

**Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. F. Grehn**

**Einfluss von Risikofaktoren
auf den Behandlungserfolg von VEGF-Inhibitoren
bei altersabhängiger Makuladegeneration**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Johannes Menger
aus Würzburg**

Würzburg, August 2013

Referent: Prof. Dr. Heimo Steffen

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Thomas Meigen

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 2014

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie der altersabhängigen Makuladegeneration.....	2
1.1.1	Häufigkeit	2
1.1.2	Genetische Faktoren	2
1.1.3	Risikofaktoren	3
1.2	Pathologie und Pathophysiologie der Altersabhängigen Makuladegeneration	4
1.2.1	Der Aufbau der Retina.....	4
1.2.2	Klassifikation der AMD	6
1.2.3	Pathophysiologie der neovaskulären AMD.....	7
1.3	Behandlungsmöglichkeiten der neovaskulären AMD.....	9
1.4	Fragestellung	10
2	Methodik.....	11
2.1	Patientengut	11
2.2	Datenerfassung	14
2.2.1	Krankenakte.....	14
2.2.2	Befragung	15
2.3	Statistische Methoden.....	17
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Demographie	18
3.2	Diagnose	20
3.3	Risiken.....	21
3.3.1	Demographie und Risiken	23
3.4	Therapie	25
3.4.1	Demographie und Therapie	26
3.4.2	Diagnose und Therapie	26
3.4.3	Risiken und Therapie.....	27
3.5	Visusveränderung	29
3.5.1	Demographie und Visusveränderung	31
3.5.2	Diagnose und Visusveränderung	31
3.5.3	Risiken und Visusveränderung	33
3.5.4	Therapie und Visusveränderung.....	35
3.6	Darstellung aller erfassten Visuswerte über die Zeit.....	37
3.6.1	Demographie und Visusverlauf	38
3.6.3	Risiken und Visusverlauf.....	39
3.6.4	Therapie und Visusverlauf.....	44
3.6.5	Visusveränderungen und Visusverlauf.....	46
4	Diskussion	47
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis.....	55

1 Einleitung

Vor einigen Jahrzehnten waren Infektionskrankheiten und ihre Beherrschung die großen Themen in Medizin und Gesellschaft. Heute sind chronische multifaktorielle Erkrankungen, wie Diabetes, Arteriosklerose und Adipositas, in den Focus der Aufmerksamkeit einer alternden Bevölkerung getreten.

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist auch eine chronische multifaktorielle Krankheit des Alters. Sie betrifft den zentralen Teil der Netzhaut (die Makula) mit dem Bereich des schärfsten Sehens (die Fovea). Die Symptome der AMD reichen von leichten Verzerrungen bei der Wahrnehmung von feinen Details bis zum Verlust des zentralen Gesichtsfeldes. Die Erkrankung bedeutet nicht nur für die Betroffenen eine große Einschränkung, sondern auch für pflegende Angehörige und die Sozialsysteme. Schon heute ist die Erkrankung für 50 % der Erblindungen, im Sinne des Gesetzes, in Deutschland verantwortlich. In der Zukunft ist aufgrund der demographischen Entwicklung in den Industriestaaten mit einem starken Anstieg der Zahl der Betroffenen zu rechnen und damit auch einer steigenden Belastung für die ganze Gesellschaft. [1]

Sowohl die Möglichkeiten bei Diagnostik und Behandlung als auch das Verständnis der Pathophysiologie der neovaskulären AMD haben in den letzten Jahren eine Revolution erfahren [2].

Diese Arbeit soll den Einfluss von Risikofaktoren auf den Behandlungserfolg bei neovaskulärer AMD an der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg untersuchen.

1.1 Epidemiologie der altersabhängigen Makuladegeneration

1.1.1 Häufigkeit

Die drei größten epidemiologischen Studien zur AMD, mit insgesamt 14.752 Teilnehmern im Alter zwischen 43 und 99 Jahren, sind die Beaver Dam Eye Study (Wisconsin, USA), die Rotterdam Studie (Niederlande) und die Blue Mountains Eye Study (Australien). Sie stimmen im Großen und Ganzen miteinander überein, dass die Prävalenz der AMD bei über 50-jährigen mit europäischer Abstammung ca. 1,5 % beträgt. Die Prävalenz steigt allmählich von 0,2 % bei 55-64-jährigen bis auf 13,1 % bei den über 84-jährigen an. [3-6]

Von der amerikanischen Beaver Dam Eye Study wurde die kumulative Inzidenz über einen Zeitraum von 15 Jahren bei Erwachsenen zwischen 43 und 86 Jahren bestimmt. Sie betrug für die altersabhängige Makulopathie (ARM) 14,3% und für die AMD 3,1 %. Das Verhältnis der Inzidenz der Geografische Atrophie zur choroidalen Neovaskularisation (CNV) betrug 1:2 (siehe auch 1.2.2 Klassifikation der AMD). [7, 8]

Die AMD ist die häufigste Ursache für schwere Sehbehinderung und Erblindung bei über 55-jährigen in Ländern mit leistungsfähigem Gesundheitssystem [9, 10]. Auch in Deutschland ist sie für über die Hälfte aller gesetzlich festgestellten Erblindungen verantwortlich [1].

1.1.2 Genetische Faktoren

Die bekannten Polymorphismen, die die Entwicklung einer AMD beeinflussen, sind zum großen Teil Komponenten des Komplementsystems, des Cholesterinmetabolismus, des Kollagensystems oder der Angiogenese [11]. Genetischen Einflüssen werden bis zu 71 % des AMD-Risikos zugeschrieben, das durch andere Risikofaktoren aber stark beeinflusst werden kann [12].

Die wichtigsten Loci mit einer Assoziation zur AMD befinden sich im Gen des Komplementfaktors H auf 1q32 und im *ARMS2/HTRA1* Locus auf 10q26 [13, 14]. Innerhalb den Genen des Komplementsystems wurden außerdem in *C2*, *CFB*, *C3* und *CFI* Verbindungen zur AMD gefunden [11].

Bei den Genen des Cholesterinmetabolismus konnte in *LIPC* und *CETP* eine Verbindung zur AMD gefunden werden [15, 16]. Auch das Kollagensystem, mit den Genen *COL10A1*, *COL8A1*, ein Gen des Systems der extrazellulären Matrix *TIMP3* und Gene der Angiogenese (*VEGFA*) konnten mit der AMD in Verbindung gebracht werden [16, 17].

1.1.3 Risikofaktoren

Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD. Die Inzidenz steigt mit dem Alter stark an. In einigen Studien war weibliches Geschlecht ebenfalls ein Risikofaktor. [6]

Starke Raucher (>25 Zigaretten / Tag) haben ein 2,5-fach gesteigertes Risiko eine AMD zu entwickeln und selbst Ex-Raucher haben ein 2-fach gesteigertes Risiko gegenüber Nichtrauchern. Je mehr Packyears geraucht wurden umso höher ist das Risiko. Rauchen ist daher der wichtigste bekannte vermeidbare Risikofaktor. [18]

Studien zeigten auch, dass arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Übergewicht Faktoren sind, die signifikant mit der Entwicklung einer AMD zusammenhängen. Die genannten Risikofaktoren stehen auch in Zusammenhang mit anderen mikrovaskulären Erkrankungen. Diabetes mellitus ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen. Sein Einfluss auf die AMD ist in der Literatur allerdings uneinheitlich. Auch der Zustand nach Kataraktoperation wird mit AMD in Verbindung gebracht. [19]

1.2 Pathologie und Pathophysiologie der Altersabhängigen Makuladegeneration

1.2.1 Der Aufbau der Retina

Die Netzhaut (*Pars optica retinae*) kleidet den hinteren Abschnitt des Bulbus aus. Bei der ophthalmologischen Untersuchung des zentralen Retinabereichs (siehe Abbildung 1) fallen außer den Blutgefäßen (Äste der *Ateria centralis retinae* und zugehörige Venen), zwei Strukturen besonders auf: Die Papille (Austrittsstelle des Sehnerven) und die temporal davon gelegene *Macula lutea* mit einer trichterförmigen Vertiefung in der Mitte. Diese Vertiefung ist die Fovea, der Bereich des schärfsten Sehens. [20]

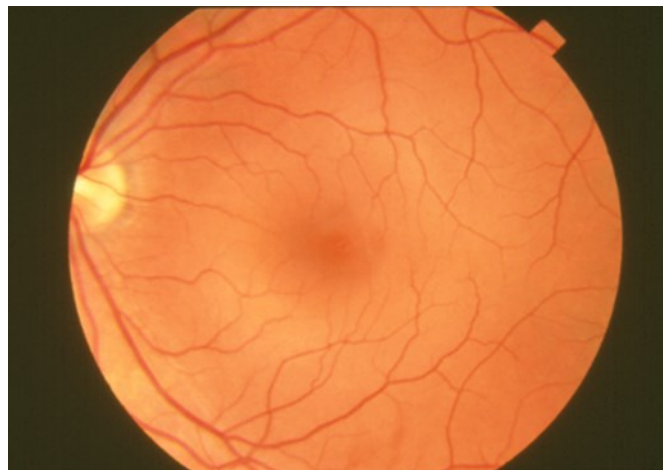


Abbildung 1: Gesunder Augenfundus; Quelle: National Eye Institute (gemeinfrei)

Die Netzhaut besteht aus drei hintereinandergeschalteten Neuronenschichten. Die äußerste Schicht (am weitesten vom Lichteinfall entfernt) besteht aus den Photorezeptorzellen. Deren Außensegmente enthalten die Sehfärbstoffe und die Proteine der visuellen Signaltransduktionskaskade. Das retinale Pigmentepithel (RPE) grenzt direkt an die Außensegmente der Photorezeptorzellen an und übernimmt wichtige Funktionen für die Photorezeptorzellen. Das einlagige Epithel sitzt mit seiner Basallamina fest auf der Bruch'schen Membran. Hinter der Bruch'schen Membran liegt die Choriocapillaris der Aderhaut, die das RPE und die Photorezeptorzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. [21]

Die Retina ist, bezogen auf ihr Gewicht, eines der Gewebe mit dem höchsten Sauerstoffverbrauch des Körpers [22]. Die Versorgungsgebiete der Ateria centralis retinae (die 2 inneren Neuronenschichten) und der Choriocapillaris (RPE und Photorezeptoren) sind dabei scharf getrennt [20]. Der hohe Sauerstoffverbrauch und die Exposition gegenüber Sonnenlicht führen über Jahrzehnte zu einer starken Belastung der Retina durch oxidative Einflüsse. Das RPE ist sehr Anfällig für diese Alterungsprozesse, da es aus Zellen besteht, die sich im Laufe des Lebens nicht mehr teilen und durch ihre Funktion einem großen oxidativen Stress ausgesetzt sind [2].

Zu den Funktionen des retinalen Pigmentepithels für die darüber liegenden Photorezeptorzellen gehören nach Holz et al. [23]:

- Erhaltung der Blut-Retina-Schranke, analog zur Blut-Hirn-Schranke.
- Transport, Umbau und Speicherung von Retinoiden im Rahmen des Retinoidzyklus.
- Phagozytose und Abbau von Photorezeptoraußensegmenten. Jede Zelle des RPE phagozytiert täglich Außensegmente mit einer Masse von 5-10 Erythrozyten ohne selbst erneuert zu werden. Als eine Folge dieser hohen Aktivität kommt es zur Anhäufung von Lipofuszin, das aus Überresten der Abgebauten Außensegmente bestehen.
- Schutz der äußeren Retina durch oxidative Schäden.
- Schutz von Nerven und Gefäßen durch Sekretion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen.

1.2.2 Klassifikation der AMD

Die Klassifikation der AMD kennt folgende, von Bird et al. [24] publizierte, Einteilung: Das Frühstadium der Erkrankung mit Drusen (Ablagerungen von extrazellulärem Material unterhalb der Netzhaut) und fokalen Proliferationen des retinalen Pigmentepithels wird auch altersabhängige Makulopathie (ARM) genannt. Bei der augenärztlichen Untersuchung kann dies als Hypo- und Hyperpigmentierungen am hinteren Augenpol erkannt werden (siehe Abbildung 2). Der Patient bemerkt meistens keine Symptome.

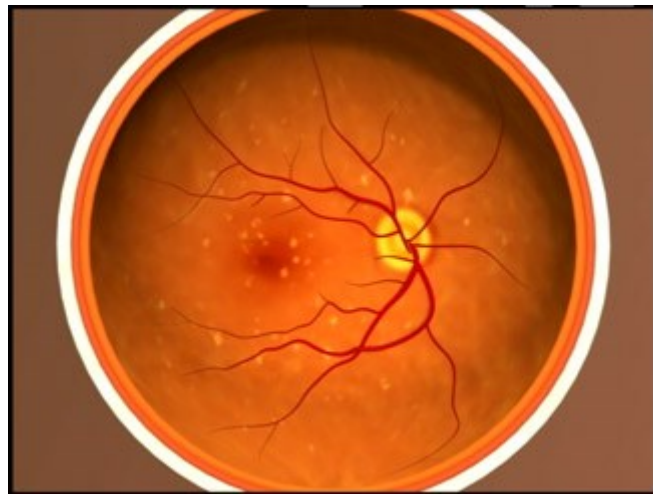


Abbildung 2: Illustration des Fundus bei Altersabhängiger Makulopathie (ARM). Quelle: National Eye Institute (gemeinfrei)

Das Spätstadium der Krankheit ist die eigentliche altersabhängige Makuladegeneration. Sie führt unbehandelt zu einem irreversiblen Verlust der zentralen Sehschärfe. Das Spätstadium besteht aus zwei morphologischen Subtypen: „feuchte“ bzw. neovaskuläre AMD und „trockene“ AMD bzw. geographische Atrophie.

Die geographische Atrophie ist durch Zelltod im Bereich der äußeren Netzhaut- und Aderhautschichten gekennzeichnet und schreitet langsam über Jahre hinweg voran.

Bei der neovaskulären Form bilden sich instabile Gefäßneubildungen aus der Aderhaut (siehe Abbildung 3). Diese Läsionen werden choroidale Neovaskularisation (CNV) genannt. Patienten bemerken hier meist eine rasche Verschlechterung des zentralen Sehens.



Abbildung 3: Illustration des Fundus bei neovaskulärer AMD. Quelle: National Eye Institute (gemeinfrei)

Je nach der Lokalisation der Läsion kann die CNV fluoreszenzangiographisch in subfoveal, extrafoveal und juxtafoveal eingeteilt werden. Ebenfalls fluoreszenzangiographisch kann die CNV in eine klassische CNV, eine Läsion die vor dem retinalen Pigmentepithel liegt, oder eine okkulte CNV, eine Läsion die unter dem retinalen Pigmentepithel liegt, eingeteilt werden. Klassische Läsionen sprechen besser auf die photodynamische Therapie (PDT) an [25]. Diese Unterteilung verliert allerdings mit der Einführung der VEGF-Inhibitoren an Bedeutung. [11, 24]

1.2.3 Pathophysiologie der neovaskulären AMD

Die altersabhängige Makuladegeneration ist eine komplexe chronische Erkrankung des Netzhaut-/Pigmentepithel-/Aderhaut-Komplexes. In der Pathogenese der AMD laufen in den äußeren Netzhautschichten Reaktionen auf altersabhängige Funktionsstörungen des retinalen Pigmentepithels (RPE) ab. Diese werden durch oxidative [26] und genetische Faktoren beeinflusst. Auch finden sekundär Prozesse in der basalen Extrazellulärmatrix (sogenannte „Drusen“ der Bruch'schen Membran) statt. Darauf folgend laufen angiogene und immunologische Reaktionskaskaden ab.[27]

Bei der neovaskulären AMD wird durch angiogene Stimuli Gefäßneubildung, unter Ausbildung von fibrovaskulären Gefäßmembranen, induziert (choroidale Neovaskularisationen (CNV)). Der wichtigste bekannte Stimulus ist der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Die fibrovaskuläre CNV ist eine Proliferation von Kapillaren der Ader-

haut, durch die Bruch'sche Membran hindurch, in den subretinalen Intrazellulärraum. Dort führt sie durch Flüssigkeits- und Lipidausstrom zu Hämorrhagien oder zur Akkumulation extrazellulärer Flüssigkeit (Makulaödem). Dies zeichnet eine aktive CNV aus. Bei länger bestehender aktiver CNV kommt es zum Umbau bzw. zur Degeneration der neuronalen retinalen Zellelemente und des retinalen Pigmentepithels. Letztendlich kommt es dann zum Untergang des Gewebes mit der Bildung von fibrösen Narben.

