur letzter Untersuchung wurde der t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Für den Vergleich zwischen zwei Untergruppen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben, so wie der U-Test verwendet.

### **3.4 Zielgrößen der Studie waren**

- Visusentwicklung,
- Veränderung des Makulaödems (OCT),
- Veränderung von Größe und Aktivität der CNV in der Fluoreszenzangiographie,
- Häufigkeit der Injektionsbehandlungen , sowie die
- Rate an Therapieabbrüchen.

## 4. Ergebnisse

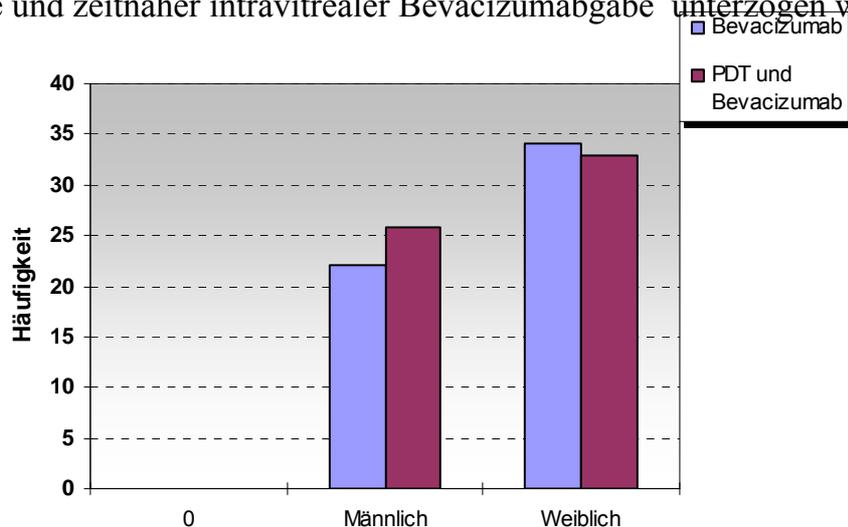
### 4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

67 (58,3%) der Patienten waren weiblich, davon 34 in Gruppe 1 und 33 in Gruppe 2.

48 (41,7%) waren männlich, davon 22 in Gruppe 1 und 26 in Gruppe 2 (Abbildung 14). Die Altersverteilung lag zwischen 51 und 88 Jahren (Mittelwert  $72 \pm 7$  Jahre). Von 115 Patienten wurden bei 5 Patienten beide Augen behandelt.

Insgesamt wurde 51 mal das rechte Auge und 64 mal das linke Auge behandelt.

Gruppe 1 umfasst 56 (48,7%) von 115 Augen, die zunächst ausschließlich mit 1,25 mg Bevacizumab intravitreal behandelt wurden. Gruppe 2 umfasste 59 Augen (51,3%), die einer kombinierten Behandlung mittels Photodynamischer Therapie und zeitnaher intravitrealer Bevacizumabgabe unterzogen wurden.

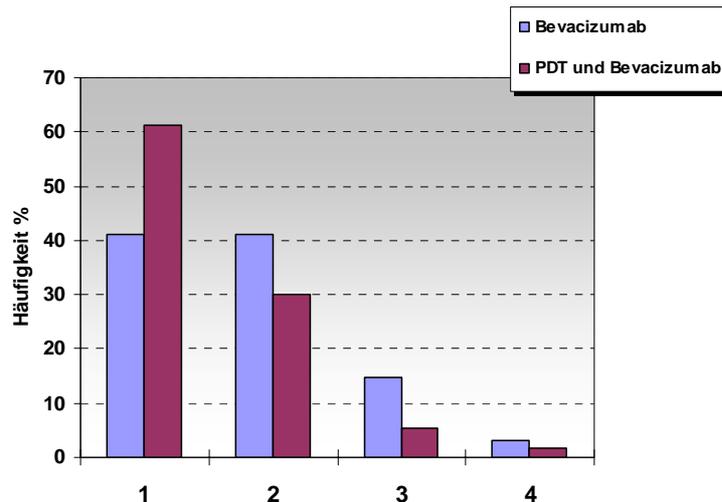


**Abbildung 14** : Geschlechts- Verteilung der Patienten in Gruppe 1 und 2

### 4.2 Anzahl der Behandlungen

In der Gruppe 1 erfolgte bei 41% der Patienten eine Bevacizumab-Injektion; bei 41% wurde zwei; bei 14% drei und bei 4% vier Injektionen durchgeführt. In Gruppe 2 erhielten 63% der Augen eine Injektion, 31% zwei, 5% drei und 1% vier Injektionen innerhalb von 5 Monaten (Abbildung 15).

In der Gruppe 2 erfolgte bei 76,3% der Patienten eine PDT, bei 23,7% zwei PDT. Die durchschnittliche Anzahl von PDT-Behandlungen pro Auge lag in der Gruppe 2 bei 1,2. In Gruppe 1 wurde in 21% (12/56) und in Gruppe 2 von 5% (3/59) eine erneute intravitreale Injektion abgelehnt.



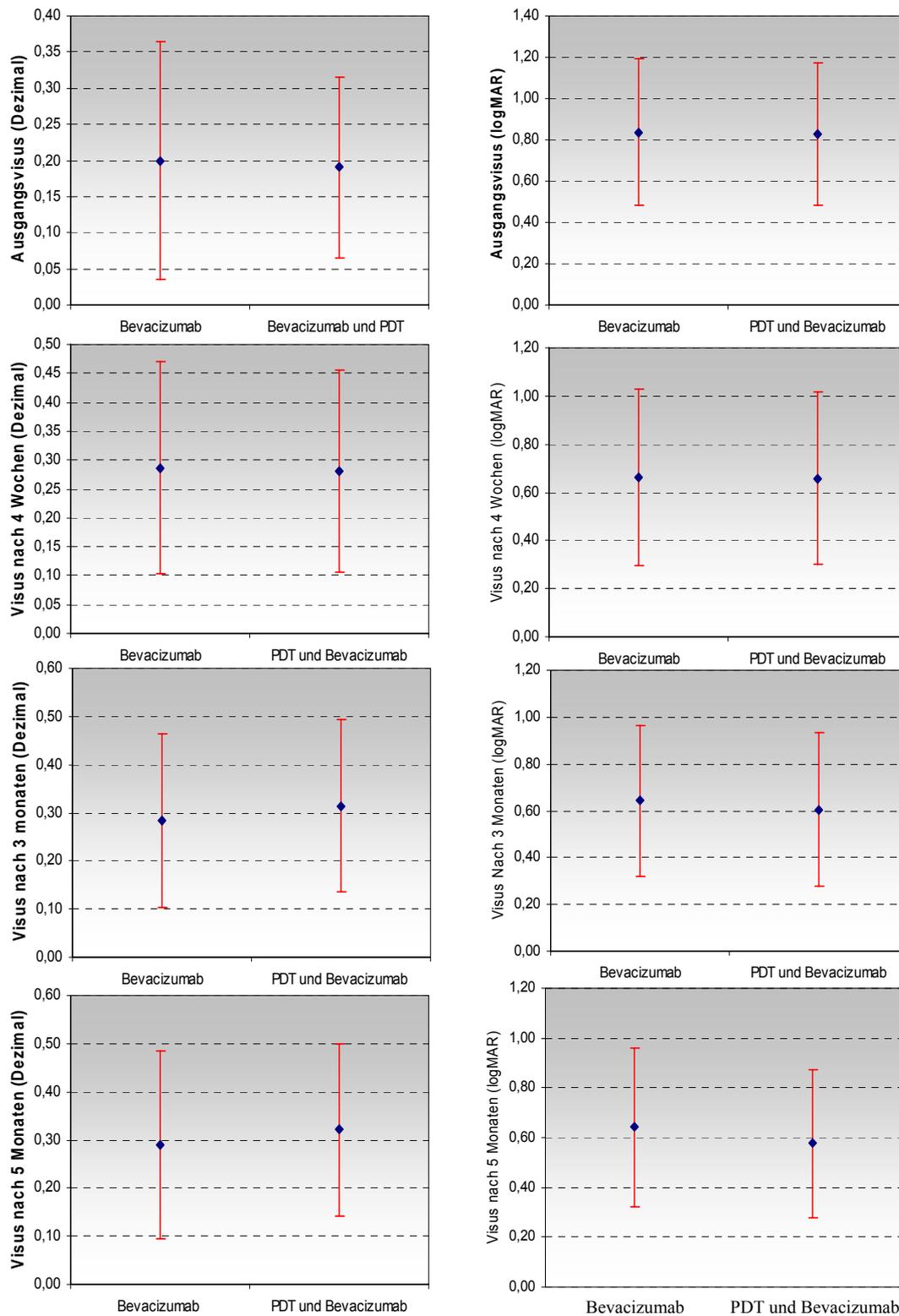
**Abbildung 15:** Anzahl der intravitrealen Injektion in den beiden Behandlungsgruppen,

### 4.3 Visusverlauf

Der Visus vor Behandlungsbeginn betrug 0,20 (0,84 logMAR) in Gruppe 1 und 0,19 (0,83 logMAR) in Gruppe 2. Der Visus nach 4 Wochen betrug 0,29 (0,66 logMAR) in Gruppe 1 und 0,28 (0,66 logMAR) in Gruppe 2. Der Visus nach 3 Monaten betrug 0,28 (0,64 logMAR) in Gruppe 1 und 0,31 (0,60 logMAR) in Gruppe 2. Der Visus zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle nach 5 Monaten betrug 0,29 (0,64 logMAR) in Gruppe 1 und 0,32 (0,58 logMAR) in Gruppe 2 (s. Abbildung 16 und Tabelle 8).

Es fand sich ein statistisch signifikanter Visusanstieg (logMAR): in der Gesamtgruppe -0,21, in Gruppe 1 -0,17 und in Gruppe 2 -0,24 ( $p=0,0001$ , t-Test für verbundene Stichproben).

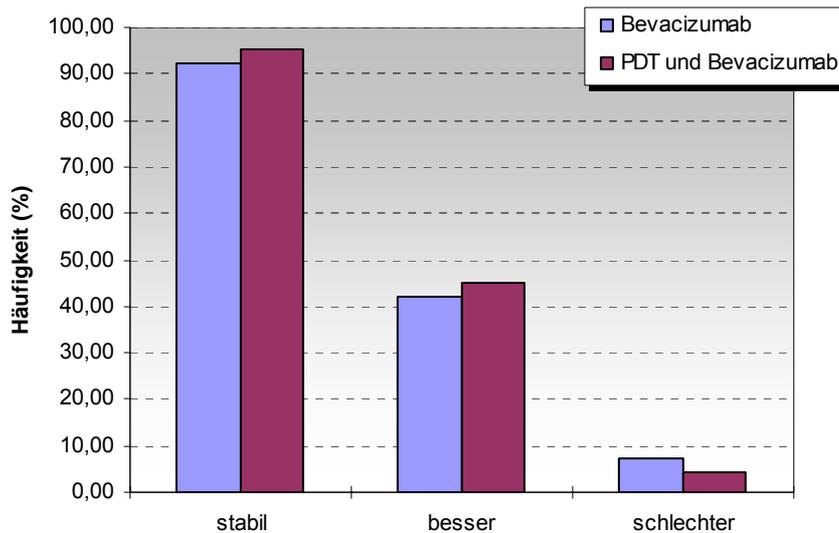
Im Vergleich zum Ausgangswert stieg die Sehschärfe im Median in beiden Gruppen an und stabilisierte sich bis zum 3. Monat. In 5 Monaten gewannen 41,1% der Augen in Gruppe 1 und 42,4% der Gruppe 2 bei der Sehschärfe 3 oder mehr Zeilen (Abbildung 17).



**Abbildung 16:** Vergleich der Sehschärfe ( Dezimal und logMAR) vor , 4 Wochen, 3 Monate und 5 Monate nach intravitrealem Bevacizimab als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit PDT. Der blaue Punkt zeigt den Mittelwert.

<b>Merkmal</b>	<b>Gruppe 1 Bevacizumab intravitreal</b>	<b>Gruppe 2 Kombinationstherapie PDT und Bevacizumab</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Visus:</b>			
Dezimal(logMAR)/ETDRS			
Ausgangsvisus	0,20 (0,84) 58 Buchst.	0,19 (0,83) 59 Buchst.	0,19 (0,83) 59 Buchst.
4 Wochen nach Behandlung	0,29 (0,66) 67 Buchst.	0,28 (0,66) 67 Buchst.	0,28 (0,66) 67 Buchst.
3 Monaten nach Behandlung	0,28 (0,64) 68 Buchst.	0,31 (0,60) 70 Buchst.	0,29 (0,62) 69 Buchst.
5 Monaten nach Behandlung	0,29 (0,64) 64 Buchst.	0,32 (0,58) 72 Buchst.	0,30 (0,60) 70 Buchst.
<b>Mittlerer Unterschied (logMAR)</b>			
(V.vor- V.nach 4 Wochen)	0,17	0,17	0,17
(V.vor- V.nach 3 Monaten)	0,19	0,22	0,21
(V.vor- V.nach 5 Monaten)	0,17	0,24	0,21
<b>Visusentwicklung (%)</b>			
besser (Gewinn $\geq$ 15 BS)	41,1% (n=23)	42,4% (n=25)	41,7% (n=48)
stabil (Verlust $<$ 15 BS)	92,9% (n=52)	94,9% (n=56)	92,2% (n=106)
schlechter (Verlust $\geq$ 15 BS)	7,1% (n=4)	5,1% (n=3)	7,8% (n=7)
schwere Sehschärfe- -abfall (Verlust $\geq$ 30 BS)	3,5% (n=2)	0% (n=0)	1,7% (n=2)
<b>Membrangröße (<math>\mu</math>m) / Durchmesser (mm)</b>			
Vor Behandlung	3235 $\pm$ 378 $\mu$ m (4,64 mm)	2596 $\pm$ 288 $\mu$ m ( 3,73 mm)	2898 $\pm$ 238 $\mu$ m ( 4,15 mm)
3 Monaten nach Behandlung	1995 $\pm$ 479 $\mu$ m ( 3,01 mm)	1739 $\pm$ 334 $\mu$ m ( 2,67 mm)	1856 $\pm$ 278 $\mu$ m ( 2,82 mm)
5 Monaten nach Behandlung	1949 $\pm$ 220 $\mu$ m ( 2,89 mm)	1132 $\pm$ 264 $\mu$ m ( 1,59 mm)	1540 $\pm$ 198 $\mu$ m ( 1,88 mm)
Mittlerer Unterschied	1420,22 $\mu$ m (1,73mm)(n=30)	958,37 $\mu$ m (1,21mm) (n=36)	1165 $\mu$ m (1,51mm) (n=66)

**Tabelle 8** : Ergebnisse der Sehschärfe und Membrangröße in Gruppe 1 und 2.



**Abbildung 17:** Relative Häufigkeit der Sehschärfeentwicklung

#### 4.4 Netzhautdicke in der OCT

Die mittlere Netzhautdicke der zentralen Makula betrug vor Behandlungsbeginn  $481 \pm 36 \mu\text{m}$  in Gruppe 1 und  $466 \pm 29 \mu\text{m}$  in Gruppe 2. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ , t-Test für verbundene Stichproben).

Die Netzhautdicke nach 4 Wochen betrug  $375 \pm 26 \mu\text{m}$  in Gruppe 1 und  $318 \pm 22 \mu\text{m}$  in Gruppe 2. Es fand sich ein signifikanter Unterschied zur Netzhautdicke vor Behandlungsbeginn in beiden Gruppen ( $p < 0,001$ , t-Test für verbundene Stichproben).

Die Netzhautdicke nach 3 Monaten betrug  $387 \pm 30 \mu\text{m}$  in Gruppe 1 und  $328 \pm 30 \mu\text{m}$  in Gruppe 2, bei der letzten Untersuchung nach 5 Monaten  $339 \pm 34 \mu\text{m}$  in Gruppe 1 und  $295 \pm 28 \mu\text{m}$  in Gruppe 2 (Tabelle 9). Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zur Netzhautdicke vor Behandlungsbeginn in beiden Gruppen ( $p < 0,001$ , t-Test für verbundene Stichproben).

<b>Merkmal</b>	<b>Gruppe 1 Bevacizumab intravitreal</b>	<b>Gruppe 2 Kombinationstherapie PDT und Becavizumab</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Makuladicke (OCT) (µm)</b>			
Vor Therapie	481 ± 36 µm n=56	466 ± 29 µm n=59	473 ± 22 µm n=115
Nach 4 Wochen	375 ± 26 µm n=53	318 ± 22 µm n=50	347 ± 18 µm n=103
Nach 3 Monaten	387 ± 30 µm n=51	328 ± 30 µm n=49	358 ± 22 µm n=100
Nach 5 Monaten	339 ± 34 µm n=39	295 ± 28 µm n=44	315 ± 22 µm n=83
<b>Dickendifferenz (µm)</b>			
Vor Therapie - 4 Wo.-Werte	121 ± 21 µm	153 ± 17 µm	136 ± 19 µm
Vor Therapie - 3 Mo.-Werte	101 ± 23 µm	142 ± 22 µm	121 ± 16 µm
Vor Therapie - 5 Mo.-Werte	146 ± 23 µm	168 ± 21 µm	158 ± 21 µm
<b>Klinische Einschätzung</b>			
trocken (kein Ödem) in 5 Mo.	23 (41%)	46 (78%)	69 (60%)
feucht (Restödem) in 5 Mo.	33 (59%)	13 (22%)	46 (40%)
<b>Reinjektion (Augen)</b>			
empfohlen	56	59	59
durchgeführt	44	56	100
Abgelehnt	12	3	15

**Tabelle 9 :** Makuladicke (OCT) in Gruppe 1 und 2.

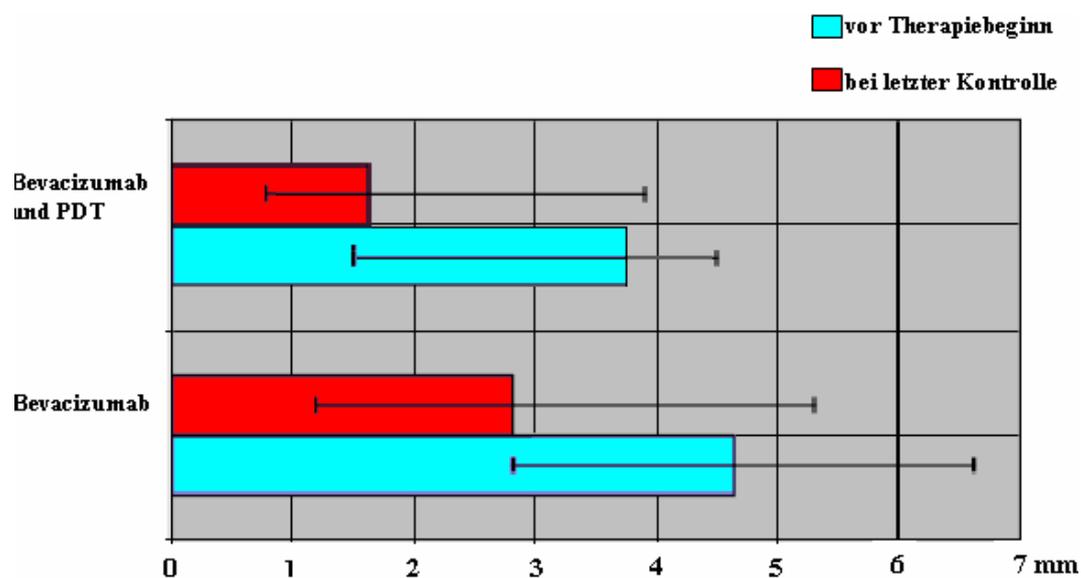
#### 4.5 Läsionsgröße in der Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie zeigte nach 3 Monaten eine signifikante Abnahme der Membrangröße von  $3235 \pm 378 \mu\text{m}$  (4,64 mm) auf  $1995 \pm 479 \mu\text{m}$  (3,01 mm) in Gruppe 1 verglichen mit  $2596 \pm 288 \mu\text{m}$  (3,73 mm) auf  $1739 \pm 334 \mu\text{m}$  (2,67 mm) in Gruppe 2 ( $p < 0,0001$ , t-Test für verbundene Stichproben) (s. Tabelle 8, Abbildung 18). Nach 5 Monaten zeigte Gruppe 1 eine Abnahme auf  $1949 \pm 220 \mu\text{m}$  (2,77 mm) und in Gruppe 2 auf  $1132 \pm 264 \mu\text{m}$  (1,85 mm) ( $p < 0,0001$ , t-Test für verbundene Stichproben).

