
Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Grehn

**Ergebnisse der Behandlung mit Bevacizumab
bei altersabhängiger Makuladegeneration mit
subfovealer Neovaskularisationsmembran
über 3 bis 12 Monate**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Lena Walter
aus Stuttgart

Würzburg, Mai 2011

Referent: Prof. Dr. med. W. Schrader
Korreferent: Prof. Dr. med. dent. A. Stellzig-Eisenhauer
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2011

Die Promovendin ist Zahnärztin

**Meiner Familie und Peter in Liebe
und Dankbarkeit gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Allgemeines | 1 |
| 1.2 | Pathologische Grundlagen der AMD | 2 |
| 1.2.1 | Drusen | 3 |
| 1.2.2 | Trockene (atrophe) Form der AMD | 3 |
| 1.2.3 | Feuchte (exsudative) Form der AMD | 4 |
| 1.2.4 | Molekulare Mechanismen der CNV | 6 |
| 1.3 | Risikofaktoren | 7 |
| 1.3.1 | Alter | 7 |
| 1.3.2 | Genetische Faktoren | 7 |
| 1.3.3 | Arteriosklerose | 7 |
| 1.3.4 | Geschlechtsspezifische/ hormonelle Faktoren | 8 |
| 1.3.5 | Bluthochdruck | 8 |
| 1.3.6 | Rauchen | 8 |
| 1.4 | Therapiemöglichkeiten | 9 |
| 1.4.1 | Laserkoagulation | 9 |
| 1.4.2 | Photodynamische Therapie (PDT) | 9 |
| 1.4.3 | Operative Verfahren | 10 |
| 1.4.4 | Medikamentöse Behandlung | 11 |
| 1.4.4.1 | Steroidale Therapie (Triamcinolon) | 11 |
| 1.4.4.2 | Anti VEGF-Therapie | 11 |
| 1.4.4.2.1 | Ranibizumab (Lucentis®) | 12 |
| 1.4.4.2.2 | Pegaptanib (Macugen®) | 13 |
| 1.4.4.2.3 | Bevacizumab (Avastin®) | 13 |
| 2 | Methodik | 15 |
| 2.1 | Patienten | 15 |
| 2.2 | Datenerhebung | 17 |
| 2.3 | Behandlung mit Bevacizumab | 18 |
| 2.3.1 | Durchführung der Behandlung | 18 |

| | | |
|------------|------------------------------------|----|
| 2.6 | Statistische Methoden | 19 |
| 3 | Ergebnisse | 21 |
| 3.1 | Patienten | 21 |
| 3.2 | Anamnese | 22 |
| 3.3 | Partnerauge | 22 |
| 3.4 | Therapie | 23 |
| 3.5 | Beobachtungszeiten | 25 |
| 3.5.1 | Demographie und Besserungsverlauf | 28 |
| 3.5.2 | Therapie und Beobachtungszeitraum | 31 |
| 3.6 | Visus | 31 |
| 3.6.1 | Demographie und Visus | 36 |
| 3.6.2 | Therapie und Visus | 37 |
| 3.7 | Visuserhalt | 43 |
| 3.8 | Netzhautbefund | 44 |
| 3.8.1 | Therapie und Netzhautdicke | 50 |
| 3.8.2 | Beobachtungszeit und Netzhautdicke | 53 |
| 3.8.3 | Visus und Netzhautdicke | 55 |
| 4 | Diskussion | 56 |
| 5 | Zusammenfassung | 63 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 65 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis | |
| | Danksagung | |
| | Lebenslauf | |

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Durch den medizinischen Fortschritt in den westlichen Industrienationen ist ein stetiger Anstieg der Lebenserwartung zu beobachten.

Dank dieser demographischen Entwicklung manifestieren sich Alterserkrankungen zunehmender, als dies noch vor Jahren der Fall war.

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine fortschreitende Erkrankung, die zum Verlust des zentralen Sehens führt und somit zu erheblichen Einschränkungen im täglichen Leben der Patienten. Damit verbunden kann es zu emotionalen Verlusten, wie beispielsweise Depressionen kommen, zu erniedrigtem subjektivem Wohlbefinden und zu Verlusten des Erlebens von Lebenskontrolle.

Die AMD beginnt nicht vor dem 50. Lebensjahr. Die Ätiologie der AMD ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden neben dem natürlichen Verlauf auch Risikofaktoren, wie genetische Faktoren, rassenspezifische Variationen und Umweltfaktoren wie Rauchen, Alkohol oder Lichtexposition.

Derzeit sind bis zu 4,5 Mio. Menschen von der AMD betroffen. Das entspricht jedem Vierten in der Altersgruppe der über 65-jährigen (*Ziemssen et al. 2006*).

Die Zahl blinder Menschen hat seit den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts von 40.000 auf etwa 100.000 deutlich zugenommen und wird für 2030 auf ca. 160.000 geschätzt, was einer Zunahme um 60% entspricht. Die meisten dieser Neuerblindungen werden voraussichtlich von der AMD verursacht werden.

Sie ist eine der häufigsten Ursachen für Erblindungen im Sinne des Gesetzes bei über 65-jährigen in der westlichen Welt (*Foran et al. 2003*).

Da man innerhalb der nächsten 2 Dekaden mit einer Verdoppelung der älteren Bevölkerung rechnet, und es im Jahr 2025 zu erwartende 1,2 Milliarden Menschen jenseits des 60. Lebensjahres (www.who.int) geben wird, ist es wichtig, die AMD bis ins Detail zu erforschen, um den betroffenen Patienten einen Teil ihrer Lebensqualität im Alter zu erhalten.

1.2 Pathologische Grundlagen der AMD

Bei der AMD handelt es sich um eine progrediente Erkrankung des zentralen Netzhaut-, Pigmentepithel- und Aderhautkomplexes.

Folgende diagnostische Kriterien in der Veränderung im Bereich der Makula sprechen für eine AMD:

- weiche Drusen
- Hyper- oder Hypopigmentierungen des retinalen Pigmentepithels
- geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels
- neovaskuläre Makuladegeneration

Durch eine Störung im zellulären Stoffwechsel kommt es altersbedingt zu Ablagerungen von Stoffwechselresten (residual bodies) in dem retinalen Pigmentepithel (RPE), die zu Funktionseinbußen führen.

Der Stoffwechsel ist nicht mehr in der Lage, ausreichend Phagozytose zu betreiben.

Der Abbau und die Entsorgung von distalen Photorezeptor-Außensegmenten ist nicht mehr gewährleistet.

Dies führt mit zunehmendem Alter zu Drusenbildung.

1.2.1 Drusen

Drusen sind gelbliche Ablagerungen über 63µm zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruch-Membran.

Bis zu 80% aller Patienten über 60 Jahre besitzen im makulären und paramakulären Bereich Drusen.

Sie können in harte (noduläre), weiche (exsudative) und basal laminäre (kutikuläre) Drusen eingeteilt werden.

Harte Drusen sind meist scharf begrenzte, kleiner als 50µm große, gelbliche Ablagerungen, die nur mit einem geringen Risiko für eine visuseinschränkende Manifestationsform der AMD verbunden werden (*Bird et al. 1995*).

Sie bestehen aus einem hyalinen Material und sind zwischen der inneren kollagenen Schicht und der Basallamina des retinalen Pigmentepithels lokalisiert.

Weiche Drusen dagegen sind meist unscharf begrenzt und gehen mit einem deutlich höheren Risiko einher, da sie sich vergrößern können und dann Abhebungen des retinalen Pigmentepithels hervorrufen. Sie besitzen die gleiche Lokalisation wie harte Drusen, unterscheiden sich jedoch in der Zusammensetzung.

Sie bestehen aus granulären, amorphen oder vesikulären Bestandteilen.

Basal laminäre Drusen sind eine spezielle Form der Drusen mit einer relativ guten Prognose (*Gass et al. 1985*).

1.2.2 Trockene (atrophe) Form der AMD

Die „trockene“ (atrophe) Form ist die häufigste Form der AMD. Ca. 80% der Patienten leiden an dieser Form der AMD. Sie wird unterschieden in eine Früh- und eine Spätform.

Das Frühstadium ist gekennzeichnet durch Drusen und oder irreguläre fokale Hyper- oder Hypopigmentierungen. Diese Erscheinungsform der Pigmentveränderung kann in eine geographische Atrophie (scharf begrenzt, stark ausgeprägt) und eine nichtgeographische Atrophie (unscharf begrenzt, schwächer ausgeprägt) unterteilt werden.

Im Spätstadium kommt es dann zu choroidalen Neovaskularisationen, Abhebungen des retinalen Pigmentepithels und Atrophien des retinalen Pigmentepithels.

Da sie sehr langsam fortschreitet, ist das Sehen längere Zeit nur wenig beeinträchtigt.

Nur selten führt diese Form der AMD zur Erblindung.

Es kommt zu einer fortschreitenden Atrophie des retinalen Pigmentepithels, einer nachfolgenden Degeneration der Retina sowie der Choriokapillaris und dem Vorhandensein von Ablagerungen, den sogenannten Drusen.

Für diese Form der AMD ist bis heute keine allgemein akzeptierte Behandlung bekannt.

Es wird diskutiert, ob eine Gabe von hochdosierten Vitaminen das Fortschreiten hemmen bzw. verzögern kann. Da dies wiederum das Risiko einiger Krebsarten erhöht, muss man das Kosten-Nutzenverhältnis sorgsam mit seinem behandelnden Arzt abwägen.

1.2.3 Feuchte (exsudative) Form der AMD

Die exsudative Form der AMD betrifft etwa 15% der Patienten. Sie ist die schwerere Form der AMD und prognostisch sehr ungünstig.

Sie entwickelt chorioidale Neovaskularisationen (CNV). Es kommt zur Einsprossung neugebildeter Kapillaren aus der Aderhaut durch die Bruchmembran oder über das retinale Pigmentepithel oder zu serösen Pigmentepithelabhebungen.

Feine Gefäße sprossen aus der Choroidea unter die Netzhaut ein. Da diesen Gefäßen die Blut-Retina-Schranke fehlt, können Blutbestandteile unter die Netzhaut austreten.

Dadurch kommt es zum Untergang von Photorezeptoren und im Endstadium zur Vernarbung der Netzhautmitte.

Klinische Anzeichen sind seröse Pigmentepithelabhebungen, subretinale Blutungen, harte Exsudate und fibrovaskuläre Narben.

Choroidale Neovaskularisationen können in einen „okkulten“ und einen „klassischen“ Typ eingeteilt werden. Die Diagnose wird üblicherweise mittels einer Fluoreszenzangiographie gestellt.

Die klassische Membran ist mittels eines Fluoreszenz-Angiogramms als helles, hyperfluoreszentes Areal mit klaren Grenzen erkennbar.

Klassische Membranen haben häufig ein rasches Wachstum und können unbehandelt innerhalb kürzester Zeit zu einem erheblichen Sehverlust führen.

Die okkulte Membran zeigt im Angiogramm meist eine unscharfe Begrenzung und ein irreguläres hypofluoreszentes Muster.

Sie ist im Gegensatz zur klassischen Membran unterhalb des retinalen Pigmentepithels lokalisiert.

Ebenso kann die Lage der CNV zur Fovea (Stelle des schärfsten Sehens) in verschiedene Gruppen gegliedert werden:

- Extrafoveale CNV: $>200\mu\text{m}$ zum Zentrum der FAZ (foveoläre avaskuläre Zone) entfernt
- Juxtafoveale CNV: $< 200\mu\text{m}$ vom Zentrum entfernt
- Subfoveale CNV: direkt das Zentrum betreffend.

Die Hauptprobleme der an AMD erkrankten Patienten bestehen in dem Verlust der Sehschärfe und des zentralen Gesichtsfeldes (Zentralskotom).

Es kommt zum „Verzerrt“-Sehen, d.h. Linien erscheinen in Wellenform (Metamorphismen) und Gegenstände werden größer oder kleiner wahrgenommen.

Nach wenigen Wochen kommt es zum Verschwinden fixierter Bilder.

Nach 6-8 Wochen wird nur noch die Peripherie des Gesichtsfeldes scharf wahrgenommen. Dies führt zu erheblichen Einschränkungen im Alltag der Patienten.

Sie sind nicht mehr in der Lage zu lesen, ein Kraftfahrzeug zu führen und sind in Alltagssituationen immer öfter auf Hilfe angewiesen. Wenn beide Augen von AMD betroffen sind, gilt der Patient gesetzlich als blind.

Alle Formen der Frühstadien einer AMD werden als altersabhängige Makulopathie (age-related maculopathy, ARM) zusammengefasst. Nur die Endstadien (atrophische oder neovaskuläre Makuladegeneration) werden als altersabhängige Makuladegeneration (age-related macular degeneration, AMD) bezeichnet.

Sie werden in der internationalen Klassifikation, dem „Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System“ (WARMGS), zusammengefasst (*Klein et al.* 1991).

1.2.4 Molekulare Mechanismen der CNV

Es besteht zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der Choriokapillaris eine Wechselbeziehung. Das RPE sezerniert zahlreiche Zytokine, die für den Erhalt der Endothelzellen der Choriokapillarisgefäße zuständig sind.

Eines dieser Zytokine ist VEGF (vascular endothelial growth factor), welcher als Schlüsselfaktor für das Gefäßwachstum gilt und Einfluss auf die Proliferation und das Überleben der Endothelzellen hat.

Ein weiteres Zytokin ist der „Pigment Epithelial Derived Factor“ (PEDF).

Dieser verhindert das Endothelwachstum und eliminiert Endothelzellen durch programmierten Zelltod (*Dawson et al.* 1999). Mit zunehmendem Alter nimmt die Konzentration des gefäßwachstumshemmenden PEDF im Glaskörper ab.

Ebenso ist die PEDF-Konzentration im Auge mit neovaskulärer AMD (*Holekamp et al.* 2002) und auch bei experimentellen Modellen für CNV bei AMD gegenüber Kontrollen erniedrigt (*Renno et al.* 2002). Im Gegensatz dazu wird der VEGF in Augen mit CNV bei AMD vermehrt exprimiert (*Frank et al.* 1996).

Es wurden bislang mehrere Mechanismen beschreiben, die eine höhere Freisetzung von VEGF im Alter begünstigen.

Die Gefäßdichte kann mit zunehmendem Lebensalter um bis zu 45% abnehmen (*Ramrattan et al.* 1994), was dazu führt, dass es zu Hypoxie kommt und dadurch zu erhöhter VEGF-Expression.

Ebenso nimmt die Dicke der Bruch-Membran im Laufe der Zeit durch Umbauprozesse der extrazellulären Matrix, Bildung von Drusen und Einlagerung verschiedener Biomoleküle zu (*Ramrattan et al.* 1994). Die Permeabilität für Serumproteine nimmt ab. Mit zunehmender Dicke kommt es zu zunehmender Hypoxie und somit wiederum zu zunehmender Freisetzung von VEGF.

1.3 Risikofaktoren

Bei der AMD handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, bei der neben dem Alter, genetischen Faktoren und systemischen Faktoren auch Umwelteinflüsse als Risikofaktoren diskutiert werden (*Hyman et al.* 1983).

1.3.1 Alter

Wie bereits im oberen Teil ausführlich erwähnt, zählt das Alter als größter Risikofaktor.

1.3.2 Genetische Faktoren

Zahlreiche Untersuchungen sprechen für eine genetische Beteiligung an der AMD.

So konnte in zahlreichen Studien an monozygoten Zwillingen eine große Übereinstimmung des ARM-Phänotyps (age-related maculopathy) aufgezeigt werden (*Klein et al.* 1994b, *Meyers et al.* 1995). Dies konnte auch in Vergleichsstudien mit 98 monozygotischen und 38 dizygotischen Zwillingen übereinstimmend belegt werden.

25 Paare der monozygotischen Paare zeigten eine Übereinstimmung von 100%.

Bei den dizygotischen waren es bei 25 Betroffenen nur 42% (*Meyers et al.* 1995).

Die Studien konnten aber bislang nur eine Übereinstimmung der früheren Form der ARM (age-related maculopathy) feststellen, da die meisten der Zwillingspaare zu jung für eine AMD im Endstadium waren.

Eine familiäre Häufung von Drusen wurde in einer Untersuchung von Piquet gezeigt. 53 Geschwisterpaare und 50 Ehepaare wurden untersucht. Es fanden sich signifikant höhere Übereinstimmungen zwischen den Geschwistern im Vergleich zu den Ehepaaren (*Piquet et al.* 1993).

In einer von De la Paz et al. durchgeführten Studie konnten diese an 8 untersuchten Familien mit mehreren betroffenen Mitgliedern ein breit gefächertes Spektrum an Fundusmerkmalen beobachten, was den Schluss zulässt, dass es eine eher niedrige Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp bei der ARM gibt (*De la Paz et al.* 1997).

1.3.3 Arteriosklerose

Vingerling et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass Ablagerungen (Plaques) in der A. carotis communis und der Karotisbifurkation mit einer AMD assoziiert sein können (*Vingerling et al.* 1995a).

1.3.4 Geschlechtsspezifische/ hormonelle Faktoren

Frauen besitzen ein etwas höheres Risiko an AMD zu erkranken als Männer (*Evans 2001*). Nicht alle Studien konnten dies jedoch bestätigen (*Kahn et al. 1977, Klein et al. 1994a, McCarty et al. 2001, Schachat et al. 1995, Vingerling et al. 1995b*).

Laut einer Untersuchung von Klein et al. haben Frauen in einem Alter von über 75 Jahren ein zweifach erhöhtes Risiko zu erkranken. Dies könnte an dem nach der Menopause fehlenden Östrogenspiegel liegen, der einen schützenden Effekt vor Arteriosklerose darstellt (*Wittelman et al. 1989*).

1.3.5 Bluthochdruck

Die Daten über den Zusammenhang zwischen AMD und Bluthochdruck sind bis heute noch nicht ganz schlüssig (*Sperduto & Hiller 1986*). Dennoch konnte in zwei Inzidenzstudien eine Verbindung zwischen unbehandeltem Bluthochdruck und einer neovaskulären AMD bestätigt werden (*Group 1997, Klein et al. 1997*).

1.3.6 Rauchen

Paetkau et al. konnten erstmals ein erhöhtes AMD-Risiko für Raucher aufzeigen (*Paetkau et al. 1978*). Den Zusammenhang zwischen der Quantität des Rauchens und der neovaskulären Form der AMD konnten Vingerling et al. belegen. Darüber hinaus konnte die Arbeitsgruppe beweisen, dass das Risiko um so geringer ist, je länger das Rauchen zurückliegt (*Delcourt et al. 1998, Vingerling et al. 1996*).

Rauchen führt zur Reduktion von Serumantioxidantien und antioxidativen Enzymen in der Netzhaut, die diese vor Sauerstoffradikalen schützt, welche bei Lichtexposition entstehen (*Pryor et al. 1983, Schectman et al. 1989, Stryker et al. 1988*).

Deshalb sollten Patienten schon bei frühen Anzeichen der AMD das Rauchen aufgeben.

Andere Studien beschäftigen sich mit den Faktoren von rassespezifischen Variationen, okulären Faktoren, wie Irisfarbe, Brechungsfehler oder Katarakt, sowie Umweltfaktoren wie Alkohol oder Lichtexposition.

All diese Faktoren werden aber bis heute kontrovers diskutiert und sind Bestandteil aktueller Studien.

1.4 Therapiemöglichkeiten

Die Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration ist bis heute sehr unbefriedigend. Ursächliche Therapien gibt es bis heute nicht.

Die Behandlungsmöglichkeiten erstrecken sich von der Laserkoagulation, photodynamischen Therapien und pharmakologischen Therapien bis hin zur chirurgischen Therapie.

1.4.1 Laserkoagulation

Bei der Laserkoagulation kommt es zur Umwandlung der Laserstrahlung in thermische Energie. Sie ist nur bei der klassischen extrafovealen CNV indiziert.

Hierbei konnte durch die Koagulationstherapie bei zwei Dritteln der Patienten der Ausgangsvisus erhalten oder verbessert werden (*Chisholm 1983, Coscas & Soubrane 1982, Group 1982, Group 1986a, Group 1986b, Group 1991*).

Allerdings stellen Rezidive eine Hauptkomplikation nach erfolgreicher Koagulationstherapie dar. Der Langzeiterfolg dieser Therapie lässt sich erst nach 24 Monaten definitiv nachweisen, da es nach der Koagulation direkt zu einer Visusverminderung aufgrund der Lasernarbe kommt.

Bei der okkulten extrafovealen Membran sind die Möglichkeiten der Laserkoagulation sehr begrenzt. Sowohl bei behandelten als auch bei unbehandelten Patienten zeigten 60% der Augen einen unveränderten Visus.

Dies ist einerseits auf die Tatsache zurückzuführen, dass es sich im Vergleich zur klassischen Form um eine weniger progrediente und destruierende Form der AMD handelt und sie aufgrund der ungenaueren Abgrenzbarkeit schwieriger zu koagulieren ist. Dies führt häufiger zu Rezidiven oder neuen Gefäßeinsprossungen.

1.4.2 Photodynamische Therapie (PDT)

Das Prinzip der photodynamischen Therapie (PDT) beruht darauf, dass die CNV inaktiviert wird, indem die weitere Ausdehnung und die Exsudation von Flüssigkeit in die Netzhautschichten reduziert werden. Der lichtaktivierbare Farbstoff Verteporfin wird intravenös verabreicht und reichert sich in der CNV an.

Nach einer Lichtbestrahlung kommt es zu einem lokalisierten Gefäßwandschaden (*Schmidt-Erfurth et al.* 1994). Im Gegensatz zur Lasertherapie kommt es nicht zur Nekrose oder zum Transparenzverlust der Netzhaut im Bereich der CNV (*Schmidt-Erfurth* 1998).

Es handelt sich bei dieser Therapie nur um eine symptomatische Behandlung und nicht um eine kausale Beseitigung der Ursachen der Erkrankung.

1999 wurde erstmals eine randomisierte Studie über die Wirksamkeit der PDT erstellt.

Die sog. TAB-Studie (*Blumenkranz et al.* 2002) konnte nachweisen, dass in der Verteopfunggruppe die Wahrscheinlichkeit, den Ausgangsvisus während des Beobachtungszeitraums zu erhalten, doppelt so hoch war wie bei der Kontrollgruppe.

Häufige Nebenwirkungen dieser Therapie waren Pigmentepitheleinrisse (*Pece et al.* 2001).

1.4.3 Operative Verfahren

Zunächst wird mit einer Pars-plana-Vitrektomie der Glaskörper teilweise oder vollständig entfernt. Dabei wird die hintere Glaskörpermembran abgelöst und entfernt. Im Anschluss wird der subretinale Raum durch eine kleine Retinotomie neben der CNV eröffnet. Die Retina kann dann durch eine subretinale Infusion hochgespült werden. Mit speziellen Instrumenten wird die neovaskuläre Membran unter der Netzhaut mobilisiert und entfernt. Funktionelle Untersuchungen zeigen jedoch schlechte Ergebnisse.

Nach der Entfernung der CNV kann keine foveale Fixation erhofft werden.

Nach Walter et al. liegt die Fernsehschärfe nur selten über 0,1 und meistens um 0,05 (*Walter* 2002). Deshalb wird Patienten mit einer noch relativ guten Sehschärfe von einer subretinalen Chirurgie abgeraten.

Andere Behandlungsansätze beschäftigen sich mit der Gabe von Antioxidantien.

In der Age Related Eye Disease Study (AREDS) konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit großen Drusen (>125µm), multiplen Drusen oder einer späten AMD nach der täglichen Einnahme antioxidativer Vitamine (500g Vitamin C, 15mg β-Carotin, 400mg Vitamin E und 80mg Zink) ein Risiko von 20% und die Kontrollgruppe ohne Medikation ein Risiko von 28% zeigten, eine späte AMD zu entwickeln. Andere Formen der AMD wurden allerdings aus der Studie ausgeschlossen oder zeigten keinen repräsentativen Erfolg.

