

Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Augenheilkunde  
Professor Dr. med. Hermann O.C. Gümberl

**Die Visusstabilität und intravitreale Injektionsfrequenz nach  
Photodynamischer Therapie und Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab  
als Monotherapie bei altersabhängiger AMD nach einem Jahr Therapie**  
- eine retrospektive klinische Analyse -

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Fabian Lehmann

Karl-Marx-Stadt

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Gümbel

2. Berichterstatter: PD R. Schmidt

Tag der Promotion: 13.07.2012

*Meinen lieben  
Eltern gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Grundlagen der altersbedingten Makuladegeneration.....	2
1.2. Pathogenese der AMD .....	3
1.3. Risikofaktoren für die AMD.....	6
1.4. Therapiemöglichkeiten bei der AMD.....	8
1.4.1. Photodynamische Therapie (PDT).....	10
1.4.2. Intravitreale Injektionen.....	10
1.5. Zielsetzung dieser Arbeit .....	14
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
2.1. Patienten .....	15
2.2. Geräte und Medikamente .....	17
2.2.1. Grundlagen zur Fluoreszeinangiographie .....	17
2.2.2. Grundlagen zur Optischen Kohärenztomographie.....	18
2.2.2.1. Untersuchung mit der OCT .....	18
2.2.3. Grundlagen zu der Bevacizumabinjektion (Avastin, Roche) .....	19
2.2.3.1. Intravitreale Injektion von Bevacizumab .....	20
2.2.3.2. Vorbereitung der Bevacizumabinjektion .....	20
2.2.3.3. Durchführung der Bevacizumabinjektion.....	21
2.2.4. Grundlagen zur PDT mit Verteporfin (Visudyne, Novartis).....	21
2.2.4.1. Vorbereitung der PDT .....	22
2.2.4.2. Durchführung der PDT .....	22
2.2.5. Kombinationstherapie .....	23
2.2.6. Statistik .....	23
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
3.1. Allgemeines.....	25
3.1.1. Geschlechterverteilung .....	25
3.1.2. Altersverteilung .....	26

3.2. Klinische ophthalmologische Ergebnisse .....	27
3.2.1. Ausgangsvisus.....	28
3.2.2. Netzhautdicke zu Beginn der Behandlung.....	29
3.2.3. Visusentwicklung .....	30
3.2.4. Netzhautdickenentwicklung .....	35
3.2.5. Anzahl der Bevacizumabinjektionen .....	41
3.3. Der Einfluss von Acetylsalicylsäure (ASS) Einnahme auf das Behandlungsergebnis.....	46
3.4. Der Einfluss von Diabetes auf das Behandlungsergebnis .....	48
3.5. Die Auswirkungen von Bluthochdruck auf das Behandlungsergebnis .	50
3.6. Die Auswirkungen des Geschlechts auf das Behandlungsergebnis....	52
3.7. Patienten mit beidseitiger Behandlung .....	54
4. Diskussion.....	59
5. Zusammenfassung.....	81
6. Literaturverzeichnis .....	83
Danksagung .....	101
Anhang.....	102
Lebenslauf.....	103

## Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
AMD	Age-Related Macular Degeneration = altersbedingte Makuladegeneration
ANCHOR	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD
Aqua ad inj.	Wasser für Injektionszwecke
AREDS	Age-Related Eye Disease Study Research Group
ASS	Acetylsalicylsäure
BWK	Bundeswehrkrankenhaus
CATT	Comparison of AMD Treatment Trials Study
CFH	Komplementfaktor H
CNV	choroidale Neovascularisation
CRP	C-reaktive Protein
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FAG	Fluoreszeinangiographie
FOCUS	RhuFab V2 Ocular Treatment Combinig the Use of Visudyne® to Evalute Safety
FZ	Fingerzählen
HBD	heparinbindende Domäne
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IL-1	Interleukin 1
IVAN	Inhibit VEGF in Age-Related Choroidal Neovascularisation Study
LDL	Low Density Lipoprotein
LSF	Lichtschutzfaktor
MANTA	Multicenter Anti VEGF Trial in Austria Study
MARINA	Minimally classic/occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PDT	Photodynamische Therapie

PED	Pigmentepithelabebung
PEDF	Pigment Epithelium Derived Factor
PIER	A Phase IIIB, multicenter, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with subfoveal choroidal Neovascularization with or without classic CNV secondary to Age-Related Macular Degeneration
PrONTO	Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Lucentis
PROTECT	Open label Studie, die die Sicherheit der Gabe von Lucentis und der Durchführung der PDT am selben Tag anhand von 32 Patienten untersuchte
RNA	Ribonukleinsäure
RPE	Retinales Pigmentepithel
SANA	Systemic Avastin for Neovascular ARMD Study
Tab.	Tabelle
TAP	Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
TTT	Transpupilläre Thermotheapie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIBERA	Prevention of Vision Loss in Patients with AMD by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab Study
VISION	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation Study

## 1. Einleitung

Die Augen zählen zweifelsohne zu den wichtigsten Organen, die wir Menschen haben. Einen kleinen Eindruck, wie wichtig der visuelle Sinn für Sehbehinderte ist, gibt uns der Artikel von Bertram, in dem er schreibt, dass Blinde bis zu 60 % ihrer verbleibenden Lebenszeit opfern würden, um wieder normal sehen zu können. [16] Umso bemerkenswerter ist es, dass es immer noch zahlreiche Augenkrankheiten gibt, die das Sehen sehr schwer beeinträchtigen können und nur selten ausreichende Möglichkeiten bestehen, das Fortschreiten der Krankheit langfristig zu stoppen.

Zu diesen Augenerkrankungen gehört zum Beispiel das Glaukom, das weltweit und in Deutschland zu einer der bedeutendsten Ursachen für einen sehr schweren Visusverlust zählt. In Deutschland macht das Glaukom 18 % der Erblindungsfälle aus.

Eine weitere Erkrankung ist die diabetische Retinopathie, bei der Verläufe beschrieben werden, wo eine optimale Blutzucker- und eine optimale Blutdruckeinstellung sowie die Behandlung mit dem Argonlaser nicht mehr ausreichen, um die Krankheitsprogression zu stoppen. Zu den Komplikationen zählen die Glaskörperblutung oder Traktionsamotio, das Makulaödem und das Sekundärglaukom, welche alle das Sehen bedrohen. Weltweit sind 5 % der Erblindungsfälle auf den Diabetes zurückzuführen. In Deutschland ist die diabetische Retinopathie der häufigste Grund für Neuerblindungen in der Altersgruppe der unter 65-Jährigen, mit 5000 – 8000 Fällen pro Jahr. Sie ist Ursache des schweren Sehverlustes bei 17 % aller Erblindeten. [111]

Die Trübung der Augenlinse (die Katarakt) ist weltweit für 48 % der Erblindungen verantwortlich und ist damit der Hauptgrund für den Verlust der Sehkraft. [111] Das bedeutet, dass 18 Millionen Menschen aufgrund der Katarakt erblindet sind. Zugleich ist die Katarakt aber auch eine sehr gut behandelbare Augenerkrankung und zählt zu den dankbarsten und kosteneffektivsten Operationen in der Augenheilkunde. In Deutschland werden diese Operationen jährlich ca. 600000 mal durchgeführt, und dennoch ist sie bei 5 % der Erblindeten Ursache des Sehverlustes. [16, 111]

In Deutschland ist die altersbezogene Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache eines schweren Visusverlustes im Alter und der Hauptgrund für den Bezug von Blindengeld. [17, 20, 133]

Aufgrund der demographischen Entwicklung mit immer mehr älteren Menschen gibt es eine starke Zunahme der Prävalenz in der Bevölkerung. [75] Erfreulicherweise wurden gerade bei dieser Krankheit in den letzten zwei Jahren erstaunliche Fortschritte bei der Behandlung gemacht.

Aktuell konzentriert sich die Forschung auf die Entwicklung neuer Inhibitoren der Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF), so dass unsere Arbeit in einem sehr aktuellen Kontext steht, da auch wir uns mit dem Wachstumsfaktorinhibitor Bevacizumab (Avastin®) beschäftigen.

Die Makuladegeneration und ihre spezifischen Behandlungsmöglichkeiten sollen nun Thema dieser Arbeit sein.

### **1.1. Grundlagen der altersbedingten Makuladegeneration**

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine progressive Erkrankung und führt zu einem gravierenden Visusverlust bis hin zur Erblindung. [2, 20]

Epidemiologische Studien belegen, dass die Prävalenz der späten Form mit dem steigenden Alter stetig zunimmt, von ca. 1 % der 65 bis 74-Jährigen auf 5 % der 75 bis 85-Jährigen [17]. Im Alter von  $\geq 85$  Jahren erreicht die Prävalenz der neovaskulären AMD laut der Rotterdam Studie 7,4 %. [146]

Ein Vergleich von aktuellen Studien mit älteren Studien offenbart, dass die Prävalenz der AMD in den letzten 40 Jahren immer weiter angestiegen ist. Heute wird bereits berichtet, dass 30 % der über 70-Jährigen von der frühen Form der AMD betroffen sind und etwa 8 % dieser Altersgruppe an der späten neovaskulären Form der AMD leiden. [68] Aufgrund der steigenden Lebenserwartung in den Industrieländern ist davon auszugehen, dass die altersbedingte Makuladegeneration die bedeutendste Ursache für einen starken Visusverlust bleibt und in ihrer Häufigkeit weiterhin zunehmen wird. [41, 111, 124]

Bei der AMD wird unterschieden zwischen der nichtexsudativen (trockenen) Form (80 % bis 90 % der AMD Fälle) und der selteneren exsudativen (neovaskulären, feuchten) Form.

Obwohl die exsudative Form seltener vorkommt, macht sie aber bis zu 90 % der hochgradigen Visusverluste (Sehschärfe unter 0,1) bei der AMD aus. [103, 118, 126] Außerdem ist die exsudative Form gefürchteter, weil sie sich durch einen besonders schnellen Krankheitsverlauf auszeichnet und hier der Früherkennung aufgrund der heute zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten eine besondere Bedeutung zukommt.

Zu Beginn der Krankheit fällt den Patienten bei beiden Formen der AMD ein verschwommenes und verzerrtes Bild im Gesichtsfeld auf. Gerade Linien werden häufig als gebogen wahrgenommen (Metamorphopsien). Häufig berichten die Patienten über einen zentralen, raschen Verlust der Sehschärfe, der es ihnen unmöglich macht, die Tageszeitung zu lesen. Die Krankheit bei der exsudativen Form schreitet so schnell voran, dass 70 % aller Augen mit subfovealer CNV bei AMD innerhalb von 2 Jahren einen Visusverlust auf 0,1 und weniger erleiden [118]. Der Visusverlust endet mit einem zentralen Gesichtsfeldausfall, wobei die Orientierung in der Umwelt durch den Erhalt des peripheren Gesichtsfeldes noch möglich ist. Eine totale Erblindung ist zum Glück selten, die sozialen Folgen, z.B. der Verlust der Lesefähigkeit, sind jedoch immens.

## **1.2. Pathogenese der AMD**

Die Makula ist der Ort der Retina mit der höchsten Dichte an Photorezeptoren und somit für das schärfste Sehen verantwortlich. Das Maximum der Dichte von Zapfen liegt in der Mitte der Makula, in der Fovea Centralis. Die Photorezeptoren liegen in der Netzhautschicht, die im Bereich der Makula nicht durchblutet ist. Versorgt mit Nährstoffen und Sauerstoff wird dieser Teil der Netzhaut über die Bruch'sche Membran und den daran anschließenden Retina-Pigmentepithelzellen (RPE-Zellen) aus der Choriokapillaris (Aderhaut). Die Pigmentepithelzellen bauen ebenfalls die beim Sehvorgang anfallenden Stoffwechselprodukte und Außensegmente der Photorezeptoren ab.

Im Verlauf der AMD sind die RPE-Zellen zunehmend immer schlechter in der Lage, den Abbau phagozytierter Außensegmente der Sehzellen und Stoffwechselprodukte vollständig durchzuführen. Dadurch kommt es zu Lipidakkumulationen von Lipofuszingranula in den RPE-Zellen, wodurch diese in ihrer Funktion weiter beschädigt werden. In der Folge bilden sich verstärkt sogenannte Drusen, die Depots von lipid- und hyalinhaltigem Material zwischen dem RPE und der

Bruch'schen Membran darstellen. Es werden harte (klein, scharf begrenzt) von weichen (flächig, unscharf begrenzt) Drusen unterschieden. Bei dem Fortschreiten der Erkrankung wird der Übergang von harten Drusen zu weichen Drusen beobachtet. Weiche Drusen können konfluieren und ausgedehnte RPE Abhebungen verursachen, die dann gelegentlich auch einreißen.

Die Anreicherung von Lipidresiduen in den RPE-Zellen führt zu einer enzymatischen Autolyse und zu deren Zelluntergang. Verstärkt wird der Zelluntergang der Pigmentepithelzellen durch eine im Laufe der Zeit entstandene Anreicherung von freien toxischen Radikalen, die bei der Phototransduktion der Sehsinneszellen freiwerden. [58, 133]

Bei der trockenen Form der AMD entstehen Areale von untergegangenen RPE-Zellen, die bei der Ophthalmoskopie als hypopigmentierte Areale auffallen und landkartenförmig konfiguriert, geographische Defekte in der RPE-Zellschicht darstellen. Sie kommen besonders häufig im Bereich von großen Drusen vor, können aber auch außerhalb gefunden werden. Zentrale geographische Atrophien sind die Hauptursache eines schweren irreversiblen Visusverlustes bei der trockenen Form der AMD.

Die absterbenden RPE-Zellen werden von benachbarten Makrophagen und vitalen RPE-Zellen phagozytiert, die hyperpigmentierte Areale bilden, die wiederum die atrophierten hypopigmentierten Gebiete umschließen. An diesen Orten entwickeln sich RPE-Hyperplasien und es erfolgt die Migration von melaninbeladenen Makrophagen. Wesentlich beteiligt für die Entstehung dieser hypo- und hyperpigmentierten Areale sind auch immunologische Reaktionen und Wachstumsfaktoren wie der VEGF (Vascular endothelium growth factor), der PDGF (platelet-derived growth factor) und der PEDF (pigment epithelium derived factor). [5, 118]

Außerdem weist die Bruch'sche Membran Defekte auf und es zeigt sich ein Verlust ihrer Permeabilität. In ihr können sich lineare Ablagerungen aus Phospholipiden befinden und zwischen Basallamina und Bruch'scher Membran laminäre kollagenreiche Ablagerungen ansammeln. Sie werden auch als „Basal deposits“ bezeichnet. Vor allem basal lineare Ablagerungen sollen im Zusammenhang mit der AMD stehen.

In der Choriokapillaris sind eine Atrophie und ein Verlust der Fenestrierung der Kapillaren feststellbar, die aber meist sekundär als Folge des RPE-Untergangs entstehen.

Die Progredienz der trockenen (atrophischen) AMD ist fast immer langsam. In 12 % - 21 % trägt die geographische Atrophie zur Erblindung der AMD Patienten bei. [118]

Im Gegensatz dazu kommt es bei der feuchten Form der AMD durch eine Gefäßproliferation und die Schädigung der Bruch'schen Membran zu subretinalen Einsprossungen von Kapillaren aus der Choriokapillaris. Die Gefäßproliferationen werden von Ansammlungen von Fibroblasten begleitet und bilden zusammen einen fibrovaskulären Komplex. Der Gefäßkomplex wächst destruierend und zerstört die Bruch'sche Membran, retinales Pigmentepithel, Photorezeptoren und äußere Netzhautschichten.

Bei der chorioidalen Neovaskularisation wird zwischen der okkulten und der klassischen Form unterschieden.

Die klassische Form stellt 5 % - 10 % aller CNV Fälle und wird in der Fluoreszeinangiographie bereits in der Frühphase als Hyperfluoreszenz nachweisbar. Bei dieser Form wachsen die Kapillaren durch das Pigmentepithel hindurch und liegen subretinal.