Die Patienten nehmen anfangs meist Metamorphopsien (gerade Linien erscheinen verzerrt) wahr. Später treten bei den Patienten dann Skotome (blinde Stellen im zentralen Gesichtsfeld) auf, die sich bis zum kompletten Verlust des zentralen Gesichtsfelds entwickeln können. [28, 29]

Der wichtigste Risikofaktor „Rauchen“ soll durch erhöhten oxidativen Stress, einen verminderten choroidalen Blutfluss [30], eine Aktivierung des Immunsystems [31, 32] und eine direkte Induktion der pathologischen Angiogenese [33] eine Rolle bei der Entwicklung einer neovaskulären AMD spielen.

1.3 Behandlungsmöglichkeiten der neovaskulären AMD

Unbehandelt führt die neovaskuläre AMD zu einem starken Verlust der Sehkraft, um 0,3-0,4 logMAR in den ersten 12 Monaten und 0,5 logMAR in den ersten 24 Monaten. Ein Verlust der Sehschärfe um 0,3 logMAR bedeutet eine Halbierung des Auflösungsvermögens. Eine Schrift muss dann doppelt so groß sein um gelesen werden zu können. [34, 35]

In den letzten Jahrzehnten gab es viele Therapieansätze für die Behandlung der neovaskulären AMD. Noch vor etwa 10 Jahren galt die neovaskuläre AMD als nicht oder nur unzureichend behandelbar. Die pharmakologische Entwicklung von neuen Medikamenten, die auf der Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) basieren, hat die Behandlung der neovaskulären AMD deutlich verbessert. [36-38]

In Deutschland ist nur Ranibizumab (Handelsname: Lucentis®; Hersteller: Novartis) für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen. Es ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment gegen alle VEGF-Isoformen. „Off-label“ (ohne Zulassung für die neovaskuläre AMD) wird auch noch das aus der Onkologie bekannte Bevacizumab (Handelsname: Avastin®; Hersteller: Roche) verwendet. Es ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen alle VEGF-Isoformen.

Durch eine monatliche intravitreale Injektion des Wirkstoffs Ranibizumab konnte ein Sehverlust bei fast 95 % der Patienten verhindert werden [38]. Eine signifikante Sehverbesserung konnte sogar bei ca. 40 % der behandelten Patienten erreicht werden [36]. Aktuelle Vergleichsstudien zeigen, dass die beiden Medikamente in ihrer Wirksamkeit die neovaskuläre AMD zu behandeln vergleichbar sind [39].

Ein Grund für die „Off-label“-Verwendung von Bevacizumab sind die Kosten von ca. 42 US-Dollar pro Injektionsdosis gegenüber 1593 US-Dollar bei Ranibizumab [40]. Die Preisempfehlung für eine Dosis Ranibizumab beträgt derzeit 1.262,47 € zuzüglich ca. 300 € Injektionskosten. Diese hohen Medikamenten- und Behandlungskosten bei einer relativ häufigen Erkrankung mit der Notwendigkeit häufiger Wiederbehandlungen bedeuten eine starke Belastung für das Gesundheitssystem [41].

Bei der Behandlung der neovaskulären AMD gibt es verschiedene Behandlungsschemata. Bei den Zulassungsstudien für Ranibizumab (MARINA [38] und ANCHOR [36]) wurde die feuchte AMD durch monatliche intravitreale Injektionen ohne definierten Endpunkt behandelt. Um die Anzahl der Injektionen und die damit verbundenen Kosten und Komplikationen zu senken, gibt es den Trend ein Behandlungsschema zu verwenden, das auf den Bedarf des einzelnen Patienten eingeht und nur bei klar definierten Anzeichen eine Wiederbehandlung fordert. Ein solches Behandlungsschema wird *pro-re-nata* - Schema (PRN-Schema) genannt.

Nach den Leitlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) [42] wird nach drei monatlichen Injektionen jeweils mit Hilfe von optischer Kohärenztomografie (OCT), Fluoreszenzangiografie, Fundoskopie und dem bestkorrigierten Visus entschieden, ob weiterhin eine „aktive“ CNV besteht. Falls bei dieser Kontrolle keine Anzeichen für eine „aktive“ CNV vorliegen, wird die Behandlung unterbrochen. Bei noch vorhanden oder wieder neu aufgetretenen Zeichen für eine „aktive“ CNV wird wieder mit drei monatlichen Injektionen behandelt. Diese Leitlinie propagiert ein PRN-Schema.

1.4 Fragestellung

In dieser Studie soll der Einfluss von Risikofaktoren, insbesondere der Einfluss von Rauchgewohnheiten, auf den Behandlungserfolg bei Patienten mit CNV bei AMD untersucht werden, die im Rahmen eines PRN-Behandlungsschema an der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg behandelt worden sind.

2 Methodik

In dieser Arbeit wurde retrospektiv die Behandlung von 100 Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten ausgewertet. Sie wurden an der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg zwischen Januar 2006 und September 2010 wegen einer neovaskulären AMD mit einem intravitreal verabreichten VEGF-Inhibitor behandelt. Neben der Krankenakte wurde eine telefonische Befragung der Patienten zur Auswertung verwendet.

2.1 Patientengut

Aus der SAP-Klinikdatenbank der Augenklinik des Uniklinikums Würzburg wurden Patienten nach den in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien gefiltert.

	Einschlusskriterien
Alter	>55
Anzahl der intravitrealen Injektionen	≥ 3
Verschlüsselte Diagnose	CNV
Nachname	A bis L
Zeit seit der ersten Injektion	>24 Monate

Tabelle 1 Einschlusskriterien bei der Suche in der SAP Klinikdatenbank

204 Patienten entsprachen diesen Kriterien.

Die Akten der 204 Patienten wurden im dem Archiv der Augenklinik gesucht. 186 Akten konnten im Archiv gefunden werden. 18 Patientenakten waren ganz oder zu Teilen nicht auffindbar.

Es wurde anhand der Krankenakten überprüft, ob die Patienten mindestens 3 intravitreale Injektionen mit einem VEGF-Inhibitor innerhalb von 24 Monaten erhalten hatten; mit Ranibizumab (Handelsname: Lucentis®; Hersteller: Novartis) und / oder Bevacizumab (Handelsname: Avastin®; Hersteller: Roche). 12 Patienten hatten weniger als 3 doku-

mentierte Injektionen mit VEGF-Inhibitoren in 24 Monaten und wurden daher ausgeschlossen.

Von einer Oberärztin der Augenklinik wurde überprüft, ob zum Zeitpunkt der 1. Injektion eine nachgewiesene aktive choroidale Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer altersabhängiger Makuladegeneration vorlag. Eine aktive CNV lag vor, wenn fluoreszenzangiographisch eine Leckage nachgewiesen wurde. Zusätzlich musste in der optische Kohärenztomografie (OCT) Flüssigkeit nachgewiesen werden, entweder innerhalb oder unterhalb der Retina oder unter dem retinalen Pigmentepithel. Die Einschlusskriterien waren Neovaskularisationen, Flüssigkeit oder Hämorrhagien, entweder als Erst diagnose oder als Rezidiv einer bereits vorbehandelten CNV. 1 Patient hatte in der Überprüfung keine fluoreszenzangiographisch nachgewiesene aktive CNV und wurde daher ausgeschlossen.

2 Patienten, die innerhalb einer Studie behandelt wurden, wurden ausgeschlossen, da sie nach einem Behandlungsschema behandelt wurden, das sich stark von dem der anderen Patienten unterschied.

40 Patienten mit einem bestkorrigierten Visus (BCVA) $<0,1$ bei der ersten Injektion wurden ausgeschlossen, da dies an der Uniklinik eine relative Kontraindikation für die erstmalige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren war. Diese Patienten wurden daher meist nur auf ihren besonderen Wunsch anbehandelt und bei ausbleibendem Erfolg wurde die Behandlung oft wieder abgebrochen. Man kann daher von einem anderen Behandlungsschema bei diesen Patienten ausgehen. 8 Patienten die nicht zur Nachuntersuchung nach der letzten Injektion kamen wurden ausgeschlossen.

Die verblieben 123 Patienten wurden telefonisch kontaktiert. 13 waren nicht erreichbar. 4 waren verstorben. 6 hatten die Behandlung an der Uniklinik vor Ablauf der 24 Monate abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch waren bei 3 Patienten ein Arztwechsel; bei 1 Patient eine schwere Erkrankung und bei 2 Patienten waren finanzielle Gründe ausschlaggebend.

100 Patienten konnten in diese Arbeit aufgenommen werden.

Ausschlusskriterium	betroffene Patienten
Akte nicht auffindbar	18
<3 Injektionen mit VEGF-Inhibitoren	12
keine nachgewiesene CNV	1
anderes Behandlungsschema (Studie)	2
BCVA <0,1	40
keine Nachuntersuchung	8
nicht telefonisch erreichbar	13
verstorben	4
Behandlung abgebrochen	6

Tabelle 2 Ausschlusskriterien und Anzahl der betroffenen Patienten

2.2 Datenerfassung

Die Daten wurden mit einer Datenbank mit dem Programm *OpenOffice.org Base* der *Apache Software Foundation* gesammelt und dann für die Verarbeitung in eine *Microsoft Excel*-Tabelle exportiert.

2.2.1 Krankenakte

Aus der Krankenakte wurden das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der 1. Injektion, das Geschlecht und das betroffene Auge entnommen. Pro Patient wurde höchstens ein behandeltes Auge in die Studie aufgenommen. Bei 6 Patienten musste das Auge ausgelöst werden, da beide Augen für die Arbeit geeignet waren.

Die Diagnose, okkulte bzw. klassische CNV, wurde von einer Oberärztin der Augenklinik anhand von fluoreszenzangiographischen Aufnahmen des betroffenen Auges oder der Indikationsdiagnose auf dem OP-Bericht gestellt.

Als Funktionsparameter des Auges wurde stets der bestkorrigierte Visus (BCVA) verwendet, der nach Bach [43] bestimmt wurde. Als Ausgangsvisus wurde der Visus direkt vor der ersten Injektion bezeichnet. Als einheitlicher Kontrollpunkt wurde der Visus bei der Wiedervorstellung zur Kontrolle 5-9 Wochen nach der 3. Injektion verwendet. Dieser Visus wurde als „Visus nach einem Zyklus“ bezeichnet. Als weiterer Kontrollpunkt wurde der Visus bei der Wiedervorstellung zur Kontrolle 5-9 Wochen nach der letzten Injektion, die innerhalb des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten lag, verwendet.

Der BCVA wurde auch bei zusätzlichen Kontrollterminen in der Augenklinik und direkt vor jeder weiteren Injektion erfasst. Jedem Visuswert wurde das Erfassungsdatum zugeordnet. Alle erfassten Visuswerte wurden mit *Microsoft Excel* in logMAR umgerechnet [$\log\text{MAR} = -\log(\text{Visus})$] [43].

Die Anzahl der Injektionen mit VEGF-Inhibitoren, die ein Patient innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Injektion bekam wurden erfasst.

Falls eine Vorbehandlung aufgrund einer CNV vorlag, wurde dies erfasst. Die Art der Vorbehandlung wurde ebenfalls erfasst.

2.2.2 Befragung

Die 100 Patienten wurden telefonisch kontaktiert und mit Hilfe eines standardisierten Fragenkatalogs befragt. Als erstes wurde erfragt, ob die Therapie der AMD an der Augenklinik während der 24 Monate nach der ersten Injektion gegen ärztlichen Rat abgebrochen wurde oder ob währenddessen ein Arztwechsel stattgefunden hat. (siehe Kapitel 2.1 Patientengut)

Rauchen

Informationen über das Rauchverhalten der Studienteilnehmer wurden anhand folgender auch von Schmidt et al.[44] verwendeter Fragen ermittelt: (1) „Haben Sie in Ihrem Leben schon mehr als 100 Zigaretten geraucht?“ und (2) „Haben Sie regelmäßig mindestens 1 Zigarette pro Woche geraucht?“.

Teilnehmer, die zweimal mit „ja“ antworteten, wurden als „Raucher“ klassifiziert und gefragt wie viele Zigaretten sie durchschnittlich pro Tag rauchen würden, in welchem Jahr sie angefangen hätten, ob sie mit dem Rauchen aufgehört hätten und falls ja in welchem Jahr.

Diese Informationen wurden dazu verwendet, um die gerauchten Packyears [(Zigaretten pro Tag * Raucherjahre) / 20 Zigaretten pro Päckchen] zu bestimmen. Wurde das Rauchen vor der ersten Injektion aufgegeben wurde der Patient zusätzlich als „Ex-Raucher“ klassifiziert. Alle anderen Raucher wurden zusätzlich als „aktive Raucher“ klassifiziert. Wurde Frage (1) oder (2) mit „nein“ beantwortet, wurde der Patient als „Nichtraucher“ klassifiziert.

Medikation

Als zwei wichtige und relativ verlässlich zu erfragende Systemerkrankungen des Alters, wurden arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus in diese Studie aufgenommen. Als Indikator für diese Erkrankungen wurde die aktuelle Medikation verwendet.

Mit folgenden Fragen wurde die Medikation dieser Erkrankungen ermittelt: (1) „Nehmen Sie aktuell Medikamente gegen Bluthochdruck bzw. arterielle Hypertonie?“ und (2) „Nehmen Sie aktuell Medikamente gegen Blutzucker bzw. Diabetes mellitus?“

Wurde (1) mit „ja“ beantwortet, wurde der Patient der Gruppe „Hypertonie“ zugeordnet. Wurde (2) mit „ja“ beantwortet, wurde der Patient der Gruppe „Diabetes“ zugeordnet.

2.3 Statistische Methoden

Folgende statistischen Tests wurden verwendet:

- U-Test nach Mann und Whitney zum Nachweis von Unterschieden bei zwei unabhängigen Gruppen.
- Chi-Quadrat-Test zum Nachweis des Zusammenhanges zwischen zwei klassifizierten Parametern.
- exakter Test nach Fisher und Yates ersetzt den Chi-Quadrat-Test wenn die Voraussetzung bezüglich der Erwartungswerte nicht erfüllt ist.
- Kendallsche Rangkorrelation zum Nachweis der Abhängigkeit zweier Variablen.
- Wilcoxon-Test für gepaarte Testreihen.
- Vorzeichen Test ersetzt den Wilcoxon-Test wenn zu viele Rangbindungen vorhanden sind.

Zur Verarbeitung aller Visuswerte über die Zeit wurde die serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng [45] verwendet.

Für alle Berechnungen wurde die Winmedas Software (Grund & Haubitz, Würzburg, Deutschland) verwendet.