Lutein und Zeaxanthin könnten möglicherweise einen prophylaktischen Ansatz ergeben (*Pauleikhoff et al.* 2001). Sie sind natürliche Bestandteile des makulären Pigments. Es wurde beobachtet, dass mit zunehmendem Alter und bei AMD-Patienten die Konzentration von makulärem Pigment reduziert ist (*Hammond & Caruso-Avery* 2000). Dies könnte auf ein erhöhtes Risiko hinweisen, an AMD zu erkranken (*Beatty et al.* 2001).

Es liegen aber noch keine Ergebnisse von Studien vor, die die Wirksamkeit von Lutein und Zeaxanthin bestätigen.

1.4.4 Medikamentöse Behandlung

1.4.4.1 Steroidale Therapie (Triamcinolon)

Die Injektionen von angiostatischen Steroiden, zu denen Triamcinolon-Acetonid gehört, waren die ersten Versuche, medikamentöse Wirkstoffe direkt ins Auge zu injizieren.

In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Triamcinolon antiangiogene, gefäßmembranstabilisierende und VEGF-hemmende Effekte hat (*Edelman et al.* 2005).

In einer australischen Studie mit 139 Patienten konnte aber nur ein geringer Effekt auf die Größe der CNV nach 3 Monaten gezeigt werden (*Gillies* 2002).

Nebenwirkungen dieser Therapie waren ein Anstieg des intraokulären Drucks, Progression des Katarakts und ein erhöhtes Endophthalmitisrisiko.

Somit erscheint die Therapie mit Triamcinolon zur Behandlung der neovasculären AMD auch unter Verwendung hoher Einzeldosen als nicht sinnvoll (*Jonas et al.* 2007).

1.4.4.2 Anti VEGF-Therapie

Der VEGF (vascular endothelial growth factor) spielt eine Schlüsselrolle für die Regulation der Angiogenese. Er fördert die Entwicklung von Neovaskularisationen auf verschiedene Weise. Es handelt sich um ein potentes Zellmitogen, das die Entwicklung der Endothelzellen durch Hemmung der Apoptose unterstützt.

Ebenso führt der VEGF zur Erhöhung der Permeabilität selektiv für kleine und mittelgroße Moleküle (*Bates* 1998). Es kommt zur Lockerung der interzellulären Kontakte (zonula adherens, tight junctions). Dies bewirkt eine lokale Schrankenstörung und dadurch den Flüssigkeitsaustritt.

Durch VEGF-Hemmer lässt sich ein schneller Rückgang auch intraretinaler Flüssigkeit erreichen, oft mit einem deutlichen Anstieg der Sehschärfe (*Volcker et al. 2006*).

VEGF-Hemmer werden direkt in das erkrankte Auge injiziert und hemmen dort vor allem VEGF 165, welcher für die feuchte AMD eine besondere Rolle spielt.

Der Vorteil gegenüber oral verabreichten Medikamenten besteht in der geringen systemischen Wirkung und den hohen erzielbaren Wirkdosen. Systemische Nebenwirkungen können dadurch nahezu vermieden werden.

Auch die lokale Verträglichkeit war in den bisherigen Studien gut (*Ziemssen et al. 2008*). Zu den häufigsten leichten Nebenwirkungen gehörten milde Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Kreatitis punctata, temporärer Augeninnendruckanstieg und kleine subkutane Blutungen sowie leichte Vernarbungen der Bindehaut nach multiplen Injektionen.

1.4.4.2.1 Ranibizumab (Lucentis®)

Es handelt sich hierbei um ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, welches selektiv alle VEGF-Isoformen neutralisiert und somit das Wachstum neuer Blutgefäße hemmt. Es wird in Dosen von 0,5mg in den Glaskörper injiziert. In den ersten Monaten der Therapie muss dieser Vorgang monatlich wiederholt werden.

Es konnte mittlerweile sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit der Therapie mit Ranibizumab belegt werden, wobei auch ein hoher Anteil an Visusverbesserungen beobachtet werden konnte (*Ferrara et al. 2006*).

Eine Studie mit 423 Patienten mit klassischer CNV hat gezeigt, dass etwa 95% nach der Therapie mit Ranibizumab nach 12 Monaten ihre Sehkraft verbessern oder bewahren konnten (Anchor-Studie).

Es kam zur Verbesserung des Visus um 15 Buchstaben oder mehr bei rund 25% der Patienten (Marina-Studie).

Unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie sind Schmerzen, Blutungen, Fremdkörpergefühl, Erhöhung des Augeninnendrucks, Mouches volantes sowie Kopfschmerzen oder arterielle Hypertonie.

Sehr selten sind schwerwiegende Komplikationen, wie Infektionen des Auginnenen, Beschädigung der Netzhaut oder ein Katarakt, zu beobachten. Die Kosten für eine Injektion betragen ca. 1.830.- €.

1.4.4.2 Pegaptanib (Macugen®)

Pegaptanib ist ein Pegyliertes RNA-Aptamer (aptus lat.: passen; meros gr.:Teil).

Ein Aptamer ist ein einzelner Nukleinsäurestrang, der sich spezifisch an ein Target (Zielmolekül), in diesem Fall VEGF-A 165, bindet. Es verhindert das Andocken an die Rezeptoren der Gefäßendothelzellen und somit die Signalweiterleitung. Durch die intravitreale Injektion soll wie bei allen VEGF Inhibitoren die Neovaskularisation gezielt gestoppt werden.

Studien haben gezeigt, dass der Visusverlust jedoch lediglich aufgehalten wird.

Der Visus konnte nicht verbessert werden (*Rakic et al. 2005*). Ebenso zeigte sich, dass bei einer Beendigung der Therapie nach einem Jahr bei vielen Patienten ein erneutes Wachstum der AMD festgestellt werden konnte.

Entzündliche Nebenwirkungen wurden selten beobachtet. Allerdings konnten injektionsbedingte Endophthalmitiden beobachtet werden (*Jaissle et al. 2005*). Die Kosten für eine Injektion belaufen sich auf ca. 1.180.- €.

1.4.4.3 Bevacizumab (Avastin®)

Die Wirkungsweise von Bevacizumab entspricht in etwa der der anderen VEGF-Inhibitoren.

Es kommt zur Verringerung der Hyperpermeabilität des Gefäßendothels der choroidalen Gefäße. Ebenso wird eine anti-proliferierende Wirkung bei chorioidalen Neovaskularisationen erzielt.

Bevacizumab ist wie Ranibizumab ein humanisiertes Antikörper-Fragment. Es wurde aus demselben monoklonalen Mäuseantikörper entwickelt. Bevacizumab hat ein höheres Molekulargewicht von 148 kDa und durch eine doppelte Bindungsdomäne eine längere Halbwertszeit, so dass die Intervalle zwischen den Injektionen deutlich länger angesetzt werden können (*Mordenti et al. 1999*). Bevacizumab wurde ursprünglich für die Krebsforschung entwickelt. Seit dem Frühjahr 2005 ist es zur Therapie gegen metastasierende Kolonkarzinome zugelassen.

In der Augenheilkunde wird Bevacizumab derzeit im „off-label-use“ verwendet.

Nebenwirkungen der intravenösen Therapie waren eine geringe Erhöhung des Blutdrucks und thromboembolische Ereignisse. Auch ist eine intravenöse Gabe in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Für die intravitreale Injektion konnte trotz weltweiter Anwendungen bisher noch kein Nachweis über medikamentös-induzierte Nebenwirkungen erbracht werden. Bevacizumab stellt eine kostengünstigere Alternative zu den bisherigen VEGF-Hemmern wie etwa Ranibizumab dar.

Die ursprüngliche Annahme, Bevacizumab könne die Netzhaut nach intravitrealer Injektion nicht passieren, wie es Triamcinolon, Pegaptanib und Ranibizumab möglich ist, stellte sich nach experimentellen Studien als falsch dar (*Heiduschka et al. 2007*).

Die Kosten betragen 10.- bis 40.- € pro Injektion, was ca. einem 40stel der Behandlung mit Lucentis® entspricht. Die Krankenkassen dürfen jedoch die Kosten für die Behandlung mit Bevacizumab nach Einführung des Medikaments Lucentis® nicht mehr übernehmen. Dies wird die Ausgaben in der Augenheilkunde von heute auf morgen um 1,1 bis 2,4 Milliarden Euro erhöhen (*Schrader 2006*)

Trotz des Fehlens einer Phase-III-Studie über Bevacizumab zur Sicherheit und Wirksamkeit zeigen viele Berichte, dass Bevacizumab eine wirksame Behandlungsalternative ist.

2. Methodik

2.1 Patienten

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von Patienten ausgewertet, die zwischen dem 1. Januar und 31. Dezember 2006 in der Universitätsklinik Würzburg mehrere intravitreale Injektionen mit Bevacizumab (Avastin®) bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) mit subfovealer choroidaler Neovaskularisation (CNV) erhalten hatten. Eingeschlossen wurden Patienten mit subfovealer CNV, einem Visus von mindestens 0,06 und einer nicht länger als 3 Monate zurückliegenden Visusverminderung.

In der Augenklinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg wird seit Januar 2006 Bevacizumab (Avastin®) eingesetzt. Bislang wurden mehr als 1300 Injektionen durchgeführt. Schwerwiegende Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Es wurden die Daten von 140 Patienten über einen Zeitraum von 3 Monaten, von 134 Patienten über 6 Monaten, von 115 Patienten über 9 Monaten und von 101 Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten ausgewertet.

Von den 140 Patienten wurden 18 (13%) im ersten Jahr nach der Zulassung auf Ranibizumab (Lucentis®) umgestellt, weitere 15 (11%) Patienten folgten dieser Umstellung nach Abschluss der 12 Monatsuntersuchungen.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war der älteste Patient 94 Jahre, der jüngste 52 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 77 Jahre.

Den Patienten wurden im Mittel dreimal Bevacizumab intravitreal verabreicht.

Von den 140 untersuchten Patienten waren 41 Männer (29%) und 99 Frauen (71%). Alle Patienten erhielten eine Serie Bevacizumabinjektionen, worauf sich im Anschluss vierteljährliche Fluoreszenzangiographie- und OCT-Kontrollen zur Ermittlung der fovealen Netzhautdicken anschlossen.

Bei einigen Patienten wurde weiterhin eine standardisierte Sehschärfepfung mittels ETDRS-Visustafeln (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) durchgeführt.

5 Buchstaben gleicher Größe bilden jeweils eine Zeile. Der Visusverlust von 3 Zeilen (15 Buchstaben) entspricht einer Halbierung der Sehschärfe. Eine Visusstabilisierung liegt bei einem Verlust von weniger als 3 Zeilen vor.

Die Patienten wurden ausführlich darüber aufgeklärt, dass es sich bei Bevacizumab (Avastin®) um ein zur Behandlung von AMD nicht zugelassenes „off-label“-Medikament handelt. Ebenso wurden sie über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Anschließend erfolgte die Einwilligung des Patienten.

In der Studie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die folgende Eingangskriterien erfüllten:

- eine Visusminderung die nicht länger als 3 Monate zurücklag
- Veränderungen beim Betrachten des Amsler-Netzes
- eine subfoveale choroidale Neovaskularisationsmembran
- einen Visus von mindestens 0,06

2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden direkt in der Augenklinik der Universität Würzburg erhoben und aus den Krankenakten der Patienten entnommen oder von den weiterbehandelnden Augenärzten erfragt.

Die Daten wurden in einen standardisierten Fragebogen übertragen.

Es wurden folgende Daten erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Membrantyp
- Anamnesedauer der Sehverschlechterung
- Visus bei Indikationsstellung des erkrankten Auges und des Partnerauges
- Befund des unbehandelten Auges und Vergleich zum Injektionsauge
- Befund des anderen Auges (keine AMD, trockene AMD, SRNV, Myopie, Pseudophakie)

Weitere Befunde wurden nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erhoben:

- Visus des erkrankten Auges
- Visus des Partnerauges nach 24, 36 und 52 Wochen
- Zeitpunkt des besten Visus
- Netzhautbefunde

2.3 Behandlung mit Bevacizumab

Bevacizumab gehört ebenso wie Pegaptanib und Ranibizumab zu den VEGF-Inhibitoren (vascular endothelial growth factor), eine der wichtigsten Substanzgruppen bei der Behandlung der CMV bei AMD.

Anders als Pegaptanib und Ranibizumab ist Bevacizumab noch nicht für die Behandlung der AMD zugelassen und damit ein sog. „off-label-use“. Die Indikationsstellung beschränkt sich auf kolorektale Karzinome (s. 1.4.4.2.3.)

2.3.1 Durchführung der Behandlung

Die Behandlung wird ambulant durchgeführt. Dabei wird zunächst die Pupille mittels eines Medikaments weitgestellt. Danach wird das Auge betäubt. Die Augenlider, die Bindehaut und die Umgebung werden desinfiziert und steril abgedeckt. Ein Lidsperrerr wird eingesetzt. Danach erfolgt die transkonjunktivale, transsklerale Avastineingabe in den Glaskörperraum. Die intravitreale Injektion erfolgt gemäß den Empfehlungen für die Durchführungen von intravitrealen Injektionen der Retinologischen Gesellschaft, der DOG und des BVA. Es wurden 1,5mg Bevacizumab unverdünnt injiziert.

Nachteile der intravitrealen Injektion bestehen in dem invasiven Charakter, der mit einer Reihe von potentiellen Komplikationen wie Uveitis, Endophthalmitis oder Ablatio retinae einhergehen kann.

Ebenso ist das Volumen des Glaskörperraums begrenzt, wodurch die applizierte Menge und die Dosis des Wirkstoffes begrenzt sind. Die intravitrealen Injektionen müssen daher mehrmals wiederholt werden, um langfristig den benötigten Wirkspiegel aufrechtzuerhalten und die Sehkraft zu stabilisieren.

2.4 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet:

- Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung, genauer gesagt bei zu geringen Erwartungswerten, wurde bei einer 4-Felder-Tafel der **exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates** berechnet und bei größeren Tafeln der **exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel**.
- Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte. Wenn eine Gaußsche Normalverteilung der Meßwerte angenommen werden konnte, wurde statt dessen der mächtigere **unverbundene t-Test** verwendet. Bei geringen Fallzahlen, unter 20 Patienten, wurde anstelle des gewöhnlichen, approximativen U-Tests der **exakte U-Test** gerechnet.
- Die Rangvarianzanalyse mit Messwiederholungen **nach Friedman** vergleicht mehrere Messungen beim gleichen Individuum wenn keine Gaußverteilung der Parameter angenommen werden kann.
- Die **zweifaktorielle Rangvarianzanalyse mit Meßwiederholungen auf einem Faktor nach PURI und SEN** dient zum Test einer Messreihe, wenn die Probanden zusätzlich in Gruppen eingeteilt sind. Diese Analyse setzt keine Gaußverteilung voraus.
- Die **Rangkorrelation nach Kendall** beschreibt die Abhängigkeit zwischen zwei Messwerten und setzt keine Gaußsche Normalverteilung voraus. Wegen der Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen kann man diese Korrelation auch verwenden, wenn sehr oft der gleiche Wert vorkommt, d.h. bei Rangbindungen. Die Werte müssen mindestens eine Rangreihenfolge haben. Eine Korrelation hat als Ergebnis zwei Zahlen. Einmal den Korrelationskoeffizienten, hier τ , eine Zahl zwischen -1 und $+1$. $+1$ bedeutet eine ideale Korrelation. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen. 0 besagt, dass keinerlei Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelati-

onskoeffizient negativ ist, handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit. – 1 ist eine ideale gegensinnige Korrelation. Zu einer Korrelation gibt man als zweites einen p-Wert an, der besagt, ob überhaupt eine Beziehung vorhanden ist, ob sich der Koeffizient also signifikant von Null unterscheidet. Je mehr Patienten im Test sind, desto kleiner darf der Koeffizient sein, um noch signifikant zu sein.

- Die **serielle Korrelation nach JONES und BOADI-BOATENG** (1991) berechnet Korrelationen, wenn mehrere, pro Patient unterschiedlich viele, Messungen eines Patienten vorliegen. Das Verfahren kann auch auf den Vergleich der Korrelation zwischen mehreren Gruppen erweitert werden. Da diese serielle Korrelation eine Gaußsche Normalverteilung voraussetzt, muss eine geeignete Transformation die Werte zuvor an eine Gauß- Verteilung annähern.
- **Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier.** Aus der Beobachtungszeit der überlebenden Patienten und der Überlebenszeit der Verstorbenen ab einem bestimmten Zeitpunkt, hier ab der Diagnosestellung, wird für alle Zeitpunkte vom Beginn der Beobachtungszeit bis zum Ausscheiden des letzten Patienten der Anteil derjenigen Patienten geschätzt, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben sind. Diese geschätzte Überlebensrate umfasst auch solche Patienten, die bereits vorher lebend ausgeschieden sind. Dieses Verfahren erlaubt auch den Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen. Zum Vergleich wird der log-rank Test berechnet. Die Überlebensstatistik kann für alle Ereignisse verwendet werden, die bei einigen Patienten noch nicht eingetreten sind, hier für das Ende der Besserung.

Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lillefors verwendet. Die logMAR-Werte weichen bei diesem Kollektiv nicht signifikant von einer Gaußschen Normalverteilung ab.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet: $p < 0,05$ mit *, $p < 0,01$ mit ** und $p < 0,001$ mit *** .

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Die behandelte Gruppe bestand aus 140 Patienten, 41 (29%) männlichen und 99 (71%) weiblichen. Die Patienten waren im Mittel 77.0 ± 7.7 Jahre alt (vollendete Lebensjahre). Der jüngste Patient war 52, der älteste 94 Jahre. Die Hälfte der Patienten war älter als 78 Jahre (Median, 68%-CI = 69-85 Jahre). 95% der Patienten lagen altersmäßig zwischen 62 und 89 Jahren.

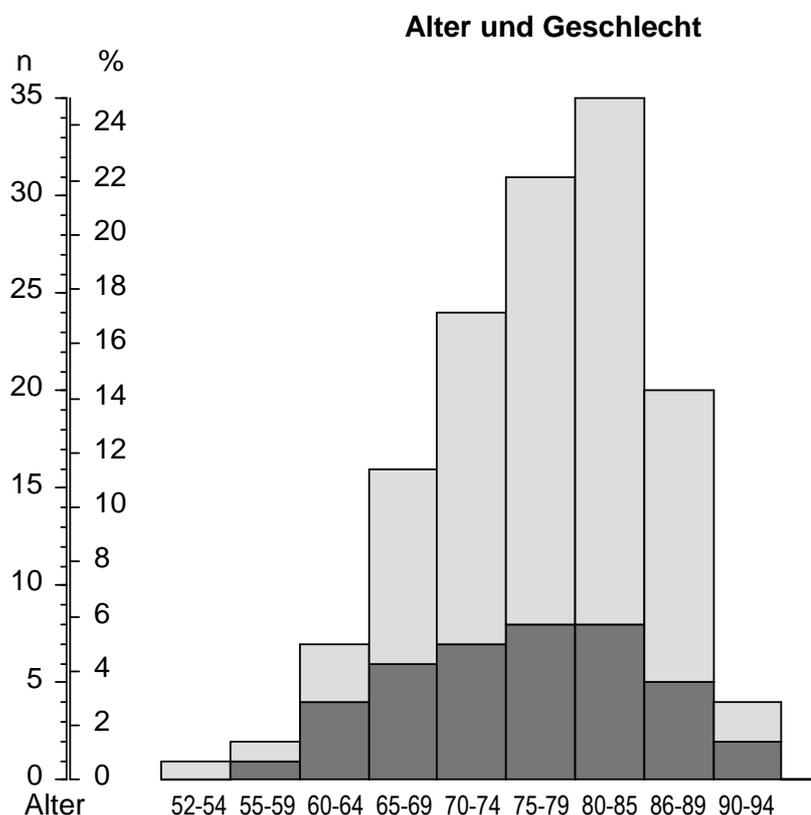


Abbildung 1. Alter und Geschlecht der Patienten. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz aller 140 Patienten dar und sind nach Geschlecht unterteilt. ■ = männlich, ▒ = weiblich.

Bei den Ergebnissen war zwischen den männlichen und weiblichen Patienten kein Altersunterschied zu erkennen ($p = 0.20$ im U-Test nach Mann und Whitney).

3.2 Anamnese

Membrantyp des behandelten Auges:

3 Augen (2%) von 140 Untersuchten zeigten sich > 80% klassisch, bei 5 Augen von 140 Untersuchten ergab die Untersuchung >50% klassisch, bei 15 Augen (11%) von 140 minimal klassisch. Minimal klassisch mit PE-Abhebung zeigten 6 (4%) der 140 untersuchten Augen, 31 (22%) von 140 Augen zeigten sich okkult mit PE-Abhebung. Bei 56 Augen (40%) von 140 war das Ergebnis rein okkult, bei 14 Augen (10%) von 140 okkult mit Blutung und bei 9 Augen (6%) von 140 minimal klassisch mit Blutung.

Vorbehandlungen am Behandlungsauge:

5 Augen von 140 Untersuchten hatten eine Vorbehandlung mit rTPA und SF6 intravitreal. 4 der behandelten Augen wurden mehrfach mit PDT vorbehandelt. Ein Auge wurde mit einer dreimaligen Injektion mit Macugen vorbehandelt und wiederum ein Auge mit einer transpupillären Thermotheapie vorbehandelt. Die übrigen 129 untersuchten Augen hatten keine vorherige Behandlung erfahren.

Anamnesedauer des behandelten Auges:

Die Anamnesedauer der Sehverschlechterung lag bei 10 der 140 untersuchten Patienten bei unter einem Monat. Bei 86 Patienten lag die Dauer bei 1-3 Monaten. 38 Patienten wiesen eine Dauer von 38 Monaten auf und bei 10 Patienten wurden keine Angaben aufgenommen.

3.3 Partnerauge

Bei Indikationsstellung hatten 52 Partneraugen (37%) einen besseren Visus als das Injektionsauge, 12 Partneraugen (8%) waren gleich gut und 76 Partneraugen (54%) hatten einen schlechteren Visus.

Der Makulabefund des nicht operierten Partnerauges zeigte folgende Befunde:

- 2 der Partneraugen (3%) zeigten keinen Befund
- 26 Augen (19%) zeigten eine Narbe nach CNV
- 26 Augen (19%) wiesen eine Pseudophakie auf

3 Ergebnisse

- 32 Augen (23%) hatten eine aktive CNV
- 63 Augen (45%) zeigten eine trockene AMD
- 10 Augen (7%) konnten nicht weiter klassifiziert werden.

3.4 Therapie

| | | Anzahl | % |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------|--------|
| Umstellung Therapie | kein Wechsel | 107 | 76.43% |
| | Umstellung auf Lucentis® im 1. Jahr | 18 | 12.86% |
| | Umstellung nach 12 Monaten | 15 | 10.71% |
| Zahl Avastin® -Injektionen | 1 | 4 | 2.86% |
| | 2 | 14 | 10.00% |
| | 3 | 100 | 71.43% |
| | 4 | 15 | 10.71% |
| | 5 | 5 | 3.57% |
| | 6 | 2 | 1.43% |
| Zahl Lucentis® -Injektionen | keine | 122 | 87.14% |
| | 1 | 4 | 2.86% |
| | 2 | 5 | 3.57% |
| | 3 | 9 | 6.43% |
| Zahl aller Injektionen | 1 | 4 | 2.86% |
| | 2 | 14 | 10.00% |
| | 3 | 85 | 60.71% |
| | 4 | 16 | 11.43% |
| | 5 | 8 | 5.71% |
| | 6 | 12 | 8.57% |
| | 7 | 1 | 0.71% |

Tabelle 1. Therapiewechselungen und Zahl der Injektionen im ersten Jahr. Anzahl und Prozentsatz der n = 140 Patienten.

Bei 107 (76,4%) der Patienten wurde während der Therapie kein Medikamentenwechsel vorgenommen. 18 (12,9%) Patienten wurden im ersten Jahr der Therapie auf Lucentis® umgestellt. 15 (10,7%) Patienten wurden nach Ablauf des Untersuchungszeitraumes auf Lucentis umgestellt.