Die okkulte Form dagegen ist angiographisch in der Frühphase schwieriger darzustellen und die Gefäßschlingen liegen unter dem Pigmentepithel. Es bestehen aber auch Mischtypen mit okkulten und klassischer CNV. [28, 58, 88, 133]

Aufgrund der Neovaskularisationen und den damit verbundenen Lücken zwischen den Endothelzellen [34] kommt es im Bereich der neuen Gefäße zu Flüssigkeits- und Blutaustritt, korrespondierend mit intra- und subretinalen Ödemen. Ausgetretene Blutlipide akkumulieren in der Netzhaut und bilden harte Exsudate. Abhebungen der neurosensorischen Netzhaut sind hier häufig. Bei längerer Persistenz ist eine RPE-Atrophie das Resultat. Massive Exsudate können zur Ruptur des retinalen Pigmentepithels führen.

Es entstehen Hämorrhagien, aus denen subretinale Blutansammlungen werden. Als seltene Komplikation ist ein Durchbruch durch die Netzhaut mit nachfolgender konsekutiver Glaskörperblutung möglich, verbunden mit einem akuten und massiven Visusverlust.

Nach dem Durchbruch der neuen Kapillaren durch die Bruch'sche Membran oder das Pigmentepithel wachsen sie zentrifugal in alle Richtungen und es kommt zur fortschreitenden Zerstörung mit dem Verlust aller physiologischen Schichten (Netzhaut, retinales Pigmentepithel und Aderhaut). Die Progredienz des Visusverlustes ist bei klassischer CNV wesentlich rascher und massiver als bei okkulten CNV und bei Mischtypen aus diesen beiden Formen. Die okkulte CNV kann oft jahrelang stabil bleiben und selten können sogar spontan Rückbildungen vorkommen.

Am Ende der chorioidalen Neovaskularisation steht die weitgehend trockene disziforme narbige Fibrose. [25]

### **1.3. Risikofaktoren für die AMD**

Die Entstehung der AMD wird begünstigt durch eine Kombination aus genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren. [74]

Zu den am besten reproduzierbaren Risikofaktoren zählen zum einen das Zigarettenrauchen, als ein beeinflussbarer Umgebungsfaktor, [121, 128] und zum anderen der Polymorphismus im Komplementfaktor H (CFH) Gen. [120] So beschreibt Heines et al. [54] in seiner Studie, dass das Risiko an einer feuchten AMD zu erkranken mit einem homozygoten Defekt im CFH Gen 5,6 mal höher ist als in einer Kontrollgruppe ohne dieses defekte Allel. Klein et al. [74] finden sogar ein 7,5 mal höheres Risiko heraus. In allen Studien wurde nachgewiesen, dass dieses Gen einen Anteil am Gesamtrisiko an einer AMD zu erkranken bis zu 50 % ausmacht.

Der Komplementfaktor H stellt in seiner physiologischen Funktion einen Inhibitor des Komplementsystems dar. Durch den Gendefekt ist dessen inhibitorische Funktion beschränkt und gleichzeitig kann der Komplementfaktor H das C-reaktive Protein (CRP) und Heparin schlechter binden, wodurch es das Komplementsystem nicht mehr herabregulieren kann. In der Folge steigt der CRP Spiegel im Serum an, was wiederum das Komplementsystem aktiviert. Das führt letztendlich zur Zerstörung von Zellen. Rauchen hat ähnliche Auswirkungen, da es den CFH Plasmaspiegel senkt. [38]

Die Rolle des Serum CRP Spiegels als einzelner Faktor ist jedoch umstritten. Während Seddon et al. [122] bei hohen CRP Werten von einem 2-fach höheren Risiko ausgehen, an einer AMD zu erkranken, sehen Despret et al. [30] kein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber Personen mit normalen CRP Werten. Nur wenn

der erhöhte CRP Wert in Zusammenhang mit der CFH Mutation auftritt, besteht ein erhöhtes Risiko, jedoch primär von der CFH Mutation ausgehend.

Somit erhöht das Rauchen das Risiko an einer AMD zu erkranken je nach Studie um das 2 bis 3,3 fache. [30, 35, 42, 120]

Liegt nun aber eine homozygote Veränderung des CFH Gens vor und ist diese Person auch noch Raucher, dann erhöht sich das Risiko um das 34 fache. [30] Das Risiko, einen schweren Sehverlust zu erleiden, nimmt mit der Anzahl der Jahre, in denen nicht mehr geraucht wurde ab, bis kein erhöhtes Risiko bei Leuten feststellbar ist, die vor mehr als 20 Jahren mit dem Rauchen aufhörten. [42]

Systemische Prädispositionen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypertonus, Hormonstoffwechsel (östrogenale Stimulation erhöht zum Beispiel das Risiko um den Faktor 3,2) [118], fettreiche Ernährung und Übergewicht stellen weitere Risikofaktoren dar. [123]

Afrikaner und Asiaten sind von der AMD weniger häufig betroffen als hellhäutige Menschen mit pigmentarmer Iris.

Ob Frauen häufiger von der Makuladegeneration betroffen sind, darüber herrscht Uneinigkeit. Einige Autoren sprechen von einer 2,2 mal höheren Häufigkeit bei Frauen [118] andere sagen, dass Frauen nicht häufiger betroffen sind als Männer [80, 128, 146]

Auch Drusen und RPE Veränderungen zählen zu den Risikofaktoren einer AMD. 58 % der Augen mit großen Drusen und RPE Hyperpigmentation entwickeln innerhalb von 5 Jahren im anderen Auge eine CNV, verglichen mit nur 10 % der Augen ohne diese 2 Risikofaktoren und 35 % mit einem dieser Risikofaktoren. [21] Die Anwesenheit von 5 oder mehr Drusen, herdförmige Hyperpigmentation, Hypertension und eine oder mehrere große Drusen ( $> 63 \mu\text{m}$ ) stellen alle für sich Risikofaktoren dar, die sich zusammen addieren. So beträgt die 5-Jahres Inzidenzrate für eine AMD 7 % bei Leuten ohne einen dieser 4 Risikofaktoren und 87 % bei Patienten mit all den Risikofaktoren zusammen. [89]

Da sich Ablagerungen im RPE und der Bruch'schen Membran im Laufe der Zeit akkumulieren, ist das Alter ein weiterer Risikofaktor. Ablagerungen im RPE und der Bruch'schen Membran sind zu 47 % alterskorreliert. [118]

Eine chronische Lichtbelastung und ein Mangel an Antioxidantien erhöhen das Risiko, da durch die Lichtbelastung verstärkt Stoffwechselprodukte im RPE anfallen und sich ablagern können. Reaktive Spezies können durch zu wenig Antioxidantien nicht unschädlich gemacht werden, so dass in der Folge das RPE weiter geschädigt wird.

An dieser Stelle kann schützend eingegriffen werden, indem bestimmte Antioxidantien und Mineralien zu sich genommen werden.

Die AREDS Gruppe empfiehlt in ihrem Bericht, dass Patienten, die Frühformen einer AMD aufweisen, täglich 500 mg Vitamin C, 400 internationale Einheiten Vitamin E, 15 mg beta Carotine, 80 mg Zinkoxid und 2 mg Kupferoxid in Form von Tabletten zu sich nehmen sollten. Damit reduzieren Patienten mit vorhandenen Drusen > 62 µm, aber ohne subfoveale CNV, das Risiko innerhalb von 5 Jahren das Spätstadium einer AMD zu erreichen von 27,8 % auf 20,2 %. Desweiteren sinkt bei den selben Patienten das Risiko innerhalb von 5 Jahren 15 Buchstaben auf der Snellen Visustafel und mehr zu verlieren von 29,1 % auf 23,1 %. [1] Im AREDS Report Nr. 22 wurde nachgewiesen, dass auch Lutein und Zeaxanthin der Entwicklung einer AMD entgegenwirken. [3]

In zwei grossangelegten Studien aus Finnland und den USA steht Beta-Carotin im Verdacht, dass es bei Patienten die rauchen das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken erhöht. Einige Autoren befürworten daher nicht die Therapie mit Beta-Carotin, es sei denn der Patient hört auf zu rauchen. [57, 102]

#### **1.4. Therapiemöglichkeiten bei der AMD**

Zu den operativen Therapiemöglichkeiten zählen unter anderen die submakuläre Chirurgie, bei der nach einer Vitrektomie die CNV entfernt wird, und die Makulatranslokation, bei der die retinalen Foveaschichten auf ein intaktes RPE- und Choriokapillarisareal verlegt werden. Eine deutliche Verbesserung des Ausgangsvisus ist nicht zu erwarten, dafür sind zusätzliche chirurgische Eingriffe wahrscheinlich. So müssen zum Beispiel bei der Makularotation die äußeren Augenmuskeln operativ verlegt werden, da es sonst zu einer verkippten Bildwahrnehmung kommen würde.

Die Stammzelltransplantation ist eine weitere Möglichkeit, die vereinzelt angewandt wird. Bei ihr werden Irispigmentepithelzellen und retinale Pigmentepithelzel-

len in den subretinalen Raum transplantiert. Nachweisbare Visusverbesserungen werden allerdings nicht beschrieben, und es gibt bisher keine großen Studien über dieses Verfahren. [118]

Bei der Radiotherapie wird mit einer meist externen Photonentherapie, selten mit einer Protonenbestrahlung, versucht, die Proliferation choroidaler Neovaskularisationen zu stoppen. Eine Visusverbesserung ist aber auch hier nicht zu erwarten, [40] es besteht eher die Gefahr einer Linsentrübung. [39]

Alternativ dazu steht die Transpupilläre Thermotheapie (TTT), bei der mit einem Laser eine nicht koagulative Erwärmung des Gewebes bewirkt wird und zu einem selektiven Schaden am vaskulären Endothel und einer verzögerten Rückbildung der CNV führt. In einer ersten Pilotstudie zeigte sich jedoch kein Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe. [97]

Mithilfe einer lokalisierten Lasertherapie (Laserfotokoagulation) kann die Progredienz des Krankheitsverlaufs verlangsamt werden. [87] Bei der Lasertherapie wird Laserlicht auf die zu behandelnden abnormalen Blutgefäße direkt unter der Retina geschossen und die Gefäße werden dadurch verödet. Ein weiteres Austreten von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen wird so versucht zu verhindern, um einen weiteren Sehverlust zu stoppen. Bei der Behandlung wird allerdings auch umgebendes gesundes Gewebe zerstört. Bei der Mehrzahl der Patienten konnte diese Therapie nicht angewendet werden. Hierzu gehören Patienten, bei denen die Gefäßschäden zu großflächig sind, die okkulte Form der AMD vorherrscht oder sich die undichte Stelle der Gefäße subfoveal befindet (im Zentrum der Makula). [81]

Die Komplikationen bei diesem Verfahren sind vielfältig. Zu beachten sind mögliche postoperative Ausdehnungen der Koagulationsnarbe mit sofortigem oder verzögertem Visusverlust. Weitere etwas seltenere Probleme können Blutungen aus geschädigten Gefäßen, Rupturen der Bruch Membran oder der Netzhaut, RPE-Risse und Verschluss retinaler Kapillaren sein. Fibrotische Narben der Netzhaut können sich kontrahieren und zu sekundären Metamorphopsien führen. [118]

Dieses Verfahren wird nur noch bei besonderen Fällen in extrafovealer Lage der CNV angewandt, wenn regelmäßige Nachkontrollen möglich sind.

Die oben genannten chirurgischen und strahlentherapeutischen Behandlungsformen werden nur in Ausnahmefällen angewandt und stellen keine Routinetherapie dar.

#### **1.4.1. Photodynamische Therapie (PDT)**

Durch die Einführung der photodynamischen Therapie (PDT) im Jahre 2000 gelingt es, den Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen ohne Verschlechterung des Visus zu stoppen. [91, 116] Das umliegende Gewebe, inklusive der benachbarten Photorezeptoren, bleibt bei der Behandlung verschont und die PDT kann auch bei der okkulten und minimal klassischen Form angewendet werden. [10, 81, 144] Eine Visusverbesserung ist aber auch hier nicht zu erwarten. In Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren konnte lediglich nachgewiesen werden, dass die PDT das Risiko einer schweren Sehverschlechterung signifikant senkt. [144] In dem TAP Report (Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group) von 1999 wurde die Photodynamische Therapie für Patienten mit vor allem klassischer CNV empfohlen. Nach 12 Monaten Behandlung hatten immerhin 61 % von 402 Patienten einen geringeren Visusverlust als 15 Buchstaben auf der EDTRS Visustafel, verglichen mit nur 46 % von 207 Patienten, die eine Placebothherapie erhielten. [138]

Nach einer einzelnen Behandlung mit Verteporfin kommt es in ca. 90 % der Fälle und bei abgeschlossener Therapie mit einer PDT 18 Monate nach letzter Behandlung bei 33 % zu einem Rebound der AMD, was eine Fortführung der Therapie erfordert. [56, 105] Beurteilt wird der Befund mittels einer fluoreszeinangiographischen Verlaufskontrolle, in der auf eine CNV mit Leckage und Größenzunahme der Netzhautschädigung untersucht wird. Zusätzlich wird der Visus bestimmt.

Ein Grund für die Befundverschlechterung nach einer PDT ist wahrscheinlich eine Entzündungsreaktion, die durch die Zytokine Interleukin 1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) hervorgerufen wird. Verteporfin verstärkt diesen Effekt, indem es die Endothelzellen schädigt. [50, 117, 135, 136] TNF- $\alpha$  und IL-1 sind gleichzeitig Mediatoren einer von Makrophagen induzierten Angiogenese. [14, 26, 61, 84, 101] Das kann den Einsatz einer kombinierten antientzündlichen Therapie sinnvoll machen. [136]

#### **1.4.2. Intravitreale Injektionen**

Schon Jahre vor der Einführung der ersten Gefäßwachstumshemmer gab es die Möglichkeit der intravitrealen Injektion mit Triamcinolon. Es ist bekannt, dass Ste-

roide durch die Hemmung von VEGF, ICAM und Plasminogen-Aktivatoren einen inhibitorischen Effekt auf die Angiogenese, die fibrotische Aktivität und auf Entzündungsreaktionen haben, [53, 86, 104, 147] jedoch ist der Einfluss auf die CNV bei Monotherapie gering. 2/3 der Patienten haben 1-3 Monate nach der Behandlung eine leichte Visusverbesserung, gefolgt von einer erneuten Visusabnahme. [63]

Am 17. Dezember 2004 wurde der erste VEGF-Inhibitor (Macugen®, Pegaptanib) in den USA zugelassen und zum ersten Mal konnte in der VISION [23] Studie gezeigt werden, dass 1 Jahr nach dessen intravitrealer Injektion bei 70 % der Patienten nach einem Sehtest weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS Tafel verloren gingen, im Vergleich zu 55 % in der Kontrollgruppe, und bei 6 % sogar eine Visusverbesserung verzeichnet werden konnte.

Pegaptanib ist ein Aptamer, bestehend aus einzelsträngigen RNA Fragmenten. Es kann nur die VEGF165 Moleküle, die eine HBD (heparinbindende Domäne) besitzen, über seine 3D-Struktur spezifisch binden. [36, 83] Die übrigen Formen der VEGF-Familie und Fragmente vom VEGF165 bleiben allerdings von Pegaptanib unbeeinträchtigt. [45, 52, 131] Pegaptanib sollte alle sechs Wochen in das erkrankte Auge injiziert werden. Nur dann, so das Resultat der VISION Studie, ist auch mit einer Erhaltung des therapeutischen Effekts zu rechnen. Im zweiten Jahr wurde ein deutlicher Leistungsverlust des Pegaptanibs in der VISION Studie beschrieben, da nur noch 59% der Pegaptanibpatienten (statt 70% im ersten Jahr) von einer Visusstabilisierung (Verlust von weniger als drei Zeilen auf der EDTRS-Tafel) profitierten.