Es fanden sich signifikante Unterschiede in der Größe der Läsionen in den beiden Gruppen (U-Test,  $p = 0,0002$ ), sowie dem mittleren Durchmesser der choroidalen Neovaskularisation vor Behandlung, nach 3 Monaten und nach 5 Monaten (t-Test für verbundene Stichproben  $p < 0,0001$ ) (s. Tabelle 8).

In Gruppe 1 zeigten eine überwiegende klassische CNV 18 Patienten von 56 (32%), eine minimal klassische CNV 13 (23%) und eine okkulte CNV 25 (45%). In Gruppe 2 zeigten eine überwiegende klassische CNV 34 Patienten von 59 (58%) , eine minimal klassische CNV 13 (22%) und eine okkulte CNV 12 (20%) (s. Abbildung 19). Die Membrangröße der CNV lag vor der Behandlung zwischen 750-6540 $\mu$ m (Mittelwert 2898 $\mu$ m) im größten Durchmesser.

5 Monate nach Behandlungsbeginn zeigten in der OCT und in der Fluoreszenzangiographie 41% der Gruppe 1 und 78% der Gruppe 2 ein komplettes Verschwinden der subretinalen Flüssigkeit und der Pigmentepithelabhebung.



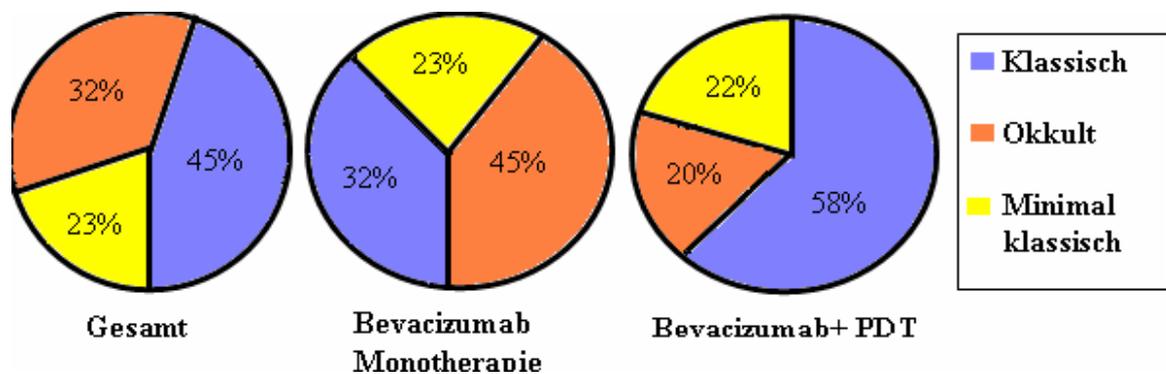
**Abbildung 18:** Durchmesser der Läsion in mm

In der gesamten Gruppe war eine statistisch signifikante Visusverbesserung bei allen angiographischen Subtypen der CNV zu beobachten. Der Visus (logMAR) verbesserte nicht nach 5 Monaten bei der klassischen CNV von 0,81 auf 0,61, bei der minimal klassischen CNV von 0,92 auf 0,59 und bei der okkulten CNV von 0,81 auf 0,62 (Tabelle 10).

Die Netzhautdicke zeigte in der OCT nach 5 Monaten im Median eine Abnahme von 475  $\mu$ m auf 327 $\mu$ m bei der überwiegend klassischen CNV, von 460 $\mu$ m auf 290 $\mu$ m bei der minimal klassischen CNV und von 491 $\mu$ m auf 317 $\mu$ m bei der okkulten CNV (Tabelle 10).

	Überwiegend klassische CNV (n=52)	Minimal klassische CNV (n=26)	Okkulte CNV (n=37)	Gesamt (n=115)
<b>Visus (logMAR)</b>				
Therapiebeginn	0,81	0,92	0,81	0,33
Nach 4 Wochen	0,65	0,65	0,68	0,66
Nach 3 Monaten	0,63	0,59	0,63	0,62
Nach 5 Monaten	0,61	0,59	0,62	0,60
<b>Netzhautdicke (µm)</b>				
Vor Therapie (n=114)	475± 33 µm	460± 42 µm	491± 40 µm	477±21 µm
Nach 4 Wochen (n=103)	325± 24 µm	351± 40 µm	374± 35 µm	347±18 µm
Nach 3 Monate ( n=100)	331± 31 µm	349± 38 µm	412± 42 µm	358±22 µm
Nach 5 Monaten ( n=83)	327± 32 µm	290± 44 µm	317± 45 µm	315±22 µm

**Tabelle 10** :Entwicklung der Sehschärfe (logMAR) und Netzhautdicke (µm) in den verschiedenen CNV-Untergruppen



**Abbildung 19:** Formen der CNV in Gruppe 1, Gruppe 2 und Gesamtgruppe

#### 4.6 Wiederholung der Injektion

Im Mittel erhielten die Patienten in Gruppe eins 1,8 (1-4) Avastininjektionen und in Gruppe zwei 1,4 (1-4) Injektionen im Zeitraum von 5 Monaten. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ , t-Test für verbundene Stichproben).

Reinjektionen wurden bei 37,5% der Patienten in Gruppe 1 gegenüber 17% in Gruppe 2 durchgeführt.

#### **4.7 Augennendruck**

Der mittlere mit dem Goldmann Tonometer applanatorisch gemessene Augennendruck vor Behandlungsbeginn betrug 16mmHg (+/-5 mmHg) gegenüber 15.5mmHg ( +/-7 mmHg) nach 4 Wochen, 15mmHg (+/-5 mmHg) nach 3 Monaten und 5 Monaten.

#### **4.8 Systemische Blutdruck**

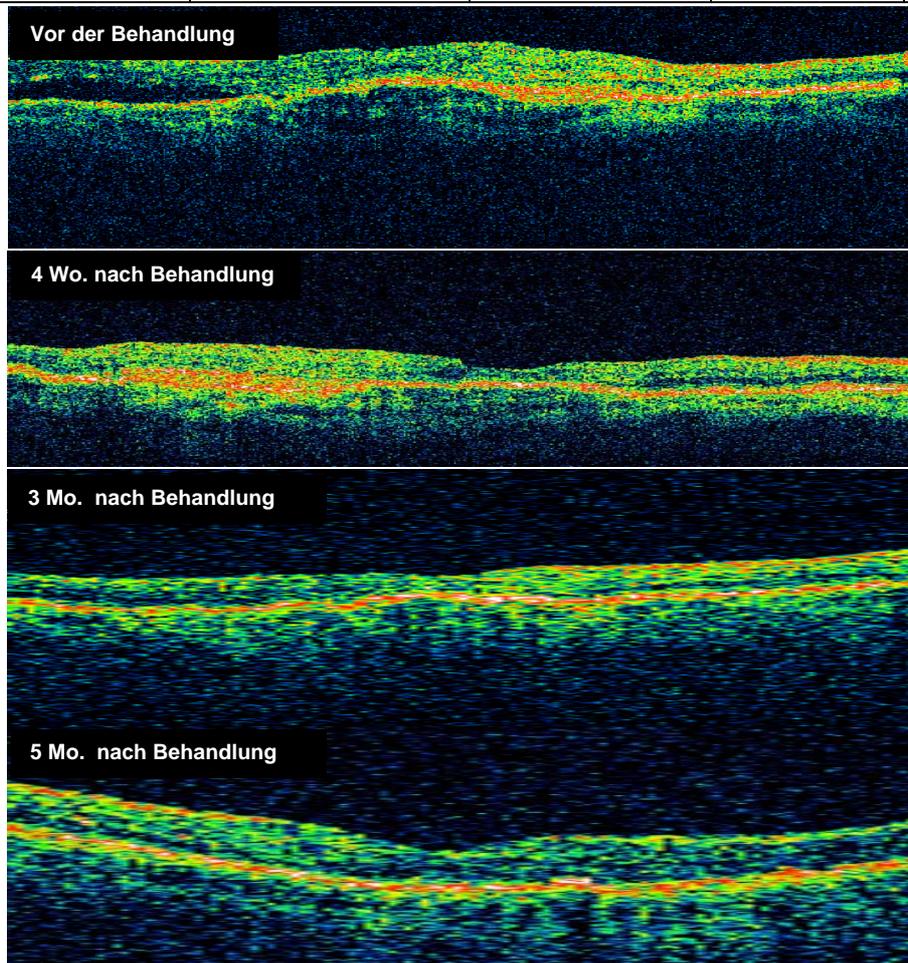
Auch der systemische Blutdruck wurde vor initialer Injektion als auch nach jeder Kontrolluntersuchung gemessen mit einem manuellen Blutdruckgerät mit angepasster Oberarmmanschette in sitzender Position. Es konnte keine statistisch signifikante Erhöhung über den Verlauf der Nachkontrolle beobachtet werden. Der mittlere systemische Blutdruck betrug vor Behandlungsbeginn 136/82 mmHg ( $\pm 26$  mmHg) , 138/72 mmHg ( $\pm 23$  mmHg nach 4 Wochen) und 157/81mmHg ( $\pm 24$  mmHg) nach 3 Monaten und 5 Monaten.

#### **4.9 Komplikationen**

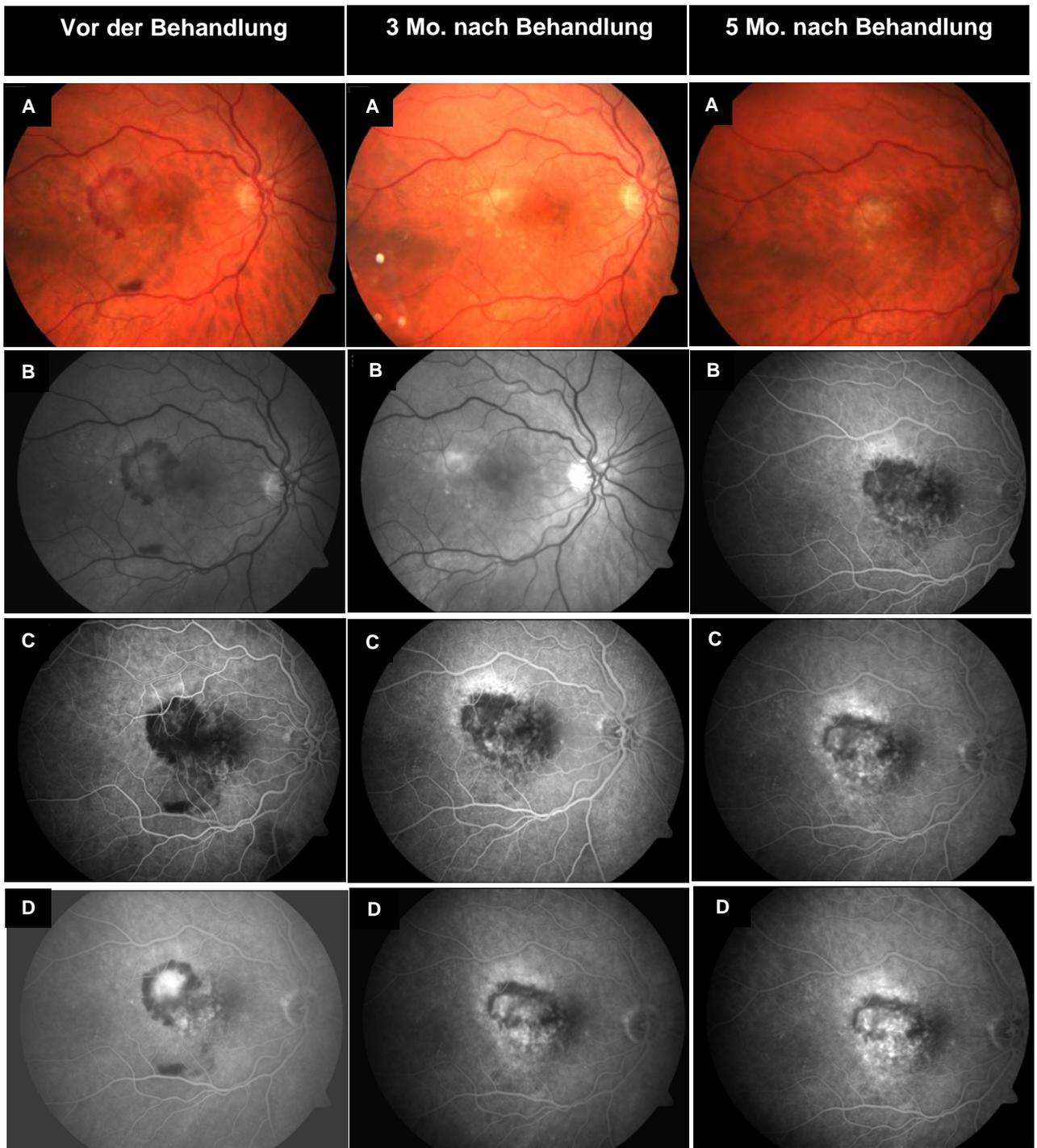
Komplikationen traten nur vereinzelt auf. Es kam zu einer Linsenverletzung wegen einer plötzlichen Kopfbewegung des Patienten, die eine Kataraktoperation erforderlich machte. 2 Patienten mit kombinierter Therapie zeigten einen Riss des Pigmentepithels temporal der Fovea; trotzdem kam es bei beiden zu einem Visusanstieg nach Therapie.

**5. Fallbeispiele bei Bevacizumab Monotherapie bzw. Kombination Bevacizumab mit PDT.**

<b>Tabelle 11:</b> Fallbeispiel 1				
Alter: 87 Jahre				
Anamnese: Verzerrtsehen seit 8 Tagen				
Behandlung : Kombinationstherapie (Bevacizumab + PDT)				
Komplikation: keine				
Reinjektion: Nein				
	Vor der Behandlung	Nach 4 Wochen	Nach 3 Mo.	Nach 5 Mo.
Sehschärfe (ETDRS/BS)	65	70	70	75
Amsler-Test	Metamorphopsien (M.)	keine M.	keine M.	Kein M.
OCT (Maklula Dicke) (µm)	585	260	160	155
Fluoreszenzangiographie				
Form	Klassische CNV	-----	Staining	Staining
Membrangröße (µm)	2400		.....	.....



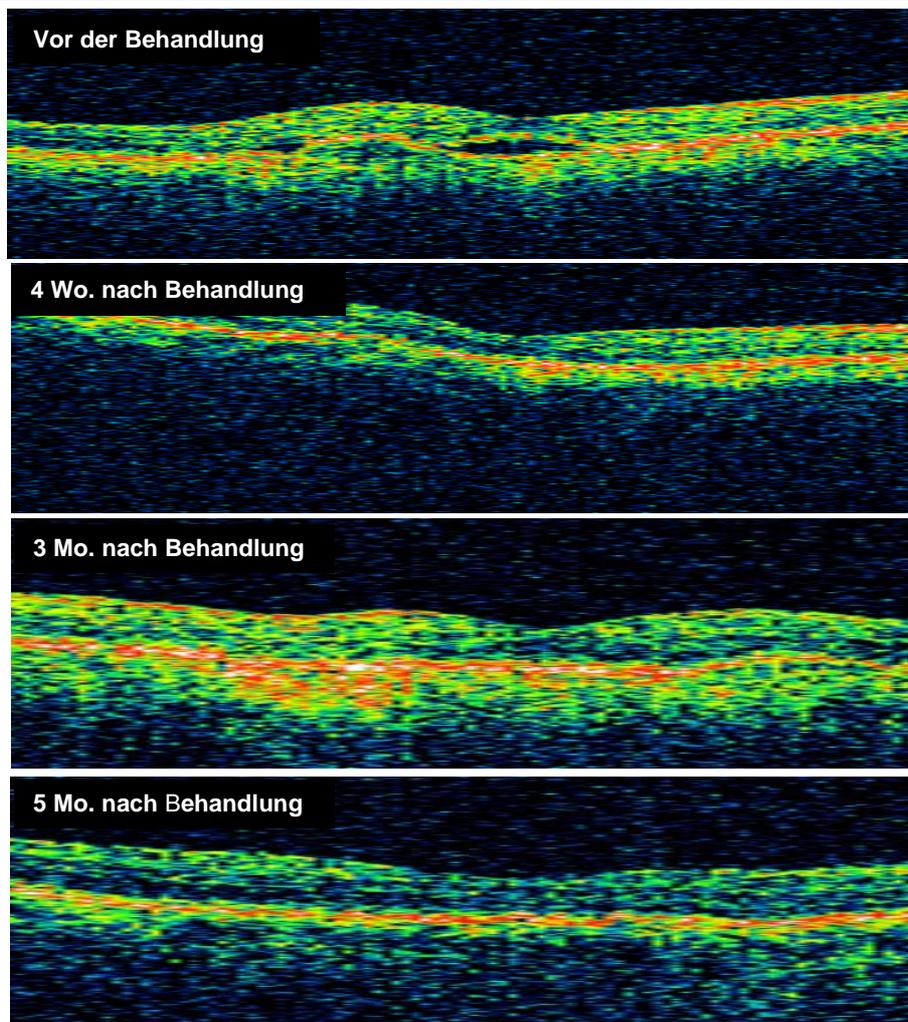
**Abbildung 20:** Zeitverlauf des OCT-Befundes: vor der Behandlung, 4 Wochen, 3 Monate und 5 Monate nach der PDT und Bevacizumabinjektion. Es zeigte sich ein ausgeprägter Rückgang des Netzhautödems im zeitlichen Verlauf.