Bei den meisten Patienten (71,4%) wurde Avastin® dreimal injiziert. Nur ein kleiner Teil (4,9%) bekam 5 oder mehr Injektionen. Bei 18 Patienten (12,9%) wurde Avastin® weniger als dreimal verabreicht.

4 Patienten (2,8%), die im ersten Jahr auf Lucentis® umgestellt wurden, bekamen 1 Injektion, 5 Patienten (3,6%) bekamen 2 Injektionen und 9 Patienten (6,4%) erhielten 3 Lucentis® Injektionen.

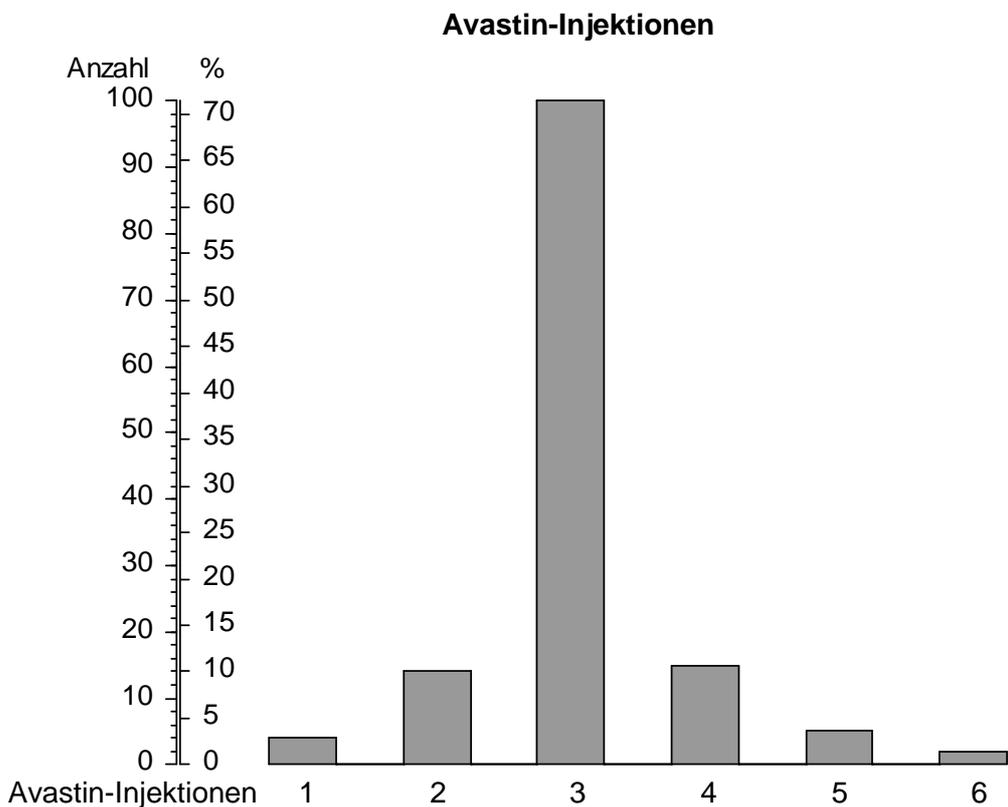


Abbildung 2. Zahl der Avastin®-Injektionen bei den Patienten. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz aller 140 Patienten dar.

Wie in Tabelle 1 beschrieben wurde den meisten Patienten Avastin® dreimal injiziert. 4 Patienten (2,8%) erhielten lediglich jeweils eine Avastininjektion, 14 Patienten (10,0%) 2 Injektionen, 100 Patienten (71,4%) erhielten 3 Injektionen, 15 Patienten (10,7%) erhielten 4 Injektionen, 5 Patienten (3,6%) erhielten 5 Injektionen und 6 Patienten (4,3%) erhielten 6 Injektionen.

3.5 Beobachtungszeiten

| | n | MW | ST | Min | Max |
|---------------------------------------|-----|--------|-------|------|-------|
| Zeit bis bester Visus [Monate] | 140 | 7.800 | 3.958 | 1.2 | 17.07 |
| Zeit bis letzte Untersuchung [Monate] | 140 | 11.160 | 3.408 | 2.73 | 19.1 |

Tabelle 2. Zeit zwischen Therapiebeginn und Termin des besten Visus und der letzten Nachuntersuchung. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung.

Der Beobachtungszeitraum lag im Mittel bei 11,6 Monaten. Einige Patienten konnten auch bis zu 19 Monaten nachuntersucht werden.

Der beste Visus wurde im Mittel nach 8 Monaten erreicht.

Einige der Patienten konnten ihren besten Visus bereits nach 1,2 Monaten erreichen. Andere wiederum brauchten 17 Monate, um ihren besten Visus zu erlangen

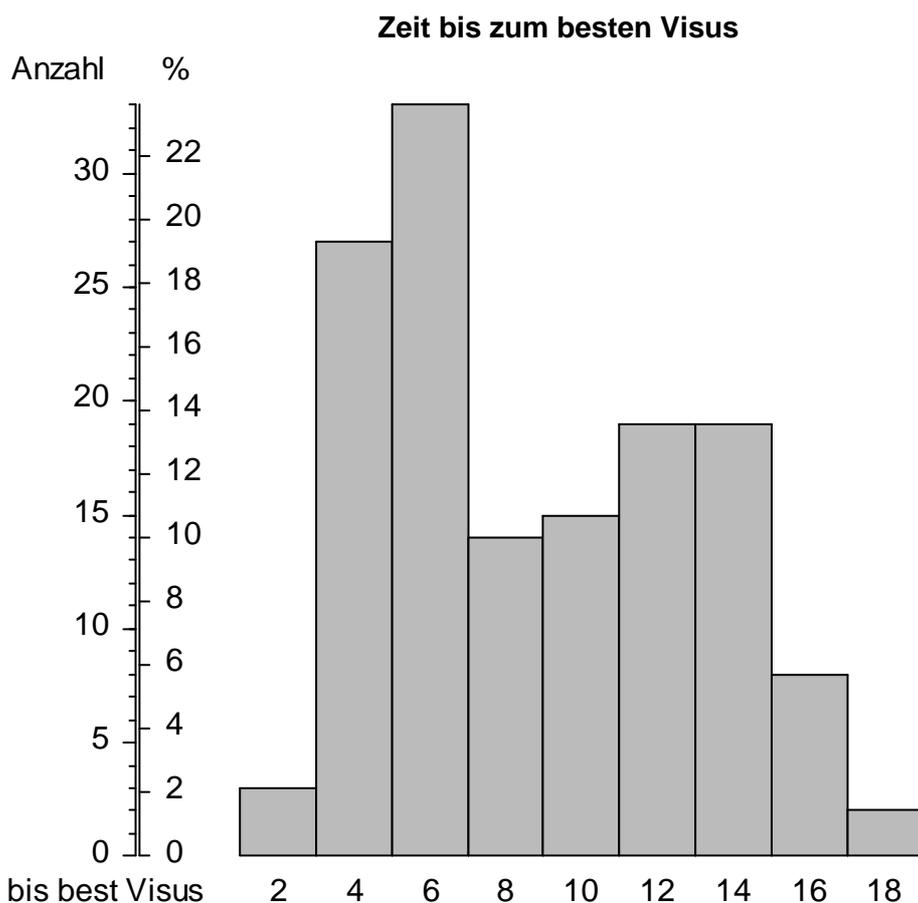


Abbildung 3. Zeit bis zum besten Visus in Monaten. 2 bedeutet 0.01 bis 2 Monate, 4 bedeutet 2.01 bis 4 Monate.

63 Patienten wiesen ihren besten Visus nach 6 Monaten auf, wobei 2% dieser Patienten ihren besten Visus schon nach weniger als 2 Monaten (0,01-2) erlangten und 27 Patienten nach 4 Monaten (2,01-4). 16 Patienten erreichten ihren besten Visus nach 8 Monaten (6,01-8). 15 der untersuchten Patienten hatten ihren besten Visus nach 10 Monaten (8,01-10) zu verzeichnen. Jeweils 19 Patienten konnten ihren besten Visus nach 12 bzw. 14 Monaten erreichen. Nur ein kleiner Teil von 11 Patienten benötigte zum Erreichen seines besten Visus 16 Monate oder länger.

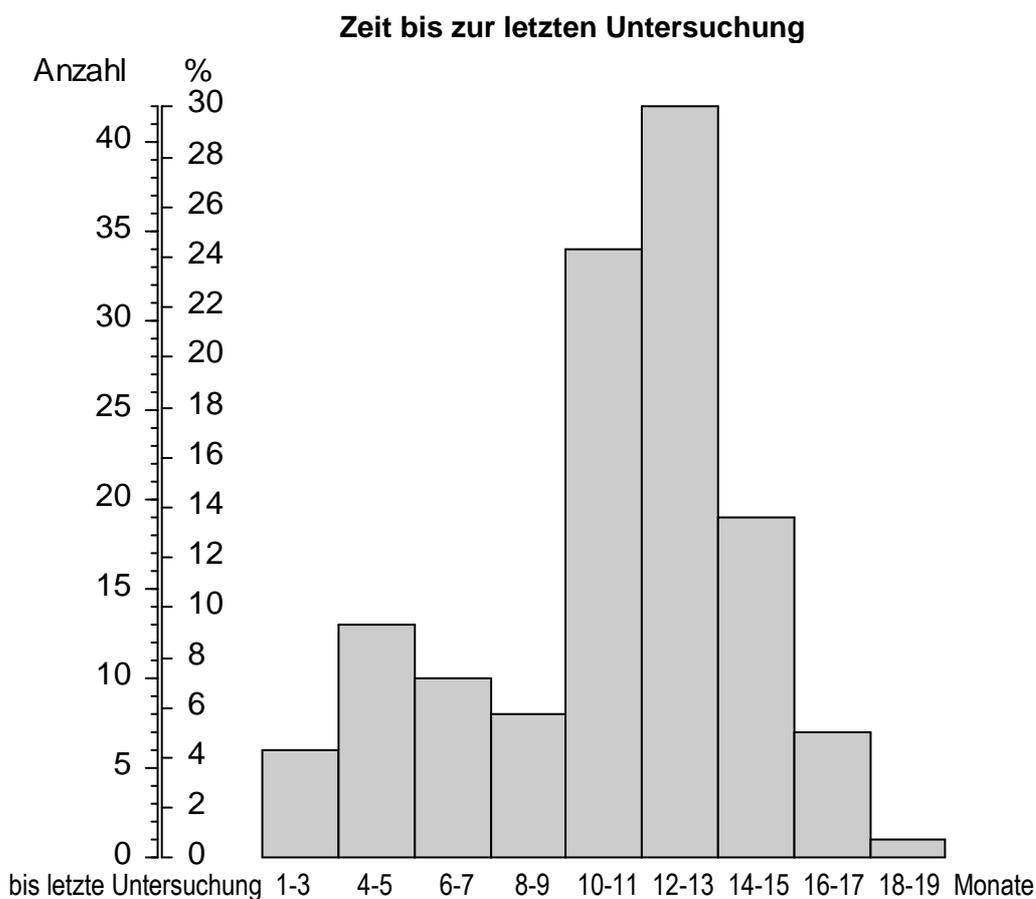


Abbildung 4. Zeit bis zur letzten Untersuchung in Monaten. 2 bedeutet 0.01 bis 2 Monate, 4 bedeutet 2.01 bis 4 Monate.

Der Großteil der Patienten wurde bis zu einem Zeitraum von 10-15 Monaten nachuntersucht. 34 Patienten hatten ihre letzte Nachuntersuchung in unserer Studie im Zeitraum von 10-11 Monaten. Der größte Teil von 42 Patienten hatte seine Nachuntersuchung in einem Zeitraum von 12-13 Monaten und weitere 19 Patienten bis zu einem Zeitraum von 14-15 Monaten.

Ein kleiner Teil des Patientenkollektivs von 7 Patienten hatte seine letzte Nachuntersuchung zwischen dem 16.-17. Monat und 1 Patient konnte sogar über 18 Monate nachuntersucht werden.

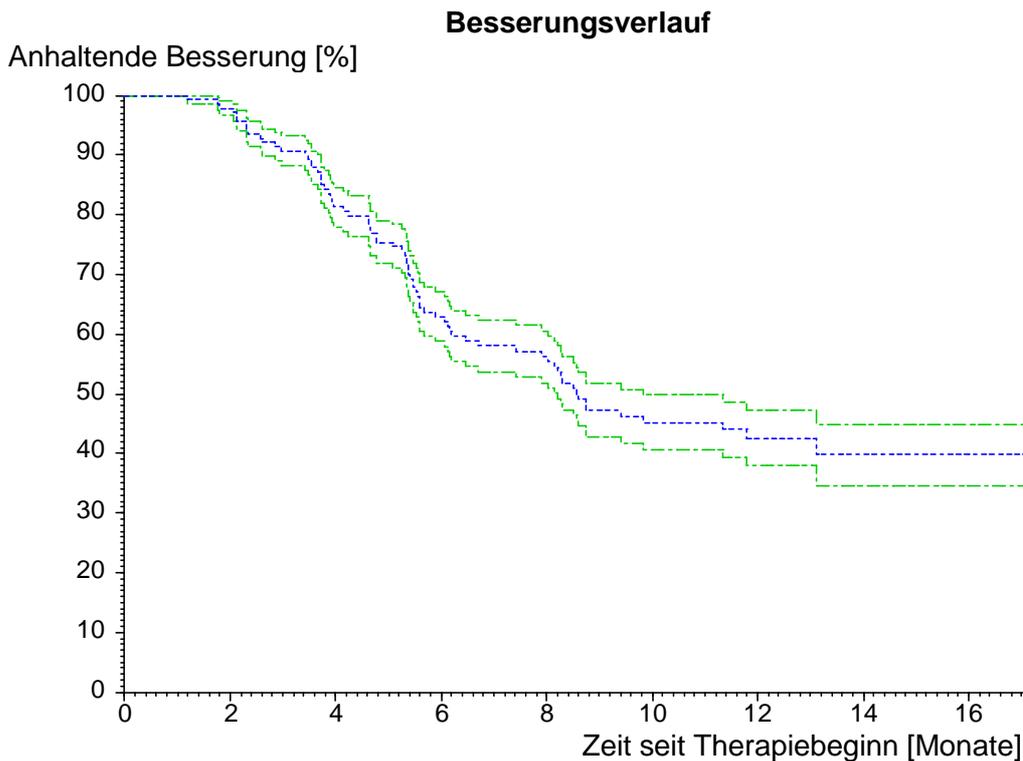


Abbildung 5. Prozentsatz der Patienten, bei denen die Besserung zum jeweiligen Zeitpunkt noch anhält. Dieser ist auf der X-Achse abzulesen. Die mittlere gepunktete Linie ist die Besserungs-Rate. Die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich dieser Rate nach oben und unten. Die Rate ist nach Kaplan und Meier geschätzt.

Zu Beginn der Behandlung konnte bei allen Patienten eine Besserung des Visus verzeichnet werden. Nach 4 Monaten hatten etwa 19% ihren besten Visus erreicht. Bei 81% der Patienten konnte eine anhaltende Besserung verzeichnet werden. Nach ca. 8 Monaten hatte die Hälfte der Patienten ihren besten Visus erreicht. Nach 10 Monaten hatten 45% noch eine Besserung vor sich (s. auch Tabelle 3).

| Zeit [Monate] | Anzahl in Beobachtung | Besserungs-Rate [%] | Untergrenze | Obergrenze |
|---------------|-----------------------|---------------------|-------------|------------|
| 0 | 140 | 100.0 | - | - |
| 2 | 137 | 97.9 | 96.6 | 99.1 |
| 4 | 110 | 81.3 | 78.0 | 84.6 |
| 6 | 77 | 62.9 | 58.8 | 67.1 |
| 8 | 63 | 56.2 | 51.9 | 60.6 |
| 10 | 48 | 45.3 | 40.7 | 49.8 |

Tabelle 3. Visus-in-Besserungs-Rate. Prozentsatz der Patienten mit dem zu den genannten Zeiten noch nicht erreichten, besten Visus. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben.

3.5.1 Demographie und Besserungsverlauf

Die Patienten, bei denen der beste Visus bei der Nachuntersuchung oder möglicherweise noch später erreicht wurde, waren mit 78.2 ± 7.6 Jahren signifikant älter gegenüber den Patienten mit einem Alter von 75.8 ± 7.7 Jahren, bei denen der beste Visus schon vorher vorlag ($p = 0.048^*$ im U-Test nach Mann und Whitney).

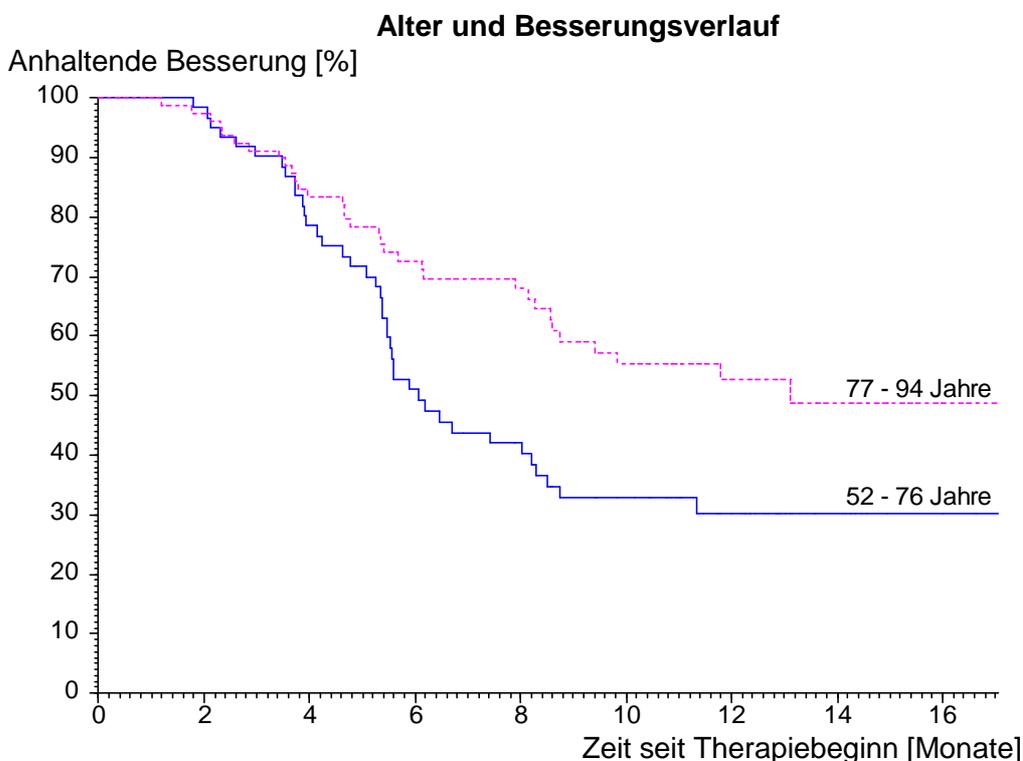


Abbildung 6. Prozentsatz der Patienten, bei denen die Besserung zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch anhält, differenziert nach Altersgruppen. Die Gruppen sind am Median geteilt.

3 Ergebnisse

Bei den älteren Patienten ging die Besserung langsamer vonstatten. Anfänglich konnte in beiden Altersgruppen eine vergleichbare Besserung verzeichnet werden. Nach 6 Monaten allerdings hatte ca. die Hälfte der jüngeren und fast $\frac{3}{4}$ der älteren Patienten das Optimum noch nicht erreicht. Nach 10 Monaten zeigten 30 Patienten der Gruppe der 77-94-jährigen eine Besserungsrate von 55%. In der Gruppe der 52-76-jährigen waren es lediglich 33%, wie in Tabelle 4 dargestellt.

| Zeit [Monate] | Alter | | | | |
|---------------|-------------------|------------------|-----------|------------------|-----------|
| | Gesamt | 52-76 Jahre | | 77-94 Jahre | |
| | (n = 140) Anz. | (n = 61) Anz. | Bess-Rate | (n = 79) Anz. | Bess-Rate |
| 0 | 140 | 61 | 100.00 | 79 | 100.00 |
| 2 | 137 | 60 | 98.36 | 77 | 97.47 |
| 4 | 110 | 46 | 78.50 | 64 | 83.47 |
| 6 | 77 | 29 | 50.99 | 48 | 72.65 |
| 8 | 63 | 23 | 41.99 | 40 | 67.92 |
| 10 | 48 | 18 | 32.86 | 30 | 55.47 |

*Tabelle 4. Alter und anhaltende Besserung. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeitpunkten den besten Visus noch nicht erreicht hatten. $p = 0.0090^{**}$ im log-Rank-Test.*

Geschlecht und Besserungsverlauf

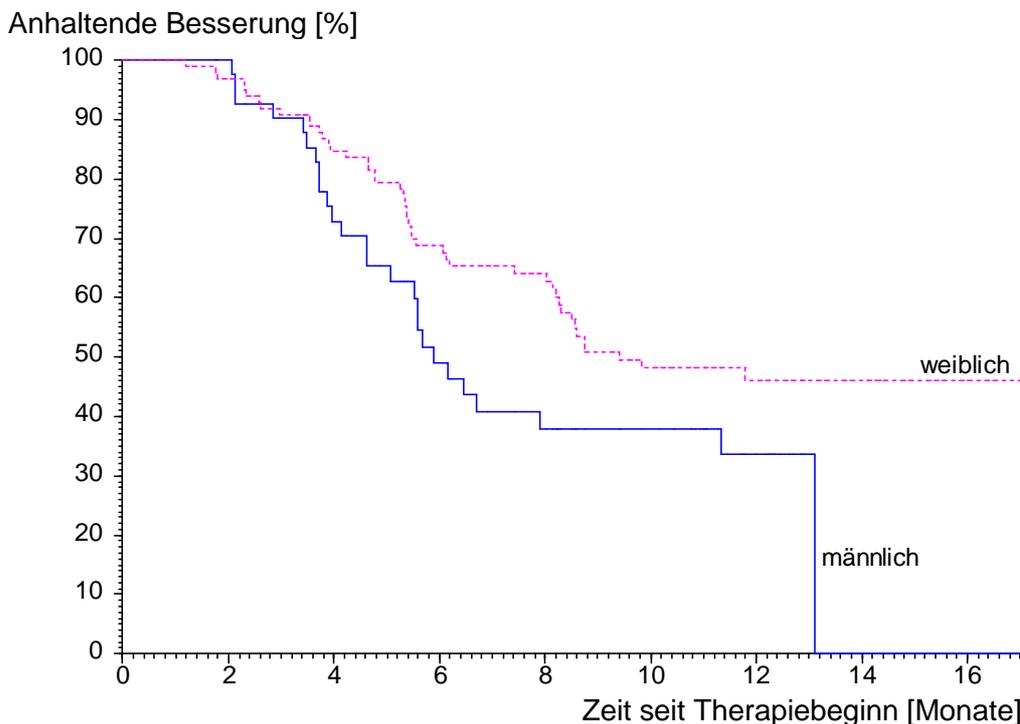


Abbildung 7. Prozentsatz der Patienten (y-Achse), bei denen die Besserung zum jeweiligen Zeitpunkt noch anhält (x-Achse), differenziert nach Geschlecht.

Zu Beginn der Behandlung konnte kein Unterschied im Besserungsverlauf zwischen männlichen und weiblichen Patienten gezeigt werden. Nach 4 Monaten hatten die Männer eine Rate von 73%, die der Frauen lag bei 85%.

| Zeit [Monate] | Geschlecht | | | | |
|---------------|-----------------------------|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| | Gesamt (n = 140) Anz. | männlich (n = 41) Anz. | Bess-Rate | weiblich (n = 99) Anz. | Bess-Rate |
| 0 | 140 | 41 | 100.00 | 99 | 100.00 |
| 2 | 137 | 41 | 100.00 | 96 | 96.97 |
| 4 | 110 | 29 | 72.81 | 81 | 84.77 |
| 6 | 77 | 18 | 49.04 | 59 | 68.81 |
| 8 | 63 | 13 | 37.95 | 50 | 64.05 |
| 10 | 48 | 13 | 37.95 | 35 | 48.20 |

Tabelle 5. Alter und anhaltende Besserung. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeitpunkten den besten Visus noch nicht erreicht hatten. $p = 0.048^*$ im log-Rank-Test.