Alle Formen der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren werden hingegen von Ranibizumab (Lucentis®, Novartis) und Bevacizumab (Avastin®, Roche) gebunden und damit in ihrer Funktion blockiert. [113] Sie stellen also gegenüber Pegaptanib einen Fortschritt dar, was auch mehrere Studien belegen, die zum Beispiel Bevacizumab mit Pegaptanib in ihrer Wirksamkeit miteinander verglichen haben. [62] Dabei schneidet Bevacizumab immer besser ab als Pegaptanib.

Auf molekularer Ebene ist Ranibizumab das Fc-Fragment des kompletten Antikörpers Bevacizumab, der im Februar 2004 in den USA die Zulassung für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms erhielt. [113] Ranibizumab wurde gentech-

nisch hergestellt und seine Rezeptoraffinität ist 140 höher als die von Bevacizumab [114]. Beide Medikamente verfügen über den identischen Wirkmechanismus und inzwischen konnte nachgewiesen werden, dass Bevacizumab trotz seiner Größe genauso gut und vollständig die Netzhaut penetriert wie das kleinere Molekül von Ranibizumab [55], was jedoch der älteren Arbeit von Mordenti et al. widerspricht [93]. Zudem wird in einer Arbeit von Mordenti postuliert, dass Bevacizumab wahrscheinlich sogar eine doppelt so lange Halbwertszeit wie Ranibizumab hat. [94].

Dennoch bleiben wichtige Fragen bezüglich der Wirksamkeit offen, da bisher nur kleinere Studien durchgeführt wurden, die in ihrer Aussagekraft beschränkt sind. Eine großangelegte, randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit Bevacizumab wurde bisher noch nicht durchgeführt. Erst im Januar 2008 wurde eine große Vergleichsstudie mit Bevacizumab und Ranibizumab von dem US-National Eye Institute in Auftrag gegeben (CATT – Comparison of AMD Treatment Trials). Eine solche Phase III Studie (VIBERA – Prevention of Vision Loss in Patients with AMD by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab) wurde im Sommer 2008 auch in Deutschland als Doppelblindstudie gestartet. Weitere vergleichbare Studien wurden in Großbritannien (IVAN - A randomised controlled trial of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation) und in Österreich (MANTA - A Randomized Observer and Subject Masked Trial Comparing the Visual Outcome After Treatment With Ranibizumab or Bevacizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Multicenter Anti VEGF Trial in Austria) begonnen.

Es gibt bereits eine retrospektive Studie, die die Ergebnisse von Ranibizumab mit Bevacizumab vergleicht. 324 Patienten wurden mit Bevacizumab behandelt und 128 Patienten mit Ranibizumab und jeweils ein Jahr lang nachbeobachtet. Es kam bei 27,3 % der Bevacizumab-Gruppe und bei 20,2 % der Ranibizumab-Gruppe zu einer Verbesserung des Sehvermögens. Im Durchschnitt wurden 4,4 Bevacizumab-Injektionen und 6,3 Ranibizumab-Injektionen benötigt. Beide Therapien scheinen bei der Stabilisierung eines Visusverlustes wirksam zu sein und es gibt keinen Unterschied in Bezug auf das Visusergebnis zwischen den beiden Gruppen. [46]

Über die Wirksamkeit von Ranibizumab, das im Februar 2007 in Deutschland zugelassen wurde, gibt es großangelegte Studien. Die Studien MARINA, ANCHOR,

FOCUS, PIER, PrONTO und PROTECT sind die bekanntesten. Sie belegen die Wirksamkeit dieses Medikamentes und zeigen auf, wie es eingesetzt werden soll. So zeigt die FOCUS Studie eine bessere Wirksamkeit von Ranibizumab in Kombination mit der PDT, wo bei mehr als 90 % der Patienten der Visus stabil blieb oder verbessert wurde, im Vergleich zur Monotherapie mit PDT, wo nur 68 % der Patienten einen stabilen oder verbesserten Visus aufwiesen. Auch die anderen Studien weisen durchweg eine überlegene Wirksamkeit von Ranibizumab auf. Bei allen großen Studien belief sich der Anteil der Patienten, bei denen der Visus stabil oder verbessert werden konnte, auf über 90 % [22, 56, 79, 110, 115]

Aber für Bevacizumab, das am Auge als Off-Label Medikament (Medikament ohne Zulassung für die AMD) eingesetzt wird, und Anfang 2005 in Deutschland zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms zugelassen wurde [99], fehlen bislang große Studien. Keine bedeutenden Analysen gibt es zudem über Nebenwirkungen in der Behandlung.

Die vorhandenen Studien zeigen aber, dass die Wirksamkeit von Bevacizumab mit der von Ranibizumab vergleichbar ist und auch hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen keine nennenswerten Unterschiede bestehen [12]. Mehrere Untersuchungen demonstrieren jedoch auch, dass es durch eine intravitreale Injektion von Bevacizumab auch zu systemischen Nebenwirkungen kommen könnte. So beschreiben zum Beispiel Mennel S. et al., dass es auch am Nachbarauge zu klinischen Effekten, wie zum Beispiel einer leichten Leckage oder auch zu vermehrten Pigmentepitheleinrissen, kommt. [7, 90] Es gibt bisher aber keine Hinweise darauf, dass die systemischen Nebenwirkungen von Bevacizumab stärker als bei der intravitrealen Anwendung von Ranibizumab sind [48, 70].

Deswegen wird Bevacizumab seit Ende 2005 auch in Deutschland als Off-Label Präparat zur Behandlung der exsudativen AMD eingesetzt.

Bevacizumab ist zu einem deutlich günstigeren Preis als Ranibizumab zu erhalten. Ranibizumab kostet 1500 Euro pro Injektion, die alle vier Wochen wiederholt werden muss, damit etwa 20 mal soviel, wie eine Injektion Bevacizumab (ca. 70 Euro pro Injektion). [66, 69, 107] Um Bevacizumab am Auge benutzen zu können, ist man auf die Ergebnisse vieler kleiner Studien angewiesen.

Der Patient muss mit diesem Medikament mindestens genauso gut behandelt werden können, um den Gebrauch zu rechtfertigen. Dazu sind aber weitere Erkenntnisse für die Nutzung dieses Medikamentes zu gewinnen, um in der Lage zu sein, es so sicher und so effizient wie möglich anzuwenden.

Diese retrospektive klinische Analyse soll zeigen, ob unter klinischen Bedingungen die positiven Berichte bestätigt werden, und ob die therapeutischen Möglichkeiten von Bevacizumab bisher ausgeschöpft wurden.

### **1.5. Zielsetzung dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob bei der Injektion von Bevacizumab in Kombination mit der Photodynamischen Therapie (PDT) eine geringere Rezidivhäufigkeit und damit weniger Injektionen via Pars Plana in den Glaskörper nötig sind als bei der Monotherapie mit Bevacizumab ohne der PDT.

Da durch eine wiederholte intravitreale Injektion das Infektionsrisiko, z.B. die Entstehung einer Endophthalmitis, erhöht wird, und jede Injektion eine gewisse Belastung für den Patienten darstellt, soll nach Therapiestrategien gesucht werden, die bei gleicher Wirksamkeit schonender und sicherer für den Patienten sind.

Außerdem soll untersucht werden, inwieweit durch die Faktoren Bluthochdruck, ASS-Einnahme und Diabetes der Behandlungserfolg mit beeinflusst wird.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patienten

Es wurden 87 Patienten für diese retrospektive Studie ausgewählt, bei denen die Manifestation einer altersbedingten Makuladegeneration klinisch, angiographisch, fundoskopisch und kohärenztomographisch gesichert war. Alle wurden im Zeitraum von 23.11.2005 bis 16.8.2008 behandelt. 51 von ihnen erhielten Bevacizumab als Monotherapie und 36 erhielten die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und PDT.

Aufgenommen in die Studie wurden automatisch alle Patienten, die sich behandeln ließen und jeder wurde rein zufällig der Monotherapie- oder Kombinationstherapiegruppe zugeteilt.

#### Einschlusskriterien

- Alter  $\geq$  47 Jahre
- Gesicherte Diagnose einer Makuladegeneration

#### Ausschlusskriterien

- Netzhautrisse
- Vaskuläre Netzhauterkrankungen
- Konjunktivitis
- Bulbustraua
- Zustand nach zentraler Laserbehandlung der Netzhaut
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen Therapieoptionen oder anderen VEGF Hemmern

Zur Wahrung dieser Auswahlkriterien wurde in allen Fällen im Bundeswehrkrankenhaus Ulm eine ausführliche Anamnese erhoben.

Bei der Anamnese wurden unter anderem folgende Fragen geklärt:

- Erkrankt an Diabetes ja/nein
- Hypertonus ja/nein
- ASS Einnahme ja/nein

Anschließend wurde die ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Die Untersuchung umfasste die Erhebung des ophthalmologischen Status, inklusive einer objektiven und subjektiven Visusmessung, sowie das Überprüfen auf Vorhandensein von Metamorphopsien mittels des Amsler-Gitter Netzes, eine Optische Kohärenztomographie (OCT) Messung und als invasive Untersuchung eine Fluoreszeinangiographie (FAG). Anhand dieser Daten wurde entschieden, ob eine Behandlung notwendig war, und die Untersuchungsergebnisse wurden ausgiebig mit dem Patienten besprochen.

In der Regel stellten sich die Patienten nach Behandlungsbeginn ca. alle sechs Wochen in der ophthalmologischen Ambulanz des BWKs vor, und es wurde entschieden, ob eine erneute Therapie durchgeführt wird. Dazu wurde jedes Mal eine FAG, eine OCT Messung und eine Visusbestimmung durchgeführt. Sollte bei der augenärztlichen Untersuchung festgestellt werden, dass kein weiterer Behandlungsbedarf besteht, dann übernahm die weitere Betreuung der niedergelassene Augenarzt des Patienten. Bei Befundverschlechterung würde der Patient sofort wieder zurück ins BWK Ulm zur Kontrolle geschickt werden, wo er gegebenenfalls eine erneute Therapie erhält.

Somit liegen aber nicht von allen Patienten Einjahresdaten bezüglich des Visus und der Netzhautdicke bei uns vor. Bei Patienten, die nach Abschluss der Bevacizumabtherapie fortlaufend von ihrem Augenarzt betreut wurden, konnten wir nach einem Jahr ab Therapiebeginn keine Visus- und OCT Messung durchführen. Diese fehlenden Visusbefunde wurden in Briefform (Anlage) von den niedergelassenen Kollegen erfragt. Die Netzhautdickenangaben von diesen Patienten stammen dann von ihrem letzten Besuch am BWK. Nach Erfahrungen mit dem OCT ist ein stabiler Visus korrelierend mit der Netzhautdicke.

Die Visusangaben von den niedergelassenen Augenärzten stammen von einem Zeitpunkt, der ein Jahr (+/- zwei Monate) nach Behandlungsbeginn liegt.

Zusätzlich wurde bei diesen Patienten von den niedergelassenen Kollegen Angaben gemacht, ob ASS eingenommen wird, der Patient eine Hypertonie hat und ob ein Diabetes Mellitus besteht.

Diese Angaben dienten zur Überprüfung unserer eigenen Daten, um sicherzugehen, dass unsere Datensätze nicht fehlerhaft sind.

## **2.2. Geräte und Medikamente**

### **2.2.1. Grundlagen zur Fluoreszeinangiographie**

Bei der Fluoreszeinangiographie wird ein gelbgrün fluoreszierender Farbstoff (Flourescein®) intravenös verabreicht und es wird mit einer Serie von Fotoaufnahmen begutachtet, wie sich der Farbstoff im Augenhintergrund verteilt.

Dort zirkuliert er zunächst in Gefäßen der Aderhaut und dann in der Netzhaut. Um das Netzhautbild aufnehmen zu können, braucht man neben einer Funduskamera noch zwei Lichtfilter, die vor dem Blitzlicht und der Kamera angebracht werden. Durch den sogenannten Erregungsfilter gelangt nur blaues Licht zur Netzhaut, wo es das Flourescein zur Fluoreszenz anregt. Das zurückscheinende gelb-grüne Fluoreszenzlicht wird zusammen mit dem reflektierenden blauen Licht durch einen vor der Kamera befindlichen Sperrfilter zum Objektiv der Funduskamera weitergeleitet. Dadurch gelangt durch den Sperrfilter nur noch das gelbgrüne Fluoreszenzlicht zur Kamera und der Kontrast zwischen den retinalen Gefäßen und dem darunter liegendem Pigmentepithel wird erhöht. So werden die Kapillargefäße der makulären Netzhaut sichtbar gemacht.

Bei gesunden Personen zeichnen sich die feinen Netzhautgefäße gut ab. Die größeren Gefäße der Aderhaut sind bei intaktem Retinapigmentepithel nur durchschimmernd zu erkennen. Fehlen aber Retina-Pigmentepithelzellen, wie etwa bei der trockenen Form der AMD, kann man sie deutlich erkennen. Bei der feuchten Form der AMD sind Gefäßneubildungen und Flouresceinaustritt erkennbar und stellen sich als Extravasat dar.

Diese Untersuchungsmethode stellt die Grundlage für die Unterscheidung der Subtypen der feuchten AMD dar. Bei der klassischen Form zeigt sich in der Frühphase des Angiogramms eine gut abgrenzbare Hyperfluoreszenz und in der Spätphase eine Leckage. Bei der okkulten Form präsentieren sich ein bis zwei Minuten nach Applikation eine unregelmäßige Hyperfluoreszenz oder in der Spätphase eine Leckage unklarer Herkunft.

Die Indocyaningrünangiographie kann zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen und die Ausdehnung einer okkulten CNV liefern. Bei dieser Methode wird Indozyanin-Grün durch Infrarotlicht zur Fluoreszenz angeregt und eine Untersuchung der Gefäße in der tiefer gelegenen Aderhaut ist damit besser möglich. [32, 125]

Die FAG ist eine invasive Untersuchungsmethode und stellt somit eine gewisse Infektionsgefahr dar. Ebenso kann es durch Gabe dieses körperfremden Stoffes zu allergischen Reaktionen kommen. [133] Außerdem kann eine leichte Gelbfärbung der Haut und des Urins als Nebenwirkung auftreten.

### **2.2.2. Grundlagen zur Optischen Kohärenztomographie**

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein Abbildungsverfahren, das die Sklera, Choriokapillaris, Bruch'sche Membran, retinales Pigmentepithel, Photorezeptorenschicht und Nervenfaserschicht schnittbildartig darstellt. Das OCT Gerät arbeitet ähnlich wie ein Ultraschall, nur dass es berührungslos funktioniert und dass Lichtwellen (1.000.000 mal schneller als Schallwellen) anstelle von Schallwellen zur Bildgebung verwendet werden. Bei diesem Verfahren wird die Laufzeitverzögerung eines reflektierten Diodenlaserstrahls mit einer Wellenlänge von 830 nm zu einem Referenzstrahl ausgewertet und in eine Tiefenangabe der reflektierenden Netzhautschicht umgerechnet. Aus der Tiefeninformation der Schicht und der Intensität des reflektierten Lichtes wird ein zweidimensionales Schnittbild des untersuchten Netzhautareals dargestellt.

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der objektiven, quantifizierbaren und reproduzierbaren Vermessung der Retina. Eine Netzhautdicke von über 180 µm gilt als pathologisch. Im Gegensatz zur Fluoreszeinangiographie ist diese Methode nicht invasiv. Das OCT kann 10 fach kleinere Strukturen darstellen als ein Ultraschallgerät, so dass auch noch Strukturen von < 10 µm abgebildet werden können.

Jedoch beeinträchtigt das Vorliegen einer Katarakt oder Glaskörpertrübungen die Messung, auch ist die Qualität der Ergebnisse bedienerabhängig. Oftmals wird auch von Artefakten berichtet, die die Dickenmessung beeinträchtigen. [108]

#### **2.2.2.1. Untersuchung mit der OCT**

Verwendet wird das Stratus OCT Gerät Model 3000 der Firma Carl Zeiss Meditec, und die Messung wird mit der mitgelieferten Software „Option Retinal Map“ durchgeführt. Dabei werden sechs schnittbildartige Vermessungen um einen zentralen Schnittpunkt angefertigt, und die Netzhautdicke wird anhand dieser Schnittbilder bestimmt. Dargestellt werden die Netzhautdicken von dem OCT Gerät landkartenförmig mit neun einzelnen Werten. Aus diesen Angaben wird dann der Mittelwert des jeweils vermessenen Netzhautareals bestimmt und zur Bewertung des Krank-

heitsverlaufs herangezogen. Es wird bei jedem Patienten vor Behandlungsbeginn und nach Abschluss der Behandlung die Netzhautdicke gemessen und beobachtet, wie sie sich während der Behandlung verändert.