Als signifikant wurden Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie

Diese Studie beschreibt 100 Patienten im Alter von 59 bis 93 Jahren (vollendete Lebensjahre). Das mittlere Alter bei der ersten Injektion betrug $77,5 \pm 6,9$ Jahre, der Altersmedian war 77,8 Jahre mit einem 68%-CI von 70,6 bis 84,3 Jahren.

37 Patienten (37%) waren männlich, 63 (63%) weiblich.

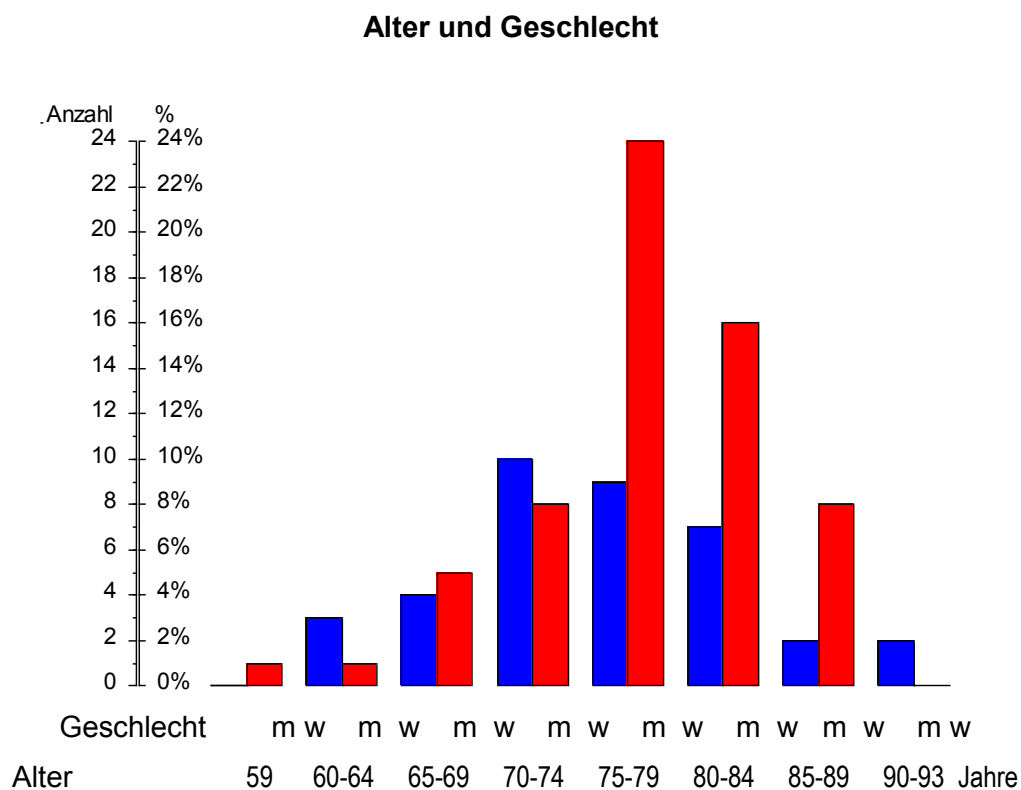


Abbildung 4. Alter der Patienten. Jede Säule stellt Anzahl und Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe (vollendete Lebensjahre) dar und ist nach Geschlecht unterteilt, ■ = männlich, ■ = weiblich. $n = 100$.

Geschlecht	n	%	Alter				p	
			MW	ST	Median	68%-CI		
männlich	37	37%	76,0	7,5	75,4	68,9	82,0	0,042*
weiblich	63	63%	78,4	6,4	78,6	73,2	84,8	
gesamt	100	100%	77,5	6,9	77,8	70,6	84,4	–

Tabelle 3. Geschlecht und Alter der Patienten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem \square U-Test nach Mann und Whitney.

Männliche Patienten waren signifikant jünger als weibliche Patienten mit $76,0 \pm 7,5$ Jahren gegenüber $78,4 \pm 6,4$ Jahren ($p = 0,042^*$ im \square U-Test nach Mann und Whitney). Ab einem Alter von ca. 75 Jahren waren die weiblichen Patienten deutlich in der Überzahl (siehe Abbildung 4).

3.2 Diagnose

Bei 48 (48%) Patienten war das linke Auge und bei 52 (52%) Patienten das rechte Auge betroffen. Bei 72 Patienten wurde die AMD als okkult beschrieben, bei 23 als klassisch. Bei 5 Patienten fehlte die Angabe über die Erscheinungsform.

		Anzahl	%
Auge	links	48	48,0 %
	rechts	52	52,0 %
Erscheinungsform	okkult	72	75,8 %
	klassisch	23	24,2 %
	<i>fehlende Angabe</i>	5	—

Tabelle 4. Studienauge und Erscheinungsform der AMD. Anzahl und Prozentsatz der 100 Patienten.

3.3 Risiken

16 (16%) Patienten nahmen Medikamente wegen Diabetes und 72 (72%) nahmen Medikamente wegen Hypertonie.

Unter den Studienteilnehmern fanden sich 11 (11%) aktive Raucher, 31 (31%) Ex-Raucher und 58 (58%) Nichtraucher (siehe Abbildung 5). Es gibt also 42 (42%) Patienten, die als Raucher bezeichnet wurden. 89 (89%) Patienten waren während der Studie keine aktiven Raucher.

		Anzahl	%
Diabetes	ja	16	16,0%
	nein	84	84,0%
Hypertonie	ja	72	72,0%
	nein	28	28,0%
Raucher	aktive Raucher	11	11,0%
	Ex-Raucher	31	31,0%
	nein	58	58,0%
Raucher	ja	42	42,0%
	nein	58	58,0%
aktive Raucher	ja	11	11,0%
	nein	89	89,0%

Tabelle 5. Risikofaktoren. Anzahl und Prozentsatz der $n = 100$ Patienten.

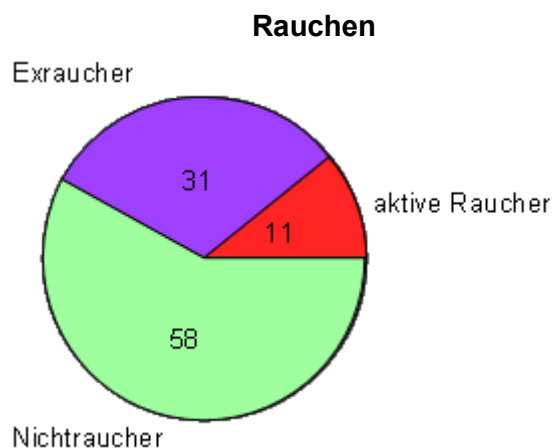


Abbildung 5. Anteil der aktiven Raucher, Ex-Raucher und Nichtraucher bei $n = 100$ Patienten.

Im Median rauchten die 42 Raucher 23,5 Packyears mit einem 68%-CI von 5,5 bis 49,5 Packyears. Im Median rauchten die 42 Raucher 15,0 Zigaretten pro Tag mit einem 68%-CI von 6,5 bis 20,0 Zigaretten pro Tag. Im Median rauchten die 42 Raucher 37,5 Jahre mit einem 68%-CI von 21,0 bis 55,0 Jahren. Die Ex-Raucher rauchten im Median nicht mehr seit 27,0 Jahren mit einem 68%-CI von 13,0 bis 41,0 Jahren. Eine Übersicht über die Rauchgewohnheiten gibt Abbildung 6.

	n	Median	68%-CI		Min	Max
Packyears	42	23,5	5,5	49,5	2	149
Zigaretten pro Tag	42	15,0	6,5	20,0	3	55
Dauer Rauchen [Jahre]	42	37,5	21,0	55,0	4	69
Zeit seit Ende Rauchen [Jahre]	31	27,0	13,0	41,0	2	50

Tabelle 6. Rauchverhalten der 42 aktiven Raucher und Ex-Raucher. CI = Konfidenzintervall.

Rauchen und Packyears

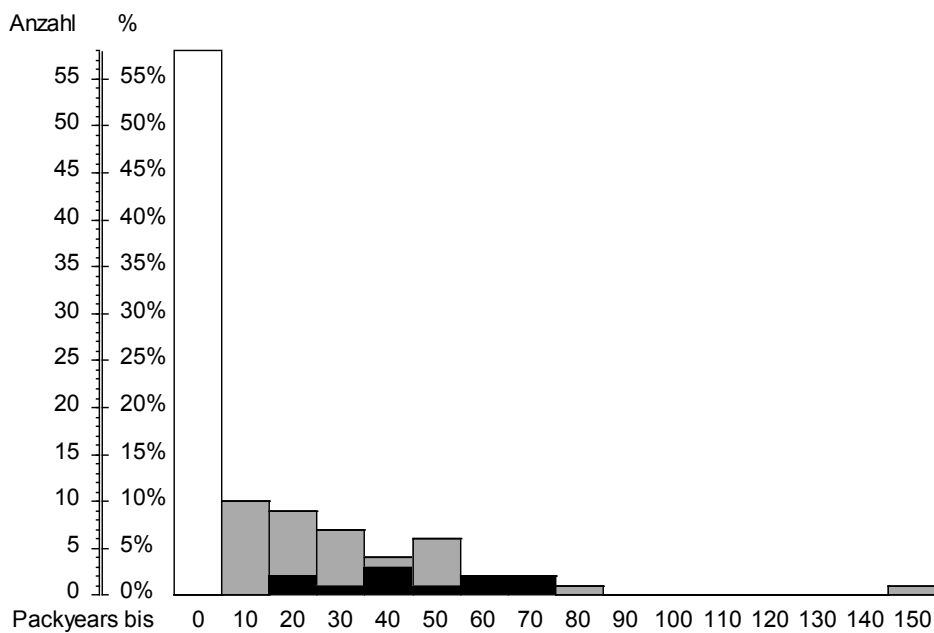


Abbildung 6. Gerauchte Packyears nach Gruppen, eingeteilt in den aktuellen Status (■ = aktiver Raucher, ■ = Ex-Raucher, □ = Nichtraucher). Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die keine, 1-10, 11-20 usw. Packyears geraucht hatten. n = 100 Patienten.

3.3.1 Demographie und Risiken

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und ihrer medikamentösen Behandlung wegen Diabetes oder Hypertonie. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern gab es bei der abgefragten Medikation nicht.

Die Raucher (aktive Raucher + Ex-Raucher) unter den Patienten waren signifikant jünger, $75,0 \pm 6,4$ Jahre gegenüber den Nichtrauchern mit $79,3 \pm 6,7$ Jahren ($p = 0,0041^{**}$ im \square U-Test nach Mann und Whitney).

Die 11 aktiven Raucher waren noch jünger, $73,4 \pm 7,2$ Jahre gegenüber $78,0 \pm 6,7$ Jahren bei den Ex-Rauchern und Rauchern, was aber mit $p = 0,072$ im \square U-Test nach Mann und Whitney knapp nicht signifikant war. (siehe Abbildung 7)

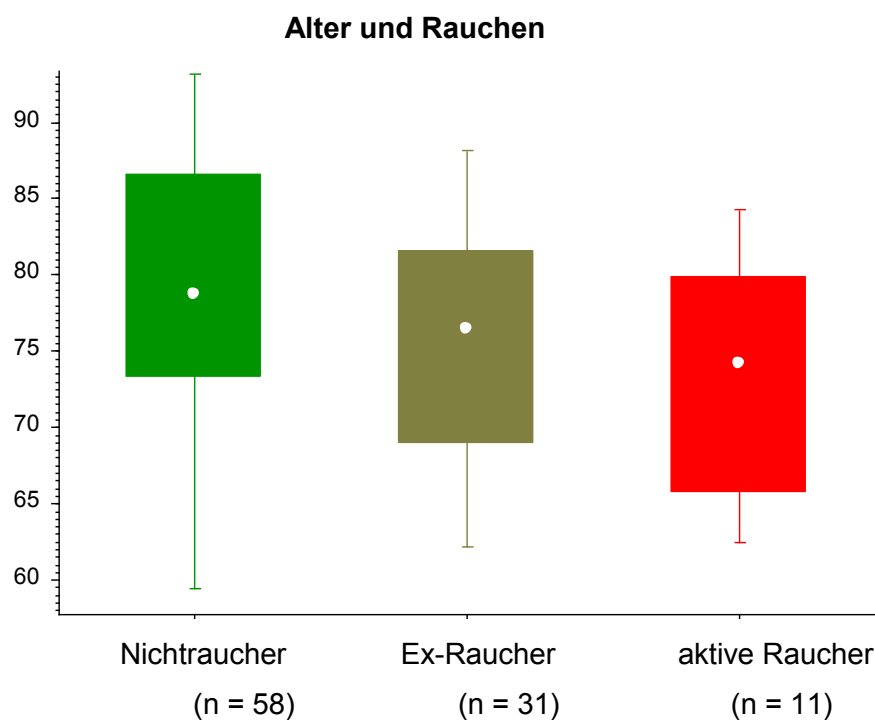


Abbildung 7. Alter der Nichtraucher, Ex-Raucher und aktiven Raucher. Box-and-Whiskers-Plot. Die Box umfasst den 68%-CI des Medians, die Markierung in der Box stellt den Median dar und die Whiskers umfassen die Spanne.

Von den männlichen Patienten waren 12/37 (32%) Nichtraucher, 18/37 (49%) waren Ex-Raucher und 7/37 (19%) aktive Raucher. Von den Patientinnen waren 46/63 (73%)

Nichtraucher, 13/63 (21%) waren Ex-Raucher und 4/63 (6%) aktive Raucher zur Zeit der Behandlung ($p = 0,00033^{**}$ im Chi-Quadrat-Test).

Selbst wenn man die Nichtraucher ausschließt, hatten die männlichen Patienten mehr Packyears ($36,8 \pm 31,1$ gegenüber $19,2 \pm 17,5$ bei den Patientinnen, $p = 0,020^*$ im \square U-Test nach Mann und Whitney).

Die männlichen Patienten hatten pro Tag im Mittel $18,6 \pm 10,4$ Zigaretten geraucht, die Patientinnen nur $9,9 \pm 6,3$ ($p = 0,0011^{**}$ im \square U-Test nach Mann und Whitney).

3.4 Therapie

Die Studienteilnehmer erhielten in den 24 Monaten zwischen 3 und 15 Injektionen, im Mittel $5,5 \pm 2,9$ Injektionen (siehe auch Abbildung 8). Die letzte Injektion im 24-monatigen Beobachtungszeitraum erhielten die Patienten im Durchschnitt $299 \pm 241,5$ Tage nach der ersten Injektion.

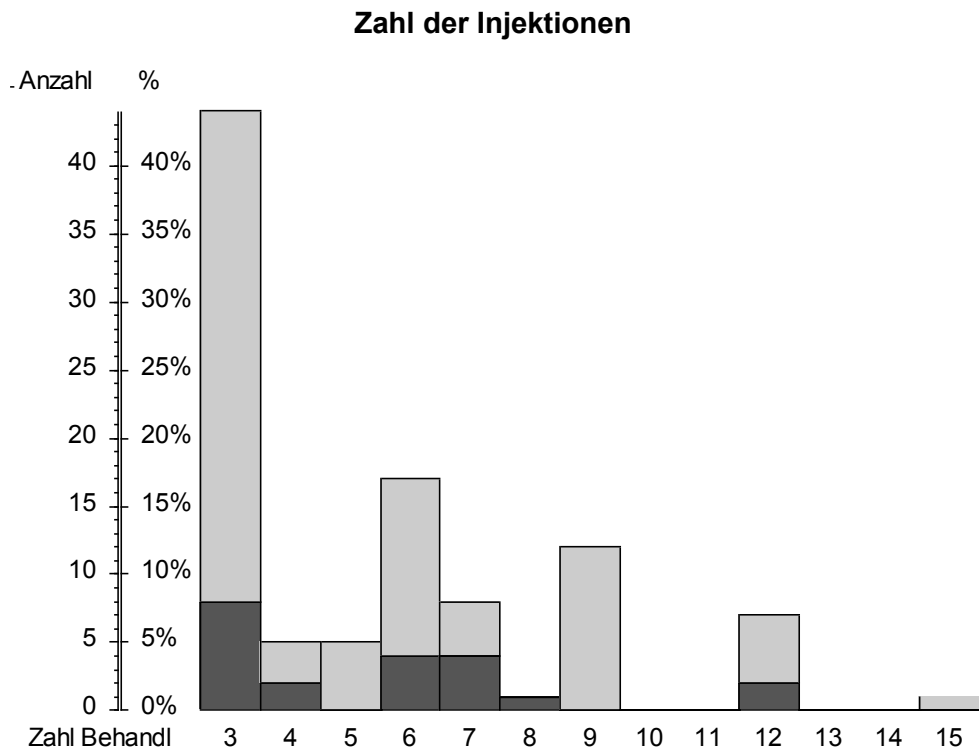


Abbildung 8. Zahl der Injektionen innerhalb von 24 Monaten, eingeteilt nach Vorbehandlung: ■ = vorbehandelt □ = nicht vorbehandelt. Anzahl und Prozentsatz der 100 Patienten.