Bei den 41 männlichen Patienten hatten zur Zeit der letzten Untersuchung 15 (37%) den besten Visus noch nicht erreicht. Bei 52 der 99 weiblichen Patienten hielt die Besserung bei der letzten Untersuchung noch an. Dieser Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen Patienten ist jedoch knapp nicht signifikant ($p = 0.084$ im Chi-Quadrat-Test).

3.5.2 Therapie und Beobachtungszeiten

Je mehr Avastin®-Injektionen ein Patient erhalten hatte, desto länger dauerte es, bis seine letzte Untersuchung stattfand ($\tau = 0.17$, $p = 0.0024^{**}$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

3.6 Visus

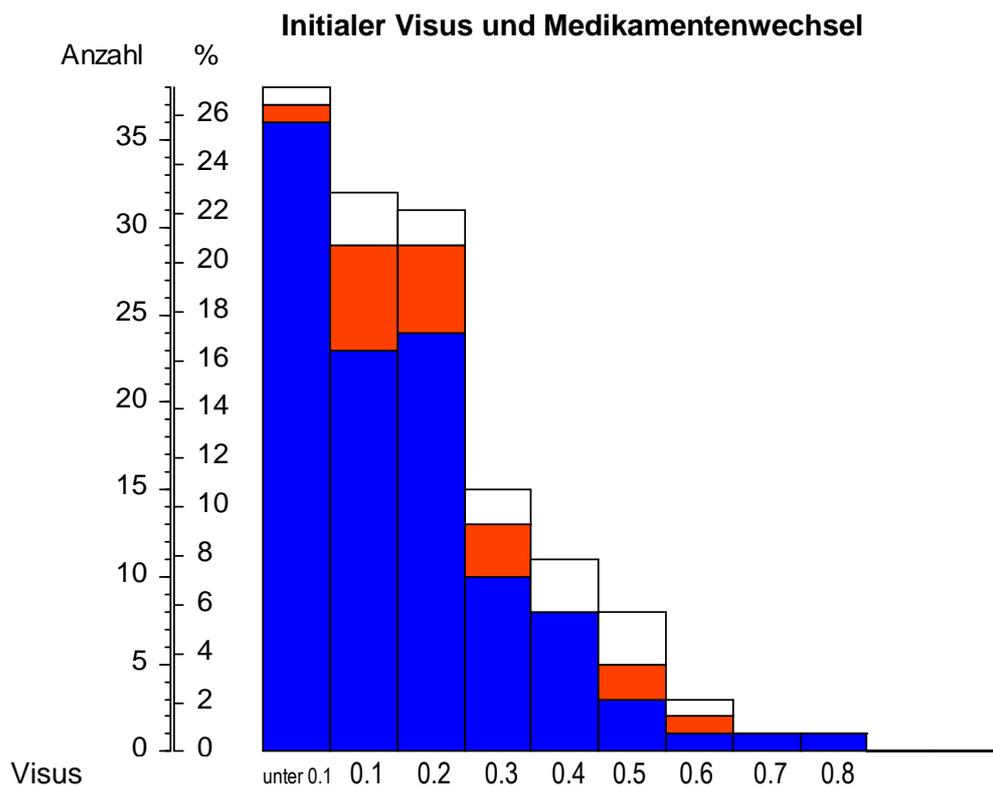


Abbildung 8. Initialer Visus. ■ = kein Wechsel, ■ = Umstellung während des Therapiejahres, □ = Umstellung nach einem Jahr. Visus 0.1 umfasst 0.1 bis 0,16, 0.2 umfasst 0.2 bis 0.25.

Der Großteil der Patienten (über 25%) hatte zu Beginn der Therapie einen Visus unter 0,1 (0-0,05).

Ein kleiner Teil dieser Patienten wurde im Verlauf der Therapie auf Lucentis® umgestellt. Die meisten Patienten, die während der Therapie auf Lucentis® umgestellt wurden, zeigten einen Anfangsvisus von 0,1-0,3 (0.1-0,35). Patienten, bei denen der Anfangsvisus schon bei 0,7 oder höher lag, wurden ausschließlich mit Avastin® behandelt.

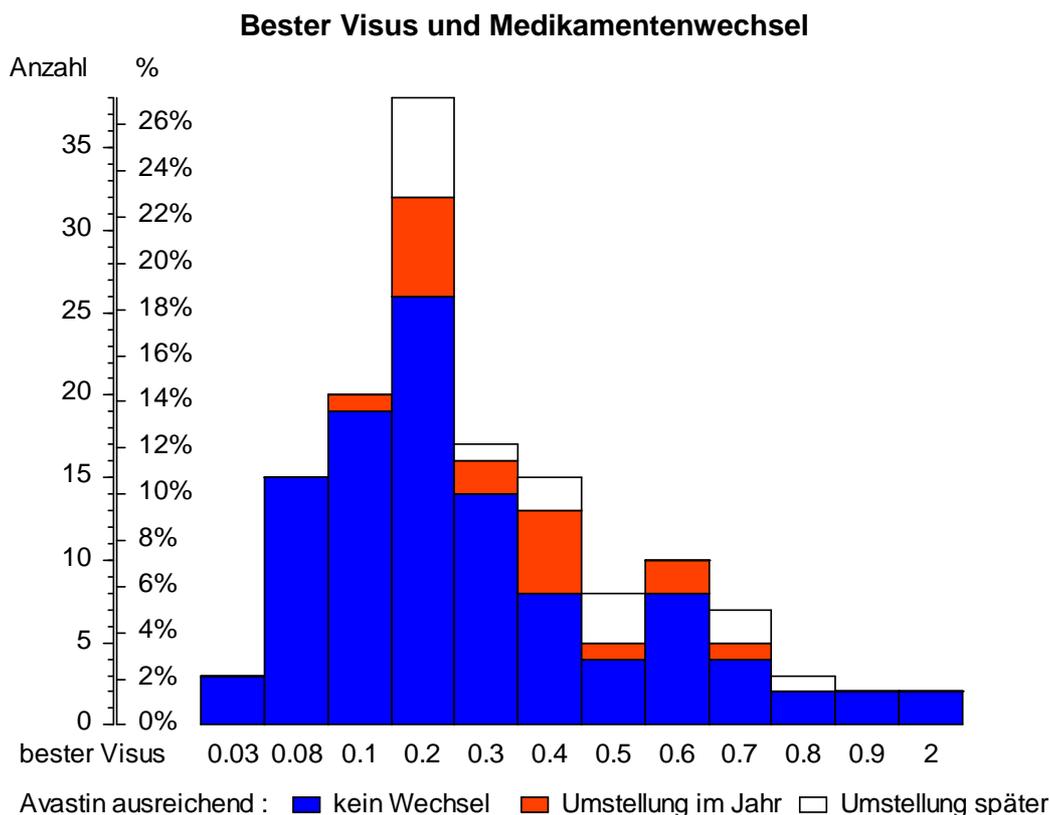


Abbildung 9. Bester Visus. ■ = kein Wechsel, ■ = Umstellung während des Therapiejahres, □ = Umstellung nach einem Jahr. Visus 0.03 umfasst 0.02 und 0.03, 0.08 umfasst 0.04 bis 0.08.

Die größte Anzahl der Patienten (n=18), die ausschließlich mit Avastin® behandelt wurden, hatten ihren besten Visus bei 0,2.

22 Patienten konnten ihren besten Visus bei 0,5 und besser verzeichnen.

Patienten, die einen Visus von 0,8 und besser hatten, wurden innerhalb des Untersuchungszeitraumes ausschließlich mit Avastin® behandelt.

Ein Großteil der Patienten (n=6), die während des Untersuchungszeitraumes auf Avastin umgestellt wurden, hatten ihren besten Visus bei 0,2.

3 Ergebnisse

Der beste Visus, der in der Gruppe der Patienten mit einer Umstellung während des Jahres war, lag bei einem Visus von 0,7 (n=1).

| Messtermin | n | MW | ST | Median | 68%-CI | | Min | Max |
|---|-----|-------|-------|--------|--------|-------|--------|------|
| Visus | | | | | | | | |
| initial | 140 | | | 0.180 | 0.050 | 0.400 | 0.01 | 0.8 |
| 12 Wochen | 140 | | | 0.160 | 0.050 | 0.400 | 0.02 | 1 |
| 24 Wochen | 134 | | | 0.200 | 0.050 | 0.500 | 0.01 | 1 |
| 36 Wochen | 118 | | | 0.100 | 0.050 | 0.500 | 0.01 | 1 |
| 52 Wochen | 101 | | | 0.100 | 0.050 | 0.500 | 0.01 | 1.25 |
| bester Visus | 140 | | | 0.200 | 0.100 | 0.600 | 0.02 | 1.25 |
| letzter Visus | 140 | | | 0.200 | 0.050 | 0.400 | 0.01 | 1.25 |
| logMAR | | | | | | | | |
| initial | 140 | 0.855 | 0.398 | 0.747 | 0.398 | 1.301 | 0.1 | 2 |
| 12 Wochen | 140 | 0.817 | 0.395 | 0.796 | 0.398 | 1.301 | 0 | 1.7 |
| 24 Wochen | 134 | 0.779 | 0.431 | 0.699 | 0.301 | 1.301 | 0 | 2 |
| 36 Wochen | 118 | 0.867 | 0.458 | 1.000 | 0.301 | 1.301 | 0 | 2 |
| 52 Wochen | 101 | 0.882 | 0.456 | 1.000 | 0.301 | 1.301 | -0.1 | 2 |
| bester Visus | 140 | 0.667 | 0.383 | 0.699 | 0.222 | 1.000 | -0.1 | 1.7 |
| letzter Visus | 140 | 0.832 | 0.448 | 0.699 | 0.398 | 1.301 | -0.1 | 2 |
| Visusverlauf, bezogen auf den initialen Wert | | | | | | | | |
| initial | 140 | | | 1.000 | – | – | 1 | 1 |
| 12 Wochen | 140 | | | 1.000 | 0.505 | 2.000 | 0.125 | 8 |
| 24 Wochen | 134 | | | 1.225 | 0.513 | 2.393 | 0.0667 | 10 |
| 36 Wochen | 118 | | | 1.000 | 0.500 | 2.000 | 0.0625 | 10 |
| 52 Wochen | 101 | | | 1.000 | 0.500 | 2.000 | 0.0625 | 5.6 |
| bester Visus | 140 | | | 1.500 | 1.000 | 3.000 | 0.3333 | 10 |
| letzter Visus | 140 | | | 1.000 | 0.500 | 2.000 | 0.0625 | 10 |

Tabelle 6. Visus und logMAR im Verlauf der Therapie. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall der Einzelwerte des Medians.

Als Visusverlauf wird der Quotient des Visus, bezogen auf den initialen Wert, bezeichnet. Das ist auch die delogarithmierte Differenz des aktuellen und des initialen logMAR.

Somit nimmt der Visus im Verlauf der Therapie von initial im Median 0,18 nach 12 Wochen auf einen Wert von 0,2 nach 24 Wochen zu. Dieser Wert konnte auch noch bei der letzten Untersuchung gehalten werden.

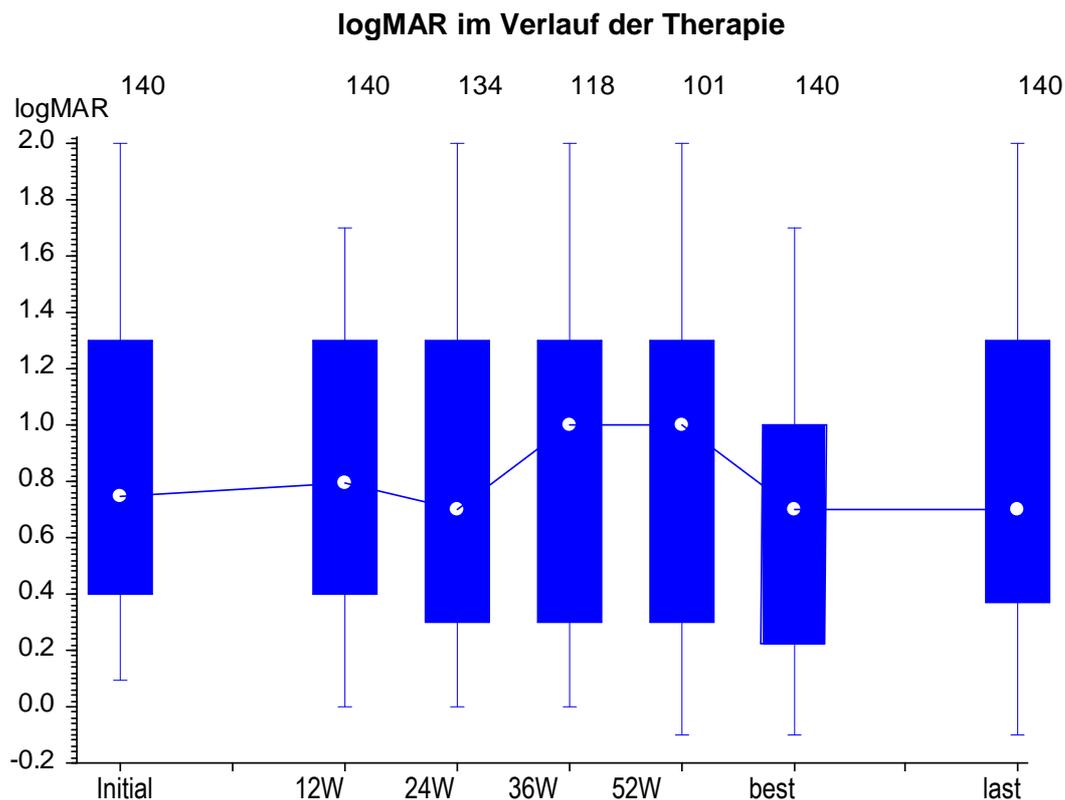


Abbildung 10. Visuswerte als logMAR seit Therapiebeginn. Die Boxen der Box-Plots umgrenzen 68% der Werte. Die Whiskers reichen vom Minimum zum Maximum zu den angegebenen Untersuchungsterminen. best = bester Visus, last = Visus bei der letzten Untersuchung.

Der initiale Visus lag im Median bei logMAR 0,75 (n=140). Nach 24 Wochen war eine Besserung auf einen Wert von logMAR 0,7 (n=134) zu verzeichnen. Der Visus sank im Laufe der Therapie nach 36 Wochen auf einen Wert von logMAR 1,0 ab (n=118). Dieser Wert blieb auch nach 52 Wochen konstant (n=101). Der beste Wert, der während der Therapie erzielt wurde, lag im Median bei logMAR 0,7. Bei der letzten Untersuchung zeigte sich, dass der Visus im Vergleich zum initialen Wert deutlich gesenkt werden konnte (n=140).

Visusverlauf bezogen auf den Anfangswert im Verlauf der Therapie

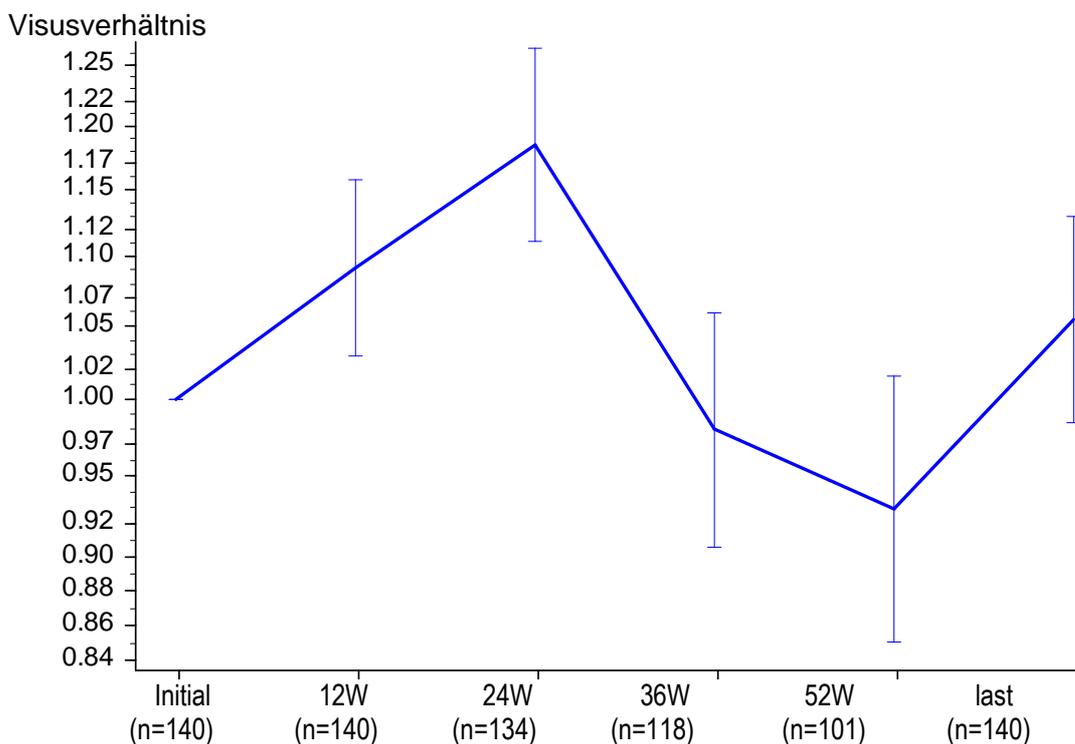


Abbildung 11. Visus im Verhältnis zum Anfangswert seit Therapiebeginn. Die Säulen stellen Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes zu den angegebenen Untersuchungsterminen dar. W = Wochen, last = Visus bei der letzten Untersuchung. Die y-Achse ist logarithmiert.

Der relative Visus lag bei 140 untersuchten Patienten im Mittel bei log 1.00 und stieg im Verlauf der Therapie nach 12 Wochen auf einen Wert von log 1.09. Nach 24 Wochen konnten 134 Patienten nachuntersucht werden, die einen Visus von im Mittel log 1.18 aufwiesen. Nach 36 Wochen wurden 118 Patienten nachuntersucht, die im Mittel einen Visus von log 0.98 aufwiesen. Dieser sank im Verlauf der Therapie weiter ab, so dass in der 52. Woche bei 101 Patienten ein Visus von im Mittel log 0.93 nachgewiesen werden konnte. In der letzten Untersuchung konnte bei allen Patienten ein Visusanstieg im Vergleich zum initialen Wert verzeichnet werden.

3.6.1 Demographie und Visus

| Korrelation des Alters mit dem Visus | n | tau | p |
|---|-----|---------|----------|
| Initial | 140 | -0.1547 | 0.0067** |
| nach 12 Wochen Therapie | 140 | -0.1109 | 0.052 |
| nach 24 Wochen Therapie | 134 | -0.1091 | 0.061 |
| nach 36 Wochen Therapie | 118 | -0.0316 | 0.61 |
| nach 52 Wochen Therapie | 101 | 0.0170 | 0.80 |
| zur Zeit des besten Visus | 140 | -0.1364 | 0.017 * |
| bei der letzten Untersuchung | 140 | -0.0680 | 0.23 |

Tabelle 7. Alter und Visus. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Je älter die Patienten waren, desto schlechter war ihr anfänglicher Visus. Nach 24 Wochen änderte sich dieser Zustand und war nicht mehr signifikant. Nach einem Jahr waren keine Unterschiede mehr zwischen den Altersgruppen erkennbar. Somit verbesserte sich der anfänglich schlechtere Visus der Älteren schneller als der anfänglich bessere Visus der jüngeren Patienten. Bei den Jüngeren mit besserem Visus verbesserte sich der Visus langsamer als bei den älteren Patienten mit schlechterem Visus. Es zeigte sich, dass nach 1 Jahr Therapie im Bezug auf den Visus keine Abhängigkeit vom Alter mehr bestand.

3.6.2 Therapie und Visus

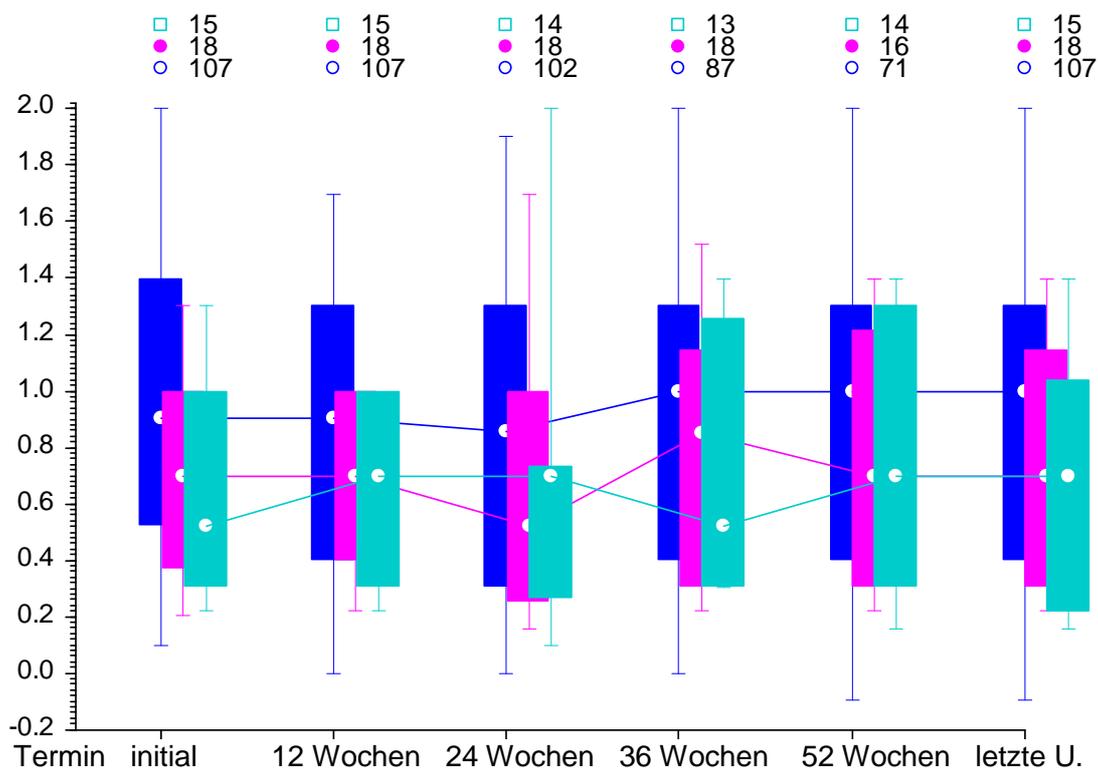


Abbildung 12. Visus im Verlauf der Therapie und Avastin®-Wechsel. Dargestellt ist der Visus [logMAR] als Median mit 68%-CI als Box und die Spanne als Whiskers des Visus, getrennt nach Medikamentwechsel. ■ = kein Wechsel, ■ = Umstellung während des Therapiejahres, ■ = Umstellung später als 1 Jahr nach Therapiebeginn. Die y-Achse ist logarithmiert. p für Gruppenunterschiede = 0.0091**, p für Interaktion = 0.15 in der zweifaktoriellen Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen.

In der Avastin®-Gruppe ohne Umstellung wurde initial ($n=107$) ein Visus von Median logMAR von 0.9 verzeichnet. Dieser Wert blieb auch nach 12 Wochen konstant ($n=107$). Nach 24 Wochen stieg der Visus auf logMAR 0.84 ($n=102$) und fiel nach 36 Wochen auf einen Wert von logMAR 1.0 ab ($n=87$). Dieser Wert blieb bis zur 52. Woche konstant ($n=71$). Bei der letzten Nachuntersuchung zeigte sich im Median ein Visusabfall auf einen Wert von log MAR 1 ($n=107$).