Das von uns verwendete Gerät hat eine axiale Auflösung  $\leq 10$  Mikrometer und eine transversale Auflösung von 20 Mikrometer. Jeder Netzhautscan sammelt 128 - 768 longitudinale Bildmuster, wobei jedes Bildmuster aus 1024 Datenpunkten über eine Tiefe von 2 mm besteht. Um ein Bild der anatomischen Netzhaut zu generieren verrechnet das Gerät 131072 – 786432 Datenpunkte.

Die OCT Messung ist ein Verfahren mit beliebig oft reproduzierbaren gleichen Messungen und daher relativ sicher vor Fehlern seitens des Bedienpersonals. Zusätzlich wurden die Messungen des OCTs auf Fehler hinsichtlich der Netzhautschichtenzuordnung überprüft, so dass fehlerhafte Netzhautdickenmessungen aufgrund fehlerhafter Netzhautschichtenzuordnung ausgeschlossen werden können.

### **2.2.3. Grundlagen zu der Bevacizumabinjektion (Avastin, Roche)**

Bevacizumab wird in Deutschland in der Augenheilkunde zur Behandlung der AMD als Off-Label Medikament eingesetzt. Im Februar 2004 wurde es zur Behandlung gegen metastasierte kolorektale Karzinome zugelassen. Für die Behandlung der AMD fehlt noch bis heute die Zulassung.

Als das Medikament in den USA zugelassen wurde, startete Jan Philipp Rosenfeld mit seinem Team 2005 die SANA Studie (the Systemic Avastin for Neovascular ARMD Study) und untersuchte den Nutzen der systemischen Gabe von Bevacizumab in der Behandlung der feuchten AMD. 18 Patienten wurden 24 Monate lang behandelt und beobachtet. Sie erhielten während dieser Zeit 2-3 Infusionen mit Bevacizumab (5 mg/kg) [105].

Von Mai bis August 2005 führte P.J. Rosenfeld et al. mit 50 Patienten die ersten intravitrealen Injektionen in den Glaskörper durch und konnte einen Behandlungserfolg nachweisen. [113]

Am 18. Juli 2005 erklärte Joan Miller vom Massachusetts Eye and Ear Infirmary der Harvard University, dass der weiterentwickelte Antikörper Ranibizumab das

Fortschreiten der AMD stoppen und die Sehqualität sogar verbessern kann [49]. Ranibizumab ist seit Februar 2007 bei uns in Deutschland zugelassen.

Bevacizumab ist ein kompletter monoklonaler Antikörper, der alle Varianten des VEGFs binden und damit inaktivieren kann. Wie Ranibizumab wird auch Bevacizumab intravitreal gespritzt.

### **2.2.3.1. Intravitreale Injektion von Bevacizumab**

Vor jeder Durchführung der Bevacizumabinjektion und der photodynamischen Therapie werden mit den Patienten die Durchführung, Nebenwirkungen, möglichen Komplikationen und die Erfolgsaussichten eingehend besprochen. Hierzu wird explizit über die Off-Label Anwendung von Bevacizumab am Auge aufgeklärt. Von den Patienten wird vor jeder Behandlung eine Einwilligungserklärung unterschrieben.

### **2.2.3.2. Vorbereitung der Bevacizumabinjektion**

Die Injektion findet unter sterilen Bedingungen in einem Operationssaal statt. Sie wird mit einer Tropfanästhesie mit einem Lokalanästhetikum (z.B. Tetracain Augentropfen) eingeleitet, indem 10 Minuten vor dem Eingriff ein Tropfen alle 2-3 Minuten appliziert wird. Ergänzend dazu wird etwa eine Minute vor Eingriff Xylocain – Gel zur Schleimhautanästhesie einmalig appliziert.

Da die Keimverschleppung aus der lokalen Keimflora die häufigste postoperative Endophthalmitisursache ist, sollte eine konsequente präoperative Verminderung der Bakterienbesiedelung von vor allem *Staphylococcus aureus* oder *Staphylococcus epidermidis* besonders wichtig sein. Deshalb wird vor jedem Eingriff der Lid/Oberlidbereich mit Sterillium-Tupfer desinfiziert und die Bindehaut mit 3-5 ml Povidon-Jod 5 % gespült. Povidon-Jod besitzt an der Zellwand innerhalb von 30 Sekunden bakterizide Wirkung und ist außerdem noch wirksam gegen Viren und Sporen.

Es muss eine chirurgische Händedesinfektion durchgeführt und es müssen sterile OP Handschuhe und OP Kleidung getragen werden. Das OP Gebiet wird mit einem sterilen Lochtuch abgedeckt.

### **2.2.3.3. Durchführung der Bevacizumabinjektion**

Durchgeführt wird die Injektion unter einem Mikroskop und die zu behandelnden Augen werden dabei mit einem Lidsperrer offen gehalten. Injiziert wird Bevacizumab 1 mg in der Regel durch den temporal unteren Quadranten der Sklera in den hinteren Glaskörperbereich, während der Bulbus vorsichtig mit einer Pinzette fixiert wird. Der Einstich erfolgt mit einer 30 Gauge-Nadel über den Bereich der Pars plana mit 3 - 3,5 mm Limbusabstand (abhängig davon, ob der Patient pseudophak oder phak ist). Hier ist das Verletzungsrisiko für Linse und Netzhaut am geringsten.

Die Kontraindikationen für eine intravitreale Injektion sind aktive äußere Infektionen des Auges und seiner Adnexe wie Konjunktivitis, Keratitis und Meibomitis, ausgeprägte intraokulare Reiz- und Entzündungszustände, sowie eine Glaukomtherapie zur Erhaltung eines zentralen Sehfeldrestes.

Nach jeder Injektion sollte eine Prüfung der Lichtscheinwahrnehmung erfolgen, um einen Anstieg des Augendruckes und eine Verminderung der retinalen Durchblutung auszuschließen. Bei negativem Ergebnis wird sofort eine Parazentese zum Ablassen von Kammerwasser durchgeführt. Obligat wird innerhalb einer Stunde eine Augendruckkontrolle durchgeführt.

Mit Spaltlampenuntersuchung und indirekter Funduskopie wird am Augenhintergrund eine Perfusionsstörung von der Zentralarterie oder der Papille, ein Vorliegen einer Blutung, eines Netzhautforamens, einer Ablatio retinae, einer Injektion in den subretinalen Raum oder einer Linsenverletzung ausgeschlossen.

### **2.2.4. Grundlagen zur PDT mit Verteporfin (Visudyne, Novartis)**

Verteporfin wurde als erstes 1999 in der Schweiz für die Behandlung der AMD zugelassen, danach im April 2000 in den USA und etwas später noch im selben Jahr in den Ländern der Europäischen Union. [142] Es wird als Trockenpulver geliefert und muss für die intravenöse Applikation in einer glucosehaltigen Lösung aufgelöst werden. Im Gefäßsystem reichert es sich in schnell proliferierenden Zellen einschließlich des Endothels von neugebildeten Gefäßen im Auge an. Im Blut ist Verteporfin angelagert an LDL Moleküle und wird mit diesen, vermittelt durch den LDL Rezeptor, in die Endothelzellen aufgenommen. Hier wird der photosensible Stoff mit einem nichtthermischen Laserlicht aktiviert. Durch die sogenannte kalte Laserbehandlung wird Verteporfin angeregt und überträgt seine Energie auf Sau-

erstoffmoleküle. Dadurch entstehen ein hoch reaktionsfreudiger, kurzhaltbarer Singulett-Sauerstoff und reaktive Sauerstoffradikale. Diese Lichtaktivierung von Verteporfin resultiert in einer lokalen Zerstörung des Endothels und dadurch nachfolgend zum Gefäßverschluss, da geschädigtes Endothel Gerinnungsfaktoren und vasoaktive Faktoren freisetzt. Es kommt zur Thrombozytenaggregation, Vernetzung der Fibrinketten und Vasokonstriktion. Anders als bei thermischen Lasern kommt es hier nur kaum zu einer Schädigung des umgebenden Gewebes.

Tiermodelle haben gezeigt, das Verteporfin sich außerdem in der Retina ansammelt und hier einen Kollateralschaden anrichten könnte. Komplikationen können retinale Gefäßverschlüsse, vorübergehende Störungen der Choriokapillarisperfusion und RPE-Atrophie sein. Diese Komplikationen sind äußerst selten und treten gelegentlich bei Überdosierung oder bei zu häufiger Applikation auf. [100]

#### **2.2.4.1. Vorbereitung der PDT**

Kontraindikationen für die PDT sind Pigmentepithelabhebungen und Risse des Pigmentepithels, sowie eine Unverträglichkeit auf Visodyne® (Verteporfin), abnorme Lichtempfindlichkeit (Porphyria) und Leberfunktionsstörungen. Des Weiteren sind Störungen der Häm-Synthese, instabile kardiovaskuläre Erkrankungen und nicht eingestellte Hypertonie ausschließende Kriterien. Nicht behandelt werden Fälle, bei denen die Läsionsgröße über 4 Papillenflächen liegt (1 Papillenfläche entspricht etwa einem Durchmesser von 1,5 mm) und der Visus weniger als 0,1 beträgt.

Vor der Lasertherapie stehen Anamnese und Visusbestimmung. Körpergröße und Körpergewicht werden zur Körperoberflächenbestimmung benötigt. Das Dosierungsschema richtet sich nach der Größe der Körperoberfläche. Für die Bestrahlung muss die Pupille erweitert sein. Danach darf für 4 – 5 Stunden kein Kraftfahrzeug geführt werden.

#### **2.2.4.2. Durchführung der PDT**

Nach dem Öffnen der Verteporfin-Verpackung müssen alle weiteren Schritte im abgedunkelten Raum erfolgen. Das Verteporfin-Trockenpulver wird in 7 ml Aqua ad inj. aufgelöst und die zu applizierende Verteporfinmenge in eine Perfusorspritze gefüllt, die auf 30 ml mit Dextrose 5 % aufgefüllt wird. Die 30 ml werden dann mit-

tels Perfusor über 10 Minuten infundiert. 5 Minuten nach Ende der Infusion ist mit der kontrollierten Bestrahlung der festgelegten Stelle zu beginnen. Die Bestimmung der zu bestrahlenden Fläche erfolgt im Vorfeld oder während der Vorbereitungsphase (Infusions-) Phase und basiert auf den vorliegenden Angiographiefunden.

Je nach Gerätetyp wird die Bestrahlungsfläche aus den Angiographiebildern durch einen Bild / Bild Abgleich des Sehnervenkopfes aus Angiographiebild und laufendem Fundusbild umgerechnet. Der Prozessor des PDT Gerätes kann dann aus dem Größenabgleich beider Papillenbilder eine real-time Umrechnung des vorher festgelegten CNV-Areals aus dem Angiobild herstellen und die Bestrahlungsfläche errechnen. Die Bestrahlungsdauer beträgt 83 Sekunden, die Wellenlänge 689 nm, die Intensität 600 mW/cm<sup>2</sup> und die Lichtdosis 50 J/cm<sup>2</sup>.

Nach der photodynamischen Therapie besteht eine erhöhte Lichtempfindlichkeit der Augen für ca. 24 Stunden und der Haut für ca. 48 Stunden. Hier ist unbedingt auf ausreichenden Lichtschutz der betroffenen Stellen durch eine große Sonnenbrille und Kleidung zu achten. Unbedeckte Körperstellen sollten mit einer Lichtschutzsalbe mit LSF 50 eingerieben werden.

### **2.2.5. Kombinationstherapie**

Bei der Kombinationstherapie wird zuerst das Auge mit der photodynamischen Therapie behandelt und einen Tag später mit Bevacizumab 1 mg / 0,1 ml intravitreal.

Die Kombinationstherapie, wie auch die Monotherapien mit Avastin oder PDT, wurden am BWK Ulm stationär durchgeführt.

### **2.2.6. Statistik**

Dargestellt werden unsere Ergebnisse in schriftlicher Form und zur besseren Übersicht in Form von Tabellen und Grafiken. Nachdem mit dem Man-Whitney-U Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Mono- und der Kombinationstherapie nachgewiesen werden konnte, wurde bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser beiden Hauptgruppen lediglich der Konfidenzbereich der errechneten Mediane bzw. Mittelwerte angegeben. Auch anhand der Konfidenzbereiche kann man erkennen, dass die Ergebnisse in der Kombinationstherapiegruppe zwar leicht, jedoch nicht signifikant besser sind als in

der Monotherapiegruppe. Die Mediane werden aufgeführt, da unsere Ergebnisse häufig keiner Normalverteilung entsprechen.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Allgemeines**

Zu Beginn der Arbeit hat uns interessiert, ob sich die Behandlungseffizienz der Kombinationstherapie von Bevacizumab mit Photodynamische Therapie von der Bevacizumabmonotherapie unterscheidet. Unsere Ergebnisse werden zusammengefasst und anschließend in der Diskussion mit anderen ähnlichen Arbeiten verglichen.

Wir haben 87 Patienten und 97 Augen im Alter von 47 – 96 Jahren behandelt, von denen 51 Patienten (60 Augen) die Bevacizumabmonotherapie und 36 Patienten (37 Augen) die Kombinationstherapie erhielten.

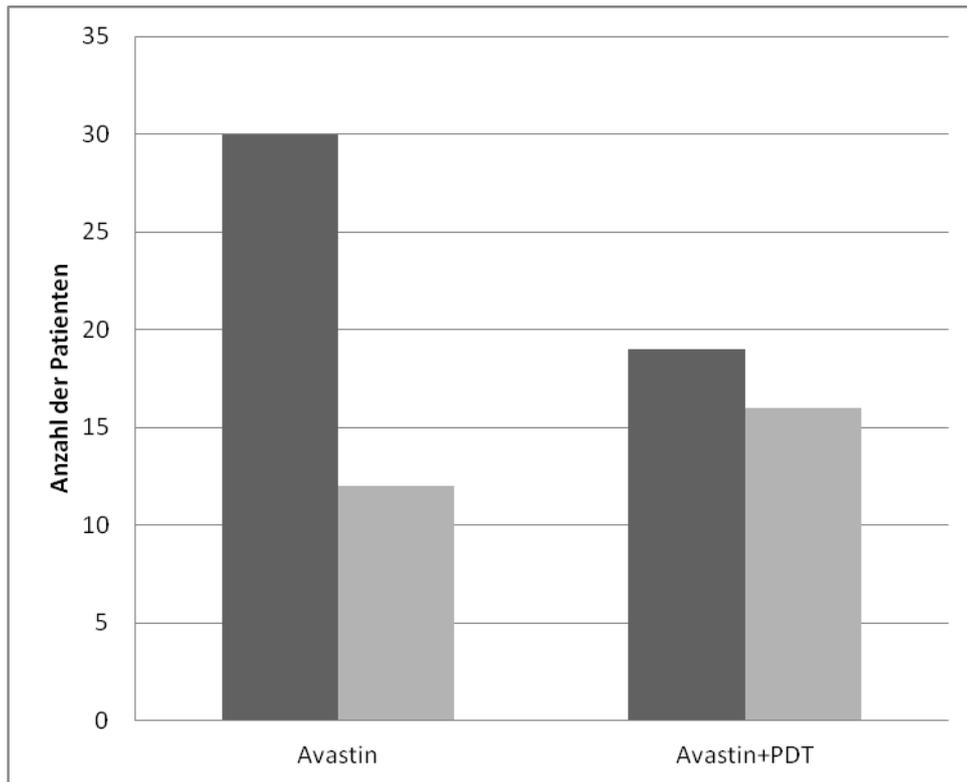
In dieser Arbeit sollen zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien hauptsächlich die Ergebnisse der Patienten besprochen werden, die an nur einem Auge behandelt wurden. Diese Patienten zählen 35 in der Kombinationstherapiegruppe und 42 in der Monotherapiegruppe.