	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
Zahl Behandlungen	5,5	2,9	5,0	3,0 9,0	3	15
Bis letzte Injektion [d]	299,0	241,5	174,0	59,1 623,8	53	726

Tabelle 7. Zahl der Behandlungen, Zeit zwischen erster und letzter Behandlung in Tagen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, mittlere Zeitdiff = mittlere Zeit zwischen zwei Behandlungen [Tage]. n = 100 Patienten.

Von 100 Patienten hatten 79 (79%) Patienten keine Vorbehandlung wegen einer CNV. Von den 21 (21%) Patienten mit Vorbehandlung erhielten 13 (13%) PDT, 4 (4%) rTPA + SF6-Gas, 2 (2%) Triamcinolon, 1 (1%) PDT + Triamcinolon und 1 (1%) Patient unbekannte Vorbehandlungen.

		Anzahl	%
Vorbehandlung	ja	21	21,0
	nein	79	79,0
Vorbehandlung	nein	79	79,0
	PDT	13	13,0
	Triamcinolon	2	2,0
	rTPA + SF6-Gas	4	4,0
	PDT und Triamcinolon	1	1,0
	unbekannt	1	1,0

Tabelle 8. Vorbehandlung wegen einer AMD. Anzahl und Prozentsatz der 100 Patienten.

Eine Vorbehandlung wegen einer AMD hatte weder einen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Injektionen in 24 Monaten noch auf die Zeit zwischen erster und letzter Injektion.

3.4.1 Demographie und Therapie

Je älter die Patienten waren, desto weniger Behandlungen hatten sie erhalten ($\tau = 0,15$, $p = 0,030^*$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

Die männlichen Patienten hatten innerhalb des 2-Jahres-Zeitraumes eine bis zwei Behandlungen mehr, im Mittel $6,5 \pm 3,3$ als die Patientinnen, die $5,0 \pm 2,6$ Behandlungen erhalten hatten ($p = 0,020^*$ im U-Test nach Mann und Whitney).

3.4.2 Diagnose und Therapie

Patienten mit okkulten CNV waren mit 86% signifikant häufiger nicht vorbehandelt als Patienten mit klassischer CNV mit 57%. ($p = 0,0062^{**}$ im Chi-Quadrat-Test)

		Okkulte CNV				p
		ja		nein		
		n	%	n	%	
Vorbehandlung	nein	62	86,1%	13	56,5%	0,0062**
	ja	10	13,9%	10	43,5%	

Tabelle 9. Okkulte AMD und Vorbehandlung. Anzahl und Prozentsatz von n = 72 bzw. n = 23 Patienten mit den entsprechenden Angaben.. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Die Diagnose hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Injektionen in 24 Monaten ($p = 0,25$ im \square U-Test nach Mann und Whitney).

3.4.3 Risiken und Therapie

Je mehr Zigaretten pro Tag ein Patient ($n=100$) geraucht hat, desto mehr Behandlungen erhielt er in dem 2-Jahres-Zeitraum ($\tau = 0,12$, $p = 0,080$ in der Kendallschen Rangkorrelation). Zur Verteilung von Rauchgewohnheiten und Anzahl der Injektionen in 24 Monaten siehe Abbildung 9.

Je mehr Zigaretten pro Tag ein Rauchern (aktive Raucher und Ex-Raucher, $n = 42$) geraucht hat, desto mehr Behandlungen erhielt er innerhalb der 24 Monate ($\tau = 0,31$, $p = 0,0042^{**}$ in der Kendallschen Rangkorrelation). Je mehr Packyears ein Raucher ($n=42$) konsumiert hat, desto mehr Behandlungen erhielt er innerhalb der 24 Monate ($\tau = 0,20$, $p = 0,057$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

Rauchverhalten und Anzahl der Injektionen

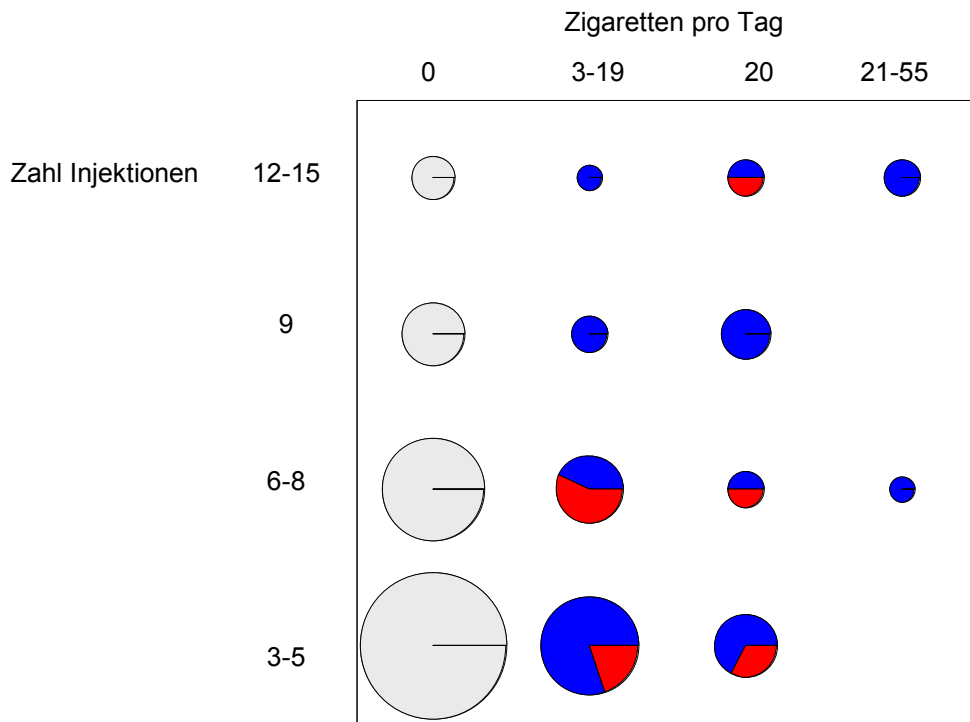


Abbildung 9. Zahl der gerauchten Zigaretten pro Tag aufgetragen gegen die Anzahl der Injektionen in 24 Monaten eingeteilt nach Nichtrauchern (□), Ex-Rauchern (■) und aktiven Rauchern (■). Der Durchmesser der Kreise korreliert mit der Anzahl der Patienten.

3.5 Visusveränderung

Der mittlere Visus vor der ersten Injektion betrug $0,654 \pm 0,256$ logMAR, der Median war $0,699$ logMAR mit einem 68%-CI von $0,398$ bis $1,00$ logMAR.

Bei der Kontrolluntersuchung 53 ± 22 Tage nach der 3. Injektion (erster Zyklus) betrug der mittlere Visus $0,649 \pm 0,461$ logMAR, der Median war $0,523$ logMAR mit einem 68%-CI von $0,222$ bis $1,198$ logMAR. Die Veränderung des Visus vom Ausgangsvisus bis zur Kontrolle nach der 3. Injektion betrug $-0,006 \pm 0,371$ logMAR.

Bei der Kontrolluntersuchung 44 ± 53 Tage nach der letzten Injektion in 24 Monaten betrug der mittlere Visus $0,801 \pm 0,488$ logMAR, der Median war $0,699$ logMAR mit einem 68%-CI von $0,301$ bis $1,301$ logMAR. Die Verteilung der Visuswerte in logMAR bei den drei Kontrolluntersuchungen zeigt Abbildung 10.

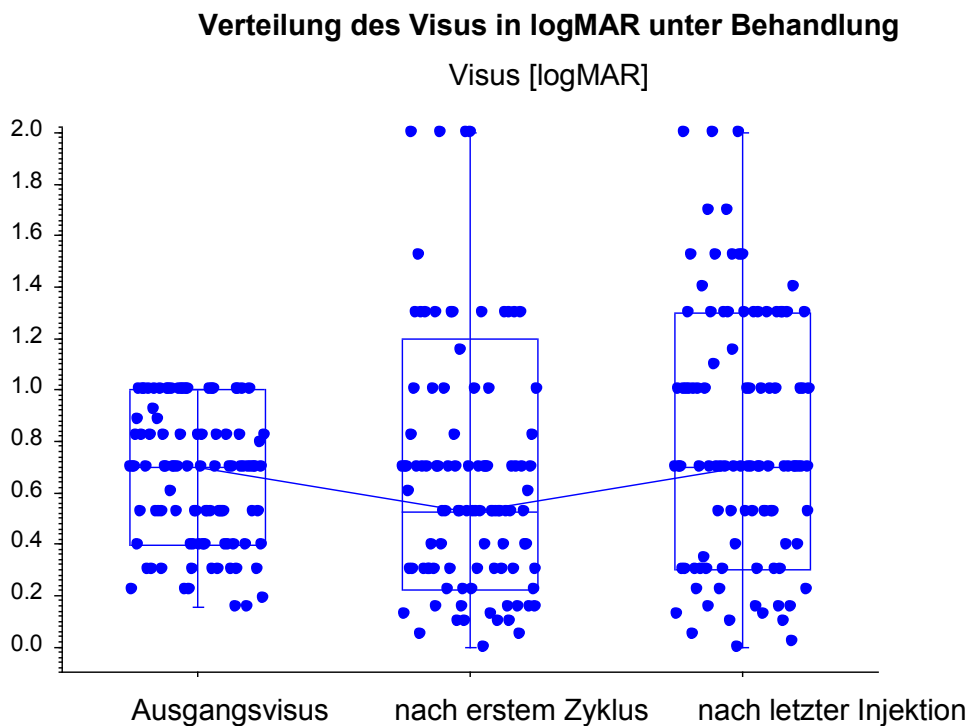


Abbildung 10. Visusverteilung in logMAR an den 3 Kontrollpunkten. Boxplot. Die Boxen umfassen 68% der Werte, die Linien in der Box stellt den Median dar und die Whiskers bezeichnen die Spanne. $n = 100$

	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
Visus Anfang	100	0,263	0,157	0,200	0,100 0,400	0,1	0,7
1 Zyklus	100	0,333	0,247	0,300	0,064 0,600	0,01	1
2 Jahre	100	0,264	0,246	0,200	0,050 0,500	0,01	1
logMAR Anfang	100	0,654	0,256	0,699	0,398 1,000	0,1549	1
1 Zyklus	100	0,649	0,461	0,523	0,222 1,198	0	2
2 Jahre	100	0,801	0,488	0,699	0,301 1,301	0	2
logMAR-Zunahme							
bis 1 Zyklus	100	-0,006	0,371	-0,088	-0,301 0,301	-0,602	1.602
bis 2 Jahre	100	0,147	0,430	0,000	-0,247 0,602	-0,699	1.602

Tabelle 10. Visus, logMAR und Zunahme (d.h. Verschlechterung) des logMAR zu drei Zeitpunkten. 1. Zyklus = Kontrolle nach 3. Injektion, 2 Jahre = Kontrolle nach letzter Injektion, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.

Vom Ausgangsvisus bis zur Kontrolle nach der letzten Injektion in 24 Monaten verschlechterte sich die Sehschärfe von $0,654 \pm 0,256$ logMAR um $-0,147 \pm 0,430$ logMAR auf $0,801 \pm 0,488$ logMAR ($p=0,0090^{**}$ im Wilcoxon-Test)

Termin	MW	ST	Differenz		p
			MW	ST	
Visus					
Anfang	0,654	0,256	0,006	0,371	0,12
1 Zyklus	0,649	0,461			
Anfang	0,654	0,256	-0,147	0,430	0,0090**
2 Jahre	0,801	0,488			

Tabelle 11. Vergleich der Visus-Werte als logMAR zu drei Erhebungsterminen. 1. Zyklus = Kontrolle nach 3. Injektion, 2 Jahre = Kontrolle nach letzter Injektion, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem Wilcoxon-Test. n = 100

Bis zur ersten Kontrolle kam es bei 31 Patienten zu einer Zunahme (Verschlechterung), bei 16 Patienten zu keiner Veränderung und bei 53 Patienten zu einer Abnahme (Verbesserung) der Sehschärfe in logMAR ($p=0,022^*$ aus dem Vorzeichentest).

Bis zur Kontrolle nach der letzten Injektion kam es bei 49 Patienten zu einer Zunahme (Verschlechterung), bei 15 Patienten zu keiner Veränderung und bei 36 Patienten zu

einer Abnahme (Verbesserung) der Sehschärfe in logMAR ($p=0,19$ aus dem Vorzeichentest).

	Visusveränderungen				p
	n	Zunahmen	Gleichheit	Abnahmen	
Anfang bis 1. Zyklus	100	31	16	53	0,022*
Anfang bis 2 Jahre	100	49	15	36	0,19

Tabelle 12. Zunahmen (Verschlechterungen) und Abnahmen (Besserungen) der Sehschärfe als logMAR zu drei Untersuchungsterminen. 1. Zyklus = Kontrolle nach 3. Injektion, 2 Jahre = Kontrolle nach letzter Injektion. p aus dem Vorzeichentest.

3.5.1 Demographie und Visusveränderung

Je älter die Patienten waren, desto schlechter war ihr Visus in logMAR zu Anfang und nach einem Zyklus, was aber mit $\tau = 0,12$, $p = 0,059$ und $\tau = 0,11$, $p = 0,096$ in der Kendallschen Rangkorrelation knapp nicht signifikant ist.

Geschlechtsunterschiede bezüglich des Visus fanden sich nicht.

Das Alter korrelierte weder zur Änderung der Sehschärfe in logMAR bis nach der 3. Injektion, noch zur Änderung der Sehschärfe in logMAR bis zur Kontrolle nach der letzten Injektion

Bei den männlichen Patienten nahm der logMAR bis zur Kontrolluntersuchung nach der letzten Injektion signifikant stärker zu (stärkere Verschlechterung), $0,230 \pm 0,380$ gegenüber $0,098 \pm 0,452$ bei den Patientinnen ($p = 0,049$ im \square U-Test nach Mann und Whitney).