In der Gruppe der Patienten, die während des Therapiejahres auf Lucentis® umgestellt wurden, zeigte sich initial bis zur 12. Woche keine Visusänderung. Der Visus blieb konstant bei logMAR 0.7 ($n=18$). Nach 24 Wochen zeigte sich ein Visusanstieg auf logMAR 0.5 ($n=18$). Der Wert stieg nach 36 Wochen auf logMAR 0.85 an ($n=18$). Im Vergleich zum Anfangsvisus blieb der Wert nach 52 Wochen konstant.

Die Gruppe, die erst nach dem Untersuchungszeitraum auf Lucentis® umgestellt wurde, hatte initial den besten Visus zu verzeichnen. Der initiale Visus lag bei logMAR 0.5 (n=15). Dieser Wert stieg in der 12. Woche auf logMAR 0.7 an und blieb konstant bis zur 24. Woche (n=14). In der 36. Woche konnte ein Visusanstieg auf den initialen Wert von logMAR 0.5 verzeichnet werden. Nach 25 Wochen stieg der Visus auf logMAR 0.7 an.

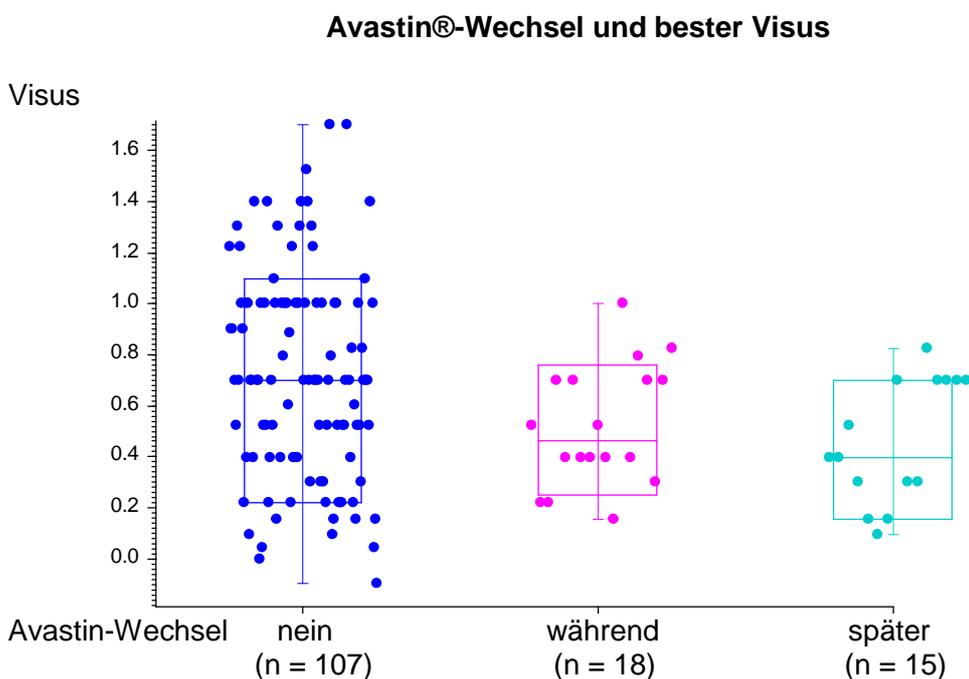


Abbildung 13. Bester Visus in den Patientengruppen ohne Wechsel des Medikamentes, mit Umstellung während des Therapiejahres und später als ein Jahr nach Therapiebeginn. Median mit 68%-CI als Box und Spanne als Whiskers. $p = 0.013^*$ in der Rangvarianzanalyse nach Friedman.

Der beste Visus lag in der Patientengruppe vor, die nur mit Avastin® behandelt wurde. Er betrug im Median 0,7 (n=107). Der beste Visus der Gruppe mit Umstellung während des Untersuchungszeitraumes lag im Median bei 0,5 (n=18). Die Gruppe, die erst nach dem Untersuchungszeitraum umgestellt wurde, wies den schlechtesten besten Visus mit einem Medianwert von 0,4 auf (n=15).

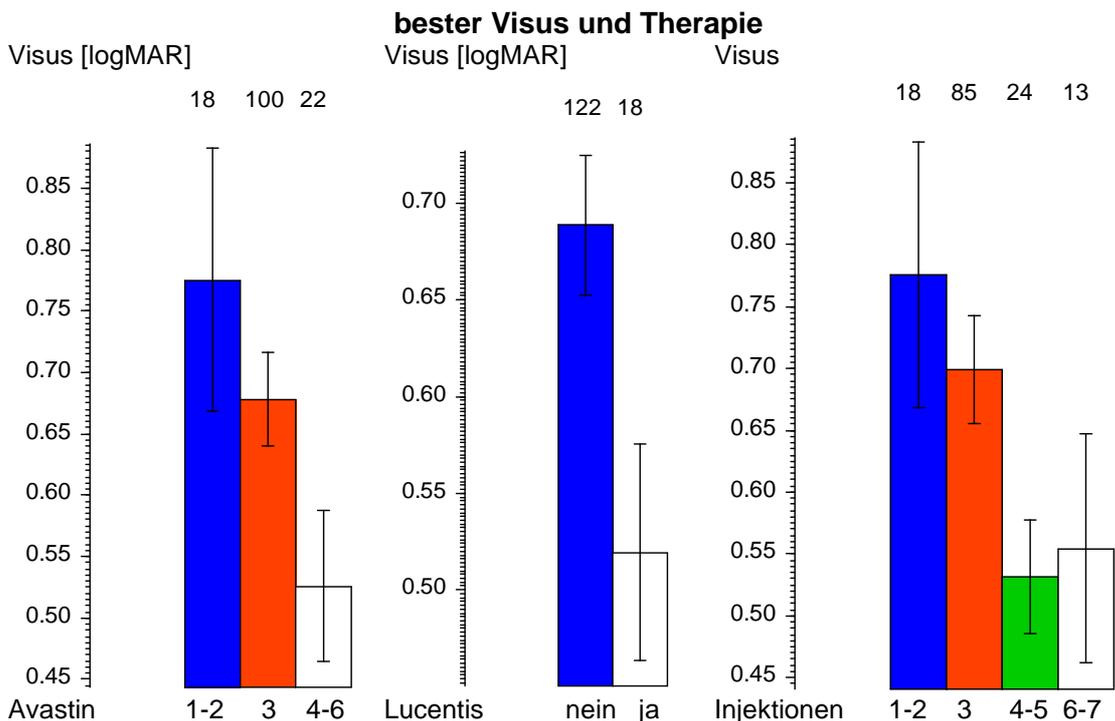


Abbildung 14. Zahl der Injektionen und bester Visus [logMAR]. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung des Mittelwertes.

In der Gruppe der Patienten, die ausschließlich mit Avastin® behandelt wurden, zeigte sich eine deutliche Visusverbesserung je mehr Injektionen die Patienten erhielten.

Nach 1-2 Avastininjektionen (n=18) betrug der Visus im Mittel logMAR 0,77. Er stieg nach 3 Injektionen (n=100) auf einen Wert von logMAR 0,68. Nach 4-6 Injektionen (n=22) konnte der Visus auf einen Wert von logMAR 0,52 gesteigert werden.

Die Gruppe der Patienten, die auf Lucentis® umgestellt wurden, hatten eine größere Besserung des Visus zu verzeichnen als die Gruppe, die nur mit Avastin® behandelt worden war.

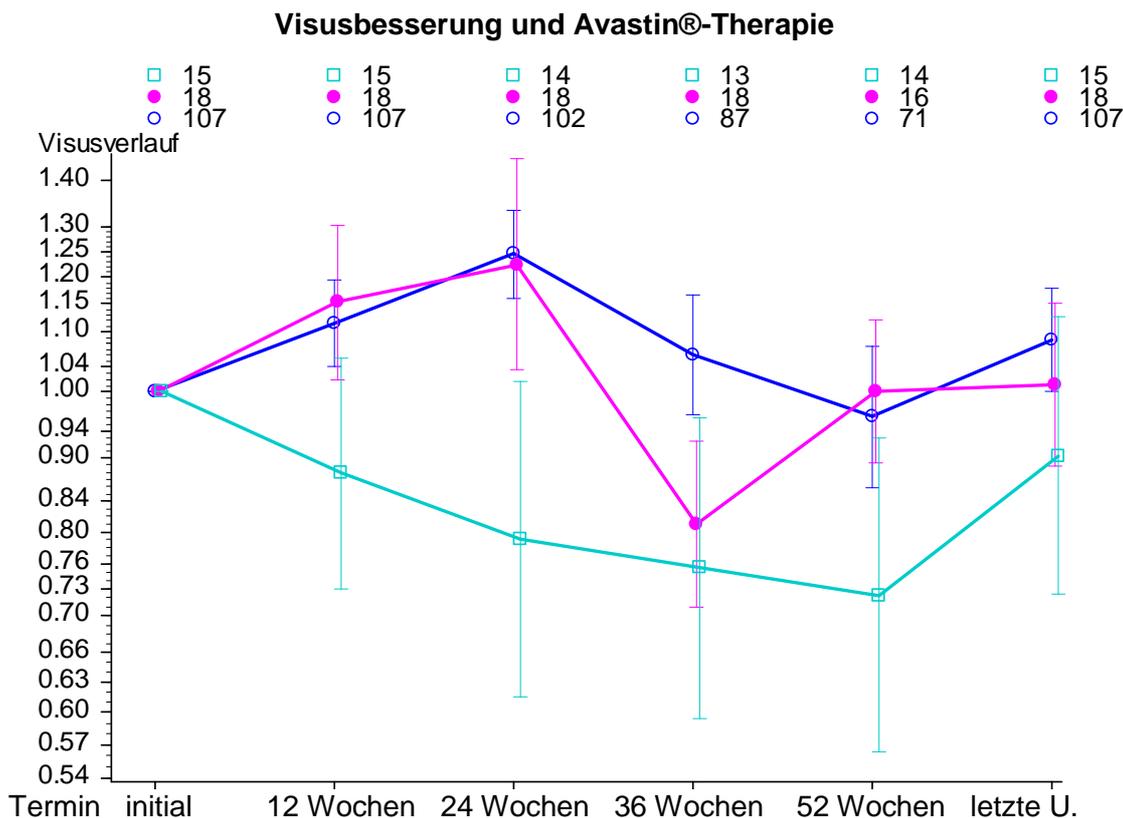


Abbildung 15. Visusbesserung im Verlauf der Therapie und Avastin-Wechsel. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes des Visus, getrennt nach Medikamentwechsel. ○ = kein Wechsel, ● = Umstellung während des Therapiejahres, □ = Umstellung später als 1 Jahr nach Therapiebeginn. Die y-Achse ist logarithmiert. p für Gruppenunterschiede = 0.19, p für Interaktion = 0.091 in der zweifaktoriellen Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen für die Messungen nach Therapiebeginn.

Der relative Visus der Gruppe der Patienten, die ausschließlich mit Avastin® behandelt worden waren, lag im Mittel nach 12 Wochen bei log 1.11 und stieg dann nach 24 Wochen auf einen Wert von log 1.24 an. Nach 36 und 52 Wochen fiel die Visusbesserung ab. Der beste Visus lag um log 0.08 über dem initialen Visus.

In der Gruppe der Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes umgestellt wurden, lag der Visusanstieg nach 12 Wochen leicht über den Werten der Avastin-Gruppe und fiel dann nach 36 Wochen aber auch stärker auf einen Wert von log 0.81 ab. Auch diese Gruppe der Patienten hatte einen Visusgewinn bei der letzten Untersuchung zu verzeichnen. Die Gruppe, die nach dem Untersuchungszeitraum umgestellt wurde, hatte keinen Visusgewinn während der Therapie zu verzeichnen.

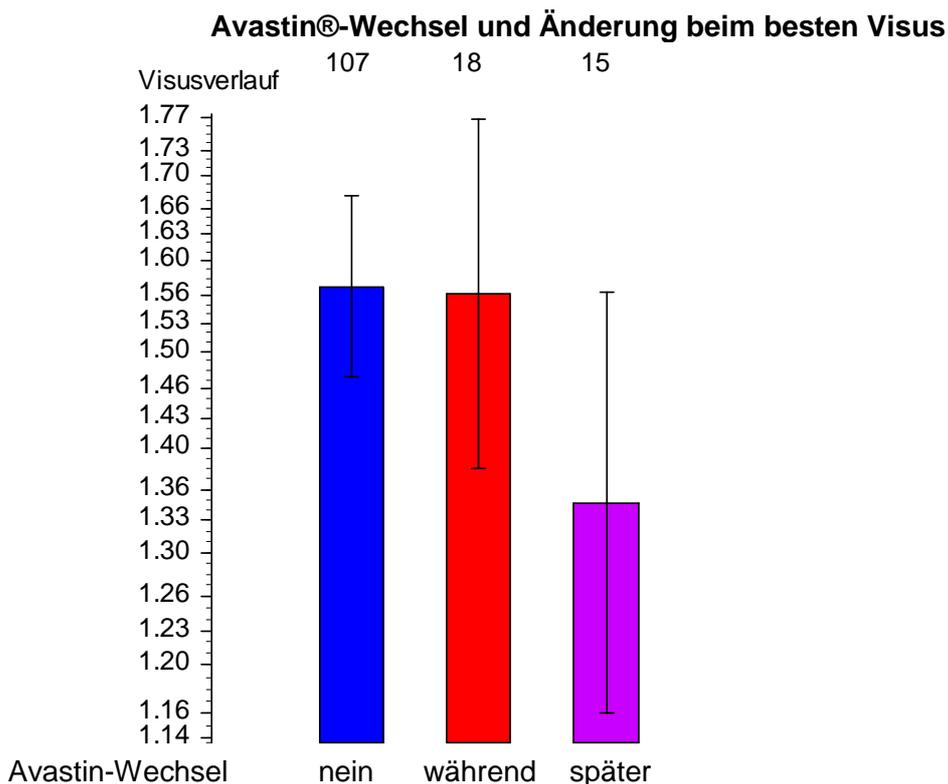


Abbildung 16. Visusänderung beim besten Visus in den Patientengruppen ohne Wechsel des Medikamentes, mit Umstellung während des Therapiejahres und mit Umstellung später als ein Jahr nach Therapiebeginn. Die Säulen stellen Mittelwert mit Standardabweichung des Mittelwertes dar. Die y-Achse ist logarithmiert. $p = 0.83$ in der Rangvarianzanalyse nach Friedman.

Der relative Visus (geteilt durch den initialen Visus) lag während der Therapie bei log 1,57 in der Gruppe der Patienten, die nur Avastin® erhalten hatten (n=107). Der relative Visus in der Gruppe der Patienten, die während der Therapie auf Lucentis® umgestellt wurde, lag bei log 1,56 (n=18). Die Patienten, die erst nach dem Untersuchungszeitraum umgestellt wurden, hatten einen relativen Visus von log 1,34 zu verzeichnen (n=15).

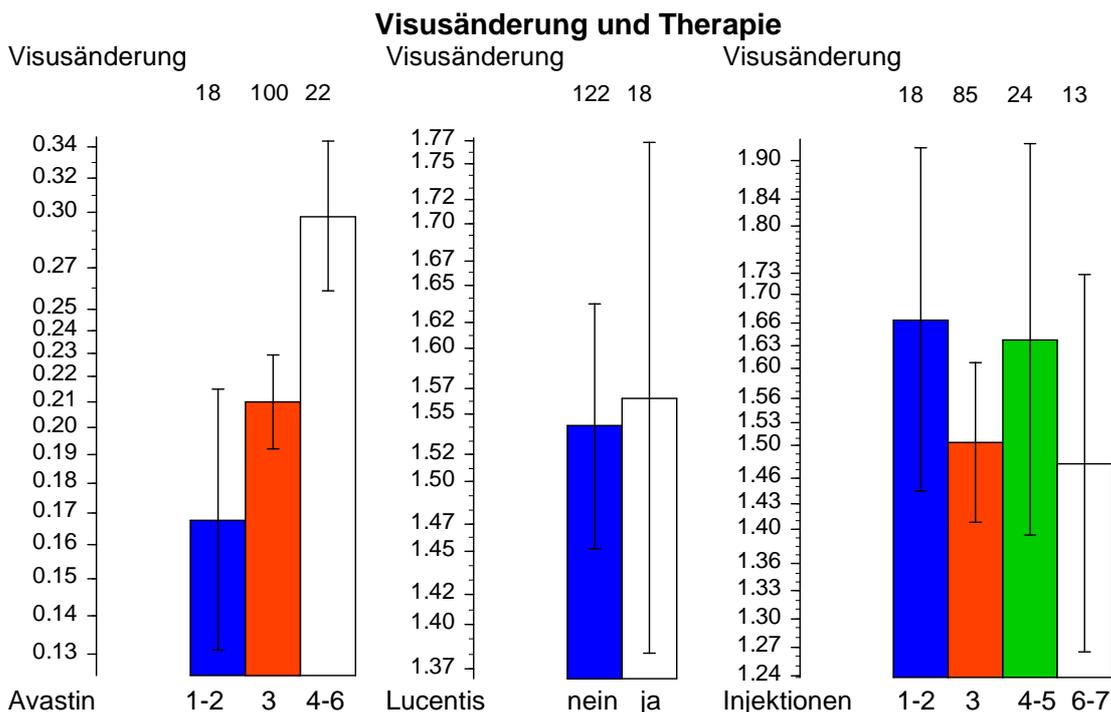


Abbildung 17. Zahl der Injektionen und Visusveränderung. Die Säulen stellen Mittelwert mit Standardabweichung des Mittelwertes dar. Die y-Achse ist logarithmiert.

Der relative Visus der Patienten, die nur mit Avastin® behandelt wurden, wurde besser je mehr Injektionen gegeben wurden. In der Gruppe, die während der Therapie auf Lucentis® umgestellt wurde, war der beste relative Visus besser als in der Gruppe, die ausschließlich mit Avastin® behandelt worden war (s. Tab.8).

| | | n | tau | p |
|----------------------------|---------------------------|-----|---------|--------|
| Zahl Avastin-Injektionen | bester Visus | 140 | 0.1205 | 0.035* |
| | bester logMAR | 140 | -0.1205 | 0.035* |
| | Zunahme beim besten Visus | 140 | -0.0194 | 0.73 |
| Zahl Lucentis-Injektionen | bester Visus | 140 | 0.1158 | 0.042* |
| | bester logMAR | 140 | -0.1158 | 0.042* |
| | Zunahme beim besten Visus | 140 | 0.0055 | 0.92 |
| Zahl Injektionen insgesamt | bester Visus | 140 | 0.1392 | 0.015* |
| | bester logMAR | 140 | -0.1392 | 0.015* |
| | Zunahme beim besten Visus | 140 | -0.0130 | 0.82 |

Tabelle 8. Korrelation der Zahl der Injektionen mit dem besten Visus. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Je mehr Injektionen gegeben wurden, desto besser war der beste Visus. Der Unterschied zwischen initialem und bestem Wert jedoch hing nicht mit der Zahl der Injektionen zusammen.

3.7 Visuserhalt

| FU | 3 Monate | 6 Monate | 9 Monate | 12 Monate | n |
|----|----------|----------|----------|-----------|-----|
| 3 | 117 | - | - | - | 140 |
| 6 | 113 | 111 | - | - | 134 |
| 9 | 95 | 94 | 91 | - | 115 |
| 12 | 82 | 81 | 79 | 79 | 101 |

Tabelle 9. Visuserhalt, keine Visushalbierung, im Visusverlauf ist der Faktor größer oder gleich 0,51.

Einen Visuserhalt konnten nach 3 Monaten 117 der 140 (84%) untersuchten Patienten aufweisen. Nach 6 Monaten wiesen noch 111 von 134 (82%) Patienten einen Visuserhalt auf, nach 9 Monaten 91 von 115 (79%) untersuchten Patienten und nach 12 Monaten 79 von 101 (78%) Patienten.

Demzufolge konnten 78% der untersuchten Patienten ihren Visus zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten bewahren.

| FU | 3 Monate | 6 Monate | 9 Monate | 12 Monate | n |
|----|----------|----------|----------|-----------|-----|
| 3 | 99 | - | - | - | 140 |
| 6 | 95 | 99 | - | - | 134 |
| 9 | 79 | 85 | 75 | - | 115 |
| 12 | 67 | 79 | 65 | 66 | 101 |

Tabelle 10.. Kein Visusverlust im strengen Sinn (im Visusverlauf ist der Faktor größer oder gleich 1,0).

Kein Visusverlust im strengen Sinn konnte bei 99 der 140 (71%) Patienten im Nachuntersuchungszeitraum von 3 und 6 Monaten verzeichnet werden.

Nach 9 Monaten waren es noch 75 der 115 (65%) untersuchten Patienten. Innerhalb eines Untersuchungszeitraums von 12 Monaten mussten 66 der 101 (65%) Patienten keinen Visusverlust im strengeren Sinne hinnehmen.

| FU | 3 Monate | 6 Monate | 9 Monate | 12 Monate | n |
|----|----------|----------|----------|-----------|-----|
| 3 | 27 | - | - | - | 140 |
| 6 | 24 | 38 | - | - | 134 |
| 9 | 20 | 33 | 22 | - | 115 |
| 12 | 17 | 29 | 19 | 20 | 101 |

Tabelle 11. Visusverdopplung (im Visusverlauf ist der faktorgrößer oder gleich 2,0)

Eine Visusverdopplung zeigten 27 der 140 (19%) untersuchten Patienten in einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten. Nach 6 Monaten stieg die Anzahl auf 38 von 134 (28%) Patienten. Nach 9 Monaten zeigten noch 22 der 115 (19%) untersuchten Patienten eine Visusverdopplung. Weitere 3 Monate später wiesen 20 der 101 (20%) Patienten eine Verdopplung ihres Visus auf.

3.8 Netzhautbefund

| CNV zurückgebildet | Last visit | 12 M. FU |
|--|------------|----------|
| vollständig vernarbt | 83 | 65 |
| Nur klinisch untersucht, Makula trocken | 33 | 32 |
| FLA: CNV vernarbt | 50 | 33 |
| Restaktivität (Staining) | 27 | 15 |
| Nur klinisch untersucht, weniger feucht | 15 | 7 |
| nur OCT gleich oder weniger | 8 | 4 |
| FLA: CNV weniger aktiv | 4 | 4 |
| Unverändert aktiv oder Zunahme der Aktivität | 30 | 22 |
| Nur klinisch untersucht, | | |
| Makula zeigt zunehmende CNV | 1 | 2 |
| FLA: aktiv, weiter Avastin geplant | 6 | 5 |
| FLA: aktiv, zusätzlich PDT geplant | 2 | 0 |
| FLA: CNV aktiv, Umstellung auf Lucentis | 21 | 15 |
| gesamt | 140 | 102 |

Tabelle 12. Anatomische Ergebnisse

| | n | Foveale Netzhaut-Dicke [μm] | | | | | min | max |
|--------------|----|--|---------|---------|---------|---------|-----|-----|
| | | MW | ST | Median | 68%-CI | | | |
| initial | 38 | 349.974 | 138.869 | 331.500 | 216.054 | 453.893 | 120 | 700 |
| 12 Wochen | 64 | 276.906 | 110.486 | 246.000 | 178.981 | 375.118 | 89 | 600 |
| 24 Wochen | 81 | 271.963 | 105.103 | 238.000 | 176.539 | 372.846 | 105 | 637 |
| 36 Wochen | 52 | 272.038 | 101.735 | 244.500 | 173.640 | 400.000 | 130 | 550 |
| 52 Wochen | 39 | 285.538 | 92.318 | 267.000 | 199.029 | 396.509 | 130 | 484 |
| bester Visus | 72 | 261.264 | 98.209 | 241.000 | 180.852 | 347.355 | 105 | 637 |
| Nachunters. | 78 | 278.154 | 104.802 | 251.000 | 189.649 | 393.321 | 130 | 637 |

Tabelle 13. Foveale Netzhautdicke [μm] zu den verschiedenen Untersuchungsterminen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.