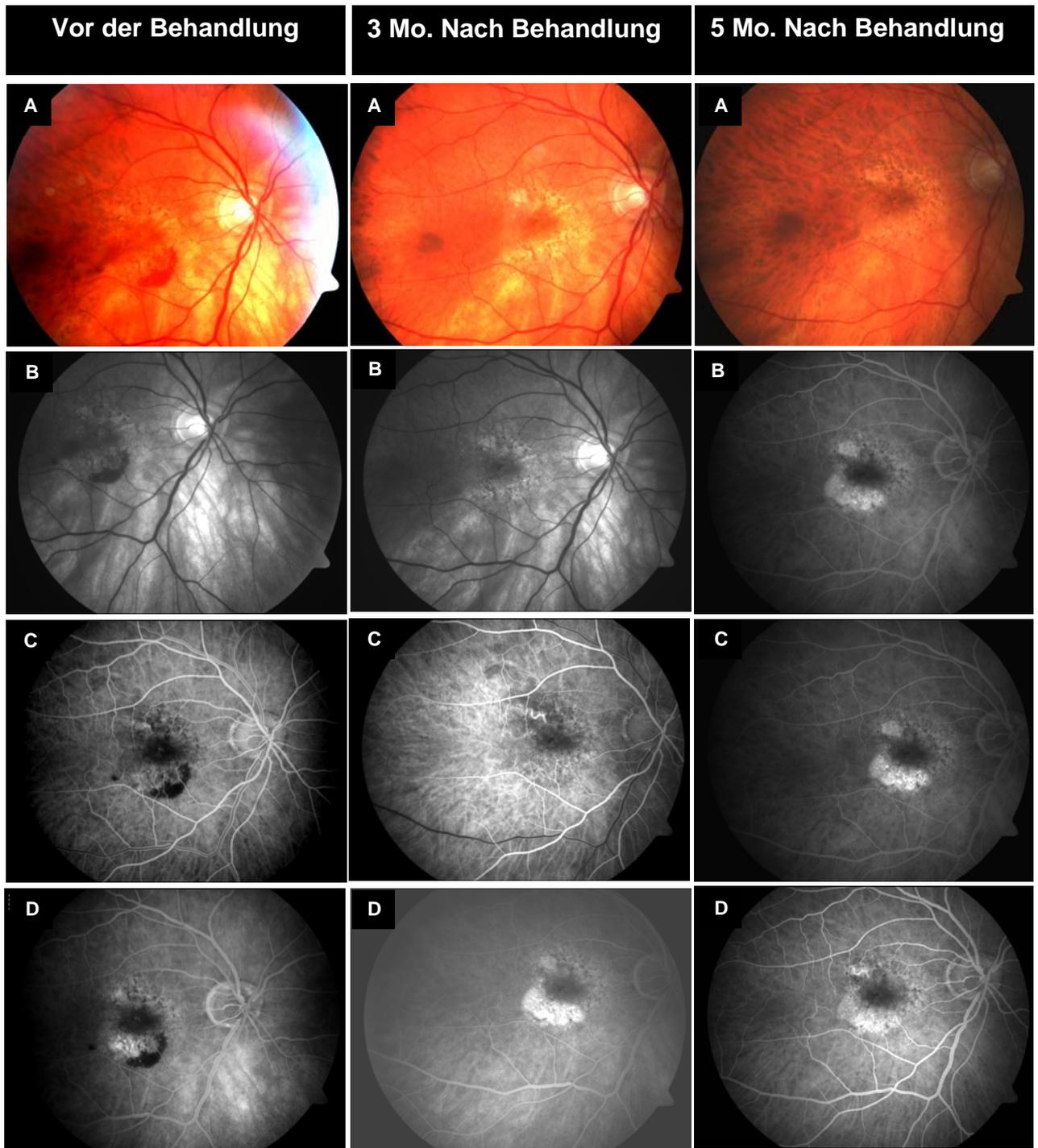
**Abbildung 21:** Fluoreszeinangiographischer Befund vor und nach der Kombinationsbehandlung der PDT und intravitrale Bevacizumabinjektion. Vor der Behandlung der Angiographie demarkiert sich eine klassische chorioidale Neovaskularisation. Drei Monate nach der ersten Injektion ist eine Regression der klassischen Membrananteile in der frühen Angiographiephase feststellbar. Die Ausdehnung des Leckagebereichs in der späten Phase ist deutlich zurückgegangen. Nach fünf Monaten findet sich keine Leckage mehr, lediglich ein Staining der fibrosierten Membranreste.

**Tabelle 12: Fallbeispiel 2**

Alter: 80 Jahre				
Anamnese: Sehverschlechterung seit 4 Monaten				
Therapie : Bevacizumab				
Komplikation: keine				
Reinjektion: Nein				
	Vor der Behandlung	Nach 4 Wo.	Nach 3 Mo.	Nach 5 Mo.
Sehschärfe (ETDRS/BS)	65	80	85	85
Amsler-Test	Metamorphopsien	wenige M.	wenige M.	Kein M.
OCT (Maklula Dicke) ( $\mu\text{m}$ )	432	240	290	265
Fluoreszenzangiographie				
Form	okkulte CNV	-----	Staining	Staining
Membrangröße ( $\mu\text{m}$ )	3600		.....	.....

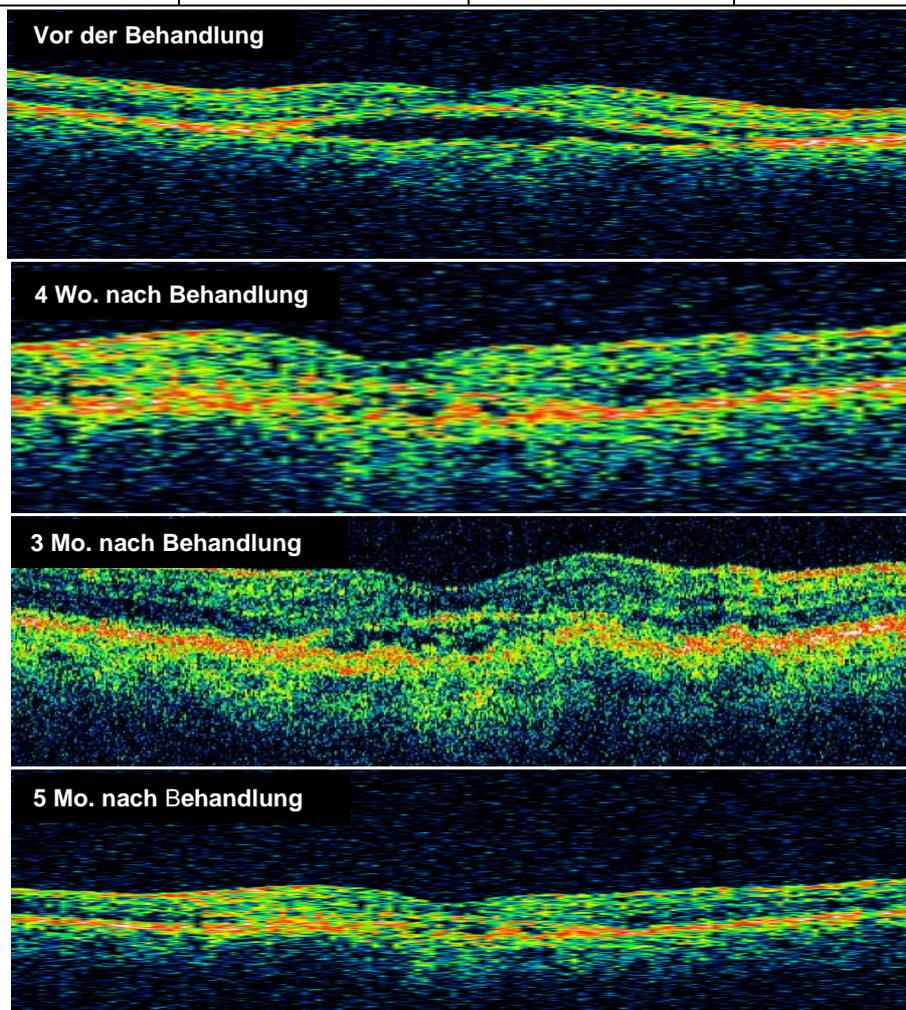


**Abbildung 22:** Zeitverlauf des OCT-Befundes: vor der Behandlung, 4 Wochen, 3 Monate und 5 Monate nach intravitrealer Bevacizumabinjektion. Es zeigte sich ein ausgeprägter Rückgang des Netzhautödems im zeitlichen Verlauf.

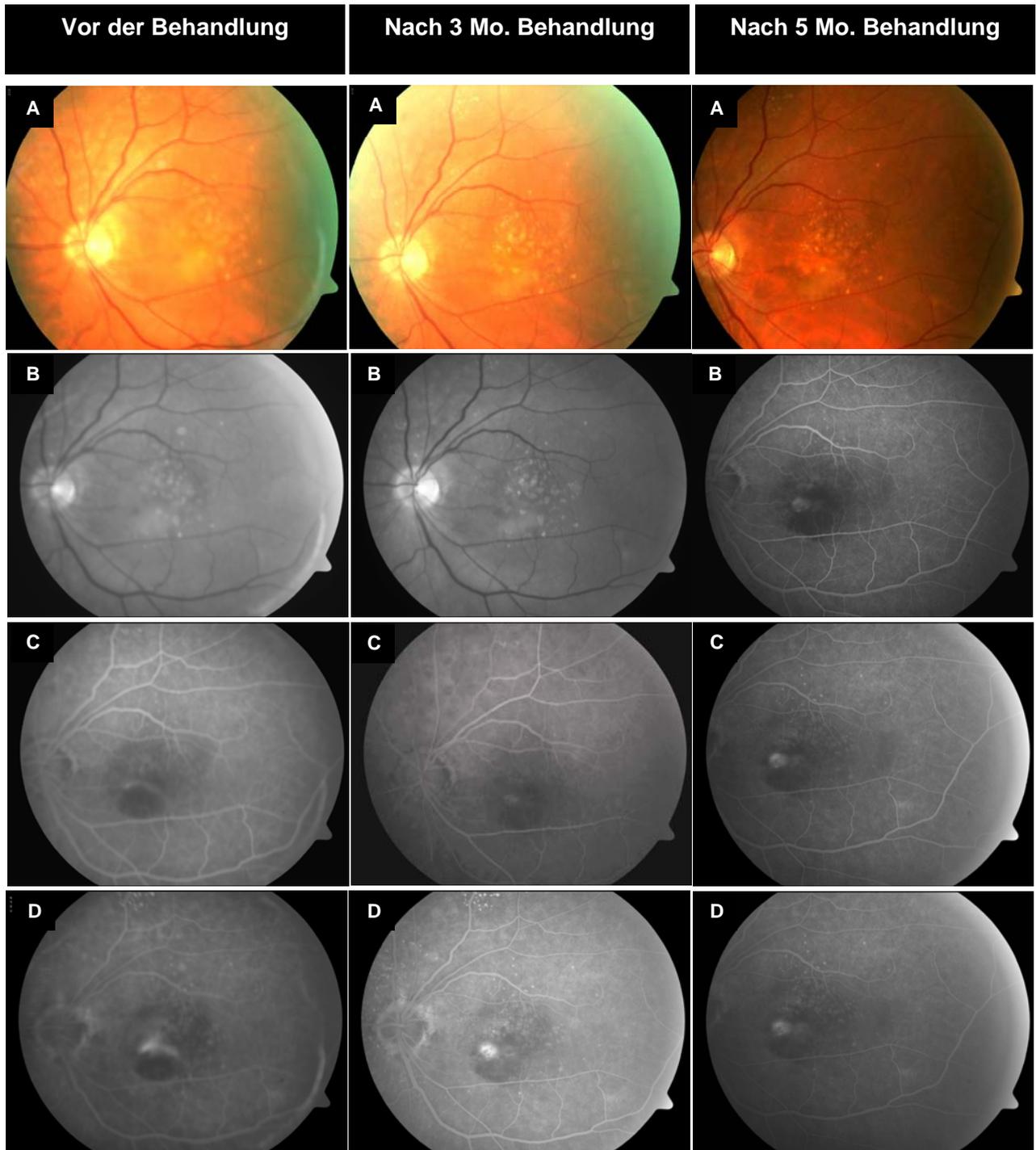


**Abbildung 23:** Fluoreszeinangiographischer Befund vor und nach intravitraler Bevacizumabinjektion. Vor der Behandlung der Angiographie demarkiert sich eine okkulte chorioidale Neovaskularisation (CNV). Drei Monate nach der ersten Injektion ist eine Regression der CNV-Membran in der frühen Angiographiephase feststellbar. Die Ausdehnung des Leckagebereichs in der späten Phase ist deutlich zurückgegangen. Nach fünf Monaten findet sich keine Leckage mehr, lediglich ein Staining der fibrosierten Membranreste.

<b>Tabelle 13:</b> Fallbeispiel 3				
Alter: 75 Jahre				
Anamnese: Visusabnahme seit 6 Wochen				
Therapie : Bevacizumab und PDT				
Komplikation: keine				
Reinjektion: Zwei (4 Wochen nach erster Injektion und 2 Monaten nach zweiter Injektion)				
	Vor der Behandlung	Nach 4 Wo.	Nach 3 Mo.	Nach 5 Mo.
Sehschärfe (ETDRS/BS)	75	90	85	95
Amsler-Test	Metamorphopsien	keine M.	wenig M.	Kein M.
OCT (Makula Dicke) ( $\mu\text{m}$ )	464	299	365	280
Fluoreszenzangiographie Form	Minimale okkulte CNV	-----	Diskrete Leckage mit beg.Fibrosierung	Staining
Membrangröße ( $\mu\text{m}$ )	3600		1100	990

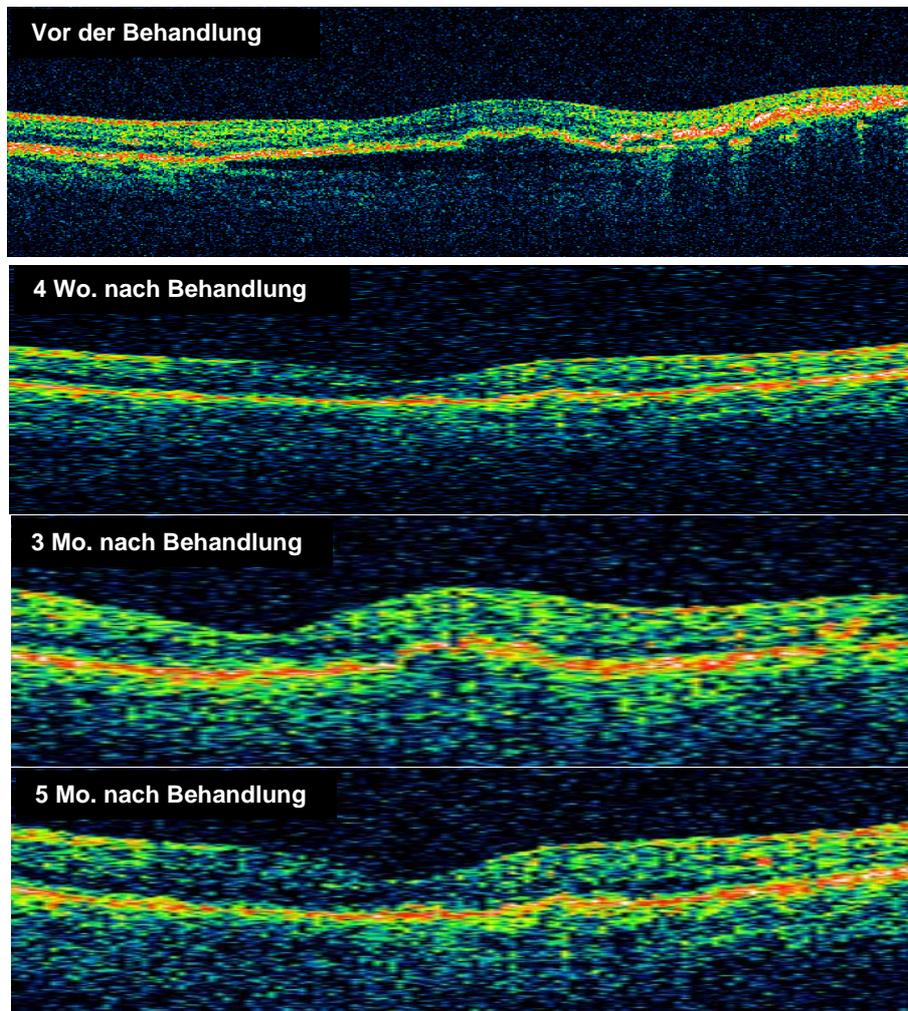


**Abbildung 24:** Zeitverlauf des OCT-Befundes: vor der Behandlung, 4 Wochen, 3 Monate und 5 Monate nach der PDT und Bevacizumabinjektion. Es zeigte sich ein ausgeprägter Rückgang des Netzhautödems im zeitlichen Verlauf.