3.5.2 Diagnose und Visusveränderung

Patienten bei denen eine okkulte AMD diagnostiziert wurde hatten eine mittlere Verbesserung der Sehschärfe um $-0,03 \pm 0,401$ logMAR, dagegen zeigten mit klassischer AMD diagnostizierte Patienten eine Verschlechterung der Sehschärfe um $0,097 \pm 0,257$ logMAR bis zur Kontrolle nach dem ersten Zyklus ($p = 0,010^*$ im U-Test nach Mann

und Whitney). Bis zur Kontrolle nach der letzten Injektion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Termin	Typ der AMD	n	MW	ST	p(U)
Visus [logMAR]					
Ausgangsvisus	okkult	72	0,639	0,244	0,56
	klassisch	23	0,670	0,296	
Anfang bis 1 Zykl.	okkult	72	-0,030	0,401	0,010*
	klassisch	23	0,097	0,257	
Anfang bis 2J.	okkult	72	0,136	0,452	0,33
	klassisch	23	0,175	0,344	

Tabelle 13. AMD-Typ und Visusverlauf. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, 1. Zykl. = Kontrolle nach 3. Injektion, 2J = Kontrolle nach letzter Injektion. p aus dem □U-Test nach Mann und Whitney.

3.5.3 Risiken und Visusveränderung

Der Visus in logMAR vor der ersten Injektion war bei Diabetikern niedriger (besser) als bei Patienten ohne Diabetes ($0,516 \pm 0,252$ gegenüber $0,681 \pm 0,249$, $p = 0,016^*$ im U-Test nach Mann und Whitney).

Hypertoniker hatten bis zur Kontrolle nach der letzten Injektion eine stärkere Zunahme des Visus in logMAR (Verschlechterung) als Nicht-Hypertoniker ($0,208 \pm 0,476$ gegenüber $-0,011 \pm 0,213$, $p=0,045^*$ im U-Test nach Mann und Whitney).

Termin		n	MW	ST	p
Visus [logMAR]					
Diabetes mellitus					
Ausgangsvisus	ja	16	0,516	0,252	0,016*
	nein	84	0,681	0,249	
Hypertonie					
Zunahme bis 2 J	ja	72	0,208	0,476	0,045*
	nein	28	-0,011	0,213	
Rauch-Menge					
Zunahme bis 1 Zykl	Nichtraucher	58	0,007	0,371	
	2-23 PackYears	21	-0,094	0,447	0,042*
	24-149 PackYears	21	0,047	0,277	
Zunahme bis 2 J	Nichtraucher	58	0,088	0,406	
	2-23 PackYears	21	0,096	0,495	0,012*
	24-149 PackYears	21	0,359	0,372	
Rauch-Menge					
Zunahme bis 2 J	Nichtraucher	58	0,088	0,406	
	bis 15 Zig/d	25	0,130	0,461	0,044*
	über 15 Zig/d	17	0,371	0,412	
Rauch-Dauer					
Zunahme bis 2 J	Nichtraucher	58	0,088	0,406	
	bis 36.5 Jahre	21	0,131	0,497	0,057
	über 36.5 Jahre	21	0,324	0,391	

Tabelle 14. Risiken und Visus zu den drei Erhebungszeitpunkten. 1. Zykl = Kontrolle nach 3. Injektion, 2 J = Kontrolle nach letzter Injektion, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem □ U-Test nach Mann und Whitney

Bis zur Kontrolle nach der 3. Injektion zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Veränderung des Visus in logMAR zwischen Nichtrauchern, Rauchern mit 2-23 Packyears und Rauchern mit 24-149 Packyears ($p=0,042^*$ im U-Test nach Mann und Whitney)

Bis zur Kontrolle nach der letzten Injektion zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Veränderung des Visus in logMAR bei der gerauchten Menge in Packyears (zwischen Nichtraucher, Rauchern mit 2-23 Packyears und Rauchern mit 24-149 Packyears) und bei der gerauchten Menge in Zigaretten pro Tag (zwischen Nichtrauchern, Rauchern bis 15 Zigaretten pro Tag und Rauchern mit über 15 Zigaretten pro Tag) ($p=0,012^*$ und $p=0,044^*$ im U-Test nach Mann und Whitney). Die Visusverteilung und die Anzahl der Packyears werden in Abbildung 11 visualisiert.

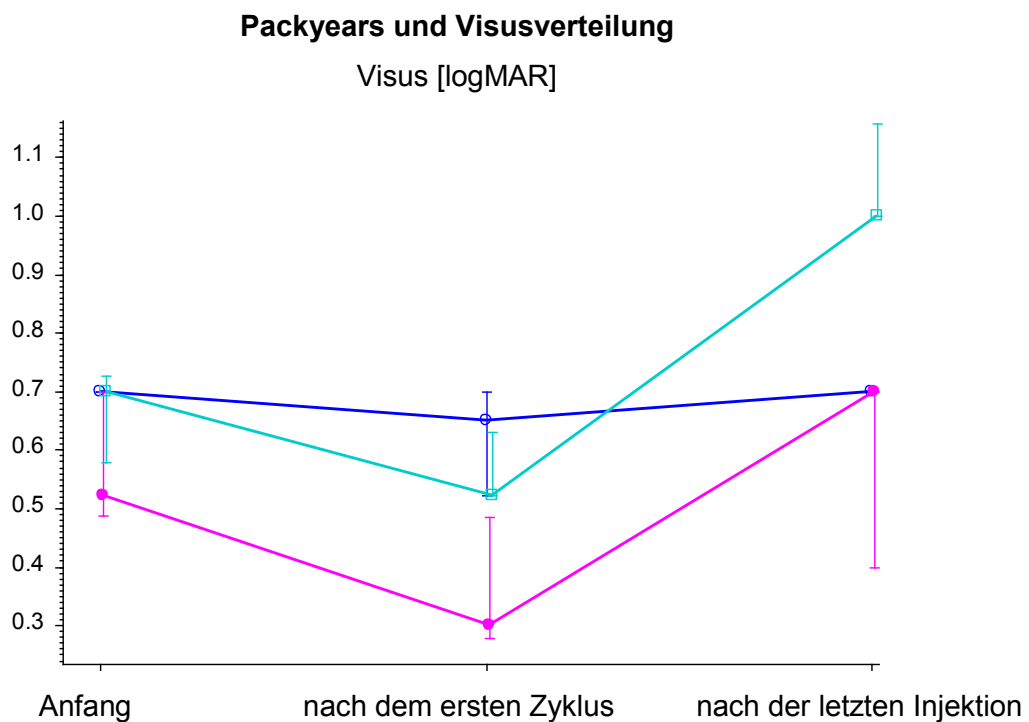


Abbildung 11. Gerauchte Menge in Packyears und Visusverteilung an den Kontrollterminen. Dargestellt sind die Mediane mit dem 68%-CI. \circ = 0 Packyears ($n = 58$), \bullet = 2 – 23 Packyears ($n = 21$), \square = 24 – 149 Packyears ($n = 21$).

Bei der Kontrolle nach der letzten Injektion war der Visus umso schlechter, je mehr Packyears der Patient geraucht hatte ($\tau = -0,14$, $p = 0,046^*$) und je mehr Zigaretten pro Tag er geraucht hatte ($\tau = 0,12$, $p = 0,066$, beides in der Kendallschen Rangkorre-

lation). Zu Anfang der Behandlung und nach dem ersten Zyklus war keine signifikante Beziehung zu erkennen.

Je mehr Packyears der Patient geraucht hatte, je mehr Zigaretten pro Tag er geraucht hatte und je länger er insgesamt geraucht hatte, desto stärker nahm der logMAR bis zur Kontrolluntersuchung nach der letzten Injektion zu, d.h. desto mehr verschlechterte er sich ($\tau = 0,18, p = 0,0087^{**}, \tau = 0,17, p = 0,013^*$ und $\tau = 0,15, p = 0,025^*$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

3.5.4 Therapie und Visusveränderung

Vorbehandelte hatten einen höheren (schlechteren) Ausgangsvisus in logMAR, was allerdings knapp nicht signifikant war ($p=0,056$ im U-Test nach Mann und Whitney).

Vorbehandelte hatten bis zur Kontrolle nach der 3. Injektion eine stärkere Zunahme (Verschlechterung) des Visus in logMAR als nicht Vorbehandelte. ($0,186 \pm 0,356$ gegenüber $-0,057 \pm 0,360, p=0,0015^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney)

Bis zur Kontrolle nach der letzten Injektion gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Vorbehandelten und nicht Vorbehandelten bei der Änderung des Visus in logMAR ($p=0,40$ im U-Test nach Mann und Whitney).

Termin		n	MW	ST	p(U)
Visus [logMAR]					
Vorbehandlung					
Ausgangsvisus	nein	79	0,630	0,154	0,0056
	ja	21	0,746	0,156	
Änderung bis 1 Zyklus	nein	79	-0,057	0,360	0,0015**
	ja	21	0,186	0,356	
Änderung bis 2 Jahre	nein	79	0,130	0,433	0,40
	ja	21	0,208	0,421	

Tabelle 15. Vorbehandlung und Visus. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, 1. Zyklus = Kontrolle nach 3. Injektion, 2 Jahre = Kontrolle nach letzter Injektion., p aus dem \square U-Test nach Mann und Whitney bzw. (kw) der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Je niedriger (besser) der Ausgangvisus in logMAR oder der Visus in logMAR bei der Kontrolle nach der 3. Injektion war desto häufiger wurde insgesamt behandelt ($\tau = -0,1525$, $p = 0,025^*$ und $\tau = -0,1743$, $p = 0,010^*$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

3.6 Darstellung aller erfassten Visuswerte über die Zeit

Von 97 Patienten (97%) lagen ausführliche Visuswerte über den gesamten Verlauf der Behandlung vor. Diese wurden mit der seriellen Regression nach Jones und Boadi-Boateng verrechnet. In Abbildung 12 sieht man den Verlauf aller erfassten Visuswerte zu allen Messterminen von allen 97 Patienten. Der Visus der Patienten nahm in der seriellen Regression pro Tag um 0,00036 logMAR zu, verschlechterte sich pro Jahr also um 0,13 logMAR ($p=0,000013^{***}$).

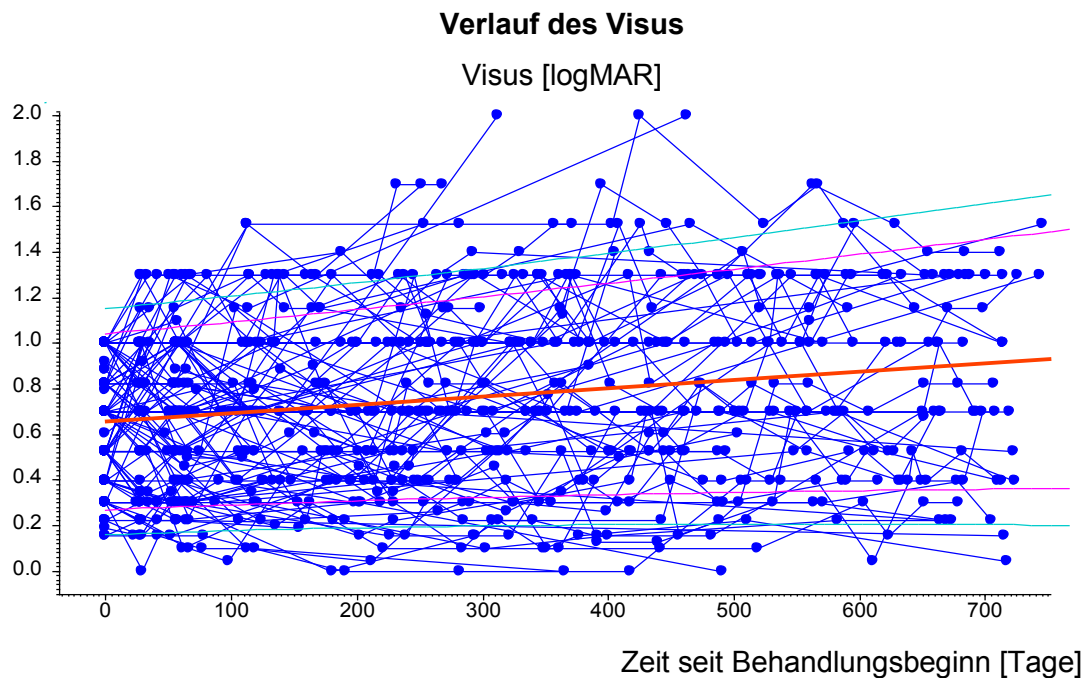


Abbildung 12. Alle Visuswerte zu allen Messterminen. Visus als logMAR, die Messtermine als Tage seit der ersten Behandlung. Serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng für $n = 97$ Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, deren Zeit seit Behandlungsbeginn man auf der x-Achse abliest, und deren Visus als logMAR auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. $\alpha = 0,66 \pm 0,03$, $\beta = 0,00036 \pm 0,00008$, $p = 0,000013^{***}$.

3.6.1 Demographie und Visusverlauf

Zur Beurteilung des Einfluss des Alters auf den Verlauf des Visus wurden die Patienten nach dem Alter in zwei Gruppen eingeteilt (Patienten im Alter von 59 bis 76 Jahren und Patienten im Alter von 77 bis 93 Jahren). In der seriellen Regression zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Visusverlaufs zwischen diesen Gruppen. ($p=0,76$, siehe Abbildung 13)

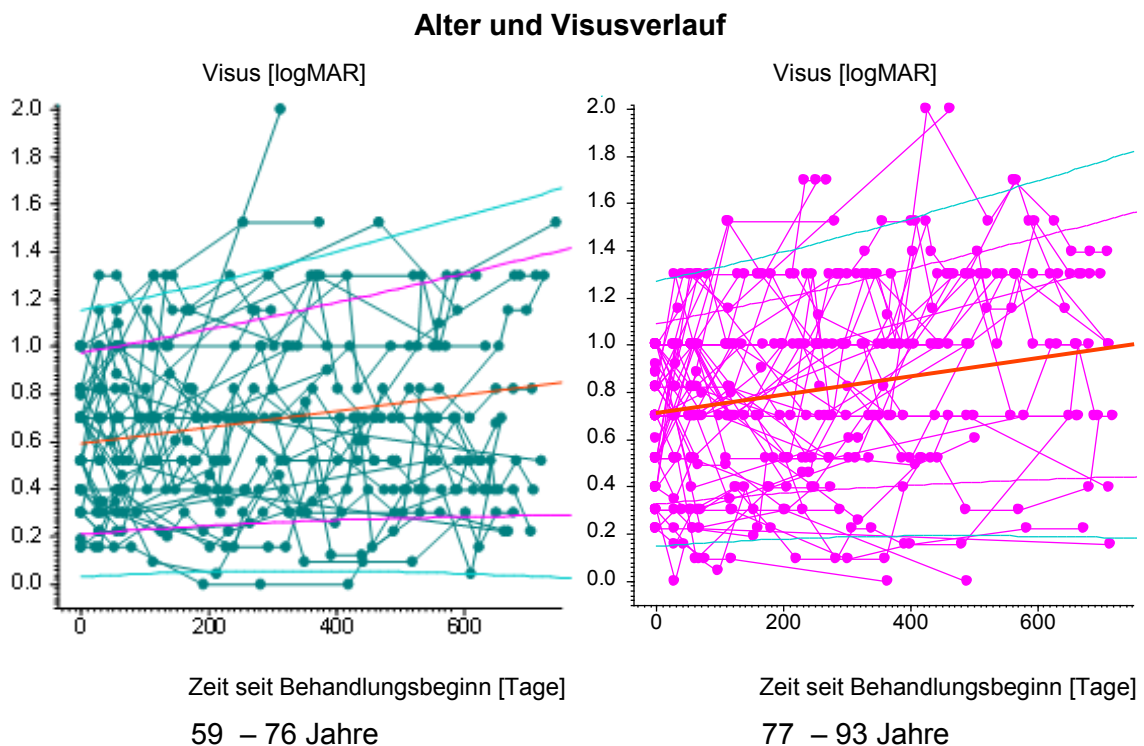


Abbildung 13. Alle Visuswerte zu allen Messterminen im Vergleich zwischen jüngeren und älteren Patienten. Visus als logMAR, die Messtermine als Tage seit der ersten Behandlung. Serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng für $n = 97$ Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, deren Zeit seit Behandlungsbeginn man auf der x-Achse abliest, und deren Visus als logMAR auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Der Vergleich der Gruppen ergibt $p = 0,76$

Zwischen den Geschlechtern lassen sich keine signifikanten Unterschiede in der seriellen Regression erkennen.