Die foveale Netzhautdicke (Mean Foveal Thickness) wird gemittelt aus den zentralen 1000 μm der 6 radiären Netzhautscans. Bei 78 der 140 behandelten Patienten wurde der Netzhautbefund bis hin zur letzten Nachuntersuchung dokumentiert. Im Mittel betrug die Netzhautdicke bei der Eingangsuntersuchung 349,9 μm (n=38). Die geringste Netzhautdicke lag bei 120 μm , die GröÙte bei 700 μm . Nach 12 Wochen sank die Netzhautdicke auf einen Mittelwert von 276,9 μm (n=64). Nach 24 Wochen konnte eine Abnahme der Netzhautdicke auf einen Mittelwert von 271,9 μm beobachtet werden (n=81). Zum Zeitpunkt des besten Visus sank die Netzhautdicke bei den untersuchten Patienten im Mittel auf 261,3 μm ab. Die geringste gemessene Dicke lag bei 105 μm , die GröÙte bei 637 μm . Bei der letzten Nachuntersuchung konnte eine deutliche Abnahme der Netzhautdicke von im Mittel 249,9 μm auf 278,1 μm beobachtet werden.

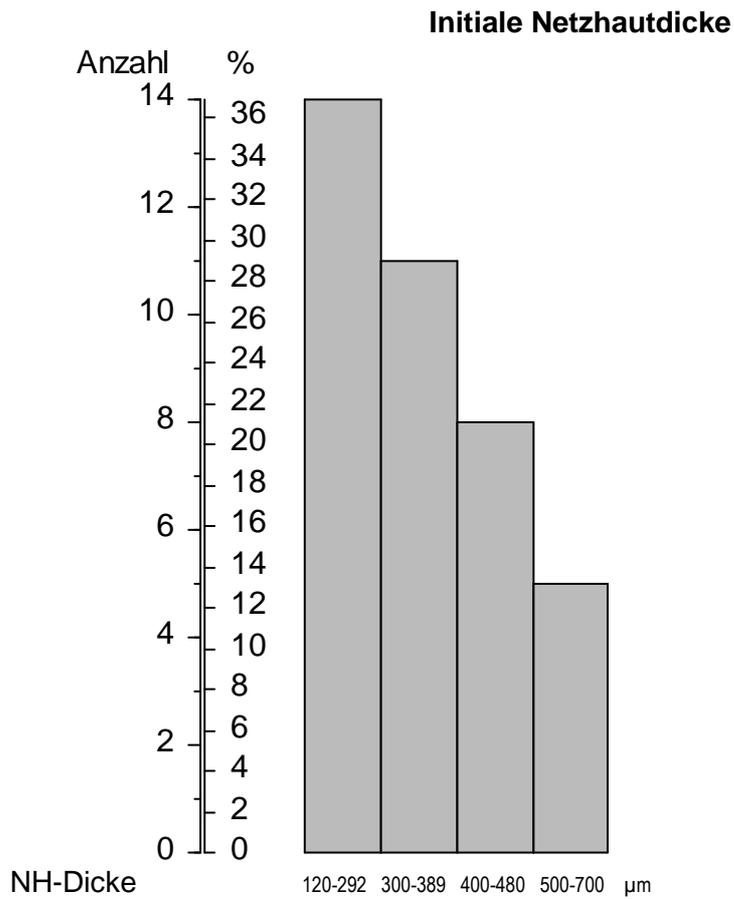


Abbildung 18. Initiale Netzhautdicke.

Bei 37% der Patienten lag die initiale Netzhautdicke im Bereich von 120-292µm.

29% der Patienten hatten eine initiale Netzhautdicke von 300-389µm und weitere 21% wiesen eine Netzhautdicke von 400-480µm auf.

Nur ein kleinerer Prozentsatz von 13% der Patienten wies eine Netzhautdicke von 500µm und mehr auf.

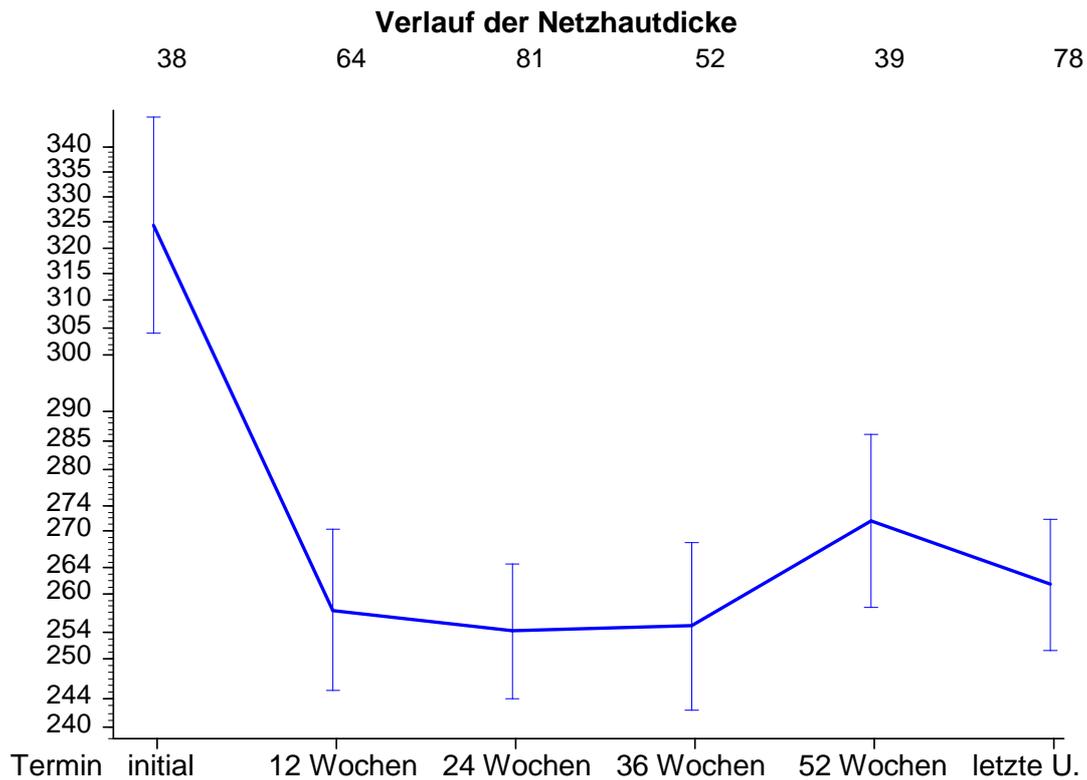


Abbildung 19. Verlauf der Netzhautdicke bei allen Patienten. Dargestellt sind die Mittelwerte mit der Standardabweichung des Mittelwertes. Die y-Achse ist logarithmiert.

Initial wurde in allen drei Gruppen eine Netzhautdicke von im Mittel $325\mu\text{m}$ gemessen ($n=38$). Die Netzhautdicke sank im Verlauf der Therapie im Mittel nach 12 Wochen auf $256\mu\text{m}$ ab. Nach 24 Wochen konnten die geringsten Dicken verzeichnet werden. Nach 25 Wochen stiegen die gemessenen Netzhautdicken wieder leicht an. Bei der letzten Untersuchung konnten alle Patienten eine deutlich geringere Netzhautdicke im Vergleich zur Ausgangsdicke verzeichnen.

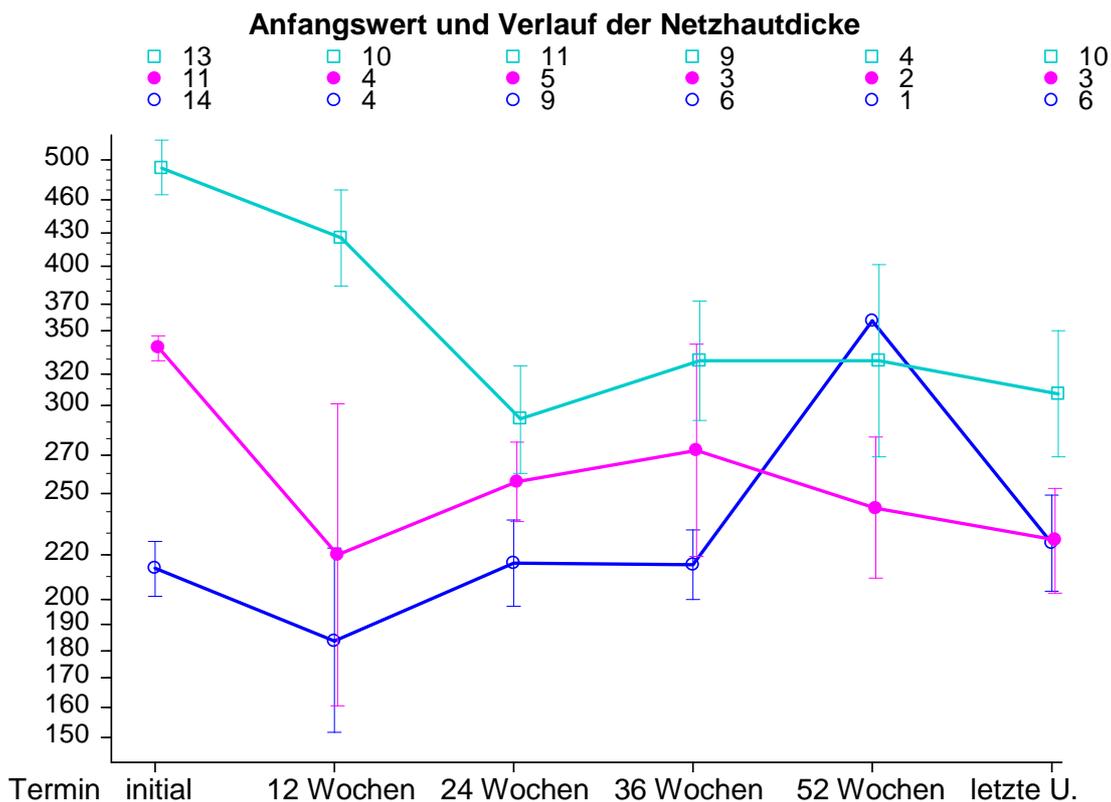


Abbildung 20. Netzhautdicke im Verlauf der Therapie und Anfangswerte. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der fovealen Netzhautdicke, getrennt nach Anfangswert. \circ = 199-292 μm , \bullet = 300-389 μm , \square = 400-700 μm . Die y-Achse ist logarithmiert.

Die Gruppe, die zu Beginn der Therapie die schlechtesten Netzhautbefunde von 400-700 μm aufwies, zeigte im Verlauf der Therapie die besten Erfolge. Die Netzhautdicke konnte in dieser Gruppe von initial im Median 490 μm auf 305 μm bei der letzten Untersuchung gesenkt werden. Die Gruppe mit den mittleren initialen Netzhautdicken von 300-389 μm wies ebenfalls einen guten Therapieerfolg auf. Der initiale Wert von 340 μm konnte im Verlauf der Therapie auf 230 μm gesenkt werden. Die Gruppe, bei der die Netzhautdicke mit 199-292 μm anfänglich am besten war, zeigte die geringste Verbesserung. Die Dicke stieg von initial 210 μm auf 230 μm .

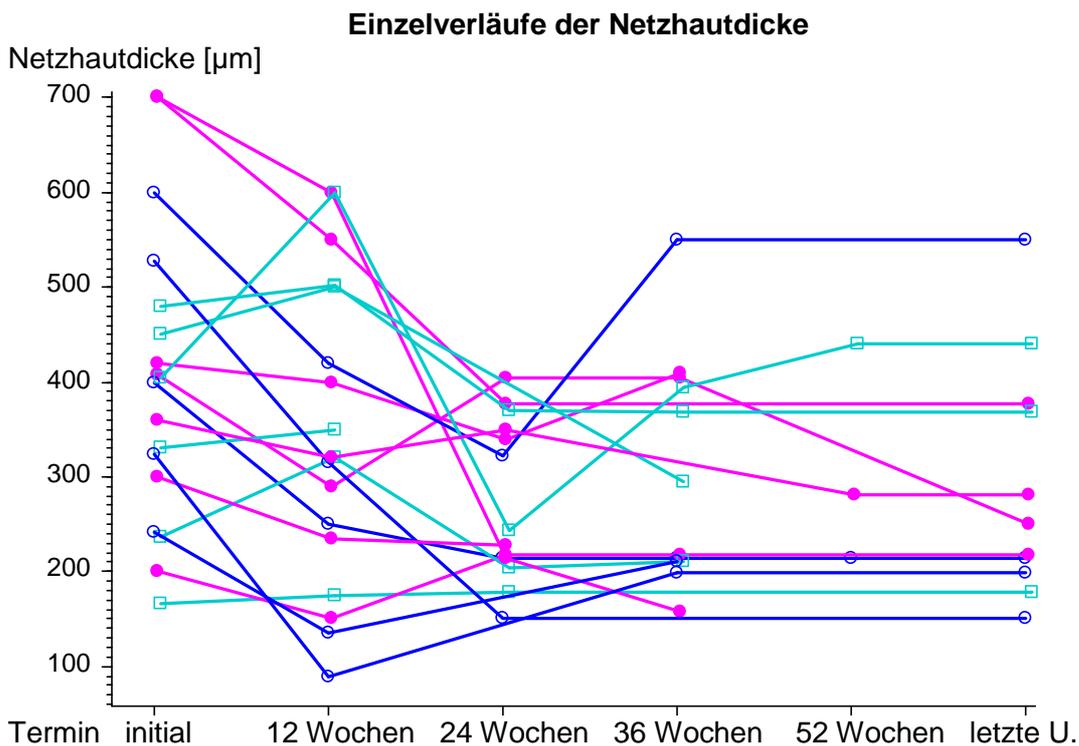


Abbildung 21. Einzelverläufe der Netzhautdicke für alle Patienten mit einem initialen Messwert. Die Verläufe sind nach der anfänglichen Abnahme markiert, \circ = Abnahme um den Faktor 0.275 - 0.7, \bullet = Abnahme um den Faktor 0.71 - 1.0 (Gleichheit), \square = Zunahme um den Faktor 1.4 - 1.485 des Anfangswertes. $n = 18$ Patienten mit vorhandenen initialen Messungen und Messungen im 12 Wochen Intervall.

Bei fast allen Patienten nahm die Netzhautdicke nach der ersten Injektion ab. Bei 6 von 18 Patienten (33%) nahm sie zunächst zu, bei 3 Patienten von einem hohen Niveau aus. Bei diesen drei Patienten folgte die Besserung nach der 12. Woche. Bei einem Patienten mit initial dünner Netzhaut fand sich keine Abnahme sondern in den ersten 24 Wochen eine leichte Zunahme und danach keine Veränderung mehr. Bei 4 Patienten mit sehr starker Netzhautschwellung über $500\mu\text{m}$ konnte in jedem Fall eine starke Abnahme beobachtet werden.

3.8.1 Therapie und Netzhautdicke

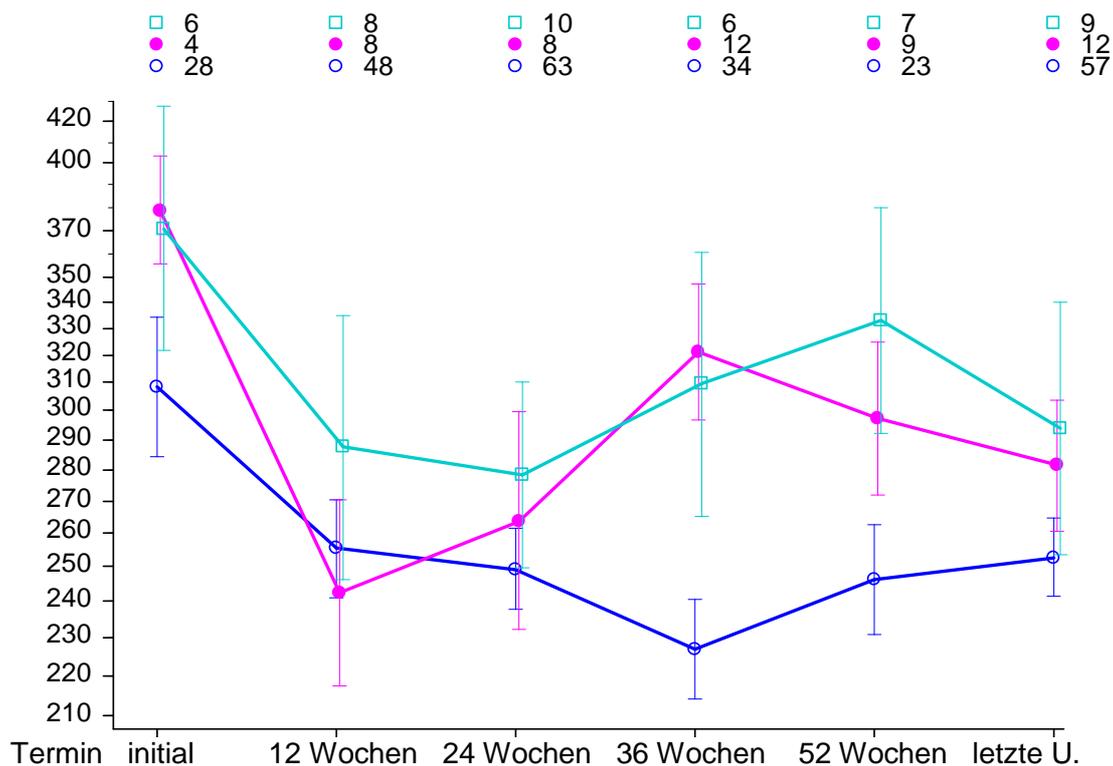


Abbildung 22. Netzhautdicke im Verlauf der Therapie und Anfangswerte. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der fovealen Netzhautdicke, getrennt nach Medikamentwechsel. \circ = kein Wechsel, \bullet = Umstellung während des Therapiejahres, \square = Umstellung nach einem Jahr. Die y-Achse ist logarithmiert.

Bei allen drei Gruppen konnte eine deutliche Abnahme der Netzhautdicke beobachtet werden. In der Gruppe, die ausschließlich mit Avastin® behandelt wurde, konnte eine Reduktion der Netzhautdicke von initial $310\mu\text{m}$ ($n=28$) auf $250\mu\text{m}$ ($n=57$) bei der letzten Untersuchung erreicht werden. In der Gruppe der Patienten, die während des Therapiejahres umgestellt wurden, konnte eine Reduktion von initial $380\mu\text{m}$ ($n=4$) auf $280\mu\text{m}$ ($n=12$) erreicht werden. Die Gruppe, die erst nach dem Untersuchungszeitraum umgestellt wurde, hatte eine initiale Netzhautdicke von $370\mu\text{m}$ ($n=6$) und fiel im Verlauf der Behandlung auf $295\mu\text{m}$ ($n=7$). Die Gruppe der Patienten, die während der Therapie umgestellt wurden, hatten somit die größte Abnahme zu verzeichnen.

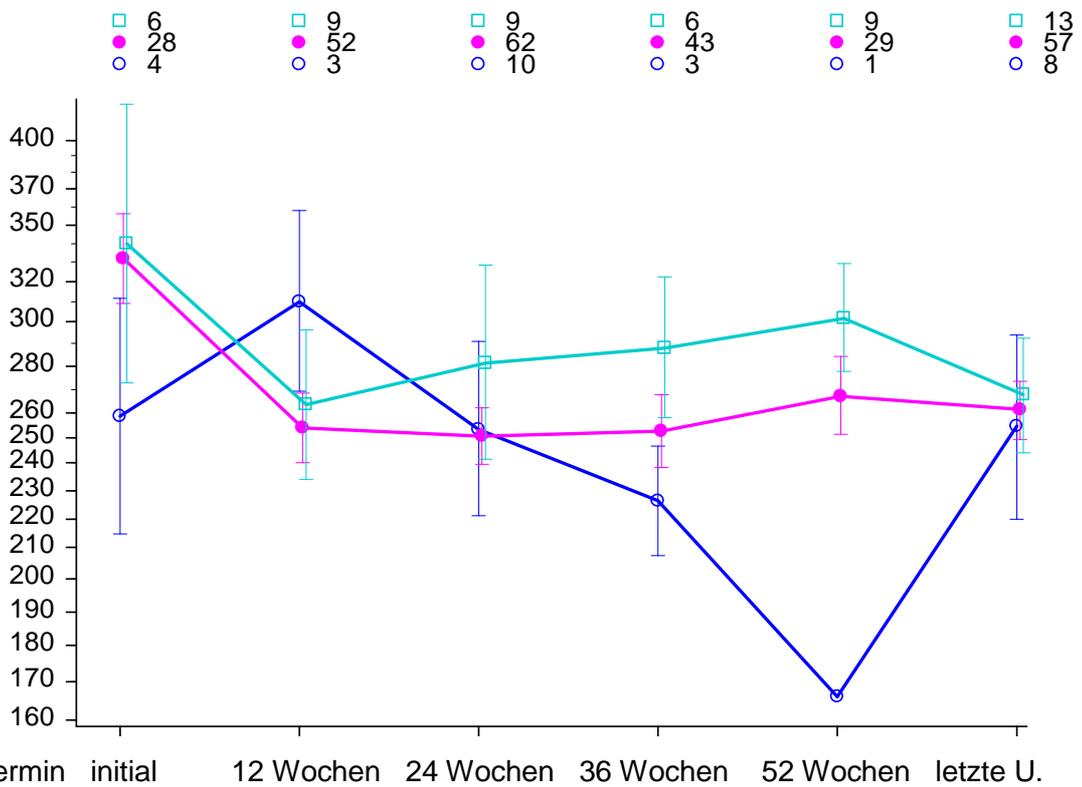


Abbildung 23. Netzhautdicke im Verlauf der Therapie und Zahl der Avastin-Injektionen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der fovealen Netzhautdicke, getrennt nach Zahl der Avastin-Injektionen. \circ = 1-2, \bullet = 3, \square = 4-6. Die y-Achse ist logarithmiert.

Bei der Gruppe, die 1-2 Avastin® Injektionen erhalten hatte, fiel die Dicke von anfänglich $260\mu\text{m}$ auf $250\mu\text{m}$ bei der letzten Untersuchung. Bei einem Patienten konnte die Netzhautdicke bis auf einen Wert von $167\mu\text{m}$ nach 52 Wochen gesenkt werden. Bei Patienten, die 3 Injektionen Avastin® erhalten hatten, konnten die Netzhautdicken von initial $330\mu\text{m}$ auf $260\mu\text{m}$ bei der letzten Untersuchung gesenkt werden. Patienten, die 4-6 Injektionen erhalten hatten, hatten eine Verbesserung ihrer Netzhautdicke von $340\mu\text{m}$ auf $265\mu\text{m}$ zu verzeichnen.