Die restlichen 10 Patienten (9 in der Monotherapie- und einer in der Kombinationstherapiegruppe) werden in der Arbeit extra aufgeführt.

#### **3.1.1. Geschlechterverteilung**

In beiden Gruppen, vor allem in der Monotherapiegruppe, sind die Frauen sehr viel stärker vertreten als die Männer. Von insgesamt 87 behandelten Patienten waren 58 (66,66 %) Frauen und 29 Männer. Die genaue Verteilung war wie folgt:

In der Avastin Monotherapiegruppe wurden insgesamt 42 Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration an einem Auge behandelt, davon waren 30 (71 %) Frauen und 12 (29 %) Männer. Die Avastin/PDT Kombinationsgruppe umfasst 35 Patienten, die jeweils an einem Auge behandelt wurden, von denen 19 (54 %) weiblichen und 16 (46 %) männlichen Geschlechts waren. (Abb. 1)



**Abb. 1:** Geschlechterverteilung in den Gruppen Avastin und Avastin + PDT; dunkel: weiblich, hell: männlich. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

In der Monotherapiegruppe wurden von den 42 Augen 19 rechte Augen und 23 linke Augen behandelt. In der Kombinationstherapiegruppe waren es 19 rechte und 16 linke Augen.

Werden die Patienten eingeschlossen, die beiseitig therapiert wurden, dann waren es in der Monotherapiegruppe insgesamt 60 Augen (28 rechts und 32 links) und in der Kombinationstherapiegruppe 37 Augen (20 rechts und 17 links).

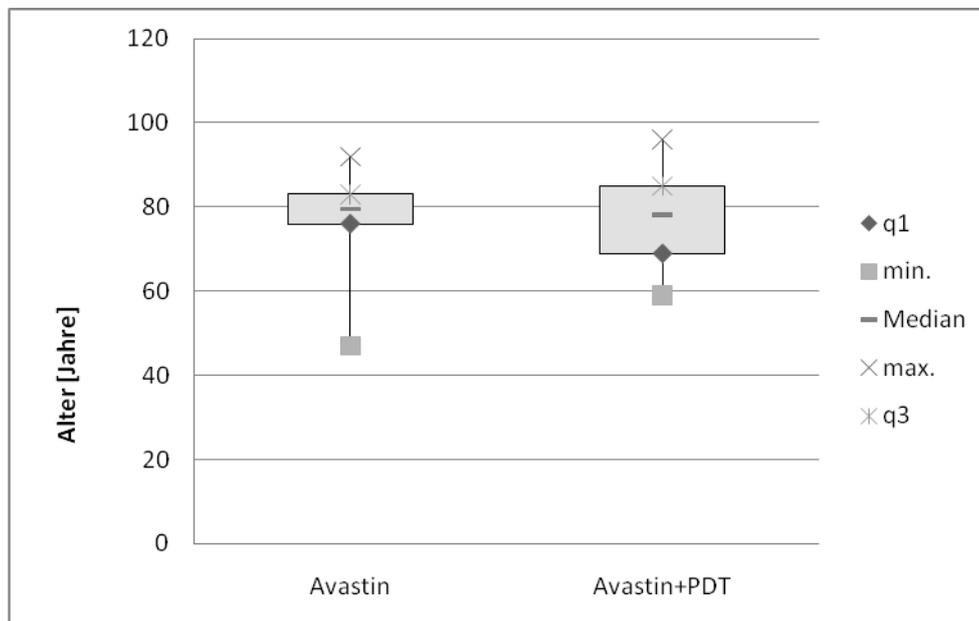
### 3.1.2. Altersverteilung

Es ergab sich unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Alter  $\geq$  47 Jahre) folgende Alterszusammensetzung:

Das durchschnittliche Alter bei Patienten mit der altersbedingten Makuladegeneration in der Bevacizumab Monotherapiegruppe liegt bei 78 Jahren, der Median beträgt 80 Jahre. Der jüngste Patient in dieser Gruppe war 47 Jahre und der älteste 92 Jahre alt.

Schließt man alle Patienten ein, also auch die, die beidseitig behandelt wurden, dann liegt der Altersdurchschnitt bei 79 Jahren mit einem Median von 80 Jahren. Der älteste Patient ist 94 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter der Gruppe mit der Bevacizumab und PDT Kombinations-therapie liegt bei 77 Jahren, der Median beträgt 78 Jahre. Der jüngste Patient in dieser Gruppe ist 59 Jahre und der älteste ist 96 Jahre alt. (Abb. 2)



**Abb. 2:** Boxplots: Altersverteilung aller Studienteilnehmer in den Gruppen Avastin und Avastin + PDT. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Statistische Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung in beiden Gruppen konnten bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  nicht festgestellt werden.

Schließt man den einen 83 jährigen Patienten mit der Kombitherapie an beiden Augen in die Gruppe ein, dann erhöht sich der Median auf 79 Jahre.

### 3.2. Klinische ophthalmologische Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde der Erfolg der Therapie nach einem Jahr anhand folgender okulärer Parameter gemessen.

- Visusverlauf
- Netzhautdickenmessung mit OCT im Verlauf
- Injektionsfrequenz Bevacizumab intravitreal
- FAG-Vergleich
- Ophthalmoskopische Veränderungen im Zeitverlauf

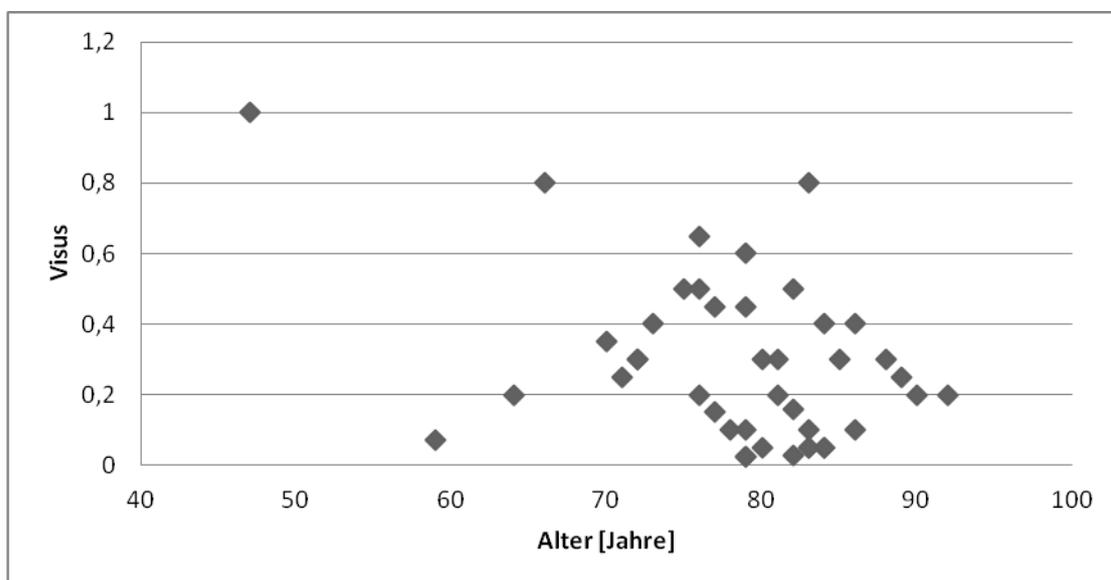
### 3.2.1. Ausgangsvisus

Vor Therapiebeginn wurde bei jedem Patienten der Visus mittels Snellenvisustafel bestimmt und mit dem OCT Gerät die Netzhautdicke gemessen.

Es ergaben sich folgende Visusausgangswerte:

In der Bevacizumab Monotherapiegruppe wurde bei den Patienten zu Beginn der Therapie ein Visus von durchschnittlich 0,29 gemessen und ein Median von 0,25.

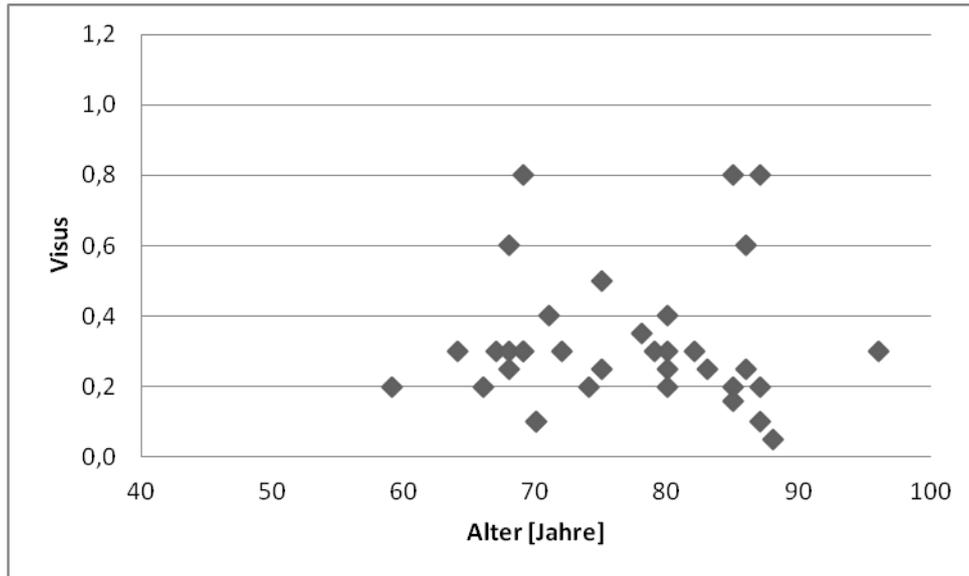
Es ist mit zunehmendem Alter der Patienten eine leicht fallende Tendenz des Ausgangsvisus erkennbar und in Abb. 3 dargestellt.



**Abb. 3:** Monotherapiegruppe: Ausgangsvisus und Alter der Patienten. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Werden alle Patienten in die Gruppe eingeschlossen, dann erhöht sich der durchschnittliche Ausgangsvisus leicht auf 0,31 mit einem Median von 0,28.

In der Kombinationstherapie Gruppe konnte ein durchschnittlicher Visus von 0,32 gemessen werden. Auch hier besteht eine leicht fallende Tendenz des Ausgangsvisus mit zunehmendem Alter. (Abb. 4)

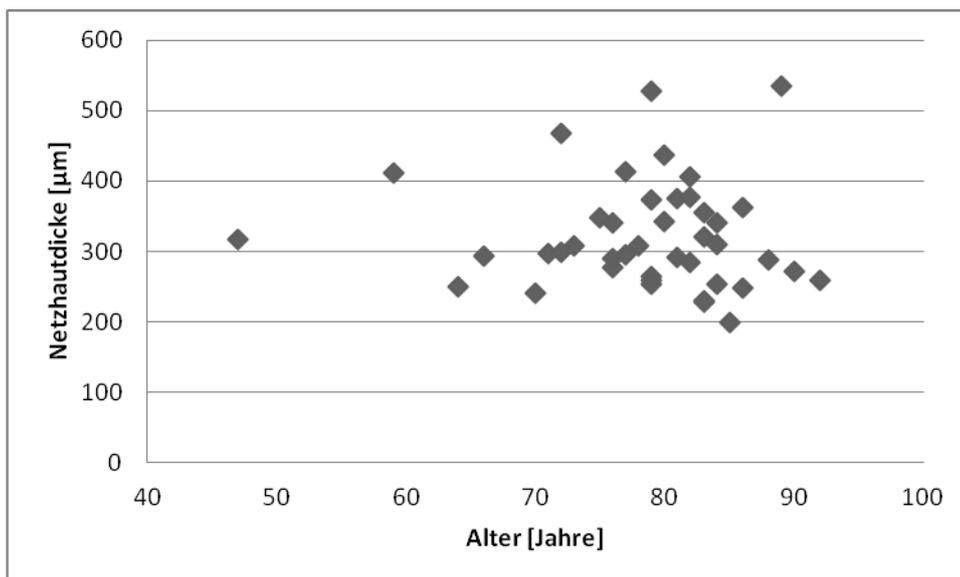


**Abb. 4:** Kombinationstherapiegruppe: Ausgangsvisus und Alter der Patienten. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

### 3.2.2. Netzhautdicke zu Beginn der Behandlung

Die Netzhautdicke wurde zu Beginn der Behandlung mit dem Stratus OCT Gerät gemessen und in den Abb. 5 und 6 dargestellt.

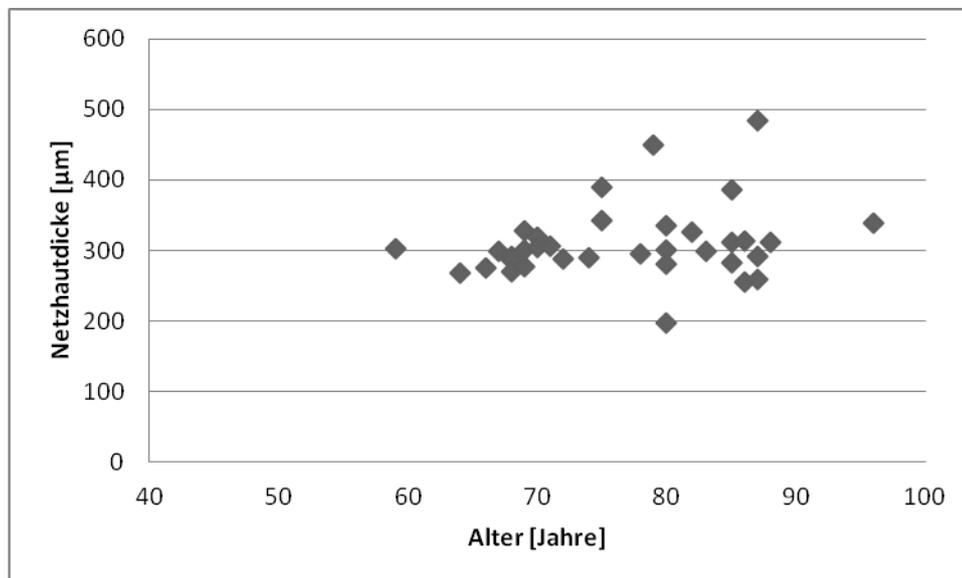
In der Monotherapiegruppe betrug die Netzhautdicke zu Beginn der Behandlung bei jedem Patienten im Durchschnitt 322,56  $\mu\text{m}$  und der Median war 303,56  $\mu\text{m}$ . Im zunehmenden Alter zeigte sich im Schnitt keine Änderung der anfänglich gemessenen fovealen Netzhautdicke.



**Abb. 5:** Monotherapiegruppe: Netzhautdicke zu Beginn der Therapie von jedem Patient, sortiert nach zunehmendem Alter. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Werden alle Patienten in die Gruppe eingeschlossen, auch die, die an beiden Augen therapiert wurden, dann ergeben sich 318,09  $\mu\text{m}$  als durchschnittlicher Ausgangswert und 305,05  $\mu\text{m}$  als Median.

In der Kombinationstherapiegruppe war die durchschnittliche Netzhautdicke von 310,12  $\mu\text{m}$  und einem Median von 301  $\mu\text{m}$ , mit leicht zunehmender Tendenz im höheren Alter, um nur durchschnittlich 12,44  $\mu\text{m}$  niedriger als in der Monotherapiegruppe. Die Netzhautdicke von Patienten der Kombinationstherapiegruppe zu Beginn der Behandlung wird in der folgenden Abb. 6 dargestellt.