3.6.3 Risiken und Visusverlauf

In der seriellen Regression zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Diabetikern und Hypertonikern.

Der Visus bei Nichtrauchern nahm in der seriellen Regression (siehe Abbildung 14) um 0,00021 logMAR pro Tag zu, verschlechterte sich pro Jahr also um 0,077 logMAR. Ex-Raucher und aktive Raucher verschlechterten sich im Vergleich zu den Nichtrauchern um 0,11 logMAR bzw. 0,095 logMAR pro Jahr stärker, was allerdings nicht signifikant war ($p=0,083$ bzw. $p=0,17$).

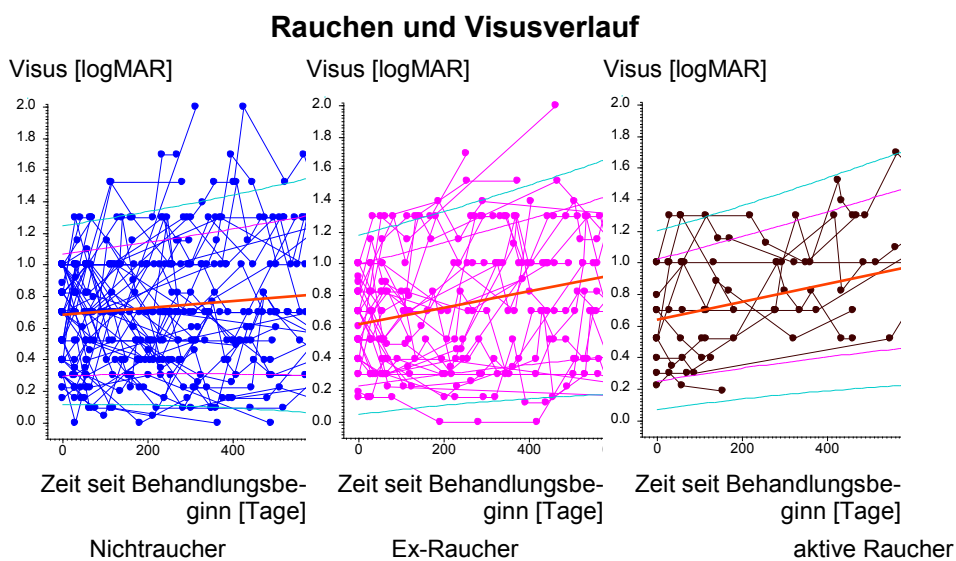


Abbildung 14. Alle Visuswerte zu allen Messterminen im Vergleich zwischen Nichtrauchern, Ex-Rauchern und Rauchern. Visus als logMAR, die Messtermine als Tage seit der ersten Behandlung. Serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng für $n = 97$ Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, deren Zeit seit Behandlungsbeginn man auf der x-Achse abliest, und deren Visus als logMAR auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Der Vergleich der Exraucher mit den Nichtrauchern ergibt $p = 0,083$, mit den aktiven Rauchern 0,17.

Gruppe	α	ST(α)	β	ST(β)	p
Basis					
Nichtraucher	0,684	0,036	0,00021	0,00011	0,051
Vergleich mit Basis					
aktiveRaucher	-0,046	0,090	0,00035	0,00026	0,17
Ex-Raucher	-0,069	0,061	0,00031	0,00018	0,083

Tabelle 16. Serielle Regression für Verläufe des logMAR nach Rauchgewohnheiten. α = Nulldurchgang mit Standardabweichung, β = Anstieg der gemeinsamen Regressionsgeraden mit Standardabweichung. p für einen Anstieg aus der seriellen Regression nach Jones und Boadi-Boateng.

Der Visus nahm in der seriellen Regression, beim Vergleich der Nichtraucher mit den Rauchern (Ex-Raucher + aktive Raucher), bei den Rauchern um 0,00032 logMAR pro Tag. signifikant stärker zu als bei Nichtrauchern ($p=0,049^*$). Die Verschlechterung gegenüber den Nichtrauchern betrug 0,12 logMAR pro Jahr (siehe Abbildung 15).

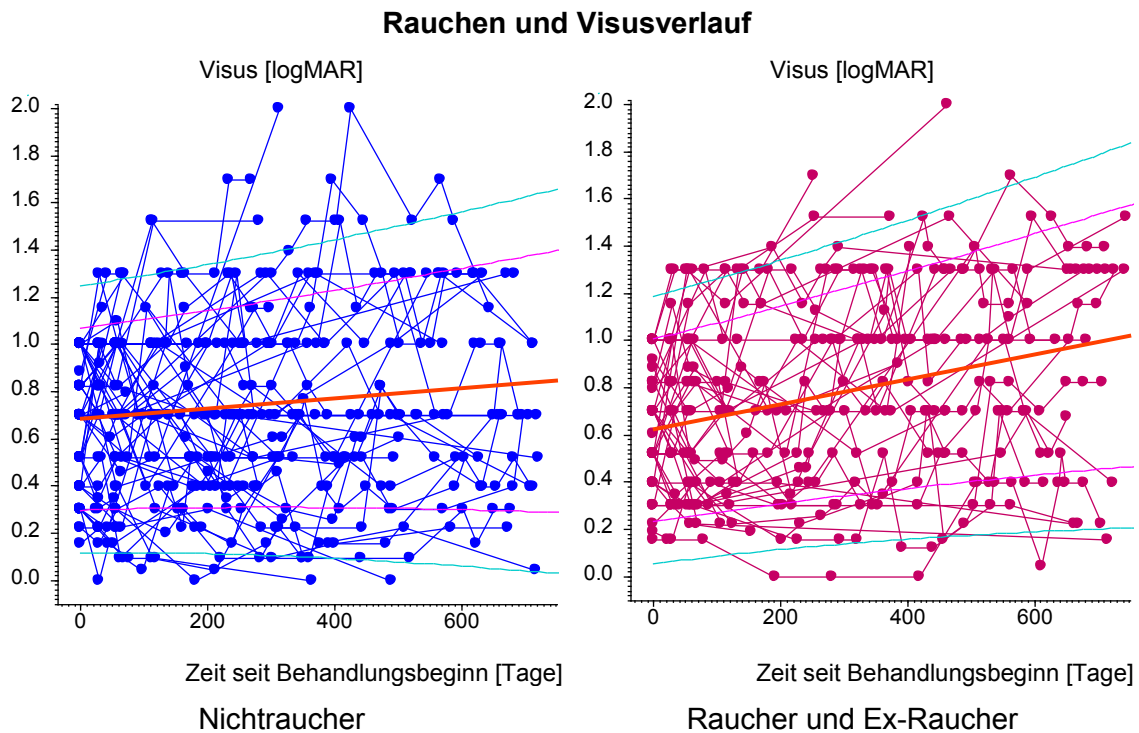


Abbildung 15. Alle Visuswerte zu allen Messterminen im Vergleich zwischen Nichtrauchern und Rauchern. Visus als logMAR, die Messtermine als Tage seit der ersten Behandlung. Serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng für $n = 97$ Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, deren Zeit seit Behandlungsbeginn man auf der x-Achse abliest, und deren Visus als logMAR auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Der Vergleich der Gruppen ergibt $p = 0,049^*$.

Gruppe	α	ST(α)	β	ST(β)	p
Basis					
Nichtraucher	0,684	0,036	0,00021	0,00011	0,051
Vergleich mit Basis					
Raucher und Ex-Raucher	-0,063	0,056	0,00032	0,00016	0,049*

Tabelle 17. Serielle Regression für Verläufe des logMAR der Raucher und Ex-Raucher im Vergleich mit Patienten, die nie geraucht hatten. α = Nulldurchgang mit Standardabweichung, β = Anstieg der gemeinsamen Regressionsgeraden mit Standardabweichung. p für einen Anstieg aus der seriellen Regression nach Jones und Boadi-Boateng.

Um die Intensität des Rauchens und den Visusverlauf zu untersuchen, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Nichtraucher mit 0 Packyears, mäßige Raucher mit

<18 Packyears und starke Raucher mit ≥ 18 Packyears (siehe Abbildung 16). Es zeigte sich in der seriellen Regression, dass bei starken Rauchern der Visus um 0,00048 logMAR pro Tag signifikant stärker zunahm als bei Nichtrauchern, d. h. er verschlechterte sich um 0,18 logMAR pro Jahr stärker ($p=0,0072^{**}$). Bei mäßigen Rauchern gab es keinen signifikanten Unterschied zu Nichtrauchern ($p=0,96$).

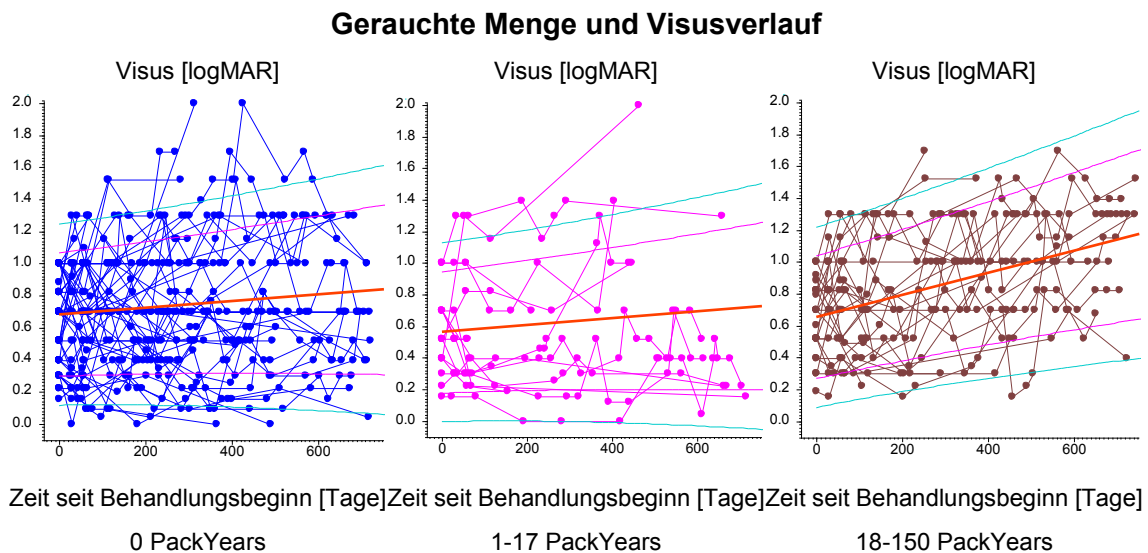


Abbildung 16. Alle Visuswerte zu allen Messterminen im Vergleich nach gerauchter Menge in PackYears. Visus als logMAR, die Messtermine als Tage seit der ersten Behandlung. Serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng für $n = 97$ Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, deren Zeit seit Behandlungsbeginn man auf der x-Achse abliest, und deren Visus als logMAR auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Der Vergleich der Gruppen mit der Nichtrauchergruppe ergibt $p = 0,96$ für mäßige Raucher mit 1-17 PackYears und $p = 0,0072^{**}$ für starke Raucher mit 17 oder mehr PackYears.

Gruppe	α	ST(α)	β	ST(β)	p
Basis					
Nichtraucher	0,685	0,036	0,00021	0,00011	0,053
Vergleich mit Basis					
≥ 18 Packyears	-0,028	0,064	0,00048	0,00018	0,0072**
< 18 Packyears	-0,120	0,077	0,000013	0,00023	0,96

Tabelle 18. Serielle Regression für die Visusverläufe nach gerauhter Menge. α = Null-durchgang mit Standardabweichung, β = Anstieg der gemeinsamen Regressionsgeraden mit Standardabweichung bzw. Unterschied des Anstieges. p für einen Anstieg bzw. Anstiegsunterschied aus der seriellen Regression nach Jones und Boadi-Boateng.

3.6.4 Therapie und Visusverlauf

Der Visus der vorbehandelten Patienten war in der seriellen Regression vom Niveau her höher ($p = 0,0068^{**}$), also schlechter, der Anstieg aber nicht signifikant verschieden ($p = 0,47$).

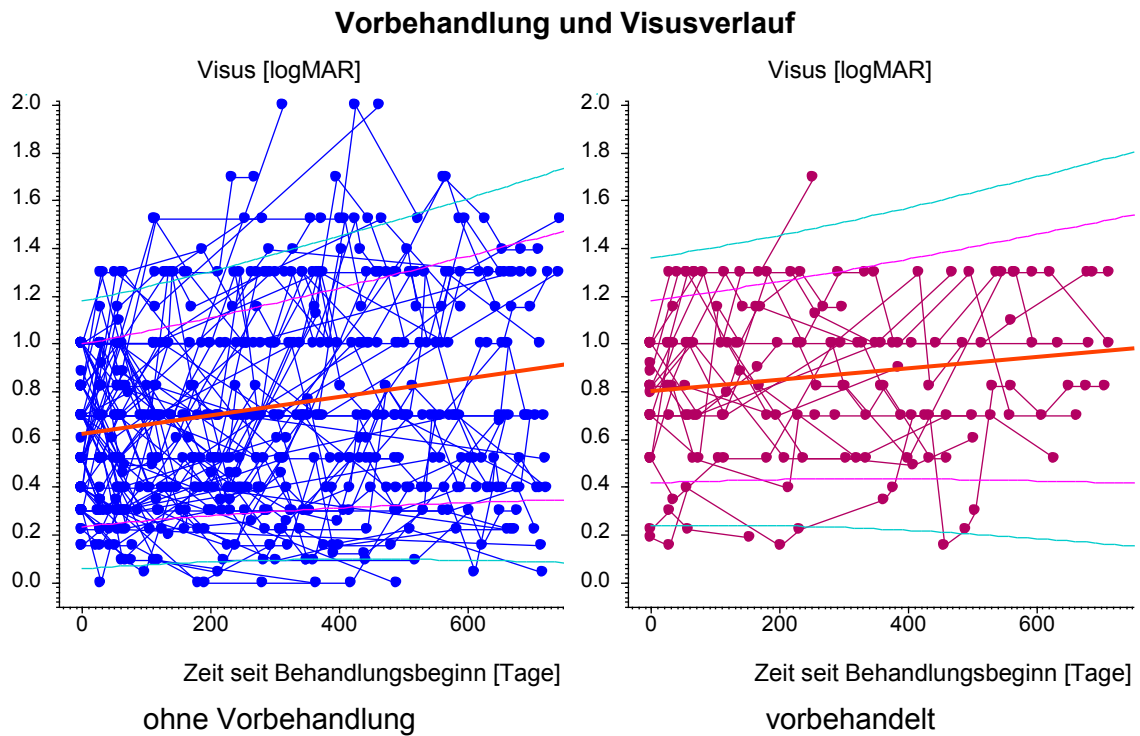


Abbildung 17. Alle Visuswerte zu allen Messterminen im Vergleich zwischen Patienten ohne und mit Vorbehandlung. Visus als logMAR, die Messtermine als Tage seit der ersten Behandlung. Serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng für $n = 100$ Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, deren Zeit seit Behandlungsbeginn man auf der x-Achse abliest, und deren Visus als logMAR auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.