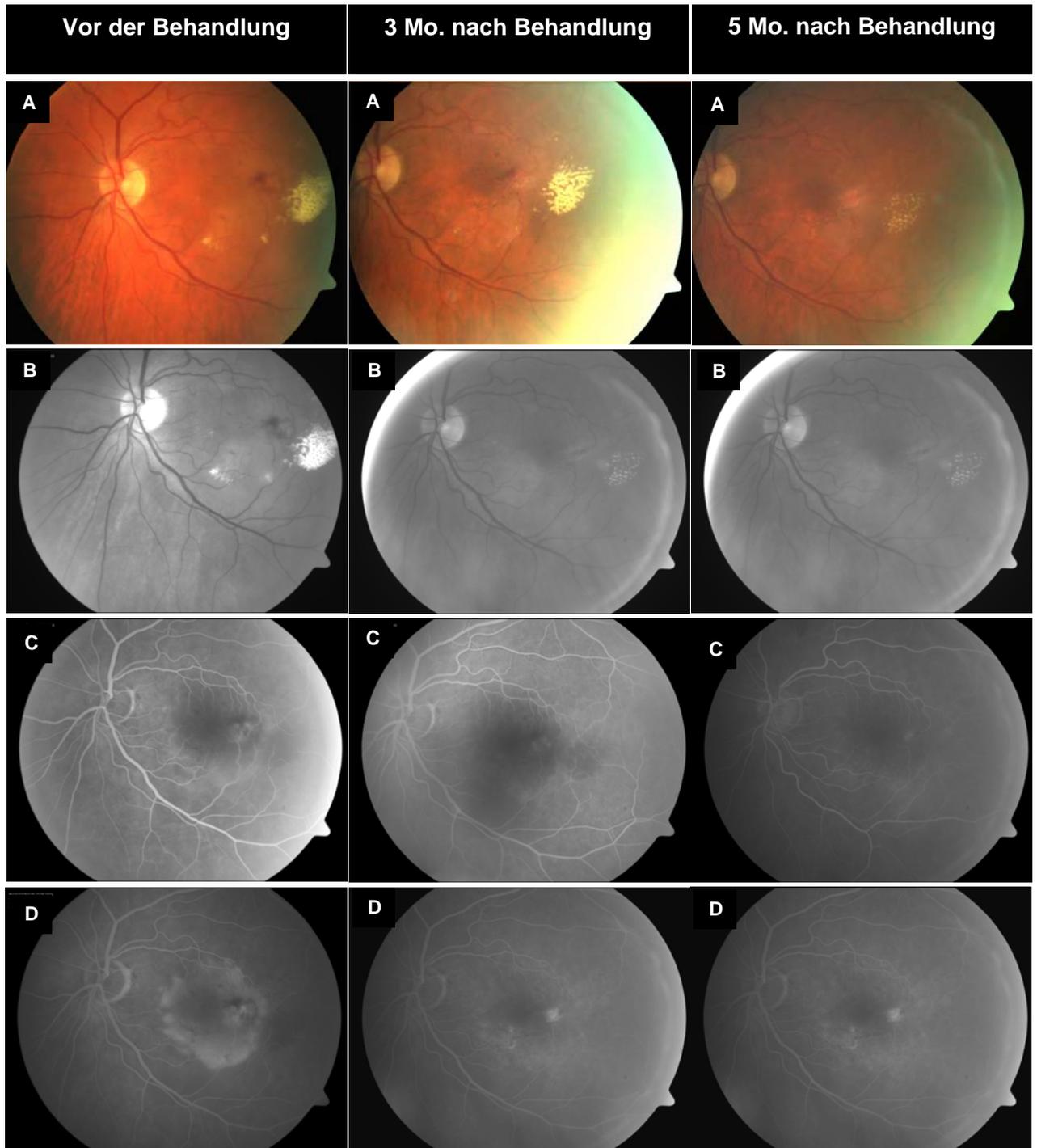


**Abbildung 25:** Fluoreszeinangiographischer Befund vor und nach der Kombinationsbehandlung der PDT und intravitrale Bevacizumabinjektion. Vor der Behandlung der Angiographie demarkiert sich eine minimal okkulte chorioidale Neovaskularisation. Drei Monate nach der ersten Injektion ist eine Regression der okkulten Membrananteile in der frühen Angiographiephase feststellbar. Die Ausdehnung des Leckagebereichs in der späten Phase ist deutlich zurückgegangen. Nach fünf Monaten findet sich keine Leckage mehr, lediglich ein Staining der fibrosierten Membranreste.

<b>Tabelle 14:</b> Fallbeispiel 4				
Alter: 74 Jahre				
Anamnese: Sehverschlechterung seit 4 Wochen				
Therapie : Bevacizumab und PDT				
Komplikation: keine				
Reinjektion: Eine (4 Wochen nach erster Injektion)				
	Vor der Behandlung	Nach 4 Wo.	Nach 3 Mo.	Nach 5 Mo.
Sehschärfe (ETDRS/BS)	65	80	85	85
Amsler-Test	Metamorphopsien	Wenige M.	wenig M.	Wenig M.
OCT (Makula Dicke) (µm)	539	365	490	379
Fluoreszenzangiographie				
Form	Subretinale Blutung bei minimaler okkulte CNV	-----	Deutliche Rückgang des Ödems	Staining
Membrangröße (µm)	3700		300	

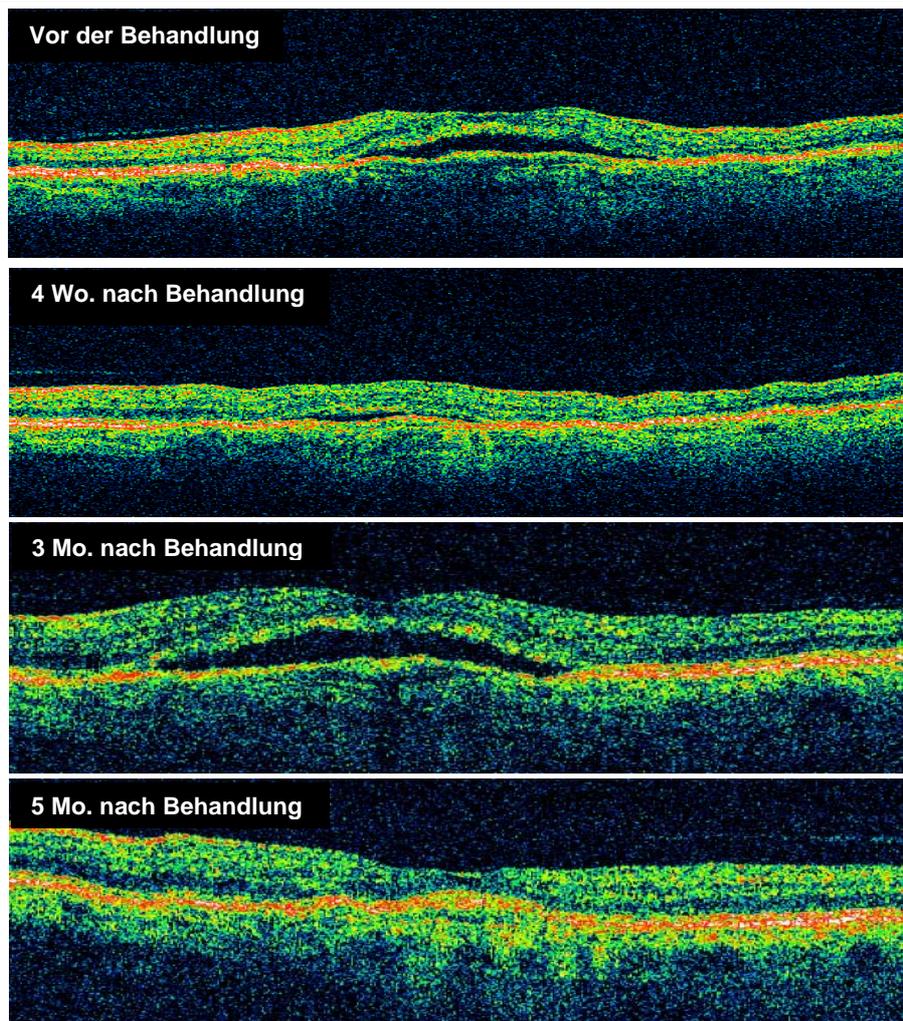


**Abbildung 26:** Zeitverlauf des OCT-Befundes: vor der Behandlung, 4 Wochen, 3 Monate und 5 Monate nach der Kombinationsbehandlung der PDT und intravitrale Bevacizumabinjektion. Es zeigte sich ein ausgeprägter Rückgang des Netzhautödems im zeitlichen Verlauf.

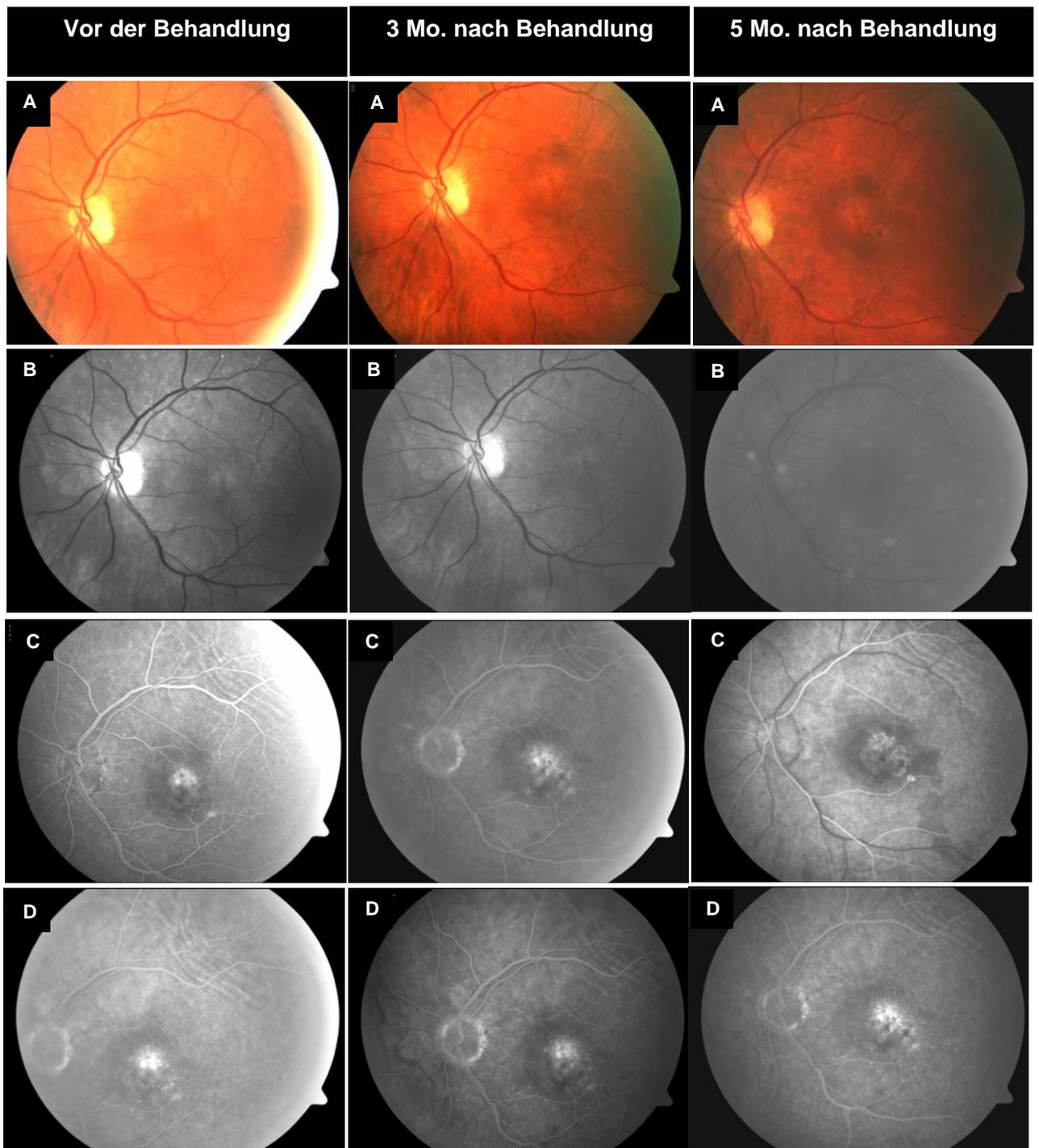


**Abbildung 27:** Fluoreszeinangiographischer Befund vor und nach der Kombinationsbehandlung der PDT und intravitrale Bevacizumabinjektion. Vor der Behandlung der Angiographie demarkiert sich eine minimale okkulte chorioidale Neovaskularisation. Drei Monate nach der ersten Injektion ist eine Regression der CNV-Membrananteile in der frühen Angiographiephase feststellbar. Die Ausdehnung des Leckagebereichs in der späten Phase ist deutlich zurückgegangen. Nach fünf Monaten findet sich keine Leckage mehr, lediglich ein Staining der fibrosierten Membranreste.

<b>Tabelle 15:</b> Fallbeispiel 5				
Alter: 77 Jahre				
Anamnese: Sehverschlechterung seit 1 Monaten				
Therapie : Bevacizumab				
Komplikation: keine				
Reinjektion: Eine (3 Monaten nach erster Injektion)				
	Vor der Behandlung	Nach 4 Wo.	Nach 3 Mo.	Nach 5 Mo.
Sehschärfe (ETDRS)	75	90	85	90
Amsler-Test	Metamorphopsien	Wenige M.	Wenige M.	Kein M.
OCT (Maklula Dicke) ( $\mu\text{m}$ )	407	340	439	318
Fluoreszenzangiographie				
Form	Subfoveale okkulte CNV		Staining	Staining
Membrangröße ( $\mu\text{m}$ )	1550	-----	(Fibrose)	

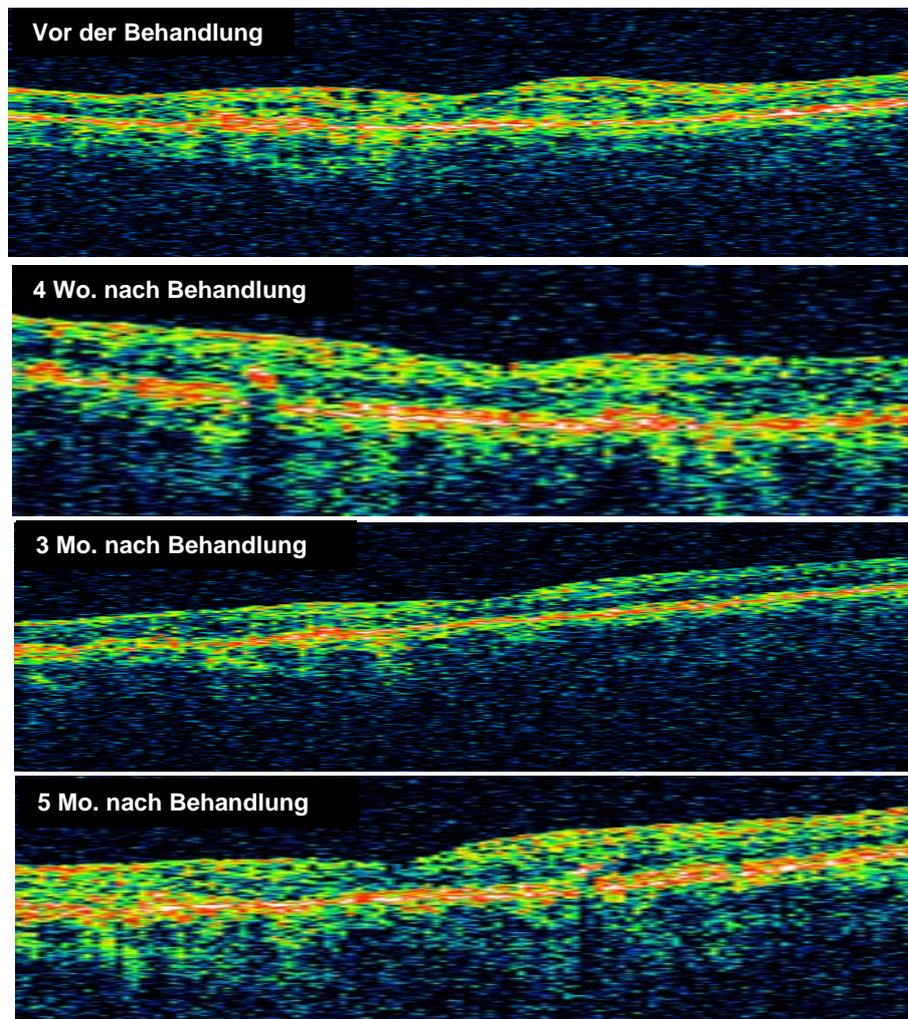


**Abbildung 28:** Zeitverlauf des OCT-Befundes: vor der Behandlung, 4 Wochen, 3 Monate und 5 Monate nach intravitrealer Bevacizumabinjektion. Es zeigte sich ein ausgeprägter Rückgang des Netzhautödems im zeitlichen Verlauf.