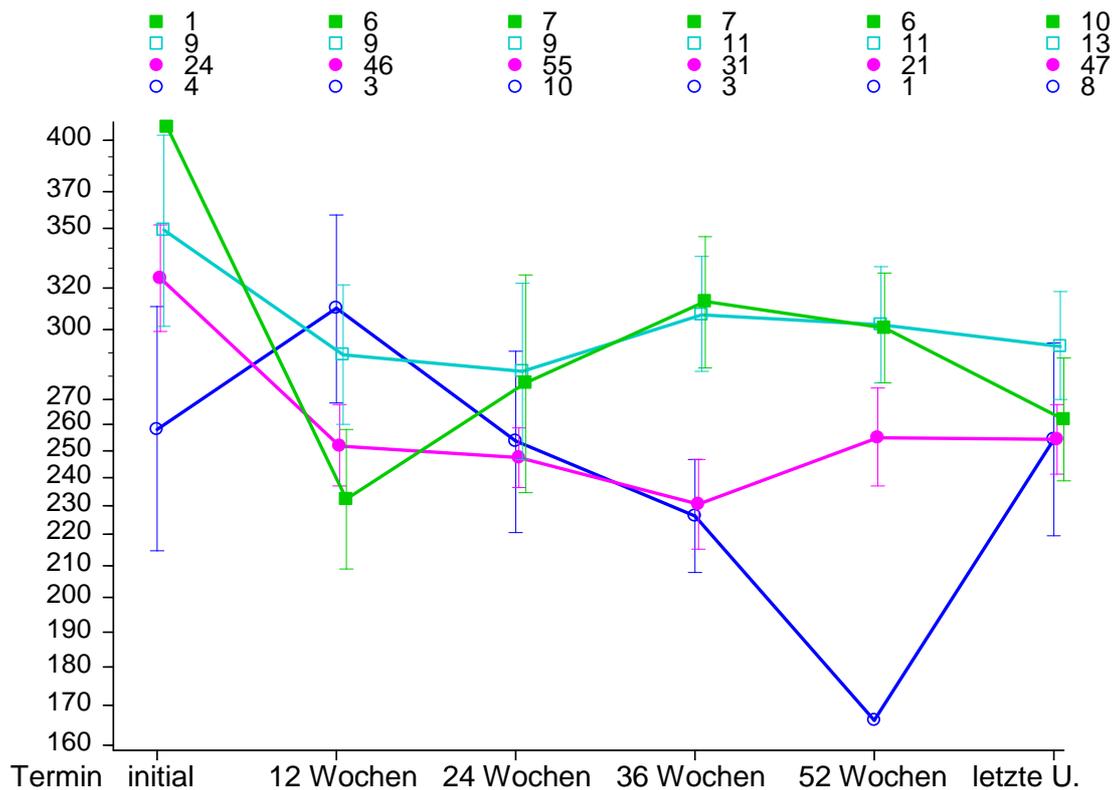


Abbildung 24. Netzhautdicke im Verlauf der Therapie und Gesamtzahl der Injektionen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der fovealen Netzhautdicke, getrennt nach Zahl der Injektionen. \circ = 1-2, \bullet = 3, \square = 4-5, \blacksquare = 6-7. Die y-Achse ist logarithmiert.

In allen vier Gruppen konnten die Netzhautdicken reduziert werden. Bei der Gruppe, die 1-2 Injektionen erhalten hatte, fiel die Dicke von anfänglich 260 μ m auf 250 μ m bei der letzten Untersuchung. Bei einem Patienten konnte die Netzhautdicke bis auf einen Wert von 167 μ m nach 52 Wochen gesenkt werden. Die Werte der Gruppe der Patienten, die 3 Injektionen erhalten hatten, sanken von initial 322 μ m auf 251 μ m. Patienten, die 4-5 Injektionen erhalten hatten, konnten ihre Werte von initial 350 μ m auf 300 μ m bei der letzten Untersuchung verbessern. Die Patienten, die 6-7 Injektionen erhalten hatten, hatten die besten Ergebnisse zu verzeichnen. Bei ihnen reduzierten sich die Netzhautdicken im Verlauf der Therapie von über 400 μ m auf 270 μ m bei der letzten Untersuchung.

3.8.2 Beobachtungszeit und Netzhautdicke

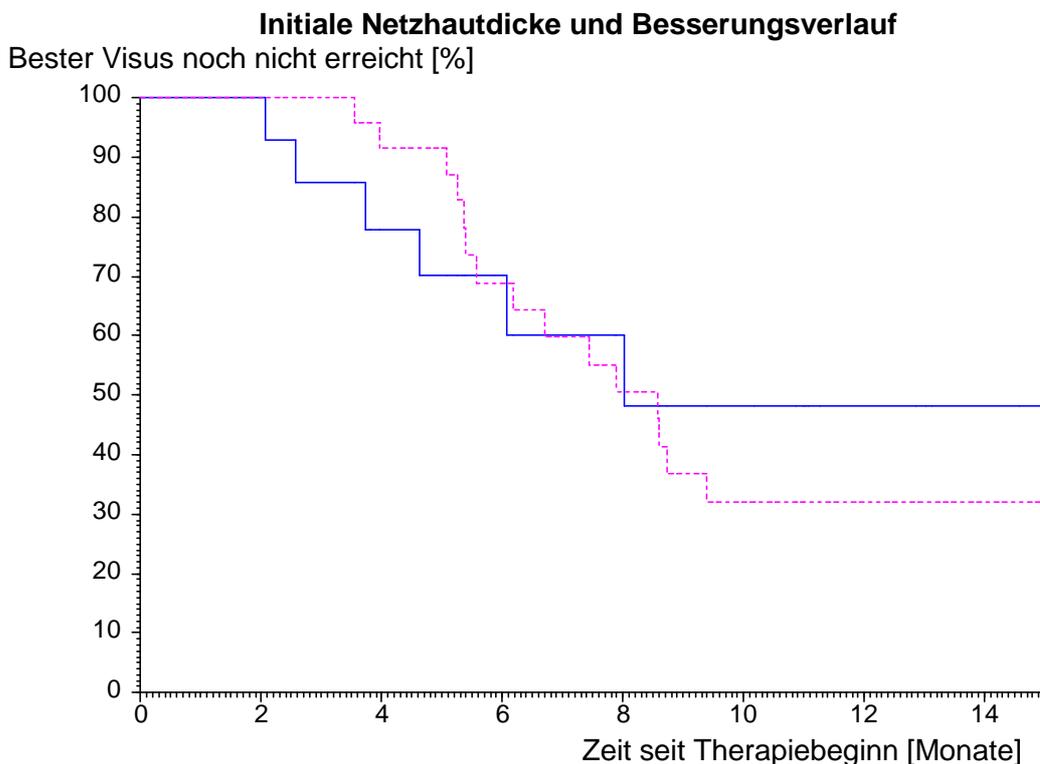


Abbildung 25. Prozentsatz der Patienten, die den besten Visus zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht erreicht haben (X-Achse), differenziert nach initialer Netzhautdicke.

— = 120 -292 µm, - - - = 300-700 µm. n = 38 Patienten mit vorhandener Messung.

Bei den Patienten mit dickerer Netzhaut dauerte die Besserung zunächst länger. Nach 5 Monaten befanden sich nur ca. 70% der Patienten mit dünner Netzhaut, aber ca. 90% der Patienten mit dickerer Netzhaut, noch in Besserung. Nach einem halben Jahr war dieser Unterschied allerdings nivelliert und daher nicht signifikant.

| Zeit [Monate] | initiale Netzhautdicke | | | | |
|---------------|-------------------------------|------------------------|--------|------------------------|--------|
| | Gesamt (n = 38) | 120-192 µm (n = 14) | | 300-700 µm (n = 24) | |
| | | Anz. | Anz. | Bess-Rate | Anz. |
| 0 | 38 | 14 | 100.00 | 24 | 100.00 |
| 2 | 37 | 13 | 85.71 | 24 | 100.00 |
| 4 | 31 | 10 | 77.92 | 21 | 91.48 |
| 6 | 22 | 7 | 70.13 | 15 | 68.97 |
| 8 | 16 | 5 | 60.11 | 11 | 50.58 |
| 10 | 11 | 4 | 48.09 | 7 | 32.19 |

Tabelle 14. Initiale Netzhautdicke und Visus-in-Besserung-Rate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht erreichtem besten Visus. p = 0.78 im log-Rank-Test.

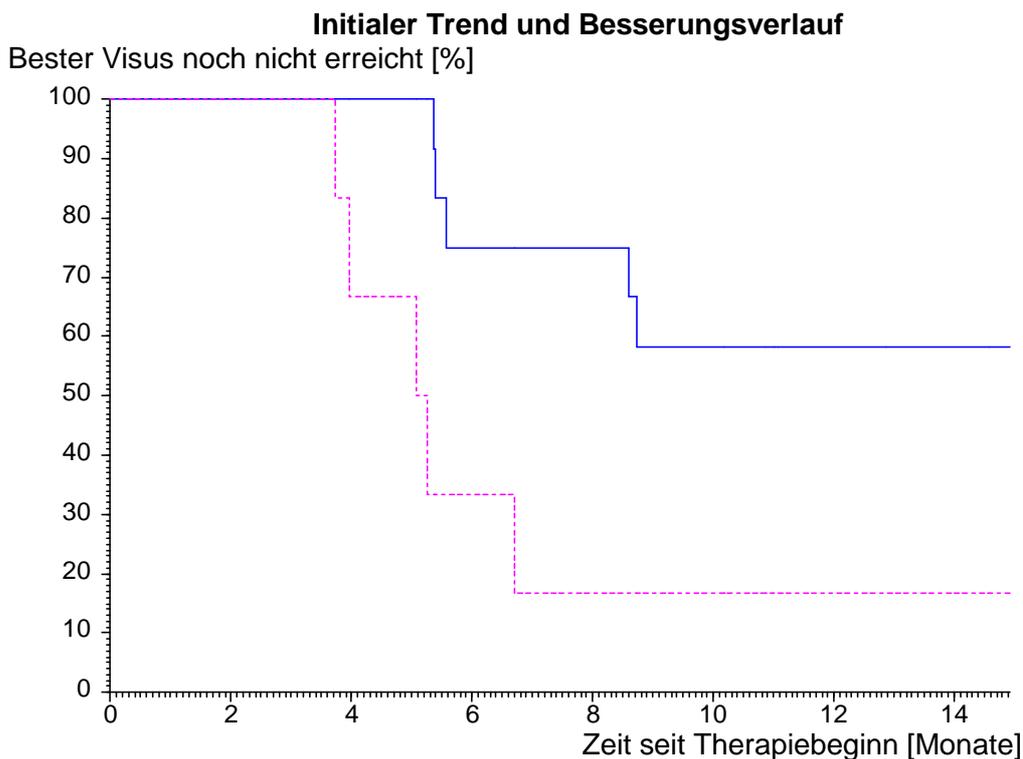


Abbildung 26. Prozentsatz der Patienten, die den besten Visus zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht erreicht hatten (X-Achse), differenziert nach initialer Abnahme der Netzhautdicke. — = Abnahme, - - - = Zunahme. $n = 38$ Patienten mit vorhandener Messung. $n = 18$ Patienten, bei denen die initiale und die 12-Wochen-Messung vorhanden waren.

Bei den Patienten mit anfänglicher Abnahme der Netzhautdicke hielt die Besserung signifikant länger an als bei den Non-Respondern, d.h. bei den Patienten, bei denen die Netzhautdicke zunächst zunahm.

| Zeit [Monate] | initialer Trend der Netzhautdicke | | | | |
|---------------|--|-------------------------|--------|------------------------|--------|
| | Gesamt ($n = 18$) Anz. | Abnahme ($n = 12$) | | Zunahme ($n = 6$) | |
| | | Anz. | Anz. | Bess-Rate | Anz. |
| 0 | 18 | 12 | 100.00 | 6 | 100.00 |
| 2 | 17 | 12 | 100.00 | 5 | 66.67 |
| 4 | 16 | 12 | 100.00 | 4 | 50.00 |
| 6 | 11 | 9 | 75.00 | 2 | 33.33 |
| 8 | 10 | 9 | 75.00 | 1 | 16.67 |
| 10 | 8 | 7 | 58.33 | 1 | 16.67 |

Tabelle 15. Initiale Netzhautdicke und Visus-in-Besserung-Rate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht erreichtem besten Visus. $p = 0.017^*$ im log-Rank-Test.

3.8.3 Visus und Netzhautdicke

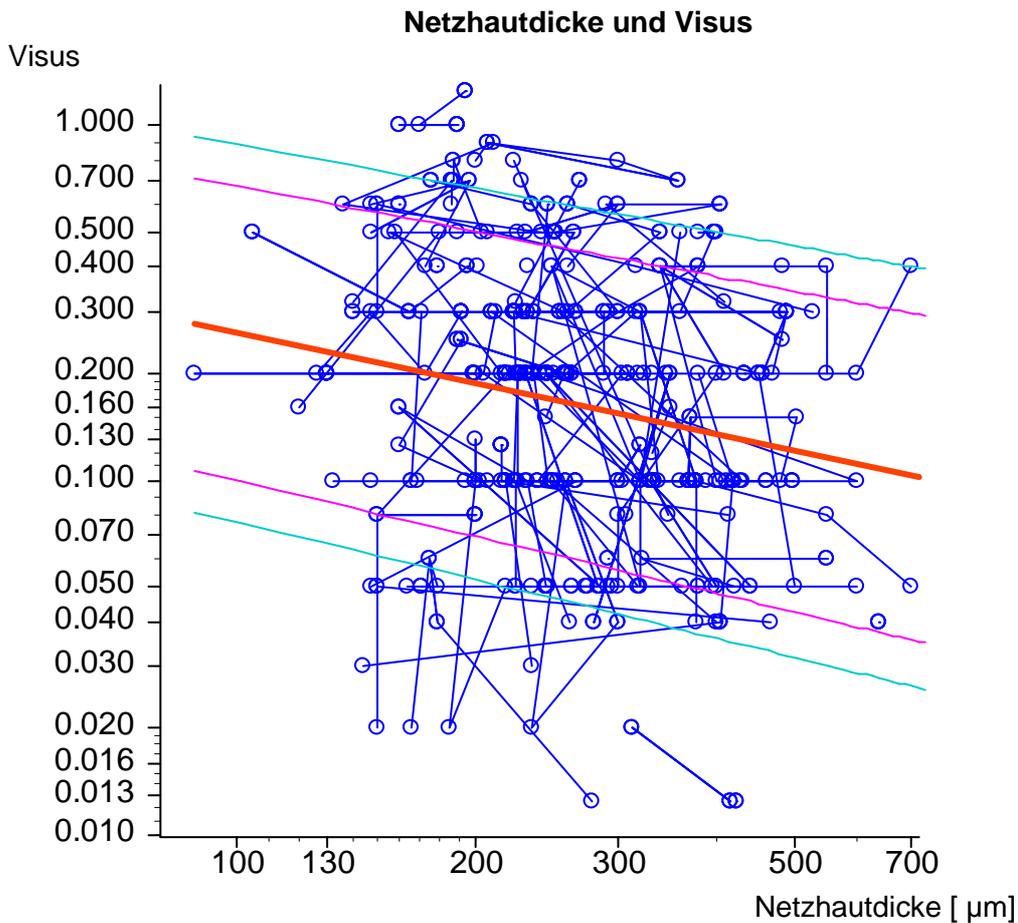


Abbildung 27. Serielle Regression des Verlaufes der Netzhautdicke mit dem Verlauf des Visus bei $n = 140$ Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Beide Achsen sind logarithmiert. Der Test nach Jones und Boadi-Boateng ergibt $\alpha = 0.373 \pm 0.331$, $\beta = -0.479 \pm 0.137$, $p = 0.00052$ ***.

Mit abnehmender Netzhautdicke nahm der Visus signifikant zu und umgekehrt. Wenn log NH um 0.3 abnahm (Beispiel: $400\mu\text{m}$ (log) \rightarrow 2.6 (0.3 abziehen) \rightarrow 2.3 (delogarithmieren) \rightarrow $200\mu\text{m}$), dann nahm log Visus um 0.144 zu, d.h. logMAR nahm um ca. 0.15 ab.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsergebnisse intravitrealer Therapie mit Bevacizumab bei altersabhängiger Makuladegeneration mit subfovealer Neovaskularisationsmembran im klinischen Alltag der Augenklinik Würzburg über 3 bis 12 Monate nachuntersucht. Unsere Ergebnisse werden den Ergebnissen vergleichbarer Studien gegenübergestellt.

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Datenmaterial stammt aus Untersuchungen der Patienten, die sich nach den erfolgten Avastininjektionen zu Kontrolluntersuchungen wieder vorstellten. Den Patienten wurden Nachuntersuchungen empfohlen, jedoch erschienen nicht alle Patienten regelmäßig. Deshalb nahm die Patientenzahl mit zunehmender Anzahl der Kontrolluntersuchungen ab. Es wurde jedoch soweit möglich versucht, die fehlenden Daten über Telefonate mit den weiterbehandelnden niedergelassenen Augenärzten zu vervollständigen.

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 140 Patienten, die an AMD mit CNV erkrankt waren, nach 3, 6 und 12 Monaten nachuntersucht. Diese Patienten wurden in der Zeit von Februar bis Oktober 2006 in der Augenklinik Würzburg mit Bevacizumab behandelt.

Von den 140 Patienten waren 41 Männer (29%) und 99 Frauen (71%).

Bei Indikationsstellung war bei 52 Patienten (37%) das zu operierende Auge besser, bei 76 Patienten (54%) schlechter als das Partnerauge.

Bei 12 Patienten waren beide Augen in ihrer Funktion gleichwertig.

Die Patienten waren im Mittel 77 Jahre alt, der jüngste war 52, der älteste 94 Jahre.

Von 140 Patienten liegen Verläufe über 3 Monate, von 134 Patienten über 6 Monate, von 115 Patienten über 9 Monate und von 101 Patienten über 12 Monate vor.

Den Patienten wurden im Mittel dreimal Bevacizumab verabreicht.

Das in unserer Studie untersuchte Patientengut von 140 Patienten, mit einem Anteil von 41 Männern (29%) und 99 Frauen (71%) und einem Altersmeridian von 77 Jahren,

weist einen repräsentativen Querschnitt der von der AMD betroffenen Bevölkerung auf (*Bressler et al. 1989, Klein et al. 1992, Vingerling et al. 1995a*).

Laut einer Untersuchung von Klein et al. haben Frauen über 75 Jahre ein zweifach erhöhtes Risiko zu erkranken (*Klein et al. 1994a*). Viele Studien, unter anderem unsere Studie, konnten dies mit einem Patientengut von 99 Frauen zu nur 41 Männern bestätigen (*Ruppenstein et al. 2010, Schaal et al. 2008*).

Dies könnte jedoch auch mit der höheren Arzt-Compliance und der höheren Lebenserwartung von Frauen vergesellschaftet sein.

Der Altersmeridian von 77 Jahren bestätigt die Bezeichnung „altersabhängige Makuladegeneration“.

Das Ansprechen von Bevacizumab auf die unterschiedlichen Membrantypen wurde bereits von Schaal et al. untersucht. Es wurden Patienten mit okkult subfovealer, klassischer subfovealer, okkult extrafovealer, persistierender aktiver RPE-Abhebung bei Zustand nach mehrfacher PDT und weiter untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Bevacizumab bei unterschiedlichen angiographischen Subtypen der neovasculären AMD gut wirksam ist und dass es zu einer Visusverbesserung/ -stabilisierung führt (*Schaal et al. 2008*).

Auch unsere Untersuchung zeigte keine Unterschiede im Bezug auf das Ansprechen der Therapie bei unterschiedlichen Membrantypen.

Bezugnehmend auf die Symmetrie der Ausprägung beider Augen zeigte unser Patientengut bei Indikationsstellung, dass 52 Partneraugen (37%) einen besseren Visus als das Injektionsauge aufwiesen. 12 Partneraugen (8%) waren gleich gut und 76 Partneraugen (54%) hatten einen schlechteren Visus.

Studien weisen darauf hin, dass es zu Symmetrien in der Ausprägungsform der Erkrankungen beider Augen eines Patienten kommen kann (*Ferris et al. 1984, Gass 1973, Hyman et al. 1983*).

Wenn Patienten an beiden Augen von einer AMD betroffen sind, führt dies zu einer erheblichen Einschränkung der Patienten im täglichen Leben. Diese Patienten haben Schwierigkeiten, an den Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen. Sie sind in

ihrer Unabhängigkeit, Lebensqualität und ihrem seelischen Wohlbefinden beeinträchtigt (*Chia et al. 2004, Williams et al. 1998*).

Ebenso konnte in Studien nachgewiesen werden, dass eine schlechtere Sehschärfe bei AMD Patienten das Risiko eines Sturzes signifikant erhöht (*Ivers et al. 2000*).

Allgemein ist das psychologische Wohlbefinden der AMD Patienten herabgesetzt.

In einem Test zum Gemütszustand von Patienten, dem sogenannten HADS-Test (Hospital Anxiety and Depression Scale), wurde bei AMD Patienten eine Korrelation zwischen Depression und Visusverlust durch die AMD gezeigt (*Augustin et al. 2007, Pauleikhoff et al. 2009*).

Die Depressivitätsrate lag bei AMD Patienten genauso hoch wie bei Patienten, die an schweren systemischen Erkrankungen wie Karzinomen oder HIV litten (*Wahl et al. 2008*). Diese Depressivität kann bis zum Suizid führen, der bei älteren Patienten mit starker Sehverminderung signifikant häufiger vorkommt (*Waern et al. 2002*).

Es konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit einem blinden Auge in schlechterer Stimmung waren als Patienten, die bilateral von der AMD betroffen waren. Dies wurde durch Brody et al. mit der Angst vor dem drohenden Verlust des Sehens auf dem besseren Auge erklärt (*Brody et al. 2001*).

Bezüglich der Frage wie lange sich der Visusanstieg aufrechterhalten lässt, konnte in einer Studie von Ladewig et al. gezeigt werden, dass bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv wie dem unseren, der Visusanstieg bei einer einmaligen Injektion von Bevacizumab bis zu 12 Wochen aufrechterhalten werden konnte. Nach 12 Wochen verloren 96% der untersuchten Patienten weniger als 15 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum Ausgangsvisus. 28% der untersuchten Patienten hatten sogar noch einen Visusanstieg von 15 und mehr ETDRS-Buchstaben zu verzeichnen. Allerdings wurde bei einem Teil der Patienten nach einiger Zeit aufgrund des persistierenden Stimulus ein nachlassender Effekt beobachtet (*Ladewig et al. 2006*).

Bei einer Untersuchung von Aisenbrey et al. zeigte sich nach einem Zeitraum von 12 Wochen nach einmaliger Injektion, dass sich der Visus bei 29 der 30 Patienten verbesserte oder stabil blieb.

Ein Visugewinn von 3 oder mehr Zeilen zeigte sich bei 14 der 30 Patienten. 1 Patient zeigte eine Verbesserung von mehr als 6 Zeilen. Kein Patient hatte einen schweren

Sehverlust von 6 oder mehr Zeilen (*Aisenbrey et al. 2007*). Vergleichbare Ergebnisse konnten auch Hahn et al. aufweisen (*Hahn et al. 2007*).

Bei unseren Untersuchungen konnte ein Visusanstieg bei allen Patienten bis zu 24 Wochen aufrechterhalten werden. Dann fiel der Visus wieder leicht ab. Bei der letzten Untersuchung konnte ein signifikant besserer Visus im Vergleich zum initialen Visus verzeichnet werden.

Bezugnehmend auf den Visus in Abhängigkeit zum Alter der Patienten konnte ein deutlicher Zusammenhang aufgezeigt werden. Je älter die Patienten waren, desto schlechter war ihr anfänglicher Visus.

Nach 24 Wochen änderte sich dieser Zustand aber und war dann (knapp) nicht mehr signifikant. Nach 1 Jahr waren keine Unterschiede mehr zwischen den Altersgruppen erkennbar. Somit verbesserte sich der anfänglich schlechtere Visus der älteren schneller als der anfänglich bessere Visus der Gruppe der jüngeren Patienten. Der Visus der jüngeren mit besserem Visus verbesserte sich langsamer als der der älteren Patienten mit schlechterem Visus. Es zeigte sich, dass nach 1 Jahr Therapie keine Abhängigkeit vom Alter mehr bestand.

Ruppertstein et al. konnten dies jedoch nicht bestätigen. Sie zeigten, dass sowohl bei den Patienten >75 Jahren als auch in der Gruppe der <75-jährigen das Ergebnis signifikant verbessert werden konnte. Somit zeigte sich in beiden Altersgruppen kein Unterschied bezüglich des Ansprechens auf die Therapie (*Ruppenstein et al. 2010*).

Auch in unserer Untersuchung zeigten beide Gruppen ein gutes Ansprechen auf die Therapie. Nur zeigten diejenigen Patienten ein anfänglich besseres Ansprechen, die die schlechteren Visuswerte aufwiesen. In unserer Untersuchung war dies die Gruppe der über 77-jährigen.