**Abb. 6:** Kombinationstherapiegruppe: Netzhautdicke zu Beginn der Therapie von jedem Patient, sortiert nach zunehmendem Alter. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

## Zusammenfassung

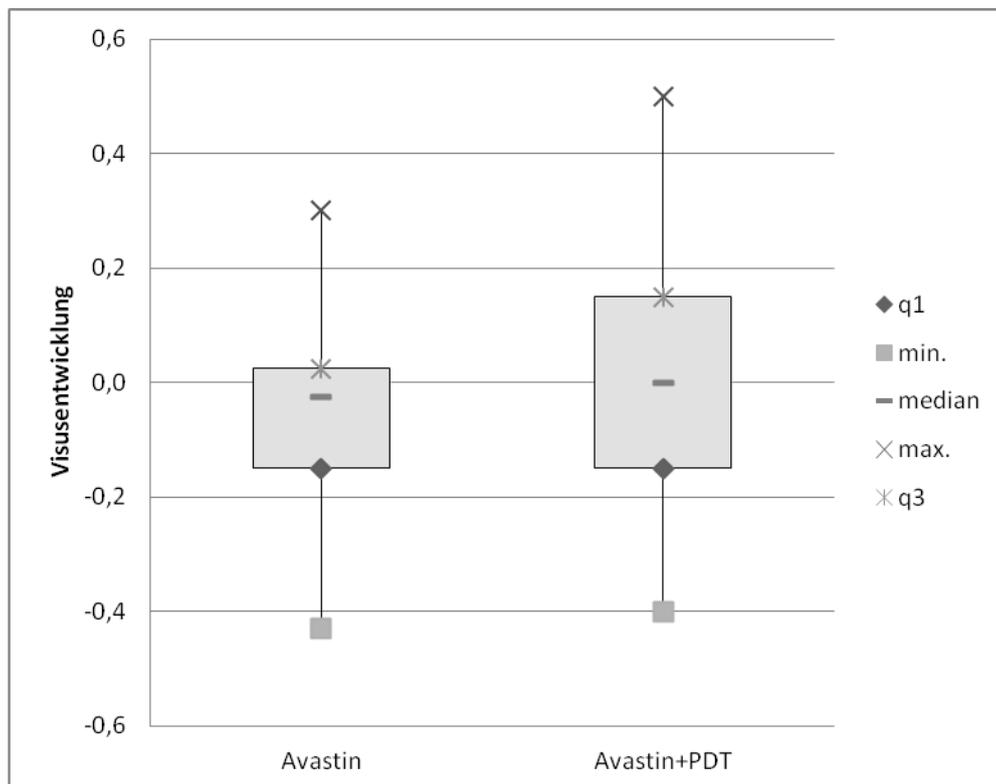
Anhand der dargestellten Messwerte zu Beginn der Behandlung und der beschriebenen Zusammensetzung der beiden Behandlungsgruppen, kann man erkennen, dass in beiden Therapiegruppen annähernd die gleichen Ausgangsbedingungen vorlagen.

### 3.2.3. Visusentwicklung

Es wurde untersucht, wie sich der Visus im Verlauf eines Jahres entwickelt hat. Dazu wird der Ausgangsvisus und der Visus nach einem Jahr +/- 2 Monate be-

trachtet. Hinterher werden die zwei Gruppen hinsichtlich ihrer Visusentwicklung miteinander verglichen.

Die Visusentwicklung war in der Kombinationstherapiegruppe mit einer leichten Visusverbesserung von 0,004 um durchschnittlich 0,054 besser als in der Monotherapiegruppe mit einer durchschnittlichen Visusabnahme von 0,05. Die Mediane betragen in der Kombinationstherapiegruppe 0,0 und in der Monotherapiegruppe -0,03. (Abb. 7)



**Abb. 7:** Boxplots: Visusentwicklung in den beiden Therapiegruppen Avastin und Avastin + PDT nach einem Jahr. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Nach einem Jahr gab es in der Monotherapiegruppe bei 13 (31 %) Patienten eine Visusverbesserung von durchschnittlich 0,12 zu vermerken. Bei 6 (14 %) Patienten ist der Visus gleich geblieben und bei 23 (55 %) Patienten schlechter geworden. Eine Visusstabilität oder -verbesserung konnte hier bei 45 % erreicht werden, bei 55 % kam es zu einer Visusabnahme um durchschnittlich 0,16.

In der Gruppe mit den Patienten, bei denen beide Augen behandelt wurden, hat sich der Visus im Schnitt stärker verschlechtert, mit einer durchschnittlichen Visusabnahme von 0,09, wobei 50 % der Patienten eine Visusabnahme zeigten.

In der Kombinationstherapiegruppe konnte bei 16 (46 %) Patienten der Visus um durchschnittlich 0,18 verbessert werden, bei 2 (6 %) Patienten ist der Visus gleich geblieben und bei 17 Patienten um 0,16 schlechter geworden.

Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (52 %) in der Kombigruppe ist also der Visus stabil oder besser geblieben und bei 48 % der Patienten ist er abgefallen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass in der Kombinationstherapiegruppe bei deutlich mehr Augen der Visus gebessert werden konnte, 46 % im Vergleich zu 31 % in der Monotherapiegruppe. Die Konfidenzbereiche betragen in der Monotherapiegruppe, wo bei 13 (31 %) Patienten der Visus verbessert werden konnte, 18 % – 47 % und in der Kombinationstherapiegruppe, mit 16 (46 %) Fällen einer Visusverbesserung, 29 % - 63 %.

Die Visusverbesserung ist bei diesen Patienten mit 0,18 in der Kombinationstherapiegruppe deutlich besser ausgefallen als in der Monotherapiegruppe mit durchschnittlich nur 0,12.

Für eine noch bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde jede Behandlungsgruppe nochmals weiter in drei Altersgruppen wie folgt aufgeteilt:

Eine Gruppe I beinhaltet Patienten im Alter von 59 – 69 Jahren, eine weitere Gruppe II von 70 – 79 Jahren und die dritte III von 80 – 89 Jahren.

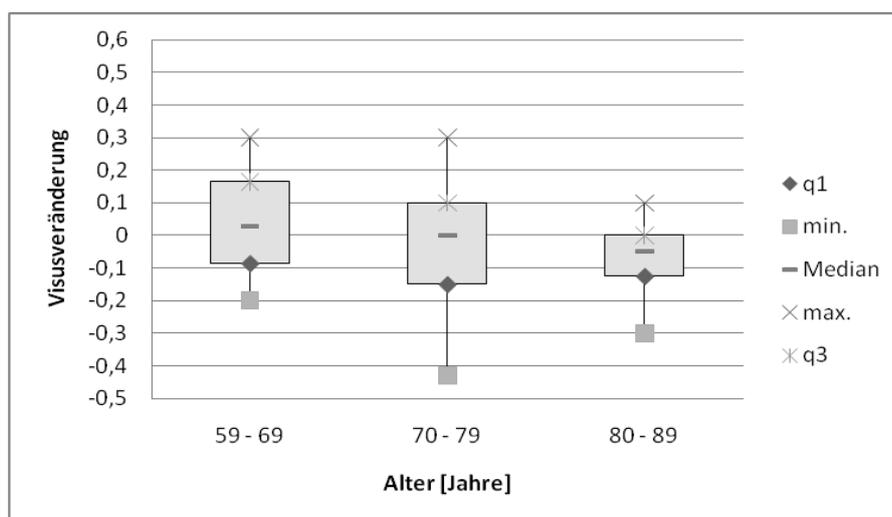
In der Monotherapiegruppe hatte die Gruppe der 59 – 69-Jährigen (3 Augen) den besten Ausgangsvisus mit 0,36. In dieser Gruppe ist der Visus auch am stärksten angestiegen, nämlich um durchschnittlich 0,043 bei einem Median von 0,029. Bei zwei Augen konnte der Visus um durchschnittlich 0,164 verbessert werden. (Abb. 8 + 9)

In den anderen beiden Altersgruppen zeigt sich ein ähnliches Bild. Der durchschnittliche Ausgangsvisus beträgt in den Gruppen der 70 – 79-Jährigen (17 Augen) 0,315 und bei den 80 – 89-Jährigen (19 Augen) 0,231 und ist somit in den älteren Gruppen jeweils etwas niedriger.

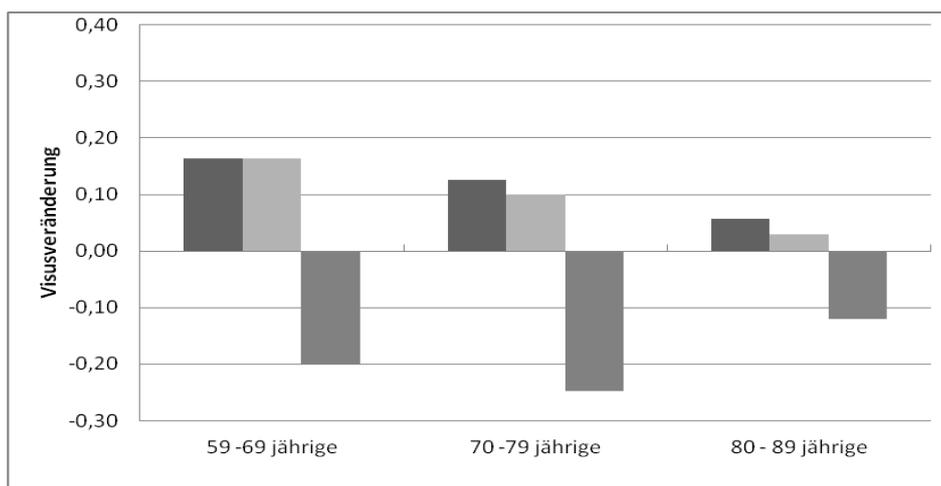
Die Visusabnahme von durchschnittlich 0,043 bei einem Median von 0,0  $\mu\text{m}$  in der Gruppe der 70 – 79-Jährigen und 0,074 in der Gruppe der 80 – 89-Jährigen bei einem Median von - 0,05  $\mu\text{m}$  fiel sehr gering aus, so dass auch hier der Visus wei-

testgehend stabilisiert werden konnte. In der Gruppe der 70 – 79-Jährigen konnte in 58,82 % der Fälle der Visus um 0,125 verbessert (8 Augen) oder gehalten werden (2 Augen), bei den 80 – 89-Jährigen waren es 31,58 % (3 Augen um 0,057 verbessert und 3 Augen gleichgeblieben). (Abb. 9) Bei den  $\geq 90$ -Jährigen (2 Augen) sind beide Augen schlechter geworden. In dieser letzten Gruppe war der Ausgangsvisus mit 0,2 am geringsten und verzeichnete einen Visusverlust von durchschnittlich 0,14.

Bei dem jüngsten Patienten (47 Jahre) ist der Visus bei 1,0 konstant geblieben.



**Abb. 8:** Monotherapiegruppe: Visusentwicklung in den Altersgruppen nach einem Jahr. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)



**Abb. 9:** Monotherapiegruppe: Visusentwicklung und Anzahl der Augen; bei den 59 – 69 Jährigen gab es bei 2 Patienten eine Visusverbesserung um durchschnittlich 0,16 (ganz dunkel), bei 2 Patienten einen stabilen oder besseren Visus mit einer durchschnittlichen Visusverbesserung von 0,16 (hell) und bei 1 Patient eine Visusabnahme von 0,2 (dunkel); bei den 70 – 79 Jährigen gab es bei 8 Patienten eine Visusverbesserung um durchschnittlich 0,13 (ganz dunkel), bei 10 Patienten einen stabilen oder besseren Visus mit einer durchschnittlichen Visusverbesserung von 0,1 (hell) und bei 7 Patienten eine Visusabnahme von durchschnittlich 0,25 (dunkel); bei den 80 – 89 Jährigen gab es bei 3 Patienten eine Visusverbesserung um durchschnittlich 0,06 (ganz dunkel), bei 6 Patienten einen stabilen oder besseren Visus mit einer durchschnittlichen Visusverbesserung von 0,03 (hell) und bei 13 Patienten eine Visusabnahme von durchschnittlich 0,12 (dunkel) jeweils nach einem Jahr Beobachtungszeit. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

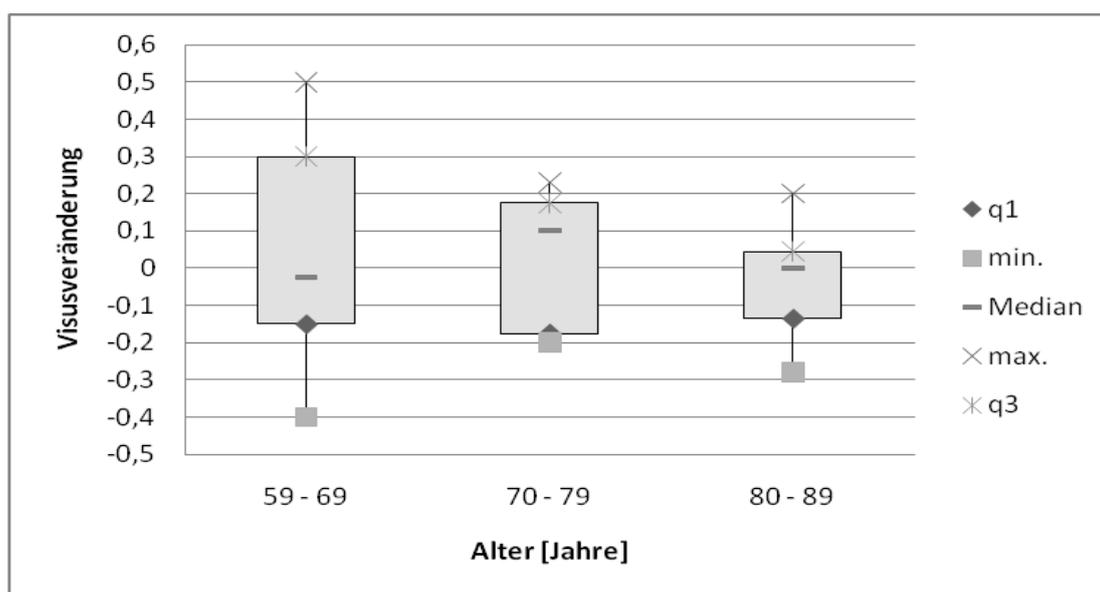
In der Kombinationstherapiegruppe betrug der Ausgangsvisus der 59 – 69-Jährigen (10 Augen) durchschnittlich 0,355 und war damit leicht höher als in den anderen beiden Altersgruppen. Der Visus ist in dieser Altersgruppe nach einem Jahr um durchschnittlich 0,05 gestiegen und der Median betrug - 0,03. 50 % der Patienten konnten hier ihren Visus halten (1 Auge) oder verbessern (4 Augen). (Abb. 10 + 11)

Diejenigen Patienten, die ihren Visus verbessern konnten, hatten in dieser Untergruppe mit durchschnittlich 0,325 einen besonders deutlichen Anstieg der Sehschärfe.

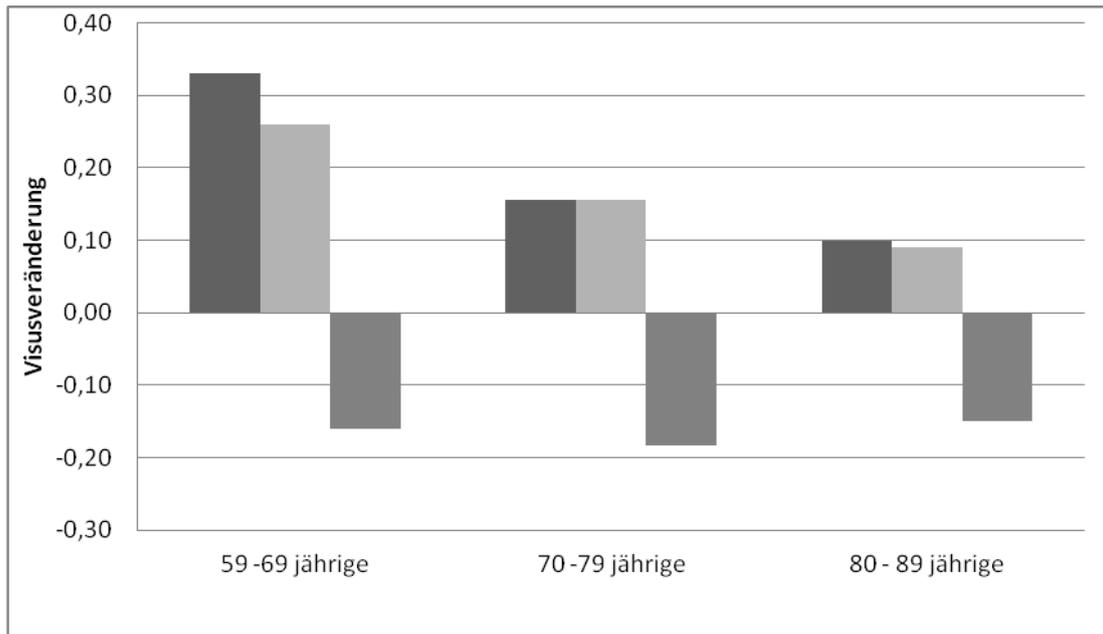
Ganz ähnlich sieht es in der Gruppe der 70 – 79-Jährigen (9 Augen) aus. Sie hatte zwar den niedrigsten Ausgangsvisus mit einem Mittelwert von 0,278, dieser ist aber ähnlich stark um durchschnittlich 0,042 gestiegen, bei einem Median von 0,1. Von den 9 Patienten konnten 66,6 % (6 Augen) den Visus verbessern, im Mittel um 0,155.