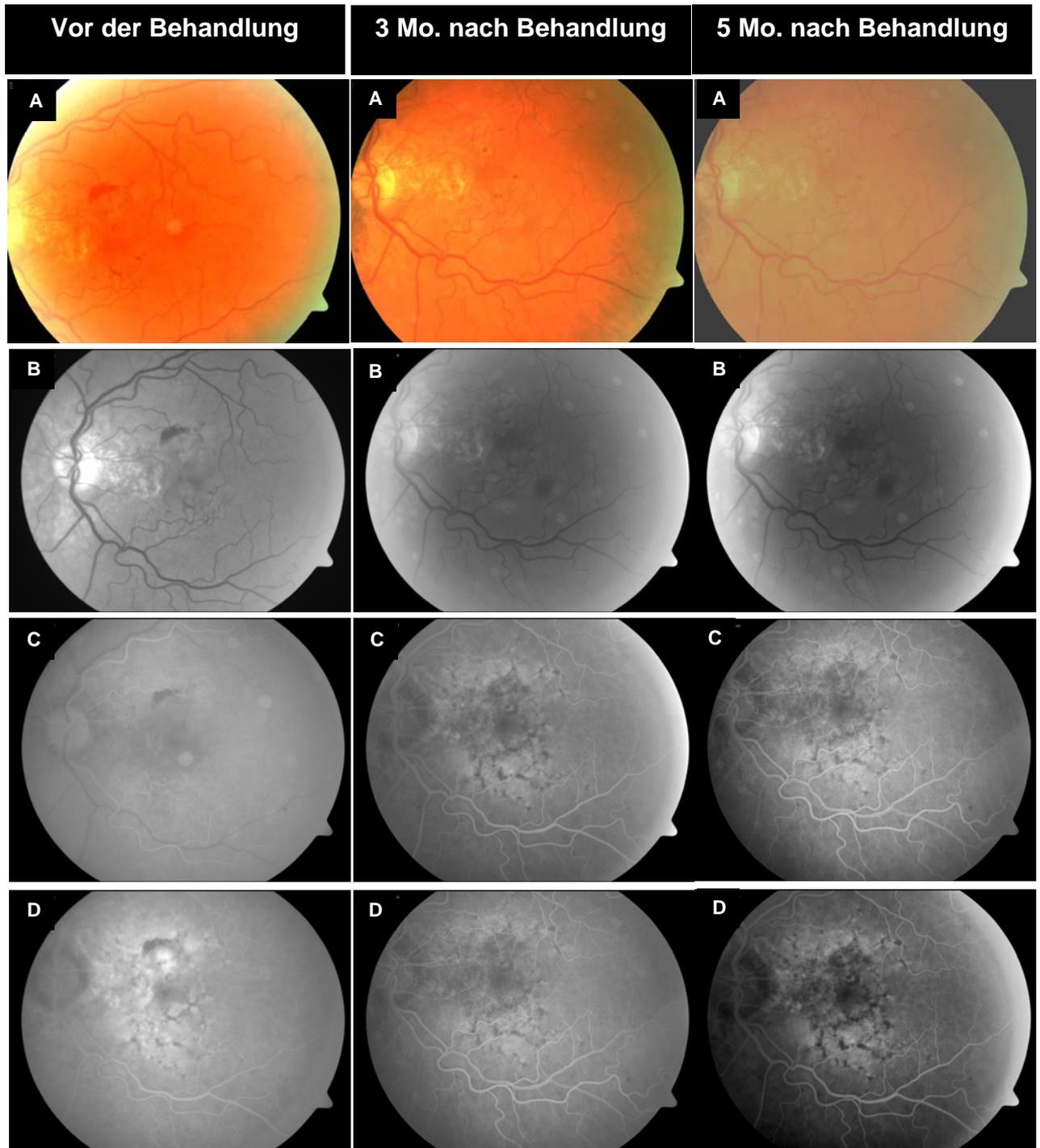


**Abbildung 29:** Fluoreszeinangiographischer Befund vor und nach intravitraler Bevacizumabinjektion. Vor der Behandlung der Angiographie demarkiert sich eine okkulte chorioidale Neovaskularisation. Drei Monate nach der ersten Injektion ist eine Regression der CNV in der frühen Angiographiephase feststellbar. Die Ausdehnung des Leckagebereichs in der späten Phase ist deutlich zurückgegangen. Nach fünf Monaten findet sich keine Leckage mehr, lediglich ein Staining der fibrosierten Membranreste.

<b>Tabelle 16:</b> Fallbeispiel 6				
Alter: 72 Jahre				
Anamnese: Sehverschlechterung seit 1 Monaten				
Therapie : Bevacizumab und PDT				
Komplikation: keine				
Reinjektion: Nein				
	Vor der Behandlung	Nach 4 Wo.	Nach 3 Mo.	Nach 5 Mo.
Sehschärfe (ETDRS/BS)	50	70	85	85
Amsler-Test	Metamorphopsien	keine M.	Wenige M.	Kein M.
OCT (Maklula Dicke) ( $\mu\text{m}$ )	375	282	266	266
Fluoreszenzangiographie				
Form	okkulte CNV		Stainin	Staining
Membrangröße ( $\mu\text{m}$ )	3600	-----	(Vernarbung)	



**Abbildung 30:** Zeitverlauf des OCT-Befundes: vor der Behandlung, 4 Wochen, 3 Monate und 5 Monate nach der Kombinationsbehandlung der PDT und intravitrale Bevacizumabinjektion. Es zeigte sich ein ausgeprägter Rückgang des Netzhautödems im zeitlichen Verlauf.



**Abbildung 31:** Fluoreszeinangiographischer Befund vor und nach der Kombinationsbehandlung der PDT und intravitrale Bevacizumabinjektion. Vor der Behandlung der Angiographie demarkiert sich eine okkulte chorioidale Neovaskularisation (CNV). Drei Monate nach der ersten Injektion ist eine Regression der CNV in der frühen Angiographiephase feststellbar. Die Ausdehnung des Leckagebereichs in der späten Phase ist deutlich zurückgegangen. Nach fünf Monaten findet sich keine Leckage mehr, lediglich ein Staining der fibrosierten Membranreste.

## 6. Diskussion

Die altersbezogene Makuladegeneration ist heute in den Industrienationen die häufigste Ursache einer gesetzlichen Erblindung bei Patienten die älter als 50 Jahre sind (Hyman et al., 1983; Klaver et al., 2003). Bis zur Einführung der Photodynamischen Therapie gab es, mit Ausnahme der direkten Argonlasertherapie keine allgemein anerkannte Therapieoption. Versuche mit Transpupillarer Thermotherapie oder mit Radiotherapie hatten keine Wirkung gezeigt, die Argonlasertherapie zeigte häufige Rezidive und war nur einer Minderheit von Patienten mit kleinen extrafovealen Läsionen vorbehalten.

Mit der Photodynamischen Therapie konnten erstmals eine größere Gruppe von Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration auf eine wirksame Therapie hoffen (Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group, 2001; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group, 2001). Die Therapie musste in dreimonatigen Abständen wiederholt werden, die anfangs regelmäßigen Therapieintervalle wurden durch flexible Intervalle abgelöst, so dass die Behandlungshäufigkeit im Schnitt circa 3,4 in 2 Jahren betrug „Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group, 2001“.

Die Wirkung der Photodynamischen Therapie beruht auf einem Verschluss der pathologischen subretinalen Neovaskularisationen durch eine photochemische Reaktion. Da diese nicht völlig selektiv ist kommt es zur Schädigung der physiologischen Choriokapillaris nach häufigeren Nachbehandlungen (Van den Bergh et al., 2004). Zudem kommt es bei den mit photodynamischer Therapie behandelten Augen in der Regel zu einem weiteren langsamen Abfall der Sehschärfe „9,5 Buchstaben in 2 Jahren“ (Brown et al., 2006) und die Behandlung ist auf eine kleine Untergruppe aller Patienten mit feuchter AMD limitiert.

Zahlreiche Arbeiten identifizierten den Vasoendothelialen Wachstumsfaktor (früher vacular permeability factor) als Schlüsselsubstanz in zahlreichen chronischen Augenerkrankungen wie der diabetischen Retinopathie, dem Zentralvenenverschluß und auch in der altersbezogenen Makuladegeneration.

Der antiangiogenetische Therapieansatz wurde von Folkman 1971 in die Tumorbehandlung eingeführt (Folkman, 1971), erst 2005 wurde Macugen, 2006 Lucentis zur Therapie der AMD in Europa zugelassen. Nachdem Rosenfeld 2004 erstmals über eine erfolgreiche systemische Behandlung der feuchten AMD mit Bevacizumab berichtete und kurze Zeit später einen Fallbericht über eine erfolgreiche intravitreale Applikation von Bevacizumab veröffentlichte (Rosenfeld et al., 2005) war das Interesse der gesamten ophthalmologischen Welt geweckt, da sich nun für die bisher von der Therapie ausgeschlossenen Patienten mit AMD eine Behandlungsmöglichkeit erschloß.

Eine Hemmung des Vasoendothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) nach einer Photodynamischen Therapie bietet aus pathophysiologischen Überlegungen eine Wirkungsverstärkung: nach photodynamischer Therapie kommt es zu einer weiteren Expression von VEGF (Ziemssen et al., 2006), wodurch eine Rekanalisation der zunächst phototoxisch verschlossenen, neovaskulären chorioidalen Gefäße eingeleitet werden kann.

Wir führten sehr früh Bevacizumab in die Behandlung unserer Patienten mit feuchter AMD als off-label-Therapie ein, wobei wir uns verpflichtet sahen, die Wirksamkeit und das Risikoprofil der Behandlung in einer retrospektiven, nicht randomisierten Studie zu überprüfen.

Prinzipiell boten wir unseren Patienten immer eine Kombinationstherapie aus PDT und Avastin an, wobei nach bestehender gesetzlicher Regelung die Avastininjektion immer, die PDT (mit Ausnahme kleinerer okkulten oder überwiegend klassischer Membranen) häufig als Selbstzahlerleistung von den Patienten getragen werden musste.

Eine Behandlung mit intravitrealer Applikation von Bevacizumab (Avastin®) als Monotherapie wurde bei 56 Patienten durchgeführt (Gruppe 1), in Kombination mit der Photodynamischen Therapie bei 59 Augen mit CNV aufgrund von AMD (Gruppe 2): zeigten diese unterschiedliche Ergebnisse.

## 6.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In unserer Studie waren 18% der Patienten  $\geq 85$  Jahre alt (21/115). Im Vergleich zu anderen Studien, wie der MARINA- (Rosenfeld et al., 2006), und ANCHOR-Studie (Brown et al., 2006), fanden sich in unserer Studie mehr ältere Patienten. In der Marina-Studie betrug der Anteil dieser Patientengruppe mit sehr alten Patienten lediglich 13%, bei der ANCHOR-Studie 15%. Ältere Patienten haben eher eine schlechte Prognosen bezüglich der Erholung des Sehvermögens.

## 6.2 Visus

Bei 42,6% der in unsere Studie behandelten Augen (49/115) fand sich bereits ein gravierender Sehschärfenabfall (Ausgangssehstärke  $\leq 0,1$ ) gegenüber 14,7% bzw. 12,9% ( 0,3 mg bzw. 0,5 mg) der Ranibizumab-Patienten in der MARINA- (Rosenfeld et al., 2006), 23% bzw. 25% (0,3 mg bzw. 0,5 mg) in der ANCHOR- (Brown et al., 2006) und 38% in der FOCUS-Studie (Heier et al., 2006) (s.Tabelle 17). Die Daten dürfen deshalb auch nicht mit den „großen“ Wirksamkeitsstudien für Lucentis verglichen werden. Die Patienten in den bisherigen Avastin-Publikationen eine deutlich schlechtere Ausgangsfunktion als die Studienpopulation der MARINA- „54 ETDRS-Buchstaben“ was für 2/3 der Patienten einem Visus zwischen 0,1 und 0,4 entsprach (Rosenfeld et al., 2006) und ANCHOR-Studie „47 ETDRS-Buchstaben“ aufwiesen. Patienten mit niedrigerem Ausgangsvisus finden sich häufiger in Spätstadien der Erkrankung mit ausgedehnter Neovaskularisationen.

In unserer Studie zeigte der Visusverlauf zu allen 3 Untersuchungszeitpunkten einen statistisch signifikanten Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert. 41,1% der Augen in Gruppe 1 und 42,4% der Gruppe 2 zeigten einen Gewinn von 3 oder mehr Zeilen nach 5 Monaten.

Die Patienten der Gruppe 2 hatten im Vergleich zur Gruppe 1 eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit, einen Visus zu verbessern oder ihn aufrechtzuerhalten (definiert als Verlust der Sehschärfe um weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel). Bei 92,9% der Patienten in Gruppe 1 und 94,9% der Gruppe 2 war nach 5 Monaten die Sehkraft entweder stabilisiert oder verbessert. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die Beobachtungszeit war in unserer Untersuchung mit 5 Monaten relativ kurz, verglichen mit anderen Studien (MARINA 24 Monate, ANCHOR 24 Monate, PIER 24 Monate, TAP 24 Monate, VIP 24 Monate, VISION 54 Wochen und FOCUS 12 Monate) (Rosenfeld et al., 2006; Brown et al., 2006; Regillo et al., 2007; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group, 2001; Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group, 2001; VISION Clinical Trial Group, 2005; Heier et al., 2006).

Spaide et al. (2006) führten eine retrospektive Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten durch, in der Sie eine anatomische und funktionelle Verbesserung nach intravitrealer Bevacizumab-Injektion bei AMD fanden.

Die Ergebnisse der Kombinationstherapie wie auch die Monotherapie mit Bevacizumab erschienen besser als die alleinige PDT mit Verteporfin:

In der TAP-Studie wurden 609 Patienten mit überwiegend klassischer CNV mit PDT Verteporfin behandelt und nachkontrolliert: nach 12 Monaten konnte eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) bei 67% mit vorwiegend klassischer CNV und bei 44% mit minimal klassischer CNV erreicht werden. (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy-TAP-Study Group, 2001).

In der VIP-Studie wurden 166 Patienten mit okkulten CNV einer Therapie mit PDT und Verteporfin zugeführt: eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) fand sich in 49% nach 12 Monaten und in 45% nach 24 Monaten (Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group, 2001). Dennoch fand sich in beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf ein mittlerer Sehschäfenverlust in der Untersuchungsgruppe.

Ladas et al. führten zwei vergleichende Studien zur okkulten CNV durch:

1. Die erste Studie untersuchte die Effektivität der alleinigen PDT, hier verschlechterte sich die bestkorrigierte Sehschärfe um 3 oder mehr Zeilen in 77,3%, die Läsionsgröße nahm bei 72% zu.
2. Die zweite Studie untersuchte die Kombination der PDT mit Bevacizumabinjektion, hier verschlechterte sich der bestkorrigierte Visus

lediglich bei einem Patienten. Die Läsion mit subretinaler Flüssigkeit verschwand in 80% der Fälle. (Ladas et al., 2007).

Im Hinblick auf die Visusänderung ergab sich in unserer Studie eine statistisch signifikanter Sehverbesserung im Zeitverlauf ( $p= 0,001$ , t-Test für verbundene Stichproben).

Beide Gruppen unserer Untersuchung zeigten deutlich bessere Ergebnisse (Gewinn von 9,2 Buchstaben in der Bevacizumab-Gruppe und Gewinn von 10,5 Buchstaben in der Gruppe mit Kombinationstherapie) als sie für die alleinige Therapie mit Pegaptanib- Injektion beschrieben sind. In der VISION Studie fand sich für die Behandlung mit Pegaptanib ein Verlust von 12,7 Buchstaben nach 54 Wochen VISION Clinical Trial Group, 2005) (Abbildung 32, Tabelle 17).

Wenn wir die Ergebnisse der kombinierte Therapie in Gruppe 2 mit denen der Ranibizumab-PDT Kombination der FOCUS-Studie (Heier et al., 2006) vergleichen, sehen wir fast ähnliche Ergebnisse: ( 94,9% in unserer Gruppe vs. 90,5% in der FOCUS-Studie zeigten einen stabilisierten oder verbesserten Visus) (s. Tabelle 17).

Eine signifikante Visusverschlechterung um mehr als 15 Buchstaben in der ETDRS-Tafel fanden sich bei einem Auge nach 4 Wochen, bei 5 Augen nach 3 Monaten und bei 7 Augen nach 5 Monaten durch (Re-)Aktivierung der Läsion.

Ein schwerer Visusverlust (Verlust  $\geq 30$  Buchstaben oder Verlust  $\geq 3$  Linien) trat bei 1 (0,8%) Patienten in der Gesamtgruppe nach 3 Monaten auf und steigerte sich auf 2 (1,7%) Patienten nach 5 Monaten. Auch hier fanden wir keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Patienten mit schwerem Sehverlust zwischen Ranibizumab (1,2% in der MARINA- (Rosenfeld et al., 2006) und 1,0% in der FOCUS-Studie (Heier et al., 2006) und der Bevacizumab Therapie in unserer Arbeit. Diese Ergebnisse sind besser als die 10%ige Rate für einen schweren Visusverlust, die in der VISION-Studie für die gesamte Pegaptanibgruppe ermittelt wurde (VISION Clinical Trial Group, 2005). Einschränkend muß jedoch die kürzere Nachbeobachtungszeit in unserer Studie berücksichtigt werden.

Sowohl in der Bevacizumab-Gruppe als auch der Kombinationstherapiegruppe fanden sich nach 5 Monaten Responderraten mit Visus-Stabilisierung oder

Verbesserung von 92,2%. Das ist höher als die 76-80%ige Responderrate nach 12-monatiger Behandlung, die in der VISION-Studie für die Pegaptanib-Gruppe beobachtet wurde (VISION Clinical Trial Group, 2005). In einer Studie der mit parabolbärer Injektion von Anecortave konnte sogar nur bei 45% eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) nach 12 Monaten gezeigt werden (Slakter, 2004).

In bisherigen Studien (Heier et al., 2006; Dhalla et al., 2006; Ahmadieh et al., 2007; Lazic et al., 2007) war die intravitreale Injektion von VEGF-Hemmen nach PDT und auch als Monotherapie bei allen angiographischen Subtypen der feuchten altersbezogenen Makuladegeneration (AMD) bezogen auf den Erhalt der Sehkraft der alleinigen PDT überlegen.

Auch die Studie von Dhalla et al. zeigte mögliche Vorteil der Kombinationstherapie mit PDT und Bevacizumab bei neovaskulärer AMD jedes Läsion-Subtyps durch die Reduktion der Behandlungsrate (Dhalla et al., 2006): 67% der Patienten zeigten eine Verbesserung der Sehschärfe von durchschnittlich 2,04 Zeilen (bei 63% konnte nach einmaliger Kombinationstherapie fluoreszenzangiographisch keine choroidale Neovaskularisation mehr nachgewiesen werden).

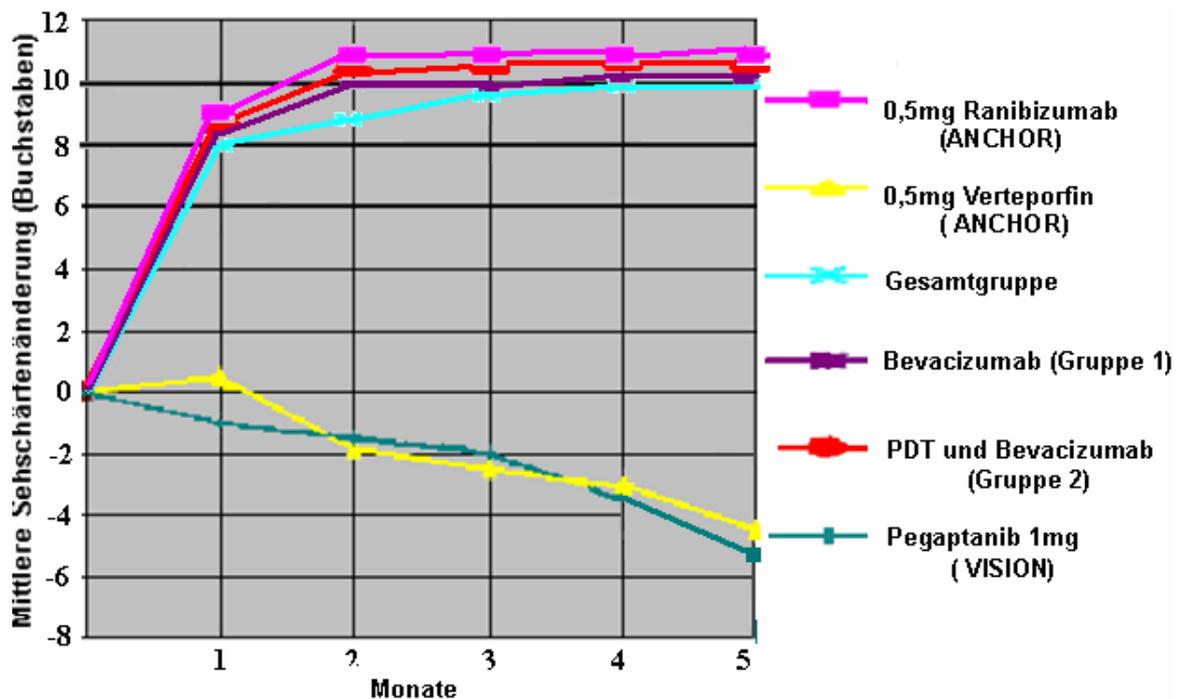
### **Vergleich Lucentis und Avastin:**

Lucentis und Avastin sind vom gleichen Antikörper abgeleitete Medikamente, die sich pharmakologisch jedoch deutlich unterscheiden (Joussen, 2007):

1. Ranibizumab hat eine höhere Affinität zum VEGF (circa 200 mal höher) und ist speziell für die intraokulare Verwendung hergestellt.
2. Ranibizumab hat eine um Zweidrittel kleinere Molekülgröße und penetriert besser durch die retinalen Schichten; ob dies jedoch in Angetracht der veränderten Retina bei AMD klinische Relevanz hat, scheint fraglich. Zudem könnte dies theoretisch die Gefahr systemischer Nebenwirkung von Ranibizumab erhöhen.
3. Ranibizumab hat eine deutlich kürzere Halbwertszeit (3-6 Stunden) als Avastin (5-7 Tage) (Joussen, 2007); dies könnte andererseits theoretisch mit einer geringeren systemischen Toxizität verbunden sein.