In unserer Untersuchung wurde sichtbar, dass Frauen vermeintlich länger vom Visusgewinn profitierten als Männer. Dieses Ergebnis war jedoch knapp nicht signifikant, da im Verhältnis die Frauen länger nachuntersucht werden konnten als die Männer.

In Bezug auf die Häufigkeit der Injektionen konnten Mordenti et al. aufzeigen, dass Bevacizumab ein höheres Molekulargewicht von 148 kDa hat und durch eine doppelte

Bindungsdomäne eine längere Halbwertszeit (HWZ) besitzt, so dass die Intervalle zwischen den Injektionen deutlich länger angesetzt werden können (*Mordenti et al. 1999*).

Rosenfeld et al. konnten aufzeigen, dass bereits schon bei einer einmaligen Injektion von Bevacizumab deutliche Verbesserungen sowohl der OCT-Befunde als auch der Visusbefunde zu verzeichnen waren und dieser Befund über 3 Wochen anhielt (*Rosenfeld et al. 2005*).

In einer Studie von Frimpong-Boateng et al. konnte anhand von 16 Patienten nachgewiesen werden, dass nach 6 Monaten Nachbeobachtungszeit über 90% eine Visusstabilisierung oder Visusverbesserung zeigten. Die Auswertungen dieser Studie deuten darauf hin, dass, wenn erforderlich, eine erneute Bevacizumabeingabe im Abstand von 6 Monaten erfolgsversprechend sein kann (*Frimpong-Boateng et al. 2008*).

Maier et al. kamen in ihrer Untersuchung auf einen Reinjektionszeitpunkt von 2 Monaten, da Avastin® eine doppelt so lange HWZ aufweist wie Ranibizumab. Es konnte in dieser Studie aber nicht geklärt werden, ob monatliche Injektionen das Visusergebnis verbessern würden (*Maier et al. 2008a*).

In unserer Untersuchung zeigt sich in der Gruppe der Patienten, die ausschließlich mit Avastin® behandelt wurden, dass sich eine deutliche Visusverbesserung ergab je mehr Injektionen die Patienten erhielten. Ebenso zeigt sich, dass die Gruppe, die während des Untersuchungszeitraumes umgestellt wurde, bessere Visuswerte zu verzeichnen hatte. Dies ist aber darauf zurückzuführen, dass während dieses Jahres Lucentis® auf dem Markt eingeführt wurde und deswegen einige Patienten mit diesem Medikament weiterbehandelt wurden.

In einer Studie von Arevalo et al. wurden 180 Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten nachuntersucht. Eine Gruppe erhielt eine intravitreale Gabe von 1,25mg Avastin®. Die Andere erhielt 2,5 mg Avastin®. In beiden Gruppen konnten in allen Nachuntersuchungszeitpunkten der Visus verbessert werden. Beide Gruppen bekamen weitere Injektionen, wenn es zur Persistenz des Visus oder einer Wiederverschlechterung kam.

Die Patienten benötigten im Mittel in 24 Monaten $5,1 \pm 3,2$ Injektionen. Der größte Teil der Patienten benötigte nach 9,3 Wochen die zweite Injektion. Es gab keinen statistischen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen der 1,25mg - und der 2,5mg -Gruppe.

Jedoch war das Auftreten von Nebenwirkungen wie Blutdruckanstieg oder Schlaganfällen erhöht, weswegen die Autoren die Injektion von 1,25mg im Nachhinein bevorzugten würden (*Arevalo et al.*).

In unserer Studie wurde 1,5mg Avastin® im Laufe von 12 Monaten dreimal injiziert.

In Studien von Bashur et al. und Avery et al. wurden die Patienten in den ersten 3 Monaten monatlich injiziert (*Avery et al. 2006, Bashshur et al. 2006*). Andere, wie Spaide et al., injizierten den Patienten Avastin® dreimal mit jeweils 1 Monat Pause und dann erst wieder wenn ein Leckage erneut auftrat (*Spaide et al. 2006*).

Ghazi et al. reinjizierten nur, wenn sie das Gefühl hatten, dass die Behandlung anschluss (*Ghazi et al. 2010*).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die verschiedenen Studien nicht einig über Injektionszeitpunkte oder Intervalle sind. Dies sollte weiterhin intensiv erforscht werden. Einig sind sich die Autoren lediglich darüber, dass Behandlungsintervalle von monatlichen Injektionen, wie dies bei Ranibizumab der Fall ist, bei Bevacizumab wegen der erhöhten HWZ nicht nötig sind.

Im Hinblick auf die Netzhautdicke zeigte unsere Studie bei allen Nachuntersuchungszeiträumen eine deutliche Abnahme.

Dies konnten auch Maier et al. in einer klinischen Studie an 93 Patienten nachweisen, bei der die Patienten nach 1, 3, und 6 Monaten nachuntersucht wurden.

Der Ausgangswert der mittleren zentralen Netzhautdicke betrug in seiner Studie 323µm. Nach 3 Monaten reduzierte sich der Wert auf 290µm und nach 6 Monaten auf 275µm (*Maier et al. 2008b*).

Dies ist mit unseren Werten vergleichbar. Die initiale Netzhautdicke betrug in unserer Studie im Mittel 349µm. Nach 3 Monaten konnte sie auf 277µm und nach 6 Monaten auf einen Wert von 272µm gesenkt werden.

Dies konnte ebenfalls in einer retrospektiven Studie von Ruppenstein et al. nachgewiesen werden. Die mittlere Ausgangshöhe der Netzhautdicke lag bei 354µm und konnte durch die Therapie mit 1,25mg intravitrealen Avastin® über 30,6 Wochen auf im Mittel 277µm gesenkt werden. Es zeigte sich, dass besonders Augen mit einer großen Ausgangshöhe mit einer deutlichen Höhenreduktion im Verlauf der Therapie reagierten. Die Höhe konnte in dieser Patientengruppe im Mittel um 164µm gesenkt werden. Dagegen

blieben die Werte der Patienten mit niedrigen Ausgangshöhen von $<350\mu\text{m}$ im Verlauf weitgehend konstant (*Ruppenstein et al.* 2010).

In unserer Studie konnte ebenfalls beobachtet werden, dass die Gruppe der Patienten mit der initial größten Netzhautdicke von $400\text{-}700\mu\text{m}$ die besten Erfolge aufwies.

Die Patientengruppe mit einer Netzhautdicke von $199\text{-}292\mu\text{m}$ wies die geringsten Verbesserungen auf.

Betrachtet man den Visus in Abhängigkeit zur Netzhautdicke, so konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Eine Abnahme der Netzhautdicke war nicht mit einer Zunahme des Visus korreliert (*Ruppenstein et al.* 2010).

In einer Studie von Einwallner et al. konnte aufgezeigt werden, dass der initiale Visus mit der initialen Netzhautdicke korrelierte, nicht aber mit dem Visus nach Studienende.

Der Autor fand aber eine signifikante Korrelation zwischen Visus und subretinaler Flüssigkeit. Dabei war die Gesamtmenge der subretinalen Flüssigkeit entscheidend für die Funktion (*Einwallner et al.* 2010).

Dies konnte in unserer Studie nicht aufgezeigt werden.

Es zeigte sich, dass mit abnehmender Netzhautdicke der Visus signifikant zunahm.

Avery et al. konnten dies ebenfalls in einer Studie an 81 Augen bei 97 Patienten bestätigen. Die NHD nahm im Verlauf der Behandlung nach 1, 4, 8, 12 Wochen ab, während der Visus von $20/200$ auf $20/125$ signifikant anstieg (*Avery et al.* 2006).

5 Zusammenfassung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine fortschreitende Erkrankung, die zum Verlust des zentralen Sehens und somit zu erheblichen Einschränkungen im täglichen Leben der Patienten führt.

Durch eine Störung im zellulären Stoffwechsel kommt es altersbedingt zu Ablagerungen von Stoffwechselresten im retinalen Pigmentepithel (RPE), die zu Funktionseinbußen bis hin zur Erblindung führen können. Definitionsgemäß beginnt die AMD nicht vor dem 50. Lebensjahr. Derzeit sind bis zu 4,5 Mio. Menschen von der AMD betroffen. Sie ist eine der häufigsten Ursachen für Erblindungen im Sinne des Gesetzes bei über 65-jährigen in der westlichen Welt. Dank des demographischen Wandels und des Anstiegs der Lebenserwartung kommt es zu einer erheblichen Zunahme an AMD erkrankten Patienten. Deshalb ist die Erforschung neuer Therapieoptionen von großer Wichtigkeit.

In der vorgestellten Studie wurden die Akten von 140 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum vom 1. Januar bis 31. Dezember 2006 in der Augenklinik Würzburg mehrere intravitreale Injektionen mit Bevacizumab (Avastin) bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) mit subfovealer choroidaler Neovaskularisation (CNV) erhalten hatten. 140 Patienten konnten über einen Zeitraum von 3 Monaten nachuntersucht werden, 134 über 6 Monate, 115 über 9 Monate und 101 in einem Zeitraum von 12 Monaten.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war der älteste Patient 94 Jahre und der jüngste 52 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 77 Jahre.

Den Patienten wurden im Mittel dreimal Bevacizumab intravitreal verabreicht.

Von den 140 untersuchten Patienten waren 41 Männer (29%) und 99 Frauen (71%).

Wie die Ergebnisse zeigen, konnte der beste Visus im Mittel nach 8 Monaten erreicht werden. Zu allen Nachbeobachtungszeiten konnte gezeigt werden, dass bei 78% der Patienten der Visus erhalten werden konnte. 65% der Patienten mussten keinen Visusverlust im strengeren Sinne hinnehmen. 20% der über einen Zeitraum von 1 Jahr untersuchten Patienten konnten ihren Visus verdoppeln.

In Bezug auf die Netzhautdicke konnte bei fast allen Patienten die Höhe signifikant gesenkt werden.

Die Gruppe mit der anfänglich größten Netzhautdicke erzielte im Verlauf der Therapie die besten Ergebnisse. Nur bei einem Patienten mit initial dünner Netzhaut fand sich keine Abnahme.

Es zeigte sich, dass der Visus mit der Dicke der Netzhaut korreliert. Bei abnehmender Netzhautdicke stieg der Visus an und umgekehrt.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass ältere Patienten einen initial schlechteren Visus aufwiesen als Jüngere. Während der Therapie verbesserte sich ihr Visus schneller als der der Jüngeren. Dieser Zustand glich sich aber nach 24 Wochen an und war dann nicht mehr signifikant.

Zwischen männlichen und weiblichen Patienten konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden.

Die erhobenen Daten sprechen deutlich für einen klinisch relevanten therapeutischen Effekt von intravitrealem Bevacizumab bei Patienten mit subfovealer Neovaskularisationsmembran im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration.

Wünschenswert wären weitere prospektive, randomisierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab.

Da aber seit kurzer Zeit das analoge Antikörperfragment Ranibizumab desselben Herstellers auf dem Markt ist, das diese Voraussetzungen bereits erfüllt, ist die Umsetzbarkeit und Finanzierung einer solchen Studie fraglich.

Da die Dauer der vorliegenden Studie jedoch auf ein Jahr begrenzt war, konnten nicht alle Fragen ausreichend geklärt werden.

Offen bleiben Fragen der langfristigen okulären und systemischen Nebenwirkungen sowie die langfristige Wirksamkeit und der Einfluss von Bevacizumab auf andere Strukturen des Auges.

Trotz der Einschränkungen unserer Fallserie (retrospektiv, geringe Fallzahl, kurze Beobachtungsdauer) zeigt sich, dass die intravitreale Behandlung mit Bevacizumab einen stabilisierenden und in vielen Fällen visusverbessernden Effekt ergibt.

6 Literaturverzeichnis

Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245, 941-948 (2007)

Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Berrocal MH, Alezzandrini AA, Restrepo N, Maia M, Farah ME, Brito M, Diaz-Llopis M, Rodriguez FJ, Reategui G, Iturralde-Iraola J, Udaondo-Mirete P: Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration at twenty-four months: the Pan-American Collaborative Retina Study. *Ophthalmology* 117, 1974-1981, 1981 e1971

Augustin A, Sahel JA, Bandello F, Dardennes R, Maurel F, Negrini C, Hieke K, Berdeaux G: Anxiety and depression prevalence rates in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48, 1498-1503 (2007)

Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113, 363-372 e365 (2006)

Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN: Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 142, 1-9 (2006)

Bates DO: The chronic effect of vascular endothelial growth factor on individually perfused frog mesenteric microvessels. *J Physiol* 513 (Pt 1), 225-233 (1998)

Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME: Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42, 439-446 (2001)

Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R, et al.: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 39, 367-374 (1995)

Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Fish GE, Haynes LA, Lewis H, Miller JW, Mones JM, Potter MJ, Pournaras C, Reaves A, Rosenfeld PJ, Schachat AP, Schmidt-Erfurth U, Sickenburg M, Singerman LJ, Slakter JS, Strong A, Vannier S: Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension

- of 2 randomized clinical trials--TAP Report no. 5. *Arch Ophthalmol* 120, 1307-1314 (2002)
- Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR: The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 107, 847-852 (1989)
- Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI: Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 108, 1893-1900; discussion 1900-1891 (2001)
- Chia EM, Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Cumming RR, Mitchell P: Impact of bilateral visual impairment on health-related quality of life: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45, 71-76 (2004)
- Chisholm IH: The recurrence of neovascularization and late visual failure in senile disciform lesions. *Trans Ophthalmol Soc U K* 103 (Pt 3), 354-359 (1983)
- Coscas G, Soubrane G: Argon laser photocoagulation for juxtafoveal subretinal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 94, 426-427 (1982)
- Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, Bouck NP: Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science* 285, 245-248 (1999)
- De la Paz MA, Pericak-Vance MA, Haines JL, Seddon JM: Phenotypic heterogeneity in families with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 124, 331-343 (1997)
- Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L: Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Arch Ophthalmol* 116, 1031-1035 (1998)
- Edelman JL, Lutz D, Castro MR: Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 80, 249-258 (2005)
- Einwallner E, Ahlers C, Golbaz I, Schutze C, Dunavolgyi R, Stock G, Schmidt-Erfurth UM: [Neovascular age-related macular degeneration under anti-angiogenic therapy : Subretinal fluid is a relevant prognostic parameter]. *Ophthalmologie* 107, 158-164 (2010)
- Evans JR: Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 20, 227-253 (2001)

- Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R: Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 26, 859-870 (2006)
- Ferris FL, 3rd, Fine SL, Hyman L: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 102, 1640-1642 (1984)
- Foran S, Wang JJ, Mitchell P: Causes of visual impairment in two older population cross-sections: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 10, 215-225 (2003)
- Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW: Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 122, 393-403 (1996)
- Frimpong-Boateng A, Varde MA, Rufer F, Bunse A, Roider J: [Intravitreal administration of triamcinolone and bevacizumab for pigment epithelial detachment in conjunction with AMD]. *Ophthalmologe* 105, 661-668 (2008)
- Gass JD: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 90, 206-217 (1973)
- Gass JD, Jallow S, Davis B: Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol* 99, 445-459 (1985)
- Ghazi NG, Kirk TQ, Knape RM, Tiedeman JS, Conway BP: Is monthly retreatment with intravitreal bevacizumab (Avastin) necessary in neovascular age-related macular degeneration? *Clin Ophthalmol* 4, 307-314 (2010)
- Gillies MC: Clinical and Experimental Ophthalmology online. *Clin Experiment Ophthalmol* 30, 315 (2002)
- Group M: Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 100, 912-918 (1982)
- Group M: Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 104, 503-512 (1986a)
- Group M: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 104, 694-701 (1986b)
- Group M: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 109, 1109-1114 (1991)

- Group MPS: Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 115, 741-747 (1997)
- Hahn R, Sacu S, Michels S, Varga A, Weigert G, Geitzenauer W, Vecsei-Marlovits P, Schmidt-Erfurth U: [Intravitreal bevacizumab versus verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in patients with neovascular age-related macula degeneration]. *Ophthalmologie* 104, 588-593 (2007)
- Hammond BR, Jr., Caruso-Avery M: Macular pigment optical density in a Southwestern sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 1492-1497 (2000)
- Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, Ziemssen F, Niggemann B, Julien S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U: Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48, 2814-2823 (2007)
- Holekamp NM, Bouck N, Volpert O: Pigment epithelium-derived factor is deficient in the vitreous of patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 134, 220-227 (2002)
- Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, 3rd, Fine SL: Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 118, 213-227 (1983)
- Ivers RQ, Norton R, Cumming RG, Butler M, Campbell AJ: Visual impairment and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 152, 633-639 (2000)
- Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU: [Recommendation for the implementation of intravitreal injections--statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222, 390-395 (2005)
- Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, Harder B: Follow-up after intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Eye* 21, 387-394 (2007)
- Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR: The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 106, 17-32 (1977)
- Klein BE, Klein R, Jensen SC, Ritter LL: Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 92, 289-295; discussion 295-287 (1994a)
- Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD: Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 112, 932-937 (1994b)

- Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L: The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 98, 1128-1134 (1991)
- Klein R, Klein BE, Linton KL: Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99, 933-943 (1992)
- Klein R, Klein BE, Jensen SC: The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104, 1804-1812 (1997)
- Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, Helb HM, Scholl HP, Eter N, Bartz-Schmidt KU, Holz FG: [Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 103, 463-470 (2006)
- Maier M, Feucht N, Haas K, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Clos A, Lohmann C: [Intravitreal injection of bevacizumab for exsudative AMD with occult or minimal classic choroidal neovascularisation (CNV)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 225, 818-824 (2008a)
- Maier M, Feucht N, Haas K, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Clos A, Lohmann C: [Intravitreal injection of bevacizumab for exsudative AMD with occult or minimal classic choroidal neovascularisation (CNV)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 225, 818-824 (2008b)
- McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR: Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 119, 1455-1462 (2001)
- Meyers SM, Greene T, Gutman FA: A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 120, 757-766 (1995)
- Mordenti J, Thomsen K, Licko V, Berleau L, Kahn JW, Cuthbertson RA, Duenas ET, Ryan AM, Schofield C, Berger TW, Meng YG, Cleland J: Intraocular pharmacokinetics and safety of a humanized monoclonal antibody in rabbits after intravitreal administration of a solution or a PLGA microsphere formulation. *Toxicol Sci* 52, 101-106 (1999)
- Paetkau ME, Boyd TA, Grace M, Bach-Mills J, Winship B: Senile disciform macular degeneration and smoking. *Can J Ophthalmol* 13, 67-71 (1978)
- Pauleikhoff D, van Kuijk FJ, Bird AC: [Macular pigment and age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 98, 511-519 (2001)
- Pauleikhoff D, Scheider A, Wiedmann P, Gelissen F, Scholl HP, Roider I, Mohr A, Zlateva G, Xu X: [Neovascular age-related macular degeneration in Germany. Encroachment on the quality of life and the financial implications]. *Ophthalmologie* 106, 242-251 (2009)

- Pece A, Introini U, Bottoni F, Brancato R: Acute retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy. *Retina* 21, 661-665 (2001)
- Piguet B, Wells JA, Palmvang IB, Wormald R, Chisholm IH, Bird AC: Age-related Bruch's membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and environment. *Br J Ophthalmol* 77, 400-403 (1993)
- Pryor WA, Hales BJ, Premovic PI, Church DF: The radicals in cigarette tar: their nature and suggested physiological implications. *Science* 220, 425-427 (1983)
- Rakic JM, Blaise P, Foidart JM: Pegaptanib and age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 352, 1720-1721; author reply 1720-1721 (2005)
- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT: Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35, 2857-2864 (1994)
- Renno RZ, Youssri AI, Michaud N, Gragoudas ES, Miller JW: Expression of pigment epithelium-derived factor in experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43, 1574-1580 (2002)
- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36, 331-335 (2005)
- Ruppenstein M, Ach T, Hoh A, Dithmar S: [Effect of intravitreal bevacizumab on pigment epithelial detachment in occult choroidal neovascularization]. *Ophthalmologie* 107, 827-830 (2010)
- Schaal KB, Engler C, Schutt F, Scheuerle A, Dithmar S: [Intravitreal anti-VEGF therapy with bevacizumab for neovascular AMD]. *Ophthalmologie* 105, 538-543 (2008)
- Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY: Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 113, 728-735 (1995)
- Schectman G, Byrd JC, Gruchow HW: The influence of smoking on vitamin C status in adults. *Am J Public Health* 79, 158-162 (1989)
- Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Birngruber R: [Selective occlusion of subretinal neovascularization with photodynamic therapy]. *Ophthalmologie* 91, 789-795 (1994)
- Schmidt-Erfurth U: [Photodynamic therapy. Minimally invasive treatment of choroidal neovascularization]. *Ophthalmologie* 95, 725-731 (1998)

- Schrader WF: [Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society]. *Ophthalmologie* 103, 742-748 (2006)
- Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM, Jr., Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ: Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 26, 383-390 (2006)
- Sperduto RD, Hiller R: Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 104, 216-219 (1986)
- Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC: The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 127, 283-296 (1988)
- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 102, 205-210 (1995a)
- Vingerling JR, Dielemans I, Witteman JC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT: Macular degeneration and early menopause: a case-control study. *Bmj* 310, 1570-1571 (1995b)
- Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT: Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 114, 1193-1196 (1996)
- Volcker M, Peters S, Inhoffen W, Ziemssen F: [Early antiexudative response--OCT monitoring after intravitreal bevacizumab injection]. *Ophthalmologie* 103, 476-483 (2006)
- Waern M, Rubenowitz E, Runeson B, Skoog I, Wilhelmson K, Allebeck P: Burden of illness and suicide in elderly people: case-control study. *Bmj* 324, 1355 (2002)
- Wahl HW, Heyl V, Langer N: [Quality of life by limited vision in old age: the example of age-related macula degeneration]. *Ophthalmologie* 105, 735-743 (2008)
- Walter P: [Surgical procedures in the treatment of age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 99, 150-155 (2002)
- Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI: The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 116, 514-520 (1998)
- Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA: Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *Bmj* 298, 642-644 (1989)
- Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU: The international intravitreal bevacizumab safety survey. *Br J Ophthalmol* 90, 1440-1441 (2006)

Ziemssen F, Luke M, Messias A, Beutel J, Tatar O, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU: Safety monitoring in bevacizumab (Avastin) treatment: retinal function assessed by psychophysical (visual fields, colour vision) and electrophysiological (ERG/EOG) tests in two subgroups of patients. *Int Ophthalmol* 28, 101-109 (2008)

7 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| AMD | Altersabhängige Makuladegeneration |
| AREDS | Age Related Eye Disease Study |
| ARM | Age Related Maculopathy |
| ANCHOR | Anti-VEGF-Antibody for the Treatment of Predominately Classic Choroidal Neovascularisation in AMD |
| CNV | Choroidale Neovaskularisation |
| ETDRS | Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group |
| FAZ | Foveoläre avasculäre Zone |
| HWZ | Halbwertszeit |
| MARINA | Minimally Classic/Occult trial of the Anti-VEGF Antibody Ranazizumab in the Treatment of Neovascular AMD |
| PEDF | Pigment Epithelial Derived Factor |
| PDT | Photodynamische Therapie |
| RPE | Retinales Pigmentepithel |
| SRNV | Subretinale Neovascularisationsmembran |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| VISION | VEGF-Inhibition Study in Ocular Neovascularisation |

Handelsnamen:

Pegaptanib: Macugen® (Pfizer)

Verteporfin: Visudyne® (Novartis)

Ranibizumab: Lucentis® (Genentech, Novartis)

Bevacizumab: Avastin® (Genentech, Roche, Tochterfirma von Novartis)

Danksagung

Ich bedanke mich beim Direktor der Augen- und Poliklinik Herrn Professor Dr. Grehn für die Möglichkeit, an seiner Klinik meine Dissertation anfertigen zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Schrader für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung und die Übernahme des Referats sowie für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Prof. Dr. Stellzig-Eisenhauer für die Übernahme des Korreferates.

Schließlich möchte ich mich noch herzlich bei meiner Familie und Peter bedanken, die mich in dieser Zeit unterstützt haben.