Nur in der Gruppe der 80 – 89-Jährigen (15 Augen) ist der Visus von anfangs 0,324 um durchschnittlich 0,04 leicht gefallen. Der Median betrug hier - 0,05. Aber auch hier konnten 46,67 % den Visus halten (1 Auge) oder um 0,1 verbessern (6 Augen).

Es gab einen 96-jährigen Patienten, bei dem der Visus von initial 0,3 auf letztlich 0,17 fiel.



**Abb. 10:** Kombinationstherapiegruppe: Visusentwicklung in den Altersgruppen nach einem Jahr. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

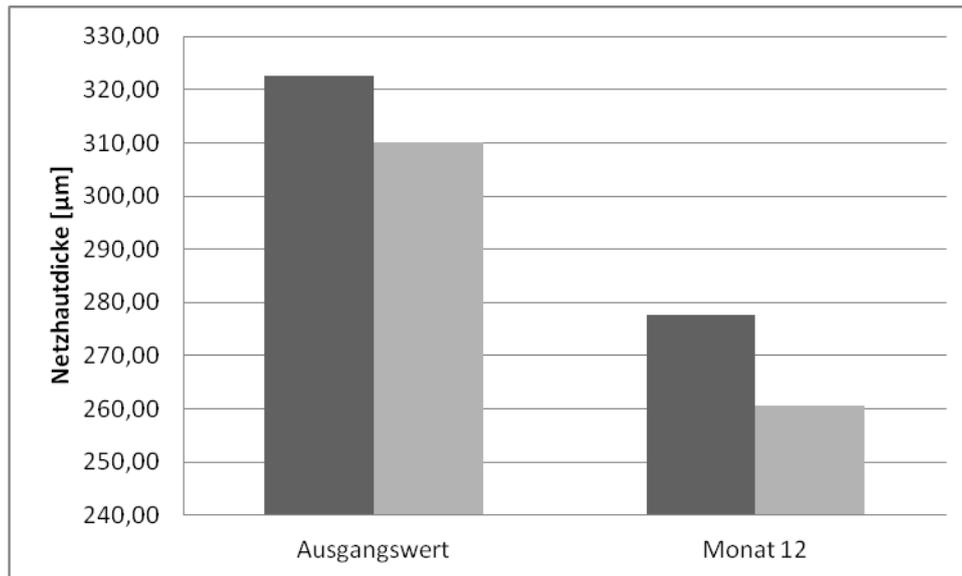


**Abb. 11:** Kombinationstherapiegruppe: Visusentwicklung und Anzahl der Augen; bei den 59 – 69 Jährigen gab es bei 4 Patienten eine Visusverbesserung um durchschnittlich 0,33 (ganz dunkel), bei 5 Patienten einen stabilen oder besseren Visus mit einer durchschnittlichen Visusverbesserung von 0,26 (hell) und bei 5 Patient eine Visusabnahme von 0,16 (dunkel); bei den 70 – 79 Jährigen gab es bei 6 Patienten eine Visusverbesserung um druchschnittlich 0,16 (ganz dunkel), bei 6 Patienten einen stabilen oder besseren Visus mit einer druchschnittlichen Visusverbesserung von 0,16 (hell) und bei 3 Patienten eine Visusabnahme von durchschnittlich 0,18 (dunkel); bei den 80 – 89 Jährigen gab es bei 6 Patienten eine Visusverbesserung um durchschnittlich 0,10 (ganz dunkel), bei 7 Patienten einen stabilen oder besseren Visus mit einer durchschnittlichen Visusverbesserung von 0,09 (hell) und bei 8 Patienten eine Visusabnahme von durchschnittlich 0,15 (dunkel) jeweils nach einem Jahr Beobachtungszeit. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Zusammengefasst zeigt sich, dass in den Kombinationstherapiegruppen durchschnittlich stärkere Visusgewinne erzielt werden konnten als in den vergleichbaren Monotherapiegruppen. Bis auf eine Ausnahme in der Gruppe der 59 – 69-jährigen konnte in den Kombinationstherapiegruppen bei mehr Patienten der Visus verbessert werden als in den vergleichbaren Monotherapiegruppen. In dieser Altersgruppe konnte in der Monotherapiegruppe bei 66,66 % der Patienten der Visus um durchschnittlich 0,16 verbessert werden, in der Kombinationstherapiegruppe bei 50 % um 0,33.

### 3.2.4. Netzhautdickenentwicklung

Es konnte gezeigt werden, dass die Netzhautdicke in beiden Therapiegruppen reduziert werden konnte. Dabei erreichten beide Therapiegruppen fast gleich gute Ergebnisse. In der Bevacizumab Monotherapiegruppe hat die Netzhautdicke um durchschnittlich 44,91  $\mu\text{m}$ , mit einem Median von -36,5  $\mu\text{m}$ , und in der Kombitherapiegruppe um durchschnittlich 49,53  $\mu\text{m}$  abgenommen, der Median betrug hier -41,11  $\mu\text{m}$ . (Abb. 12)



**Abb. 12:** Vergleichende Darstellung der Netzhautdicke nach einem Jahr Beobachtungszeit; in der Monotherapiegruppe (dunkel) zeigt sich eine durchschnittliche Netzhautdickenabnahme von 322,56 µm auf 277,65 µm (14 % Reduktion) nach 12 Monaten, in der Kombinationstherapiegruppe (hell) von 310,12 µm auf 260,59 µm (16 % Reduktion). Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Nach einem Jahr Therapie konnte in der Monotherapiegruppe die Netzhautdicke bei 34 (81 %) Patienten um durchschnittlich 69,31 µm reduziert werden. Der Konfidenzbereich für die Patienten, bei denen die Netzhautdicke reduziert werden konnte, beträgt 66 % - 91 %. Bei nur 8 (19 %) Patienten hat die Netzhautdicke um durchschnittlich 58,81 µm zugenommen.

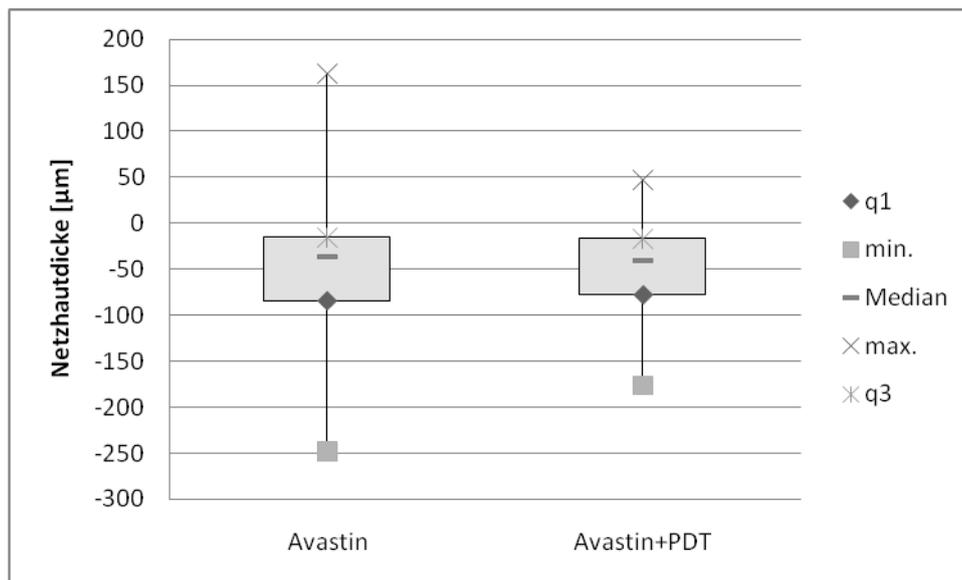
Die Patienten mit Therapie an beiden Augen hatten etwas schlechtere Ergebnisse. Hier konnte die Netzhautdicke nur um durchschnittlich 26,21 µm verringert werden, wobei in nur zwei Drittel der Fälle die Netzhautdicke tatsächlich abnahm.

In der Kombinationstherapiegruppe gab es ein ähnliches, aber leicht besseres Ergebnis als in der Monotherapiegruppe. 29 (83 %) Patienten zeigten eine Netzhautdickenabnahme von durchschnittlich 63,72 µm. Der dazugehörige Konfidenzbereich für diejenigen, bei denen die Netzhautdicke reduziert werden konnte, beträgt 66 % - 93 %. Nur bei 6 (17 %) Patienten kam es zu einer fovealen Netzhautdickenzunahme um durchschnittlich 19,07 µm. (Abb. 13)

Die 83-jährige Patientin in der Kombinationstherapiegruppe hatte auf der rechten Seite eine AMD im sehr weit fortgeschrittenen Stadium, wo der Visustest mit der Sehtafel kein Ergebnis brachte sondern nur noch Fingerzählen (FZ) möglich war. Hier blieb der Visus konstant schlecht und die Netzhautdicke nahm von 340 µm um 238 µm auf insgesamt 579 µm zu. Beim linken Auge konnte der Visus von 0,4

auf 0,6 mit einer PDT und zwei Bevacizumabinjektionen verbessert werden. Auch die Netzhautdicke konnte leicht von 286  $\mu\text{m}$  auf 259  $\mu\text{m}$  reduziert werden.

Insgesamt kann bei der Netzhautdickenentwicklung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Patienten in der Kombinationstherapiegruppe erreichen ein geringfügig besseres Ergebnis als die in der Monotherapiegruppe. (Abb. 13)



**Abb. 13:** Boxplots: Netzhautdickenentwicklung in den beiden Therapiegruppen Avastin und Avastin + PDT nach 12 Monaten Beobachtungszeit. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

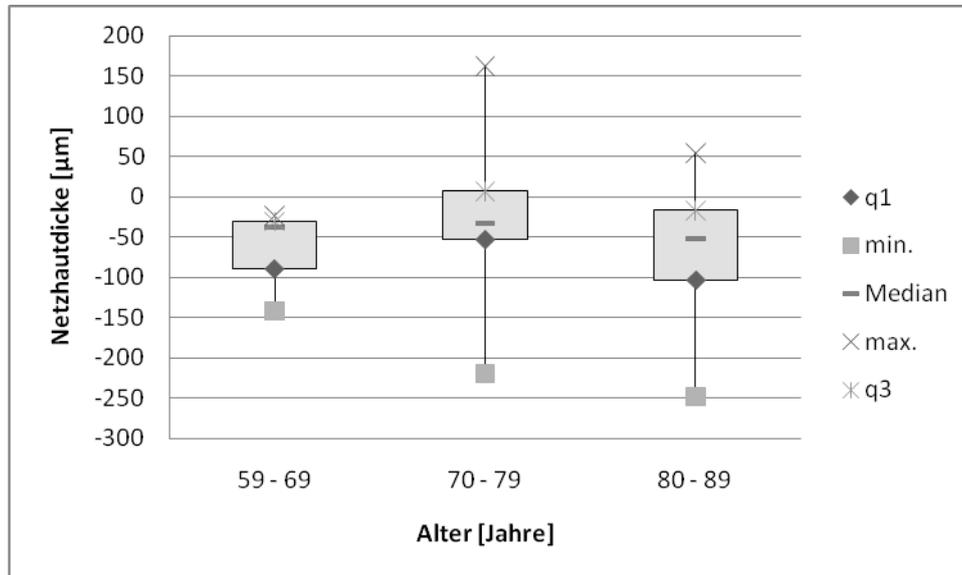
Auch hier werden die zwei Behandlungsgruppen in jeweils drei Altersuntergruppen unterteilt und wir kommen zu folgenden Ergebnissen.

Bei den Patienten, die die Bevacizumabmonotherapie erhielten, ist die durchschnittliche Netzhautdickenabnahme in der jüngsten und ältesten Untergruppe nahezu konstant, nur in der Gruppe der 70 – 79-Jährigen ist sie mit 20,63  $\mu\text{m}$  und einem Median von - 33,56  $\mu\text{m}$  deutlich geringer. Die durchschnittliche foveale Netzhautdickenabnahme beträgt bei den 59 – 69-Jährigen 67,85  $\mu\text{m}$ , bei einem Median von - 38  $\mu\text{m}$  und bei den 80 – 89-Jährigen 63,42  $\mu\text{m}$ , bei einem Median von - 51,67  $\mu\text{m}$ . (Abb. 14)

In der Gruppe der 59 – 69 Jährigen gab es keinen Fall der Netzhautdickenzunahme. Bei den 70 – 79 Jährigen hat die Netzhautdicke bei 5

Patienten im Schnitt um 77,31  $\mu\text{m}$  und bei den 80 – 89 Jährigen bei 3 Patienten im Schnitt um 27,96  $\mu\text{m}$  zugenommen.

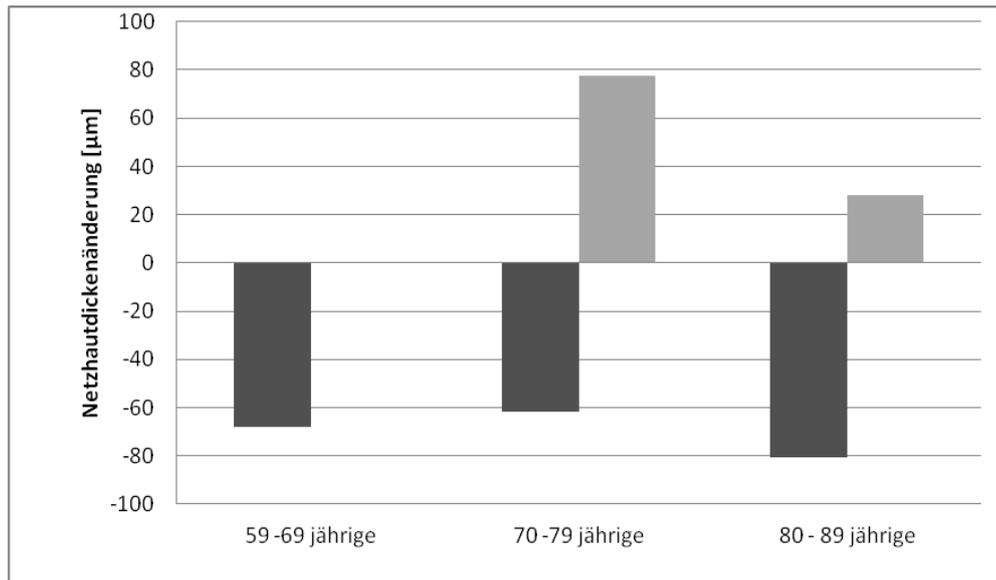
Ein 47 jähriger Patient in dieser Gruppe hatte eine foveale Netzhautdickenabnahme von 16,89  $\mu\text{m}$  bei ursprünglich 317,33  $\mu\text{m}$ .



**Abb. 14:** Monotherapiegruppe: Netzhautdickenveränderung in den abgebildeten Altersgruppen nach 12 Monaten Beobachtungszeit. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Betrachtet man in den selben Untergruppen ausschließlich die Patienten, bei denen die foveale Netzhautdicke abnahm, dann ergeben sich folgende durchschnittliche Netzhautdickenabnahmen.