4. Als Antikörperfragment fehlt Ranibizumab die Fc Portion, was möglicherweise eine geringere inflammatorische Wirkung bedingen könnte.

Insgesamt ähnelt sich klinisch die Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab in einer solchen Weise, dass oben genannten Unterschiede klinisch weniger zum Tragen kommen dürften.



**Abbildung 32:** Visusverlauf im Vergleich mit anderer Studien in Gesamtkollektiv, Gruppe 1 und Gruppe 2. Eine solche Darstellung ist stark vereinfachend und statistisch nicht korrekt, da hier Ergebnisse aus verschiedenen Untersuchungskollektiven direkt verglichen werden.

**Tabelle 17: Sehschärfe Entwicklung mit verschiedener Anti-VEGF Substanzen in verschiedenen Studien**

Sehschärfe Entwicklung	Verterp orfin		Ranibizumab				Ranibizumab + PDT	Pegap tanib	Unsere Studie	
	ANCHOR n= 143	ANCHOR n= 140	MARINA n= 240	PIER n= 124	FOCUS n= 106	VISION n= 1208	Avastin n= 56	PDT und Avastin n= 59		
Sehschärfe vor Therapie; Nr.(%)										
20/200 oder schlechter	46 (32,2%)	32 (23,0%)	31 (12,9%)	-----	40 (37,7%)	93 (9%)	23 (41,1%)	26 (44%)		
Besser als 20/200	97 (67,8%)	101 (72,7%)	173 (72,1%)	-----	66 (62,3%)+	452 (44%)	30 (53,6%)	30 (50,9%)		
20/40 oder besser	0	6 (4,3%)	36 (15,0%)	-----	-----	483 (47%)	3 (5,3%)	3 (5,1%)		
Gewinn $\geq$ 15 BS	5,6%	40,3%	33,8%	13%	23,8%	20%	41,1%	42,4%		
Verlust von < 15 BS	64,3%	96,4%	94,6%	90%	90,5%	80%	92,9%	94,9%		
mittlere Sehschärfe (BS)/ nach Mo.	- 9,5 / 24 Mo.	+11,3/ 24 Mo.	+7,2/ 24 Mo.	-1,6/ 24 Mo.	+4,9/ 12 Mo.	-12,7/ 54 Wo.	+9,2/ 5 Mo.	+10,5 / 5 Mo.		
Schwerer Sehschärfefall $\geq$ 30 BS	13,3%	0%	1,2%	.....	1,0%	10%	3,5%	0%		
<b>Komplikationen</b>	<b>In Mo 12</b>	<b>In Mo 12</b>	<b>In Mo 24</b>	<b>Mo 3</b>	<b>In Mo 12</b>	<b>Keine Daten</b>	<b>In Mo 5</b>	<b>In Mo 5</b>		
Endophthalmitis; Nr.(%)	0	2(1,4)	3(1,3)	0	2(1,9)	.....	0	0		
Schwere Uveitis	0	1(0,7)	3(1,3)	0	4(3,8)	.....	0	0		
Netzhaut Loch, Netzhaut-Riß	0	0	1(0,4)	0	1(1,0)	.....	0	2 (1,7%)		
Linienläsion	0	0	1(0,4)	0	0	.....	1 (0,9%)	0		

BS: Buchstaben

Mo: Monaten

+ : Gewinn an Buchstaben

- : Verlust an Buchstaben

\* : 20/200 oder besser

.....: kein Angaben

### 6.3 Netzhautdicke

In enger Korrelation mit dem Visusanstieg zeigte die zentrale Netzhautdicke, gemessen mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) eine deutliche Reduktion, die nach 4 Wochen, 3 Monaten und 5 Monaten signifikant war. Die OCT hat sich neben der Sehschärfenbestimmung und der Fluoreszenzangiographie als wichtigste apparative Untersuchung für die Verlaufskontrolle der choroidalen Neovaskularisation etabliert.

Als Alternative zur OCT schlägt Shakoor den „Retina Thickness Analyser“ vor, der jedoch seltener verwendet wird (Shakoor et al., 2006).

In unserer Untersuchung zeigte die OCT nach 4 Wochen gegenüber dem Ausgangsbefund eine Dickenabnahme von im Mittel  $121 \pm 21 \mu\text{m}$  ( $n=56$ ,  $p=0,001$ , t-Test für verbundene Stichproben) in Gruppe 1 und von  $153 \pm 17 \mu\text{m}$  ( $n=107$ ,  $p=0,001$ , t-Test für verbundene Stichproben) in Gruppe 2. Nach 3 Monaten betrug die Abnahme der Netzhautdicke im Mittel  $101 \pm 23 \mu\text{m}$  in Gruppe 1 und  $142 \pm 22 \mu\text{m}$  in Gruppe 2 gegenüber dem Ausgangsbefund, was statistisch signifikant unterschiedlich war. Bei der letzten Kontrolle nach 5 Monaten betrug die Abnahme der Netzhautdicke im Mittel  $146 \pm 23 \mu\text{m}$  in Gruppe 1 und  $168 \pm 21 \mu\text{m}$  in Gruppe 2, ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bevacizumab führt zu einer Reduktion des Makulaödems durch die Antagonisierung von VEGF, der durch eine Permeabilitätssteigerung des choroidalen Endothels das Makulaödem unterhält. Hierbei scheint Bevacizumab trotz seines hohen Molekulargewichtes die Netzhaut zu penetrieren, worauf bereits tierexperimentelle Studien hinwiesen (Bakri et al., 2007). Eine Diffusion von Bevacizumab in die erkrankte Netzhaut ist bei einem Makulaödem durch vergrößerte Zelllücken über der Fovea wahrscheinlich (Avery et al., 2006).

Joussen et al. stellten die Überlegung an, dass Bevacizumab (Avastin) nicht nur deutlich preisgünstiger ist als Ranibizumab (Lucentis), sondern aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften wirksamer sein könnte (Joussen, 2007):

1. Das größere Molekül hat eine längere Halbwertszeit im Auge, damit muß es seltener appliziert werden.

2. Bevacizumab hat als vollständiger Antikörper zwei Anti-VEGF-Bindungsstellen, so dass man theoretisch von einer doppelten Wirksamkeit von Bevacizumab ausgehen könnte. Jedoch fehlen hierfür beweisende Studien.

Avery et al. berichten über Kurzzeitergebnisse der monatlichen Behandlung von 81 Augen mit Bevacizumab (Avery et al., 2006). Sie fanden eine Verringerung des Maculaödems um 92  $\mu\text{m}$  nach 4 Wochen, um 67  $\mu\text{m}$  nach 12 Wochen.

Yoganathan et al. fanden eine Reduktion der Höhe des Makulaödems von 73  $\mu\text{m}$  nach 24 Wochen bei durchschnittliche 3,5 Injektionen von Bevacizumab, wobei die anfängliche Höhe des Makulaödems in ihrer Studiengruppe mit 339 +/- 130  $\mu\text{m}$  angegeben wurde (Yoganathan et al., 2006).

In der Arbeit von Spaide et al. nahm die Netzhautdicke von 340  $\mu\text{m}$  auf 213  $\mu\text{m}$  ab, 3 Monat nach der Behandlung mit Bevacizumab (Spaide et al., 2006).

In unsere Gruppen fand sich im Vergleich zur anderen Studien initial höherem Netzhautdicken und eine ausgeprägtere Reduktion des Makulaödems durch die Behandlung. Dies ist vergleichbar mit anderer Studien: nach einem Jahr monatlicher Ranibizumab-Injektionen konnte eine deutliche Reduktion der mittleren Netzhautdicke von 399 auf 210  $\mu\text{m}$  in der MARINA-Studie (Rosenfeld et al., 2006) bzw. von 327 auf 204  $\mu\text{m}$  in der ANCHOR-Studie (Brown et al., 2006) erreicht werden.

Eine besondere Situation scheint bei Patienten mit Pigmentepithelabhebung vorzuliegen: Hier fand Chen (2007) eine deutliche Reduktion des begleitenden Makulaödems nach Bevacizumabgabe, die eigentliche Prominenz der Pigmentepithelabhebung blieb hingegen trotz Therapie konstant. Dagegen zeigten Studien von Ladas et al. (2007) viel versprechende funktionelle und anatomische Ergebnisse nach einer Kombinationstherapie von Bevacizumab mit PDT bei okkulten CNV mit assoziierter seröser Pigmentepithelabhebung (Ladas et al., 2007).

Lazic et al. (2006) und Rich et al. (2006) berichten über einer Verbesserung der Sehschärfe und Abnahme der zentralen Netzhautdicke bei Patienten, die bei vorliegender AMD mit CNV mit Bevacizumab behandelt wurden.

## 6.4 Läsionsgröße

In der Fluoreszenzangiographie fand sich eine deutliche Abnahme des Durchmessers der Läsion in beiden Gruppen nach 5 Monaten. In der Gruppe 1 nahm die Läsionsgröße (Durchmesser) im Durchschnitt von  $4,6 \pm 0,6$  mm auf  $1,7 \pm 0,7$  mm ab ( $p=0,002$ ) und in der Gruppe 2 von  $3,7 \pm 0,4$  mm auf  $1,6 \pm 0,5$  mm ab. Hierbei berücksichtigten wir die Größe der Gesamtläsion, d.h. der choroidalen Neovaskularisation inklusive seiner Begleitexsudation.

In der ANCHOR-Studie fand sich lediglich eine Reduktion der Leckagefläche während der Behandlung mit Ranibizumab (um  $1,8 \pm 1,7$  Papillenflächen in der 0,3 mg Ranibizumab-Gruppe, um  $2,1 \pm 1,9$  Papillenflächen in der 0,5 mg Ranibizumab-Gruppe), während der Gesamtläsionsdurchmesser nicht abnahm (Brown et al., 2006).

(1 Papillenfläche =  $2,54 \text{ mm}^2$  bei einem Papillendurchmesser von 1,8 mm).

In der FOCUS-Studie nach Ranibizumab in Kombination mit PDT mit Verteporfin im Vergleich zu einer alleinigen PDT fand sich nach 12 Monaten eine signifikante Abnahme der maximalen Größe der Läsion. Es kam zu einer durchschnittlichen Veränderungen zwischen Ausgangsgröße ( $-1,82 \pm 0,02$  Papillenflächen und Membrangröße bei der letzten Kontrolle ( $-1,34 \pm 0,12$  Papillenflächen) ( $P= 0,001$  für beide Gruppen) (Heier et al., 2006). In der MARINA-Studie erfolgte monatliche intravitreale Ranibizumab für 2 Jahren. Es fand sich keine signifikante Veränderung der Größe des Neovaskularisationsareals, aber eine signifikante Verringerung der Fläche mit Leckage (Rosenfeld et al., 2006).

In einer klinische Studie fand sich bei der Behandlung der CNV mit Pegaptinab bei 1186 Patienten dagegen eine mittlere Zunahme der Läsionsgröße, der Ausdehnung der CNV und der Leckage nach 30 Wochen und 54 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten (Gragoudas et al., 2004).

In unserer Untersuchung nahm die Fläche mit Leckage deutlich ab: 46 Patienten der Gruppe 2 (78%) gegenüber 23 Patienten der Gruppe 1 (41,1%) zeigten nach 5 Monaten eine trockene Makula (s. Tabelle 9). Wir unterschieden jedoch nicht zwischen Membrangröße und Zone der Leckage sondern fassten dies als Läsionsgröße zusammen.

## 6.5 Wiederholung intravitrealen Injektion von Bevacizumab

Eine Reinjektion führten wir nur bei Bedarf durch:

- wenn es zu einer Visusminderung um 5 Buchstaben kam,
- wenn eine Dickenzunahme des Maculaödems in der OCT gemessen wurde,
- wenn eine Zunahme der Leckage in der Fluoreszenzangiographie festgestellt wurde
- oder wenn klinisch ophthalmoskopisch das Persistieren eines Makulaödems bestätigt wurde oder neue Blutungen auftraten.

Bei 87,8% der Patienten in der Gesamtgruppe wurden nur eine bis zwei, bei 9,6% drei und bei 2,6% vier Avastininjektion innerhalb von 5 Monaten durchgeführt. Trotz dieser im Vergleich zum Protokoll der ANCHOR-Studie für Ranibizumab bei der alle 4 Wochen eine Injektion durchgeführt wurde und im gleichen Zeitraum 5 Injektionen erfolgten; Geringen Anzahl von Injektionen konnten wir eine vergleichbare Stabilisierung der Sehschärfe, der Ausdehnung der choroidalen Neovaskularisation sowie Verringerung des Makulaödems erzielen.

Unser Therapieschema erlaubte eine relativ kostengünstige Behandlung, und reduzierte durch die geringe Anzahl von Injektionen das Risiko von Komplikationen wie Endophthalmitis. Einschränkend ist zu bemerken, dass die Nachbeobachtungszeit bei unseren Patienten mit 5,0 Monaten noch relativ kurz ist.

Eine Indikation zur Reinjektion wurde weniger häufig in Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 gestellt (59% in Gruppe 1 gegenüber 22% in Gruppe 2) (Vergleiche Abbildung 15). Dies spricht für bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit alleiniger Injektion von Bevacizumab. Aggio et al. berichten über die gleiche Wirksamkeit nach einer einmaligen Bevacizumabinjektion kombiniert mit PDT. (Aggio et al., 2006).

10 Patienten, die sich initial einer Avastin-Monotherapie unterzogen hatten, wünschten bei subjektiv ungenügender Wirksamkeit der ersten Behandlung eine Kombinationstherapie aus PDT und Bevacizumab.

Bei den Patienten aus Gruppe 2, bei denen eine Kombinationstherapie aus PDT und Bevacizumab durchgeführt wurde, wurden im Durchschnitt 1,2 PDT-

Behandlungen in 5 Monaten durchgeführt, bei 77,9% der Patienten zeigte sich bei der Kontrolluntersuchung keine Indikation zu einer weiteren photodynamischen Therapie. In der TAP-Studie wurden dagegen 3,4 PDT-Behandlungen durchgeführt, um innerhalb eines Jahres bei Patienten mit feuchter neovaskulärer AMD eine Visusstabilisierung zu erhalten, bei allen Patienten wurde nach 3 Monaten eine zweite PDT durchgeführt (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group, 2001).

## **6.6 Komplikationen**

Es wurden keine medikamentassoziierte systemischen Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab bei AMD in unserer Studie beobachtet. Es ist wichtig zu erwähnen, daß wir Patienten mit systemischen Erkrankungen nicht ausgeschlossen haben. Systemische Nebenwirkungen von Bevacizumab sind aus der Tumorthherapie bekannt.

Sie umfassen u.a. Blutdruckerhöhung, Blutungen und Gefäßverschlüsse. Alle diese Komplikationen konnten wir in unserem Patientenkollektiv nicht beobachten. Rosenfeld et al. behandelten zunächst systemisch bei feuchter AMD, und entschlossen sich zur intravitrealen Gabe von Bevacizumab, um die applizierte Gesamtdosis zu reduzieren und systemische Nebenwirkungen zu vermeiden (Rosenfeld et al., 2005). Dies bedeutet für Bevacizumab eine Verringerung der absoluten therapeutischen Menge von ca. 350 mg bei intravenöser Gabe (5 mg/kg) auf 1,25 mg bei intravitrealer Gabe.

Die Gabe von VEGF-Inhibitoren ist in der frühen Phase nach Myokardinfarkt oder Apoplex kontraindiziert. Insbesondere bei Patienten mit einer diabetischen Vaskulopathie und peripherer Verschlusskrankheit, muss die Indikation daher streng gestellt werden (Ziemssen et al., 2006).

Drei verschiedene Arbeiten berichteten über systemische Ereignisse nach Bevacizumab-Injektionen (s. Tabelle 18).

Die MARINA-Studie fand ein leicht erhöhtes Schlaganfall-Risiko bei 9 Patienten (1,9%) unter der Behandlung mit Ranibizumab, während dieses Ereignis nur für zwei Patienten (0,8%) der Kontrollgruppe beobachtet wurde.

Parameter	Fung et al. (2006)	Wu et al. (2008)	Shima et al. (2007)
Verlaufszeitraum	3 Monate	12 monate	≥ 2 Monate
Patienten	5228	1265	707
Injektionen	7113	4395	1300
Blutdruckanstieg	15 (0,21%)	7 (0,6%)	2 (0,28%)
Zerebrovaskuläre Ereignisse	5 (0,07%)	6 (0,5%)	1 (0,14%)
Myokardinfarkt	0 (0,0%)	5 (0,4%)	0 (0,0%)
Todesfälle	2 (0,03%)	5 (0,4%)	0 (0,0%)
Nachverfolgung möglich	nicht kein Angaben	92 (7,4%)	kein Angaben
Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F, <i>Intravitreale Pharmakotherapie: Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge</i> . Schattauer Stuttgart, New York 2008.			