Gruppe	α	ST(α)	β	ST(β)	p
Basis					
nicht vorbehandelt	0,619	0,030	0,00039	0,000092	0,000023***
Vergleich mit Basis					
vorbehandelt	0,181	0,067	-0,00015	0,00021	0,47

Tabelle 19. Serielle Regression für die Visusverläufe nach gerauhter Menge. α = Null-durchgang mit Standardabweichung, β = Anstieg der gemeinsamen Regressionsgeraden mit Standardabweichung bzw. Unterschied des Anstieges. p für einen Anstieg bzw. Anstiegsunterschied aus der seriellen Regression nach Jones und Boadi-Boateng.

3.6.5 Visusveränderungen und Visusverlauf

Patienten mit primär schlechtem Visus hatten, wie in Abbildung 18 erkennbar, keinen auffällig anderen Visusverlauf als Patienten mit primär gutem Visus. In der Abbildung sind die für feste Zeitwerte interpolierten Visus dargestellt. Die Zeitachse wurde bei 510 Tagen abgeschnitten, da ungefähr zu dieser Zeit die Zahl der Patienten, die beobachtet wurden, auf ca. die Hälfte gesunken war.

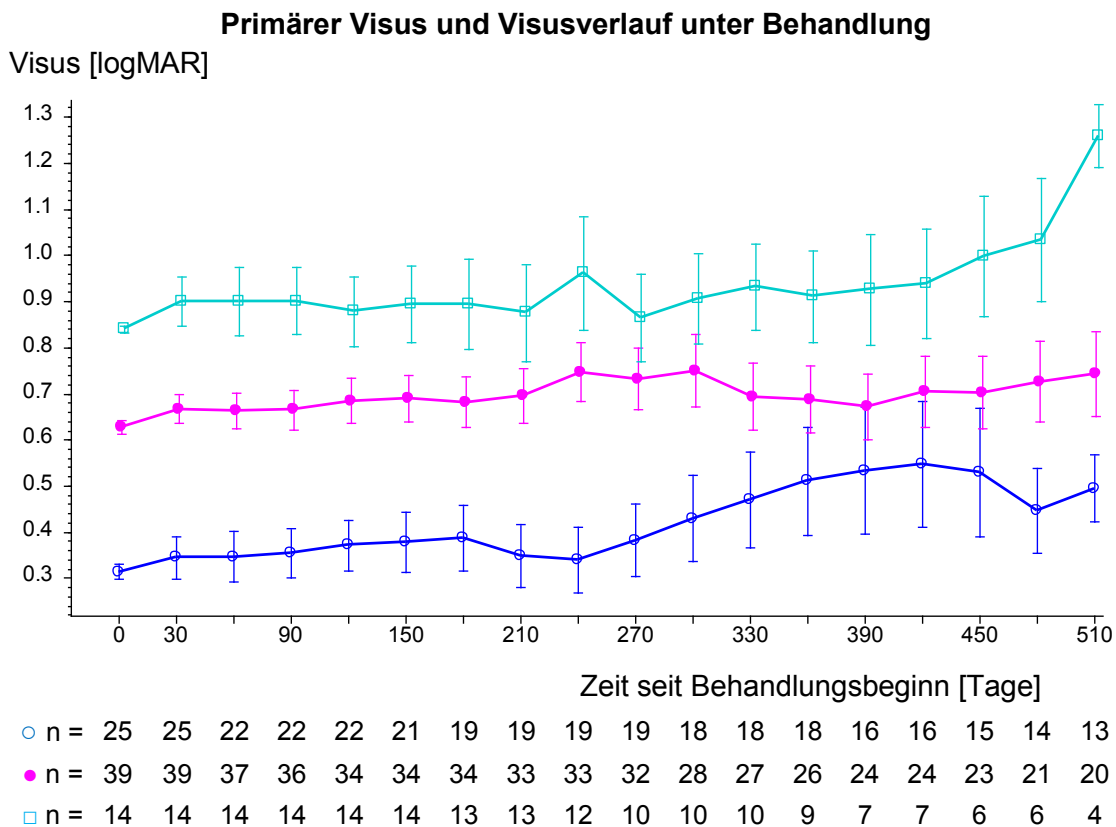


Abbildung 18. Visusverlauf von Behandlungsbeginn bis 500 Tage Behandlung, in drei Gruppen nach primärem Visus: ○ = 0,155 – 0,398 logMAR = 0,4 – 0,7, ● = 0,523 – 0,756 logMAR = 0,16 – 0,3, □ = 0,824 – 1 logMAR = 0,1 – 0,15. Dargestellt sind die Mittelwerte mit s_{em} der interpolierten logMAR.

4 Diskussion

Demographie

Die demografische Zusammensetzung des Kollektivs deckt sich mit anderen Studien über die Behandlung der neovaskuläre AMD. So hatten Gerding et al [46] bei einer ähnlichen Studie in der Schweiz einen Altersmedian von $77,6 \pm 7,3$ Jahren. Die großen Populationsstudien zur AMD zeigten, dass die Prävalenz der neovaskulären AMD im hohen Alter stark zunimmt. [3-6]. So könnte die um sechs Jahre höhere Lebenserwartung von Frauen [47] ein Grund für den höheren Anteil an Frauen in der Studie sein, der auch von Gerding et. al [46] beobachtet wurde. Smith et al. [6] sehen aber auch weibliches Geschlecht an sich als Risikofaktor für eine AMD an.

Behandlungsschema

Die Anzahl der Injektionen in 24 Monaten in dieser Studie ist für ein PRN-Behandlungsschema, aus heutiger Sicht, ein sehr niedriger Wert. So konnte in der SUSTAIN-Studie [48] mit ähnlichem Behandlungsschema, mit 5,6 Injektionen allein in den ersten 12 Monaten, eine höhere Injektionsrate wie in dieser Studie beobachtet werden. Ein Grund hierfür könnte die unsichere Erstattungssituation der Therapie mit VEGF-Inhibitoren durch die Krankenkassen in den anfänglichen Monaten dieser Studie sein. Auch die Nachsorgeuntersuchungen und Wiederbehandlungen waren während der Einführungsphase dieser neuen Medikamente noch nicht so standardisiert, wie sie es heute sind. Das Ergebnis dieser Studie, dass Risikofaktoren die Anzahl der Injektionen und den Visusverlauf beeinflussen, steht allerdings unabhängig von der relativ geringen Injektionsfrequenz.

Die geringe Anzahl von Injektionen in 24 Monaten könnte auch ein Grund für den relativ hohen Anteil an Patienten in unserer Studie sein, bei denen bis zur letzten Kontrolle eine Verschlechterung des Visus im Vergleich zum Ausgangsvisus gemessen wurde. So hatten Gerding et. al. [46] berechnet, dass man zur Stabilisierung des Visus in einem PRN-Behandlungsschema im Durchschnitt 8,4 Injektionen pro Jahr benötigen würde.

Die niedrigere Anzahl von Injektionen bei älteren Patienten bei sonst vergleichbaren Ergebnissen, könnte durch eine von Picciotti et al. [49] für das Innenohr beschriebene

verminderte Produktion von VEGF und seiner Rezeptoren bei älteren Menschen bedingt sein. Auch die geringere Anzahl an Rauchern unter den älteren Patienten könnte eine Rolle spielen (s. u.).

Ein Grund für den größeren Anteil von Patienten mit klassischer CNV unter den Vorbehandelten ist eine weitgehende Beschränkung der Indikation einer PDT-Behandlung auf klassische CNV [25]. Die PDT-Behandlung bei AMD hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung verloren [11].

Vorerkrankungen

Die Wahl von Medikamenten als Indikator für chronische Krankheiten wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie lassen nach Malone et. al [50] nur eingeschränkt Schlüsse zum Vorhandensein dieser chronischen Krankheiten zu. Die Ergebnisse dieser Studie können daher diesbezüglich nur als Hinweise gesehen werden, die mit geeigneteren Methoden überprüft werden müssen.

Die Diabetiker hatten in dieser Studie vor der ersten Behandlung einen besseren Visus als Nicht-Diabetiker. Eine bessere augenärztliche Anbindung von Diabetikern könnte ein Grund für die frühere Entdeckung der AMD und den besseren Ausgangsvisus sein. So wird nach der Nationalen Versorgungsleitlinie für Typ II-Diabetes [51] empfohlen Diabetiker einmal pro Jahr einem Augenarzt vorzustellen und eine binokulare Untersuchung der Netzhaut bei dilatierter Pupille durchzuführen.

Hypertoniker hatten bis zur letzten Untersuchung in 24 Monaten eine schlechtere Entwicklung ihrer Sehstärke. Hyman et. al. [52] stellte fest, dass eine behandelte arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD darstellt. Der genaue Mechanismus ist aber unklar. Durch weitere Studien müsste festgestellt werden, ob eventuell bestimmte Antihypertonika die Effizienz der VEGF-Inhibitoren negativ beeinflussen oder ob die der arteriellen Hypertonie zugrundeliegenden Ursachen das Ansprechen auf die Therapie beeinflussen.

Das Rauchen

Das Bundes-Gesundheitssurvey 2003 [53] erfasste ebenfalls mit standardisierten Telefonbefragungen die Rauchgewohnheiten in Deutschland. Es zeigte, dass bei über 65-

jährigen 5,1% der Frauen und 11,8% der Männer aktive Raucher sind. Bei über 65-jährigen sind nach der Umfrage 21,2% der Frauen und 52,1% der Männer Ex-Raucher. In unserer Studie gab es einen größeren Anteil aktiver Raucher, aber insgesamt eine Übereinstimmung mit den Zahlen des Bundes-Gesundheitssurveys.

Der größere Anteil von aktiven Rauchern als in der Allgemeinbevölkerung in unserem Kollektiv und das jüngere Alter der Raucher bei Behandlungsbeginn sind weitere Hinweise, dass Rauchen der wichtigste bekannte vermeidbare Risikofaktor [18] für die Entwicklung einer AMD ist.

Aktive und ehemalige Raucher sprachen in dieser retrospektiven Studie schlechter auf die intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren an. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die Anzahl der aktiven Raucher im Patientengut relativ gering ist. Daher sollten diese interessanten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Zu ihrer Bestätigung sollte eine größere prospektive Studie durchgeführt werden.

Bei Rauchern konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Intensität des Rauchens und der Anzahl der benötigten Injektionen in 24 Monaten gezeigt werden. Dabei spielten sowohl die pro Tag gerauchten Zigaretten als auch die gerauchten Packyears eine Rolle. Auch einen Zusammenhang zwischen den gerauchten Packyears und der Veränderung der Sehschärfe unter Therapie konnte dargestellt werden. Dieser Effekt konnte sowohl bei der Beurteilung des Visusverlaufs über die ganze Zeit als auch bei der Entwicklung der Visuswerte bis zum letzten Kontrollpunkt beobachtet werden. Für Raucher konnte im Vergleich zu Nichtrauchern eine schlechtere Entwicklung des Visusverlaufs über den kompletten Zeitraum beobachtet werden.

Angiogenese bei CNV

Der wesentliche Angriffspunkt bei der Behandlung der neovaskulären AMD mit VEGF-Inhibitoren ist die Unterdrückung der pathologischen Angiogenese. Angiogenese wird durch ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiangiogenen Faktoren hervorgerufen [54]. Bei den unterschiedlichen Formen der pathologischen Angiogenese, die ein Merkmal vieler Tabak-assoziiierter Erkrankungen ist (bösartige Neubildungen/ Arteriosklerose/ AMD), ist dieses Gleichgewicht gestört.

Für die Entwicklung der neovaskulären AMD wird eine Störung des Gleichgewichts zwischen pro-angiogenem VEGF und dem anti-angiogenen pigmentepithelialen Faktor (PEDF) postuliert [55]. Auf dieser Theorie basiert die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren bei neovaskulärer AMD. Es konnte nachgewiesen werden, dass nach einer Injektion mit VEGF-Inhibitoren die Konzentration von VEGF zurückgeht [56]. Aber auch andere angiogene Wachstumsfaktoren stehen im Zusammenhang mit AMD [57].

Nikotin, der wichtigste Wirkstoff des Tabakrauchs, gilt als Stimulator der Angiogenese [58]. Heeschen et al. konnten nachweisen, dass Nikotin im Rahmen einer Entzündungsreaktion die pathologische Angiogenese stimulieren kann. Sie zeigten *in vivo*, dass Nikotin die Endothelzellapoptose reduziert und Veränderungen hervorrufen, die VEGF-induzierten Veränderungen ähnlich sind. [58] Die Förderung der Angiogenese durch Nikotin ist damit in einer entzündungsreichen Umgebung nachgewiesen.

Nikotin-induzierter oxidativer Stress führt zu einer Hemmung von anti-angiogenem PEDF [59], nicht aber von VEGF [60]. Nikotin wirkt außerdem direkt über nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR), welche eine schnelle synaptische Übertragung vermitteln. Auch nicht-neuronale Zellen (z.B. Endothelzellen) exprimieren nAChR [61]. Nikotin kann über diese Rezeptoren die Endothelzellproliferation stimulieren [62]. Ferner potenziert Nikotin die Platelet-derived Growth Factor (PDGF)-vermittelte Hochregulation von endothelialen Muskelzellen [33] und aktiviert pro-inflammatorische Mediatoren [63]. In einer experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass Nikotin eine experimentell induzierte CNV im Mausmodell vergrößerte und verschlimmerte [33].

Kumulative Effekte des Rauchens

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl die aktiven Rauchern als auch die Ex-Raucher schlecht auf eine intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren ansprechen. Wichtiger als die aktuelle Exposition scheint nach diesen Ergebnissen ein kumulativer Effekt beim Rauchen zu sein. Ein früherer Nikotinkonsum könnte eine chronische Veränderung auf Bruch'scher Membran/RPE-Niveau hervorgerufen haben, die zu einer verstärkten angiogenen Aktivität führt.

Eine chronische Schädigung des RPE mit schadhafte Ablagerungen im Bereich der Bruch'schen Membran und des RPE wird einem regelmäßigen Zigarettenkonsum zuge-

schrieben [26]. Cosgrave et al. [64] zeigten *in vitro*, dass Nikotin zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren bei RPE-Zellen führen kann. Es wurde postuliert, dass dies zu chronischen Entzündungen von RPE und Bruch'scher Membran mit verstärkter Angiogenese führt. Risse im Bereich der Bruch'schen Membran könnten in pro-angiogener Umgebung das Einwachsen von CNVs fördern. Die nicht erneuerbare Zellschicht des RPE könnte schlechter in der Lage sein, einen aufgetretenen Schaden zu reparieren und damit auch schlechter auf die Therapie ansprechen.

Hawkins et al. [65] beschrieben für die der Blut-Retina-Schranke ähnlichen Blut-Hirn-Schranke, dass chronische Nikotinzufuhr die Permeabilität und Stabilität der Blut-Hirn-Schranke auf Endothel-Niveau schädigen kann. Lin et. al [66] zeigten, dass vaskuläre Endothelzellen nach Nikotinzufuhr durchlässiger für Makromoleküle werden. Drusen sind Ablagerungen von extrazellulärem Material unterhalb der Netzhaut. Regelmäßiger oxidativer Stress ist ein Pathomechanismus, der zur Entwicklung von Drusen führen soll [26]. Entzündungen, wie Drusen, sind für ihre angiogene Aktivität über das Komplementsystem bekannt [67].

Eventuell sind bei Schäden durch Tabakkonsum vermehrt auch andere angiogene Mechanismen wie die Stimulation von nAChR involviert, die durch eine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren nur unzureichend erfasst werden. So zeigten Kiuchi et al [68], dass die endogene Aktivierung von nAChR eine CNV verstärkt, und postulierte, dass die Aktivierung durch Nikotin ein Grund für die erhöhte Inzidenz von CNV bei Rauchern sein könnte. Kiuchi et.al [68] zeigten außerdem im Mausmodell einen Rückgang der CNV bei der Behandlung mit dem nAChR – Antagonist Mecamylamin.

Folgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass sich eine Anti-VEGF Therapie durch den stark pro-angiogen wirkenden Einfluss von Nikotin in ihrer Wirksamkeit abschwächt. Zudem könnte sich, durch diese Mechanismen bedingt, die Prognose einer Visuserholung verschlechtern. Damit kann man in dieser Studie die Ergebnisse von Davis et al. [69] unterstützen, die im Mausmodell beobachteten, dass eine Exposition mit Nikotin den Effekt einer anti-VEGF Therapie bei exsudativer AMD signifikant vermindert. Die Entwicklung eines Antagonisten gegen nAChR zur Therapie der CNV könnte ein An-

satz sein um Rauchern und anderen Therapieversagern eine wirksamere Behandlung zu bieten.

Aus sozioökonomischer Sicht ist sowohl eine erhöht Anzahl Injektionen als auch ein schlechterer Visusverlauf eine Belastung. Jede Zusätzliche Injektion kostet die Sozialversicherung bei einem gesetzlich versicherten Patienten mehr als 1500 Euro [41]. Auch ein geringerer Visus eines Patienten belastet die Sozialsysteme. Die Zahlung von Blindengeld und Rehabilitationsmaßnahmen, wie „low-vision“-Sehtraining und die Verschreibung von vergrößernden Sehhilfen, sind dabei von Bedeutung [70].

Eine nicht korrigierbare Visuseinschränkung wird außerdem mit verminderter sozialer Teilhabe und Zufriedenheit in Verbindung gebracht [71]. Auch für pflegende Angehörige bei alten Patienten mit AMD könnte eine geringere Selbständigkeit wegen eines niedrigeren Visus eine Belastung darstellen.

Man sollte daher als Augenarzt seinen Patienten nahelegen mit dem Rauchen aufzuhören, insbesondere Patienten mit AMD. Bei der Beratung zur Prophylaxe der AMD, z. B. bei Patienten mit einer genetischen Vorbelastung, sollte auch im Zeitalter der neuen Therapiemöglichkeiten verstärkt auf die Rolle des Rauchens bei der Entwicklung der Krankheit verwiesen werden.

Auch für die öffentliche Gesundheitspflege sollten die Ergebnisse dieser Studie ein weiteres Argument im Kampf gegen den Tabakkonsum sein. Für die private Versicherungswirtschaft könnten diese Ergebnisse Ansätze für eine weitere Möglichkeit der Risikostratifizierung bieten. Hierfür müssten dann allerdings genauere Zahlen aus prospektiven Studien vorliegen.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde die Behandlung von 100 Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) evaluiert. Die Patienten wurden mit VEGF-Inhibitoren nach einem PRN-Schema über einen Zeitraum von 24 Monaten behandelt.

Untersucht wurde der Einfluss von Risikofaktoren, die zur AMD führen, auf die Effektivität und den Erfolg der Behandlung. Als Parameter für den Behandlungserfolg wurde die Entwicklung des Visus unter Therapie verwendet. Marker für die Effektivität war die Anzahl der benötigten Behandlungen. Die untersuchten Risikofaktoren umfassten die Rauchgewohnheiten, das Alter und die chronischen Erkrankungen Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie.

Die Studie ergab, dass von den untersuchten Risikofaktoren der neovaskulären AMD die Rauchgewohnheiten einen deutlichen Einfluss auf die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren haben. In dem Behandlungsschema mit flexibler Wiederbehandlung zeigten Raucher sowohl eine schlechtere Visusentwicklung über die Zeit als auch einen höheren Behandlungsbedarf. Vor allem kumulative Dosiseffekte des Rauchens scheinen den Erfolg und die Effektivität der Therapie zu beeinflussen.

Auch das Alter und eine behandelte Hypertonie beeinflussen die Effektivität der Therapie mit VEGF-Inhibitoren. Hier waren die Ergebnisse aber nicht so eindeutig wie beim Rauchen. Zur Bestimmung des genauen Ausmaßes der Beeinflussung von Risikofaktoren auf die Behandlung sind größere prospektive Studien nötig. Bezüglich Diabetes mellitus konnte kein Einfluss auf die Therapie nachgewiesen werden.

Schon jetzt kann man allerdings empfehlen, dass Patienten mit AMD das Rauchen aufgeben sollten. Personen, die bezüglich einer genetischen Belastung für AMD beraten werden, sollten noch einmal verstärkt auf den Risikofaktor Rauchen hingewiesen werden.

Um den Behandlungserfolg von VEGF-Inhibitoren zu verbessern, kann man zu einer intensivierten Nachsorge bei Rauchern und Ex-Rauchern raten. Raucher leiden wahrscheinlich durch den zusätzlichen Einfluss von Nikotin und anderen Verbindungen im Zigarettenrauch unter einer chronischen Entzündungsreaktion auf RPE-Niveau. Sie besitzen so ein erhöhtes Risiko für Rezidive in einer Therapie mit VEGF-Inhibitoren. Auch ein pro-angiogene Mechanismen, die unabhängig von VEGF ablaufen und mit dem Rauchen assoziiert sind, könnten ein Grund für das schlechter Ansprechen auf diese Therapie sein.

Unter sozioökonomischen Gesichtspunkten sind die Ergebnisse dieser Studie für die öffentliche Gesundheitspflege und die Versicherungswirtschaft von Interesse. Die Ergebnisse sind unter anderem ein weiteres Argument in der Bemühung gegen den Tabakkonsum.

6 Literaturverzeichnis

1. Finger, R.P., et al., *Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(7): p. 4381-9.
2. Rattner, A. and J. Nathans, *Macular degeneration: recent advances and therapeutic opportunities*. Nat Rev Neurosci, 2006. **7**(11): p. 860-872.
3. Klein, R., B.E. Klein, and K.L. Linton, *Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 1992. **99**(6): p. 933-43.
4. Mitchell, P., et al., *Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology, 1995. **102**(10): p. 1450-60.
5. Vingerling, J.R., et al., *The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study*. Ophthalmology, 1995. **102**(2): p. 205-10.
6. Smith, W., et al., *Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents*. Ophthalmology, 2001. **108**(4): p. 697-704.
7. Klein, R., et al., *The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 1997. **104**(1): p. 7-21.
8. Klein, R., et al., *Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 2007. **114**(2): p. 253-62.
9. Congdon, N., et al., *Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(4): p. 477.
10. Pascolini, D., et al., *2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies*. Neuro-Ophthalmology, 2004. **11**(2): p. 67-115.
11. Lim, L.S., et al., *Age-related macular degeneration*. Lancet, 2012. **379**(9827): p. 1728-38.
12. Seddon, J.M., et al., *The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences*. Arch Ophthalmol, 2005. **123**(3): p. 321-7.
13. Klein, R.J., et al., *Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration*. Science, 2005. **308**(5720): p. 385.
14. Rivera, A., et al., *Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk*. Human molecular genetics, 2005. **14**(21): p. 3227-3236.
15. Reynolds, R., B. Rosner, and J.M. Seddon, *Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2010. **117**(10): p. 1989-1995.
16. Chen, W., et al., *Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. **107**(16): p. 7401.

17. Yu, Y., et al., *Common variants near FRK/COL10A1 and VEGFA are associated with advanced age-related macular degeneration*. Human molecular genetics, 2011. **20**(18): p. 3699-3709.
18. Seddon, J.M., et al., *A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women*. JAMA, 1996. **276**(14): p. 1141-6.
19. Chakravarthy, U., et al., *Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis*. BMC Ophthalmol, 2010. **10**: p. 31.
20. Lüllmann-Rauch, R., *Taschenlehrbuch Histologie*. 2006: Thieme.
21. Benninghoff, A. and D. Drenckhahn, *Anatomie. 2. Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches System, Endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*, . 2004: Urban & Schwarzenberg.
22. Dollery, C., C. Bulpitt, and E. Kohner, *Oxygen supply to the retina from the retinal and choroidal circulations at normal and increased arterial oxygen tensions*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1969. **8**(6): p. 588.
23. Holz, F.G., et al., *Altersabhängige Makuladegeneration*. . 2011: Springer Verlag.
24. Bird, A., et al., *An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration**. Survey of ophthalmology, 1995. **39**(5): p. 367-374.
25. Bressler, N.M., et al., *Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP report No. 3*. Arch Ophthalmol, 2002. **120**(11): p. 1443-54.
26. Bailey, T.A., et al., *Oxidative stress affects the junctional integrity of retinal pigment epithelial cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(2): p. 675-84.
27. Finger, R.P., et al., *[Therapeutic anti-VEGF in ophthalmology: physiopathology and treatment of age-related macular degeneration]*. Pharm Unserer Zeit, 2007. **36**(6): p. 424-30.
28. Wachtlin, J., *Untersuchungen zur Behandlung Choroidaler Neovaskularisationen (CNV) am Augenhintergrund mittels Photodynamischer Therapie (PDT)*. 2005, Freie Universität Berlin, Universitätsbibliothek.
29. Fauser, S., et al., *Pathogenese der choroidalen Neovaskularisation*. Der Ophthalmologe, 2003. **100**(4): p. 300-305.
30. Bettmann, J., V. Fellows, and P. Chao, *The effect of cigarette smoking on the intraocular circulation*. Arch Ophthalmol, 1958. **59**(4): p. 481.
31. Despret, D.D., et al., *Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration*. JAMA: the journal of the American Medical Association, 2006. **296**(3): p. 301-309.
32. Esparza-Gordillo, J., et al., *Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels*. Immunogenetics, 2004. **56**(2): p. 77-82.
33. Suner, I.J., et al., *Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(1): p. 311-7.
34. Wong, T., et al., *The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis*. Ophthalmology, 2008. **115**(1): p. 116-126.e1.

35. Bressler, N.M., *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(2): p. 198-207.
36. Brown, D.M., et al., *Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1432-44.
37. Gragoudas, E.S., et al., *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(27): p. 2805-2816.
38. Rosenfeld, P.J., et al., *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1419-31.
39. Martin, D.F., et al., *Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med, 2011. **364**(20): p. 1897-908.
40. Brechner, R.J., et al., *Pharmacotherapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: An Analysis of the 100% 2008 Medicare Fee-For-Service Part B Claims File*. American journal of ophthalmology, 2011. **151**(5): p. 887-895.e1.
41. Schrader, W.F., *Altersbedingte Makuladegeneration*. Der Ophthalmologe, 2006. **103**(9): p. 742-748.
42. *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*. 2007.
43. Bach, M. and G. Kommerell, *Sehschärfefestimmung nach europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1998. **212**: p. 190-195.
44. Schmidt, S., et al., *Cigarette Smoking Strongly Modifies the Association of LOC387715 and Age-Related Macular Degeneration*. The American Journal of Human Genetics, 2006. **78**(5): p. 852-864.
45. Jones, R.H. and F. Boadi-Boateng, *Unequally spaced longitudinal data with AR (1) serial correlation*. Biometrics, 1991: p. 161-175.
46. Gerding, H., et al., *Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2011. **249**(5): p. 653-662.
47. Weiland, S.K., et al., *Zunahme der Lebenserwartung. Größenordnung, Determinanten und Perspektiven*. Dtsch Arztebl, 2006. **103**(16): p. A1072-1077.
48. Holz, F.G., et al., *Safety and Efficacy of a Flexible Dosing Regimen of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The SUSTAIN Study*. Ophthalmology, 2011. **118**(4): p. 663-671.
49. Picciotti, P., et al., *Age-dependent modifications of expression level of VEGF and its receptors in the inner ear*. Experimental gerontology, 2004. **39**(8): p. 1253-1258.
50. Malone, D.C., et al., *Development of a Chronic Disease Indicator Score Using a Veterans Affairs Medical Center Medication Database*. Journal of clinical epidemiology, 1999. **52**(6): p. 551-557.
51. Bertram, B., et al., *Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen; Langfassung; Version 2.6 [online]*.

02.2010 [Zugriff: 16.07. 2013].

URL:www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_netzhaut/pdf/nvl_dm2netzhaut_lang.pdf.

52. Hyman L, et al., *Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(3): p. 351-358.
53. Lampert, T. and M. Burger, *Rauchgewohnheiten in Deutschland - Ergebnisse des telefonischen Bundes-Gesundheitssurvey 2003*. Gesundheitswesen, 2004. **66**(08/09): p. 511-517.
54. Carmeliet, P. and R.K. Jain, *Angiogenesis in cancer and other diseases*. Nature, 2000. **407**(6801): p. 249-57.
55. Ohno-Matsui, K., et al., *Novel mechanism for age-related macular degeneration: an equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF*. J Cell Physiol, 2001. **189**(3): p. 323-33.
56. Funk, M., et al., *Neovascular Age-related Macular Degeneration: Intraocular Cytokines and Growth Factors and the Influence of Therapy with Ranibizumab*. Ophthalmology, 2009. **116**(12): p. 2393-2399.
57. Bressler, S.B., *Introduction: Understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2009. **116**(10 Suppl): p. S1-7.
58. Heeschen, C., et al., *Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis*. Nat Med, 2001. **7**(7): p. 833-9.
59. Dawson, D., et al., *Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis*. Science, 1999. **285**(5425): p. 245-248.
60. Ohno-Matsui, K., et al., *Novel mechanism for age-related macular degeneration: An equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF*. Journal of Cellular Physiology, 2001. **189**(3): p. 323-333.
61. Macklin, K.D., et al., *Human vascular endothelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors*. J Pharmacol Exp Ther, 1998. **287**(1): p. 435-9.
62. Villablanca, A.C., *Nicotine stimulates DNA synthesis and proliferation in vascular endothelial cells in vitro*. J Appl Physiol, 1998. **84**(6): p. 2089-98.
63. Sastry, B.R. and M. Hemontolor, *Influence of nicotine and cotinine on retinal phospholipase A2 and its significance to macular function*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 1998. **14**(5): p. 447-458.
64. Cosgrave, E., et al., *Nicotine Stimulates IL-8 Release from Human Retinal Pigment Epithelial Cells*. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2004. **45**(5): p. 3384.
65. Hawkins, B.T., et al., *Nicotine increases in vivo blood-brain barrier permeability and alters cerebral microvascular tight junction protein distribution*. Brain Res, 2004. **1027**(1-2): p. 48-58.
66. Lin, S.J., et al., *Long-term nicotine exposure increases aortic endothelial cell death and enhances transendothelial macromolecular transport in rats*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1992. **12**(11): p. 1305-12.
67. Nozaki, M., et al., *Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006. **103**(7): p. 2328-2333.

68. Kiuchi, K., et al., *Mecamylamine suppresses basal and nicotine-stimulated choroidal neovascularization*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. **49**(4): p. 1705-1711.
69. Davis, S.J., et al., *The effect of nicotine on anti-VEGF therapy in a mouse model of neovascular age-related macular degeneration*. Retina, 2012. **32**(6): p. 1171.
70. Krumpaszký, H.G., V. Klauß, and G. Kloske, *Soziale Kosten von Sehbehinderung und Blindheit. Rehabilitationsangebot für die Betroffenen*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1992. **201**(12): p. 370-374.
71. Chia, E.-M., et al., *Impact of Bilateral Visual Impairment on Health-Related Quality of Life: the Blue Mountains Eye Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(1): p. 71-76.

Frau Dr. Claudia von Strachwitz danke ich für die Überlassung des Themas und ihre unermüdliche Bereitschaft, mich bei der Bearbeitung zu unterstützen.

Herrn Prof. Dr. Heimo Steffen danke ich für die Übernahme des Referates.

Priv.-Doz. Dr. Thomas Meigen danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein Dank gilt schließlich auch Frau Dr. I. Haubitz, die mir bei der statistischen Bearbeitung der erhobenen Daten behilflich war.