**Tabelle 18:** Bisherige Erfassungen systemischer Komplikationen.

Bei der intravitrealen Dosis von 1,25 mg Bevacizumab im Kaninchenaugen wurde die maximale Serumkonzentration nach 8 Tagen erreicht und betrug 0,8% der maximalen Glaskörperkonzentration (Bakri et al., 2007). Im gegenseitigen, unbehandelten Auge wurde eine sehr geringe Menge Bevacizumab nachgewiesen. Dies stieg zunehmend von 0,35 ng/ml nach 1 Tag auf 11,7 ng/ml nach 4 Wochen. Die maximale Bevacizumabkonzentration in Kammerwasser des behandelten Auges erreichte drei Tagen nach der Injektion bei 37,7 ng/ml. Die Bevacizumabkonzentration im Kammerwasser des gegenseitigen Auges erreichte das Maximum nach 1 Woche bei 29,4 ng/ml und sank auf 4,56 ng/ml nach 4 Wochen (Bakri et al., 2007). Alle Substanzen zeigten bei intravitrealer Anwendung auch nachweisbare Konzentrationen im Serum (Ziemssen et al., 2006).

Michels et al. (2005) führten eine nicht kontrollierte klinische Studie an 9 Patienten mit systemischer Bevacizumab-Therapie bei neovaskulärer altersbezogener Maculadegeneration durch. Sie fanden nach 12 Wochen als

alleinige Komplikation eine neu aufgetretene systemische Hypertonie, die eine antihypertensive Behandlung erforderte.

Vor einer Zunahme des Risikos potenziell thromboembolischem Ereignissen wurde in einem Rundschreiben der Food and Drug Administration (FDA) im August 2004 gewarnt. Das Rundschreiben wurde im Januar 2005 aktualisiert.

Eine primäre Anwendung von Bevacizumab zur intravitrealen Therapie beim Menschen wurde von Seite des Herstellers Genentech nicht geplant, da man, durch Tieruntersuchungen am Affen gestützt, annahm, dass ein Protein mit einem Molekulargewicht von 150 kD zu groß sei, um in die Netzhaut zu penetrieren (Rosenfeld et al., 2005). Diese Tierexperimente wurden jedoch nicht mit einem Antikörper, sondern mit einem anderen Protein durchgeführt.

Eine größere Dose von Bevacizumab (1,25 mg) im Vergleich mit Ranibizumab (0,3 mg oder 0,5 mg) wird verwendet, weil Ranibizumab ein Molekulargewicht von ungefähr einem Drittel des Molekulargewichtes von Bevacizumab hat. Ranibizumab ist ein Fragment des gleichen Antikörpers wie Bevacizumab (Rosenfeld et al., 2005). In der normalen Affenretina kann Ranibizumab alle Schichten penetrieren. Die notwendige Dosis für die Hemmung von VEGF beträgt für Bevacizumab vermutlich 0,9-1,5 mg (Rosenfeld et al., 2005).

Im Glaskörper erreichte Konzentrationen der VEGF-Inhibitoren liegen deutlich über den Größenordnungen, für die eine maximale VEGF-Wirkung angenommen wird (10-200 nM/ml) (Ziemssen et al., 2006). Nach intravitrealer Gabe von Bevacizumab kann das IgG die Netzhaut im Kaninchen-Auge in voller Dicke durchwandern, was die biologische Wirkung von intravitrealem Bevacizumab beim Menschen erklären hilft (Maturi et al., 2006; Shahar et al., 2006). Ranibizumab wurde entwickelt, weil vorklinische Studien beim Rhesusaffen eine volle Penetration aller Netzhautschichten durch das Fab-Fragment zeigten, bei fehlender Netzhaut-Penetration des kompletten Antikörpers durch die Membrana limitans interna-Barriere der gesunden Rhesusaffenretina (Rosenfeld et al., 2005).

Wenn auch bisher eine randomisierte doppelblind-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils der Bevacizumab fehlt, so gibt es zu dieser Substanz zahlreiche Studien und Fallberichte.

In unserer Untersuchungsgruppe kam es infolge der Avastininjektionen zu keiner Endophthalmitis. Jedoch traten in geringer Häufigkeit Nebenwirkungen auf, die nicht medikament-induziert, sondern mit der intraokularen Injektion assoziiert waren. Das Risiko einer Endophthalmitis in der PIER-Studie für Ranibizumab lag bei 1,9%, das einer Uveitis bei 3,8%.

Die Sicherheit des Pharmakons Bevacizumab bei der intravitrealen Injektion wurde mit mehreren Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Bartz-Schmidt untermauert (Bartz-Schmidt et al., 2006; Ladewig et al., 2006; Ziemssen et al., 2006):

- In der retinalen Zellkultur war selbst bei über 2,5 facher üblicher Dosis keine toxische Wirkung zu beobachten.
- Nach Gabe von Bevacizumab (Avastin) konnten keine elektrophysiologischen Veränderungen bemerkt werden.

Sicherheit und fehlende Toxizität von Bevacizumab für Ganglienzellen und die Photorezeptoren zeigten einige andere Studien in Histologie und im ERG (Avery et al., 2006; Maturi et al., 2006; Shahar et al., 2006).

Einen Einfluss auf den Augenninnendruck fanden wir nicht: sowohl vor Injektion als auch danach wurde der Augendruck kontrolliert und dabei keine signifikanten Veränderungen bemerkt.

Auch andere Untersucher berichten über eine sehr gute Verträglichkeit einer intravitrealen Injektion von Bevacizumab (Avery et al., 2006; Yoganathan et al., 2006).

Die Injektion wurde am 2.Tag nach der PDT durchgeführt. Hiermit sollte das Risiko der Licht-Exposition nach Verteporfintherapie minimiert werden. Ferner wäre eine Destabilisierung des Bevacizumabs durch das Laserlicht des Diodenlasers bei der PDT denkbar (Heier et al., 2006).

Hinzu kommen Ergebnisse von Grisanti et al. (2006) über die Auswirkungen der PDT auf die PEDF-Expression in Neovaskularisationsmembranen in Hinblick auf die VEGF-Expression. Es zeigte sich eine selektive vaskuläre Schädigung bei

CNV durch die PDT. Durch einen Reboundeffekt mit VEGF-Anstieg und PEDF-Abnahme bei CNV wird die Wirksamkeit der PDT in Frage gestellt.

In unserer Behandlungsgruppe wurden im Kontrollintervall pro Patient im Mittel 1,6 Bevacizumab-Injektionen durchgeführt. Die geringere Injektionsfrequenz in unserer Studie verglichen mit anderen VEGF-Hemmen hat wahrscheinlich zu der niedrigen Komplikationsrate beigetragen. So soll Pegaptanib alle 6 Wochen und Ranibizumab (PIER-Studie) für 3 Monaten alle 4 Wochen, danach bei Bedarf über 2 Jahre appliziert werden (Brown et al., 2006; Gragoudas et al., 2004; Heier et al., 2006; Rosenfeld et al., 2006).

### **6.7 Therapieabbrüche:**

Therapieabbrüche fanden sich bei 15/115 Patienten, in Gruppe 1 (12 Patienten) häufiger als in Gruppe 2 (3 Patienten).

Der Prozentsatz am Therapieabbrüchen in der Gruppe 2 in unserer Arbeit betrug 5,1% und damit weniger als die 13,1%, die in der TAP-Studie mit alleiniger PDT auftraten (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group, 1999).

Zusammenfassend konnten wir mit der Therapie mit Bevacizumab allein oder in Kombination mit der Photodynamischen Therapie bei unseren Patienten einen zufrieden stellenden Behandlungserfolg verzeichnen: Hinsichtlich der erreichten Sehschärfe wie auch Reduzierung des Makulaödems waren die Ergebnisse der Kombinationsbehandlung der Monotherapie zwar nicht statistisch signifikant überlegen, es konnte jedoch eine signifikante Verringerung der für der Erfolg notwendigen Injektionshäufigkeit mit der Kombinationstherapie nachgewiesen werden.

Auch die Anzahl der Therapieabbrüche war in der Gruppe mit der Kombinationsbehandlung deutlich geringer, ein Hinweis auf die größere Akzeptanz einer Therapie, die weniger häufig intravitreale Injektionen erfordert.

Die alleinige Therapie mit den bisher zur Verfügung stehenden kurzwirksamen VEGF-Hemmern der feuchten AMD erfordert engmaschige Kontrolluntersuchungen, häufige Wiederbehandlungen und birgt das Risiko eines Rebound-Effektes. Dieses zeigt sich auch bei anderen chronischen

Augenerkrankungen wie der diabetischen Retinopathie oder dem Zentralvenenverschluß (Matsumoto et al., 2007; Rabena et al., 2007).

Zudem ist die Injektionstherapie mit VEGF-Hemmern eine sehr kostenintensive Behandlung der feuchten AMD, die für Gesundheitssystem eine extreme Belastung darstellt: Hier wird sich zeigen, ob Kombinationstherapien ihren Stellenwert finden werden, indem sie die Therapiehäufigkeit reduzieren können. Neuere Untersuchungen wie auch unsere Studie scheinen dies zu stützen (Ahmadiéh et al., 2007; Augustin et al., 2007; Dhalla et al., 2006).

## 7. Literaturverzeichnis

1. Age-Related Eye Disease Study Group. *A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and Zink for age-related macular degeneration and visual loss.* Arch Ophthalmol 2001; 119: 1417-1436.
2. Aggio FB, Melo GB, Hofling-Lima A. *Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection for exudative age-related macular degeneration.* Acta Ophthalmol Scand 2006; 84: 831-833.
3. Ahmadiéh H, Taei R, Soheilian M, Riazi-Esfahani M, Karkhaneh R, Lashay A, Azarmina M. *Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration.* Ophthalmology 2007; 7:10.
4. Aiello LP. *Vascular Endothelial Growth Factor 20th-Century Mechanisms, 21st- Century Therapies.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38(9): 1647-1652.
5. Aktualisiertes Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft der (DOG) und (BVA), *Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration.* Ophthalmologe 2006; 103: 447-452.
6. Anthony P, Adamis AP, David T, Shima DT. *The Role of Vascular Endothelial Growth Factor In Ocular Health And Disease.* Retina 2005; 25: 111-118.
7. Augustin AJ. *Einfluß der Lichtexposition auf Linse und Makula, Konsequenzen für die Intraokularlinsenimplantation.* Ophthalmochirurgie 2003; 14:19-25.
8. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. *Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab and dexamethasone.* Retina 2007; 27:133-40.
9. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin A. *Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.* Ophthalmology 2006; 113(3): 363-372.

10. Avery RL. *Regression of Retinal and Iris Neovascularization after Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Treatment*. *Retina* 2006; 26(3): 352-357.
11. Bakri S, Kitzmann AS. *Retinal Pigment Epithelium tear after intravitreal Ranibizumab*. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 143: 505-507.
12. Bakri S, Snyder M, Reid J, Pulido J, Sing R. *Pharmacokinetics of intravitreal Bevacizumab (Avastin)*. *Ophthalmology* 2007; 114: 855-859.
13. Bartz-Schmidt KU, Holz FG. *Bevacizumab-Therapie im "Off label use" bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*. *Ophthalmologe* 2006; 103:461-462.
14. Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. *Intravitreale Pharmakotherapie: Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge*. Schattauer: Stuttgart, New York 2008; 81-84
15. Boulton ME. *Ageing of the retinal pigment epithelium*. In: Osborn NN, Chader GJ (eds) *Retinal research*. Pergamon Press, Oxford, 1991: P 126-147.
16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Schneider S. for the ANCHOR study Group. *Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1432-1444.
17. Brown GC, Brown M, Sharma S, Stein J, Roth Z, Campanella J, Beauchamp GR. *The Burden of Age-Related Macular Degeneration: A value-Based Medicine Analysis*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 173-186.
18. Carvounis PE, Kopel CA, Benz MS. *Retinal Pigment Epithelium tears following Ranibizumab for Exudative AMD*. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 143: 504-505.
19. Chen E, Kaiser RS, Vander JF. *Intravitreal Bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. *Retina* 2007; 27: 445-450.
20. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P. *Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis*. *Science* 1999; 285: 245-248.

21. de Juan E Jr. *Retinal translocation: rationale and results*. *Ophthalmica* 2001; 215 (Suppl 1): 10-19.
22. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan JR. *Combined photodynamic therapy with Verteporfin and intravitreal Bevacizumab for choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration*. *Retina* 2006; 26: 988-993.
23. Diestellhorst M. *Neue Behandlungsoption bei feuchte AMD, VEGF-Hemmung mit Pegaptanib stabilisierte bei vielen Patienten die Sehkraft*, in Glaukom/ AMD- Symposium 2005. *Ophthalmologe* 3 . 2006; Berlin.
24. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. *Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 313-325.
25. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ. *Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration*. *Science* 2005; 308: 421-424.
26. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ. *Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular in age related macular degeneration*. *Retina* 2007; 27: 439-444.
27. Evans JR. *Risk factors for age-related macular degeneration*. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 227-253.
28. Fauser S, Engelmann K, Krohne TU, Lappas A, Kirchhof B, Jousseaume A. *Pathogenese der choroidalen Neovaskularisation*. *Ophthalmologe* 2003; 100: 300-305.
29. Feeney-Burns L, Berman ER, Rothman H. *Lipofuscin of human retinal pigment epithelium*. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 783-791.
30. Feeney-Burns L, Hilderbrand Es, Eldrige S. *Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 195-200.
31. Ferrara N. *Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress*. *Endocrine Review* 2004; 25(4): 581-611.
32. Ferris FL. *Discussion of a model of spectral filtering to reduce photochemical damage in age-related macular degeneration*. *Ophthalmol Soc* 2004; 102: 95.

33. Fingar VH. *Vascular effects of photodynamic therapy*. *Clinic laser Medical surgery* 1996; 14: 323-328.
34. Folkman J. *Tumor angiogenesis: Therapeutic implications*. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186.
35. Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE. *Basic fibroblast growth factor and VEGF are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes*. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 393-403.
36. Fricke J, Neugebauer A, Nobis H. *Counterrotation of the globe in macular translocation*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 664-668.
37. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B. *Prevalence of age-related macular degeneration in the United States*. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564-72.
38. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. *The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide*. *Br. J Ophthalmol* 2006; 90: 1344-9.
39. Gabriele E, Lang G. *Retinale angiomatöse Proliferationen in altersbezogene Makuladegeneration*. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 691-695.
40. Gelisken F, Inhoffen W, Partsch M, Schneider U, Kreissig I. *Retinal Pigment Epithelial Tear After Photodynamic Therapy for Choroidal Neovascularisation*. *Ophthalmology* 2001; 131: 518-520.
41. Gerste RD, Kaden R. *Die Zukunft in der Therapie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration*. *Der Augenarzt* 2006; Supplement 2: 1-4.
42. Gillies MC, Simpson JM, Luo W. *A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results*. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667-673.
43. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR et al. *Intravitreal Bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration*. *Retina* 2007; 27: 432-438.

44. Gorin MB. *The genetics of age-related macular degeneration*. Mol Vis. 1999; 5: 29.
45. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2004; 351: 2805-2816.
46. Grisanti S., Olcay T., Adam A., Shinoda K.. *Expression of VEGF and PEDF in Choroidal Neovascular Membrane following Verteporfin photodynamic therapy*. American Journal of Ophthalmology 2006; 142: 95-104.
47. Gross N, Aizman A, Brucker A. *Nature and risk of Neovascularisation in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation*. Retina 2005; 25(6): 713-718.
48. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV. *A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration*. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 7227-7232.
49. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S. *Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration*. Science 2005; 308: 419-421.
50. Hangai M, Murata T, Miyawaki N, Spee C, Lim J. *Angiopoietin-1 upregulation by vascular endothelial growth factor in human retinal pigment epithelial cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 1617-1625.
51. Heier JS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, Kotlovker D, Chung CY, Kim RY. for the FOCUS Study Group, *Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Year 1 Results of the FOCUS Study*. Arch Ophthalmol 2006; 124: 1532-1542.
52. Hewitt AT, Nakazawa K, Newsome DA. *Analysis of newly synthesized Bruch's membrane proteoglycans*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30: 478-486.
53. Hoskin A, Bird AC, Sehmi K. *Tears of detached retinal pigment epithelium*. Br J Ophthalmol 1981; 65: 417-422

54. Holekamp. *Deficiency of anti-angiogenic pigment epithelial-derived factor in the vitreous of patients with wet age-related macular degeneration*. Retina Society Annual Meeting, Chicago; 2001.
55. Holz FG, Helb HM, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Scholl HPN. *Pharmakotherapie der altersabhängigen Makuladegeneration*. Z. Prakt. Augenheilkd 2005a; 27: 265-274.
56. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. *Pathogenesis of Lesions in late Age-related Macular Disease*. Ophthalmology 2004; 137(3): 504-510.
57. Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC. *Altersabhängige Makuladegeneration*. 2. Auflage ed. Vol. 1; Springer-Verlag: Berlin, New York, Heidelberg 2004; P 13-14
58. Holz FG, Scholl HPN, *Komplementfaktor H und die altersabhängige Makuladegeneration: Neue Erkenntnisse und Herausforderungen*. Ophthalmologe 2005b; 102: 1027-1028.
59. Hopkins J, v Rückmann A. *Fundus autofluorescence in age-related macular disease*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37: 114.
60. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL. Fine SL. *Senile macular degeneration: a case control study*. Am J Epidemiol 1983; 213-227.
61. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I. *Exudative age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone acetonide. A prospective comparative non-randomized study*. Eye 2005; 19:163-170.
62. Jousseaume AM. *Aktuelle Therapiestrategien bei feuchter AMD*. Der Augenspiegel 2007; 1: 18-23.
63. Kamizuru H, Kimura H, Yasukawa T, Tabata Y. *Monoclonal antibody-mediated drug targeting to choroidal neovascularization in the retina*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 2664-2672.
64. Kermer P, Bähr M. *Programmierter Zelltod in der Netzhaut Molekulare Mechanismen und therapeutische Ansätze*. Ophthalmologe 2005; 102: 674-678.
65. Kimura K, Isashiki Y, Sonoda S. *Genetic association of manganese superoxide dismutase with exudative age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol 2000; 130:769-773.

66. Kirchhof B, Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln. *Makulatranslokation bessere Prognosen für AMD-Patienten.* Ophthalmologe 2002; 3: 143-144.
67. Kirchhof B. *Neue Makula-Operation mit einer Art Patchwork-Methode* Am Kölner Universität-Journal 2005; 1: 47-48.
68. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, Hofman A. *Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration.* Am J Hum Genet 1998; 63:200–206.
69. Klaver CC. *Epidemiology of Age-Related Maculopathy.* In *Age-related macular degeneration* (Hrsg.: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC) Springer-Verlag: Berlin 2003.
70. Klein ML, Schultz DW, Edwards A, Rust K, Berselli CB. *Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q.* Arch Ophthalmol. 1998; 116: 1082–1088.
71. Klein R. *Prevalence of Age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study.* Ophthalmology 1992; 99: 933-943.
72. Klein R. *The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study.* Ophthalmology 1997;104:7-21.
73. Klein R, Klein BEK, Tomany SC. *Ten-years incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study.* Ophthalmology 2002; 109: 1767-1779.
74. Klein R, Zeiss C, Chew EY. *Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration.* Science 2005; 308: 385-389.
75. Kook D., Wolf A. Neubauer A.S. *Retinale Pigmentepithelrisse nach intravitrealem Bevacizumab bei AMD. Häufigkeit und Verlauf.* Ophthalmologe 2007; 105:158-164
76. Krammer B. *Vascular effects of photodynamic therapy.* Anticancer Research 2001; 21: 4271-4277.
77. Krott R, Heimann K. *Alters abhängige Makula Degeneration.* Dt Ärztebl. 1996; 93:1039-1042.

78. Kwak N, Okamoto N, Wood JM. *VEGF is a major stimulator in a model of choroidal neovascular membranes*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 3158-3164.
79. Ladas ID, Kotsolis AI, Papakostas T. *Intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for the treatment of occult choroidal neovascularization associated with serous pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration*. Retina 2007; 27: 891-896.
80. Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, Helb HM, Scholl HPN, Eter N, Bartz-Schmidt KU, Holz FG. *Intravitreales Bevacizumab bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*. Ophthalmologe 2006; 103: 463-470.
81. Lazic R, Gabric N. *Intravitreal administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 245: 68-73.
82. Lazic R, Gabric N. *Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularisation due to Age-related macular degeneration*. Ophthalmology 2007; 114: 1179-1185.
83. Liu IY, White L, Lacroix AZ. *The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged*. Am J Public Health 1989; 79: 765-769.
84. Liew G, Mitchell P. *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2007; 356:747-8.
85. Machemer R, Steinhorst UH. *Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: a surgical approach for age-related macular degeneration*. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1993; 231:635-641.
86. Macular Photocoagulation Study Group. *Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trial*. Arch Ophthalmol 1986; 104: 694-701.
87. Macular Photocoagulation Study Group. *Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial*. Arch Ophthalmol 1990; 108: 816-824.

88. Macular Photocoagulation Study Group. *Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trial.* Arch Ophthalmol 1991; 109: 1109-1114.
89. Macular Photocoagulation Study Group. *Persistent and recurrent neovascularisation after laser Photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularisation of age-related macular degeneration.* Arch Ophthalmol 1994; 112: 489-499.
90. Macular Photocoagulation Study Group *Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.* Arch Ophthalmol 1997; 115: 741-747.
91. Mann DM, Yates PO. *Lipofuscin pigments: their relationship between to ageing in the human nervous system. The lipofuscin content of nerve cells.* Brain 1974; 97: 481-488.
92. Martin DF, Gensler G, Klein BEK. *Effect of cataract surgery on progression to advanced AMD.* ARVO meeting, Ft. Lauderdale 2002: 76.
93. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DC, Yannuzzi LA. *Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease* Retina 2007; 27:426-431.
94. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. *Electrophysiologic Finding after Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Treatment.* Ophthalmology 2006; 26: 270-274.
95. Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D, Spaide RF, Sorenson JA. *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation.* Retina 2007; 27: 451-457.
96. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA. *Systemic Bevacizumab(Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.* Ophthalmology 2005; 112(6): 1035-1047.
97. Miller JW, Walsh AW, Kramer M. *Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin.* Ophthalmology 1995; 113: 810-818.

98. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. *Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study*. *Ophthalmology* 2002; 109: 1092–1097.
99. Mori K, Duh E, Gehlbach P. *Pigment epithelium derived factor inhibits retinal and choroidal neovascularisation*. *Am J Physiol Cell Physio* 2001; 188: 253-263.
100. Olver J, Pauleikhoff D, Bird AC. *Morphometric analysis of age changes in the chorioicapillaris*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: (suppl): 47.
101. Otani A, Takagi H, Hideyasu OH, Koyama S, Matsumura M, Honda Y. *Expressions of Angiopoitins and Tie2 in Human Choroidal Neovascular Membranes*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1912-1920.
102. Pauleikhoff D, Barondes MJ, Minessian D, Chisholm IH, Bird AC. *Drusen as risk factors in age-related macular disease*. *Ophthalmology* 1990; 109: 38-43.
103. Pauleikhoff D, Bird VK. *makuläres Pigment und altersabhängige Makuladegeneration*. *Ophthalmologe* 2001; 98(6): 511-519.
104. Pauleikhoff D. *Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Natural History and Treatment Outcome*. *Retina* 2005; 25: 1065-1083.
105. Paulus T, de Jong, M. *Age-Related Macular Degeneration*. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1474-1485.
106. Piguet B, Wells JA, Palmvang IB, Wormald R, Chisholm IH, Bird CB. *Age-related Bruch's membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and environment*. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 400-403.
107. Polito A, Borrello MD, Polini G, Furlan F. *Diurnal Variation in Clinically Significant Diabetic Macular Edema Measured By The Stratus OCT*. *Retina* 2006; 26: 14-20.
108. Pollack A, Buckelman A, Zalish M, Leiba H, Oliver M. *The course of age-related macular degeneration following bilateral cataract surgery*. *Ophthalmic. Surg. Lasers*. 1998; 29: 286-294.
109. Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M. *Development of exudative age-related macular degeneration after cataract surgery*. *Eye* 1997; 11: 523-530.

110. Puliafito CA, Hee MR, Li CP, Reichel E. *Imaging of macular diseases with optical coherence tomography*. *Ophthalmology* 1995; 102(2): 217-219.
111. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. *Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion*. *Retina* 2007; 27:419-425.
112. Ramrattan RS, Van der Schaft TL, Mooy CM, De Bruijn WC. *Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in aging*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2857-2864.
113. Rapp LM. *Antioxidative wirkung in den Photorezeptoren*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 2000; 1200-1209.
114. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM. *Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration*. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 344-347.
115. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Kaiser PK, Mieler WF, Yue H, Schneider S, Shams N, *for the PIER Study Group: Randomized, Double-Masked, Sham controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 1*. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-248
116. Rich RM, Rosenfeld PJ. *Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. *Retina* 2006; 26: 495-511.
117. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chug CY, Kim RY, *for the MARINA Study Group: Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419-1431.
118. Rosenfeld PJ, Moshfeghi A, Puliafito CA. *Optical Coherence Tomography Finding After intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmic Surg* 2005; 36: 331-335.

119. Rudolf M, Michels S, Schlötzer-Schrehardt U, Schmidt-Erfurth U. *Expression angiogener Faktoren durch photodynamische Therapie.* Klin Monatsbl Augenheilkd 2004; 1026-1032.
120. Russel SR, Hudson HL, Jerdan JA. *Anecortave acetate for the treatment of exudative age-related macular degeneration. A review of clinical outcomes.* Survey of Ophthalmol 2007; 52(1):79-90.
121. Schachat AP, Hyman L, Leske MC. *Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group.* Arch Ophthalmol 1995; 113:728-735.
122. Schalch W. *Lutein und Zeaxanthin, die Carotinoide des gelben Flecks in der Netzhaut des menschen Auges.* Ernährung/ Nutrition 1999; 23(2): 53-57.
123. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F. *Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab.* Acta Ophthalmol Scand 2007; 86(4): 372-376.
124. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E. *Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels.* Ophthalmology 1994; 101: 1953-1961.
125. Schmidt-Erfurth U, Laqua H. *Photodynamische Therapie Empfehlungen für Indikation und Behandlung.* Ophthalmologe 2001; 98: 216-230.
126. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK. *Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC 387715 and age-related macular degeneration.* Am J Hum Genet 2006; 78: 852-864.
127. Schmier JK, Halpern MT, Covert D, Delgado J, Sharma S. *Impact of Visual Impairment on use of Caregiving by Individual with Age-Related Macular Degeneration.* Retina 2006; 26(9): 1056-1062.
128. Schrader WF. *Altersbedingte Makuladegeneration Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft.* Ophthalmologe 2006; 103: 742-748.
129. Schuman JS, Fujimoto JG. *Optical Coherence Tomography of ocular Diseases.* 2 ed. Vol. 2. Thorofave, NJ: SLAK Incorporated; 2004; 243-344.

130. Schütt F, Davies S, Kopitz J. *Photo damage to human RPE cells by A2-E, retinoid component of lipofuscin*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41:2303-2308.
131. Schütt F, Holz FG. *Vitamin und Spurenelemente bei altersabhängige Makuladegeneration*. Ophthalmologe 2002; 99: 301-303.
132. Seddon JM, Chen CA. *The epidemiology of age related macular degeneration*. Int Ophthalmol Clin 2004; 44: 17-39.
133. Senger DR. *Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid*. Science 1983; 219: 983-985.
134. Senger DR, Connolly DT, Van de WL, Feder J, Dvorak HF. *Purification and NH2-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor*. Cancer Res 1990; 50: 1774-1778.
135. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, *Electrophysiologic and retinal Penetration Studies Following Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin)*. Retina 2006; 26(3): 262-269.
136. Shakoor A, Shahidi M, Blair NP, Gieser JP, Zelkha R. *Macular Thickness Mapping in exudative age-related macular degeneration* Retina 2006; 26: 44-48
137. Shraidah G, Steinmetz R, Maguire J. *Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age*. Ophthalmology 1993; 100:47-51.
138. Silvestri G. *Age-related macular degeneration: genetics and implications for detection and treatment*. Mol Med Today 1997; 3(2): 84-91.
139. Slakter JS. Anecortave Acetate Clinical Study Group. *Anecortave Acetate in the treatment of Age-Related Macular Degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; E-Abstract 1110.
140. Slakter JS, Bochow T, Amico DJ, Mark B, Jerdan J, Sullivan EK. *Anecortave Acetate Clinical Study Group Anecortave Acetate (15 Milligram) versus Photodynamic Therapie for Treatment of Subfoveal Neovascularisation in Age-Related Macular Degeneration*. Ophthalmology 2006; 113(1): 3-13.

141. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM. *Intravitreal Bevacizumab Treatment of Choroidal Neovascularisation Secondary to Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmology* 2006; 26(4): 383-390.
142. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. *Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularisation*. *Ophthalmology* 2003; 110: 1517-1525.
143. The Age-Related Eye Disease Study Research Group, *The Age-Related Eye Disease Study System for Classifying Age-related Macular Degeneration from Stereoscopic Color Photographs*. *Ophthalmology* 2001; 132(5): 668-681.
144. The Blue Mountains Eye Study: *Cataract Surgery and the 10-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmology* 2006; 113(11): 2020-2025.
145. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Risk factors for neovascular age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials*. *Ophthalmology* 1992; 110: 1701-1708.
146. Tilanus MA, Vaandrager W, Cuyper MH, Verbeek AM, Hoyng CB. *Relationship between anticoagulant medication and massive intraocular hemorrhage in age-related macular degeneration*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 482-485.
147. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one year results of 2 randomized clinical trials -TAP report No. 1*. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(10): 1329-1345.
148. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: two year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2*. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
149. Tso MO, Woodford BJ. *Effect of photic injury on the retinal tissues*. *Ophthalmology* 1983; 90: 952-963.

150. Tuo J, Bojanowski M, Chan C. *Genetic factors of age-related macular degeneration*. Prog Retin Eye Res. 2004; 23(2): 229-249.
151. Van den Bergh H, Ballini J, Sickenerg M. *On the selectivity of photodynamic therapy of choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration*. J Fr. Ophtalmol 2004; 27(1):75-78.
152. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. *Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularisation. Report 2*. Am J Ophthalmol 2001; 131: 541-560.
153. Vinding T. *Age-related macular degeneration. macular change: prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals*. Acta Ophthalmologica 1989; 67: 609-616.
154. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A. *The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study*. Ophthalmology 1995; 102:205–210.
155. VISION Clinical Trial Group: *Verbesserte Wirksamkeit durch frühzeichen Behandlung der neovaskulären AMD mit Pegaptanib Natrium*. Retina 2005; 25: 815-828.
156. Völcker M, Peters S, Inhoffen W, Ziemssen F. *Früher antiexsudative Effekt-OCT-Monitoring nach intravitrealer Bevacizumab-Applikation*. Ophthalmologe 2006; 103: 476-483.
157. Wang J, Foran S, Smith W, Mitchell P. *Risk of Age-Related Macular Degeneration in Eyes With Macular Drusen or Hyperpigmentation*. Ophthalmology 2003; 123: 658-663.
158. Weber U, Hecker H. *Transpupillare Thermotheapie bei okkulten subretinalen Neovaskularisationen*. Ophthalmologe 2005; 102: 355-362.
159. Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ. *Age-related maculopathy: an expanded genome-wide scan with evidence of susceptibility loci within the 1q31 and 17q25 regions*. Am J Ophthalmol 2001; 132:682-692.
160. Weis SM, Cherech DA. *Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability*. Nature 2005; 437(22): 497-504.

161. West SK., *Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration.* Arch Ophthalmol 1989; 107: 875-879.
162. Wing GL, Gordon CB, Weiter JJ. *The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1978; 17: 601-607.
163. Wolf S, Lappas A, Weinbergher AWA, Kirchhof B. *Macular translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascularizations in patients with AMD: first results.* Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1999; 237:51–57.
164. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Merado H. *Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES).* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246:81-7.
165. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T. *Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration.* Retina 2001; 21: 416-434.
166. Yasukawa T, Kimura H, Tabata Y. *Active drug targeting with immunoconjugates to choroidal neovascularization.* Current Eye Research 2000; 2:952-961.
167. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK. *Visual Improvement following Intravitreal Bevacizumab (Avastin in Exudative Age-Related Macular Degeneration.* Retina 2006; 26: 994-998.
168. Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. *Effects of VEGF inhibition.* Ophthalmologie 2006; 103: 484-492.

## **8. Veröffentlichungen**

### **Vortrag**

G. Mohammad, M. Rauber, F. Binkle, U. Mester: Intravitreales Bevacizumab zur Behandlung prognostisch ungünstiger chorioidaler Neovaskularisationen 104. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. , Berlin, 21. bis 24.09.2006

Martin Rauber, G. Mohammad, F. Binkle, U. Mester (Sulzbach): Treatment of choroidal neovascularisation with poor prognosis by intravitreous injection of bevacizumab, 19th Annual Congress of the German Retina Society in cooperation with the Nordic Vitreoretinal Society, Kiel, 9<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> June 2006

H. Kaymak, G. Mohammad, U. Mester (Sulzbach/Germany): Ist die PDT noch aktuell ? 21. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft, Würzburg, vom 19. bis 22. juni 2008

## 9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Mester danke ich ganz herzlich für die freundliche Überlassung dieses Themas und die Möglichkeit, die retrospektiven Arbeiten innerhalb seines Teams in der Augenklinik des Knappschaftskrankenhauses in Sulzbach durchführen zu können. Diese Zeit in der Klinik hat mich sowohl auf meinem akademischen Weg als auch persönlich sehr bereichert.

Bei Prof. Dr. med. Seitz von der Augenklinik der Universitätskliniken möchte ich mich für seine Bereitschaft, als Zweitgutachter meine Arbeit zu bewerten, bedanken. Zudem danke ich ihm für sein stetes Interesse an dieser Arbeit und seiner Anregungen.

Die Durchführung meiner Weiterbildung zum Facharzt für Augenheilkunde und diese Doktorarbeit wurden erst durch ein Stipendium der Kurdischen Regionalregierung im Irak ermöglicht, wofür ich sehr dankbar bin.

Herrn Leitendem Oberarzt Dr. Kaymak danke ich für die Unterstützung und die vielfältigen Anregungen vom Beginn der Planung bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Dem vorherigen Leitenden Oberarzt Dr. Rauber danke ich für die Unterstützung und die engagierte Betreuung bei der Planung, Durchführung und Auswertung aller für meine Dissertation grundlegenden Arbeiten, sowie für seine Korrekturen.

Ein Dankeschön auch an Frau Dr. ElSioufy-Bauer, dass Sie mich an der Universität des Saarlandes so herzlich aufgenommen hat. Sie hat mich in der ganzen Zeit meiner Weiterbildung betreut und war immer für mich da, wenn ich ein Problem hatte. Insbesondere danke ich ihr dafür, dass sie mir Mut machte diese Arbeit zu schreiben.

Zudem danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Augenklinik Sulzbach für die umfassende Unterstützung und das außerordentlich freundliche Arbeitsklima bei der Durchführung meiner Doktorarbeit.

Und nicht zuletzt ein ganz großes Dankeschön an meine Eltern und meine Geschwister, die mich immer bedingungslos bei allen meinen Vorhaben unterstützten und mir ermöglicht haben, diesen Weg zu gehen.

## **10. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Mohammad

Vorname: Goran

Geburtstag: 16. Januar 1975

Geburtsort: Erbil/ Irak

Familienstand: ledig

Anschrift: Viktoriastr. 30

66111 Saarbrücken

### **Ausbildung:**

1981-1986: Tischk Grundschule, Erbil

1987-1989: Qandil Sekundärschule (Gymnasium), Erbil

1990-1992: Kurdistan Highschool (Gymnasium), Erbil

1993-2000: Studium der Humanmedizin, Salahaddin Universität, Erbil

06/06/2000: Ärztliche Prüfung

10/00-03/01: Weiterbildungsassistentenarzt in der Frauen- und Kinderklinik, Erbil

04/01-07/02: Weiterbildungsassistentenarzt in der Komari Universitätsklinik (Unfallklinik, Poliklinik, Orthopädische Klinik, Chirurgische Klinik, Innere Abteilung und Intensivmedizin), Erbil

08/02-08/04: Assistentenarzt in der Präventivabteilung des Gesundheitsministeriums, Erbil

09/04-02/05: Deutschkurs im Studienkolleg der Universität des Saarlandes zur Vorbereitung der Weiterbildung zum Facharzt für Augenheilkunde in Deutschland.

02/05-01/06 Universitätsklinik für Augenheilkunde, Homburg

Seit 01/02/06 Weiterbildung in der Augenklinik des Knappschaftskrankenhauses, Sulzbach, Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes.

Seit 01/02/06 Immatrikulation zur Promotion an der Universität des Saarlandes.