In der Gruppe der 59 – 69 Jährigen hat sie bei allen 3 Patienten um durchschnittlich 67,85  $\mu\text{m}$  abgenommen, bei den 70 – 79 Jährigen bei 12 (70,59 %) Patienten um durchschnittlich 61,49  $\mu\text{m}$  und bei den 80 – 89 Jährigen bei 16 (84,21 %) Patienten um durchschnittlich 80,55  $\mu\text{m}$ . (Abb. 15)

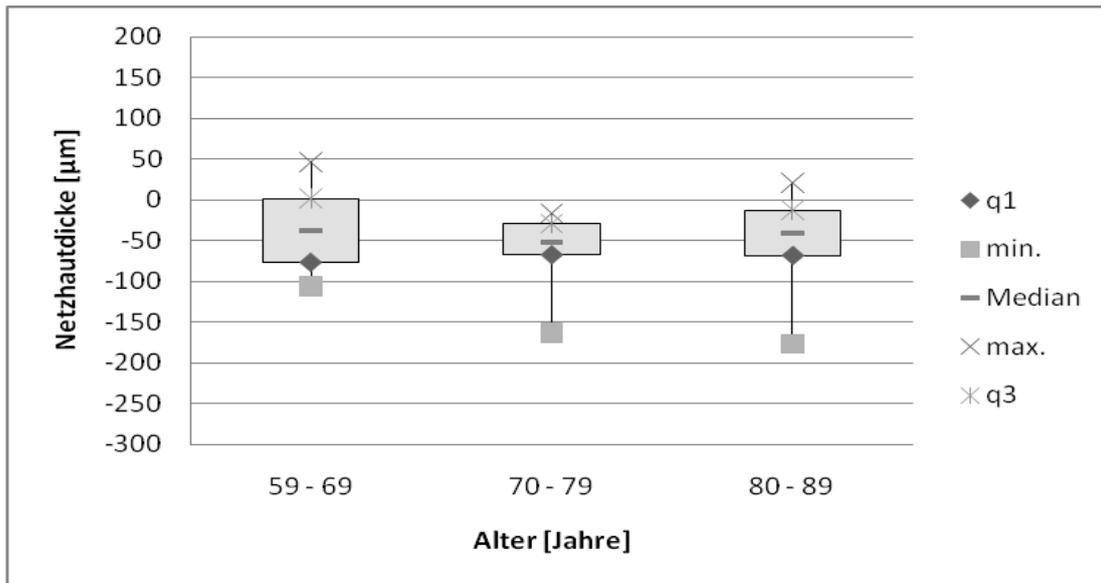


**Abb. 15:** Monotherapiegruppe: Netzhautdickenentwicklung und Anzahl der Augen; in der Altersgruppe der 59 – 69 Jährigen hatten 3 Patienten eine Netzhautdickenabnahme um durchschnittlich 67,85 µm (dunkel) und keiner eine Dickenzunahme; in der Gruppe der 70 – 79 Jährigen gab es bei 12 Patienten eine Netzhautdickenabnahme um durchschnittlich 61,49 µm (dunkel) und bei 5 Patienten eine durchschnittliche Dickenzunahme um 77,31 µm (hell); in der Gruppe der 80 – 89 Jährigen gab es bei 18 Patienten eine Netzhautdickenabnahme um durchschnittlich 80,55 µm (dunkel) und bei 3 Patienten eine Netzhautdickenabnahme um durchschnittlich 27,96 µm (hell) jeweils nach einem Jahr Beobachtungszeit. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

In den Untergruppen der Kombinationstherapie sehen die Ergebnisse ganz ähnlich aus. Die durchschnittliche foveale Netzhautdickenabnahme beträgt in der Gruppe der 59 – 69 Jährigen 36,92 µm, bei einem Median von - 37,56 µm, und bei den 70 – 79 Jährigen 63,14 µm und einem Median von - 51,44 µm und ist hier am größten. Bei den 80 – 89 Jährigen beträgt sie 44,29 µm und der Median - 41,11 µm. Die Streuung ist jedoch in der Gruppe der 80 – 89 Jährigen mit einem Maximalwert von 20,78 µm und einem Minimalwert von - 176,44 µm am größten.

In der Gruppe der 59 – 69 Jährigen kam es bei 3 (30 %) Patienten zu einer Netzhautdickenzunahme um durchschnittlich 25,33 µm und bei den 80 – 89 Jährigen bei 3 (20 %) Patienten um durchschnittlich 12,83 µm. In der Gruppe der 70 – 79 Jährigen gab es keinen Fall mit einer Zunahme der Netzhautdicke. (Abb. 17)

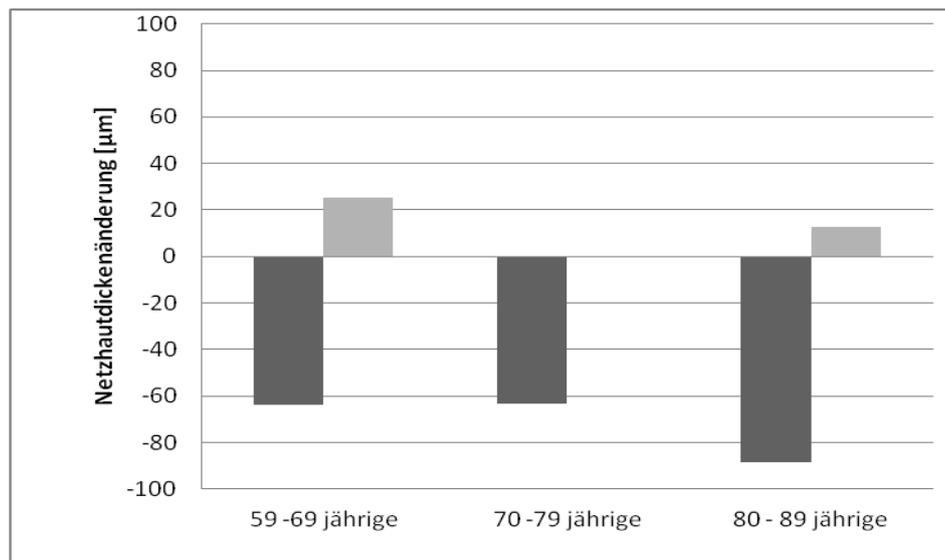
Der 96 jährige Patient in dieser Gruppe hatte eine Dickenabnahme um 131,67 µm von anfangs 338,00 µm auf 206,33 µm nach einem Jahr Therapie.



**Abb. 16:** Kombinationstherapie: Netzhautdickenveränderung in den abgebildeten Altersgruppen nach einem Jahr Beobachtungszeit. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Betrachtet man in den selben Untergruppen ausschließlich die Patienten, bei denen die foveale Netzhautdicke abnahm, dann ergeben sich folgende durchschnittliche Netzhautdickenabnahmen:

In der Gruppe der 59 – 69 Jährigen hat sie bei 7 (70 %) Patienten um durchschnittlich 63,60 µm abgenommen, bei den 70 – 79 Jährigen bei allen 9 Patienten um durchschnittlich 63,14 µm und bei den 80 – 89 Jährigen bei 12 (80 %) Patienten um durchschnittlich 58,56 µm.



**Abb. 17:** Kombinationstherapie: Netzhautdickenentwicklung und Anzahl der Augen; In der Gruppe der 59 – 69 Jährigen zeigte sich bei 7 Patienten eine Netzhautdickenabnahme um durchschnittlich 63,60 µm (dunkel) und bei 3 Patienten eine Netzhautdickenzunahme um durchschnittlich 25,33 µm (hell); in der Gruppe der 70 – 79 Jährigen zeigte sich bei 9 Patienten eine durchschnittliche Netzhautdickenabnahme um 63,13 µm (dunkel) und kein Fall einer Netzhautdickenzunahme; in der Gruppe der 80 – 89 Jährigen präsentierte sich bei 12 Patienten eine Netzhautdickenabnahme um durchschnittlich 58,56 µm (dunkel) und bei 3 Patienten eine durchschnittliche Netzhautdickenzunahme um 12,81 µm (hell) jeweils nach einem Jahr Beobachtungszeit. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

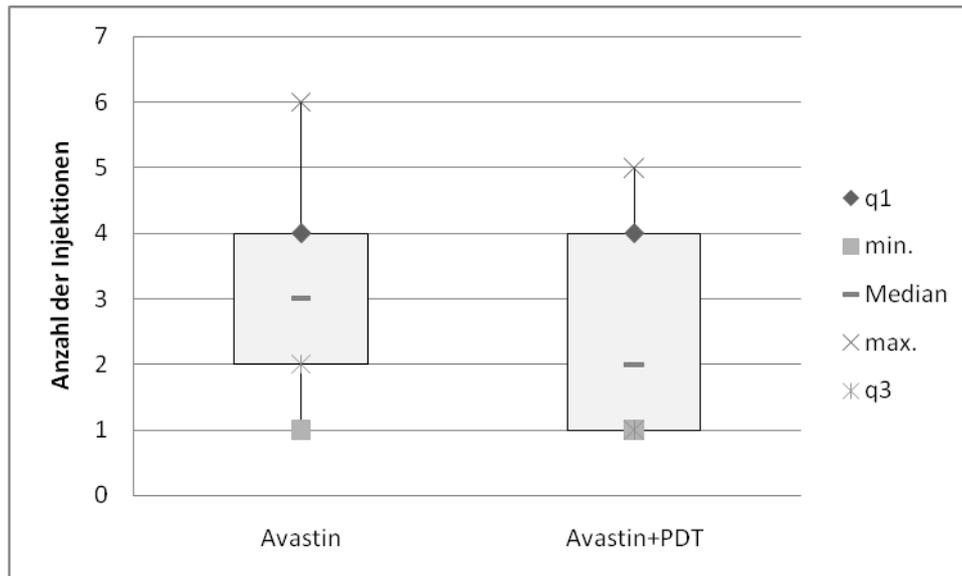
Wenn es zur Netzhautdickenreduktion kommt, dann nimmt die Netzhautdicke also in der Kombinationstherapiegruppe mit Ausnahme der Gruppe der 59 – 69 Jährigen durchschnittlich stärker ab als in der Monotherapiegruppe. In der Gruppe der 70 – 79 Jährigen in der Kombinationstherapiegruppe gab es keinen Fall in dem die Netzhautdicke zunahm und mit der Monotherapie gab es in der Gruppe der 59 – 69 jährigen keinen Fall der Netzhautdickenzunahme. Die stärkste Netzhautdickenabnahme gab es jeweils bei den 80 – 89 Jährigen wobei sie in der Kombinationstherapiegruppe mit durchschnittlich 88, 56 µm etwas stärker ausfiel als in der entsprechenden Monotherapiegruppe. Auch gab es in dieser Altersgruppe die größten Schwankungen bei der Netzhautdickenentwicklung.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass sich keine keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen bezüglich der Netzhautdickenveränderung zeigen.

### **3.2.5. Anzahl der Bevacizumabinjektionen**

Untersucht wurde in beiden Gruppen, ob in einem der beiden Therapiearme weniger Bevacizumabinjektionen notwendig sind als im anderen.

Die durchschnittliche Anzahl von Bevacizumabinjektionen im betrachteten Einjahreszeitraum beträgt in der Avastinmonotherapiegruppe 3 Injektionen und in der Kombinationsgruppe im Durchschnitt 2,3 Injektionen in Kombination mit durchschnittlich 1,23 PDT Behandlungen. (Abb. 18)



**Abb. 18:** Übersicht über die Anzahl der Bevacizumabinjektionen in beiden Gruppen in einem Jahr. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Betrachtet man die Patienten der Monotherapiegruppe, bei denen beide Augen behandelt wurden, dann ergibt sich auch hier eine durchschnittliche Anzahl von 3 Bevacizumabinjektionen pro Auge.

Werden nun die beiden Behandlungsgruppen zur besseren Vergleichbarkeit wieder in jeweils drei Altersgruppen unterteilt, dann fällt auf, dass in der Monotherapie im Schnitt 0,6 oder, wie in der Gruppe der 80 – 89 Jährigen, 0,8 Injektionen mehr gebraucht werden als in den vergleichbaren Altersgruppen der Monotherapie. In der Gruppe der 59 – 69 Jährigen waren mit der Kombinationstherapie im Schnitt 2,4 und mit der Monotherapie 3 Injektionen Bevacizumab nötig, in der Gruppe der 70 – 79 Jährigen waren es 2,9 in der Kombitherapiegruppe und 3,5 in der Monotherapiegruppe und bei den 80 – 89 Jährigen wurden 2 Injektionen in der Kombitherapiegruppe und 2,8 Injektionen in der Monotherapiegruppe benötigt.

Es ergeben sich keine nennenswerten Unterschiede in der Häufigkeit der Bevacizumabinjektionen in den unterschiedlichen Altersgruppen, in beiden Therapiegruppen wurden jedoch in den Gruppen mit den ältesten Patienten am wenigsten Injektionen benötigt und in den Gruppen der 70 – 79 Jährigen die meisten Injektionen.

In den Altersgruppen der 70 – 79 Jährigen benötigte man auch die maximale Anzahl von Injektionen, 6 in der Monotherapiegruppe und 5 in der Kombinationstherapiegruppe.

## Zusammenfassung

Hinsichtlich der Ausgangsbedingungen in beiden Therapiegruppen wird festgestellt, dass es keine signifikanten Unterschiede gibt, die das Behandlungsergebnis nach einem Jahr beeinflussen könnten. Somit liegen in unseren beiden Therapiegruppen die gleichen Ausgangsbedingungen bei Alter, der Netzhautdicke und bei der Sehschärfe zu Beginn der Behandlung vor.

Bei der Verbesserung der Sehschärfe oder der Netzhautdicke schneidet jeweils die Kombinationstherapiegruppe minimal besser ab.

Die durchschnittliche Visusentwicklung ist in jeder Altersgruppe in der Kombinationstherapie deutlich besser als in derselben Altersgruppe der Monotherapiegruppe. Am deutlichsten ist der Unterschied in der Gruppe der 70 – 79-Jährigen in der der Unterschied der durchschnittlichen Visusentwicklung bei 0,08 liegt und der Median um 0,1 differiert.

Insgesamt ist die Visusentwicklung in der Kombinationstherapiegruppe um durchschnittlich 0,059 besser als in der Monotherapiegruppe.

Ein ganz ähnliches Ergebnis zeigt sich bei der fovealen Netzhautdickenentwicklung. Auch hier war die durchschnittliche Netzhautdickenabnahme in der Kombinationstherapie mit  $-49,53 \mu\text{m}$  minimal besser als in der Monotherapiegruppe mit einer durchschnittlichen Dickenabnahme von  $44,91 \mu\text{m}$ .

Die größten Unterschiede gibt es hier in den Gruppen der 70 – 79-Jährigen, wo die durchschnittliche Netzhautdickenabnahme in der Kombinationstherapiegruppe mit  $63,14 \mu\text{m}$  mehr als dreimal so stark ausfällt wie in der vergleichbaren Monotherapiegruppe und einer Abnahme von  $20,67 \mu\text{m}$ . In den anderen Altersgruppen schneiden hier die Monotherapiegruppen etwas besser ab als die Kombinationstherapiegruppen.

Unsere Ergebnisse zeigen dennoch einen Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Die wichtigsten Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Tab. 1: Datenblatt Kombinationstherapiegruppe. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Alter [Jahre]	Monoo- kulär [j/n]	Geschl. [m/w]	ASS [j/n]	Diabe- tes [j/n]	Hypert. [j/n]	Ausg. visus	End- visus	Visus Diff.	Anzahl PDT	Anzahl Avastin	OCT Beginn	OCT Ende [µm]	OCT Diff. [µm]					
59	ja	w	ja	nein	nein	0,20	0,05	-0,15	2	4	302,78	223,78	-78,44					
64	ja	w	nein	nein	nein	0,30	0,25	-0,05	1	2	267,78	226,89	-40,33					
66	ja	w	ja	ja	nein	0,20	0,50	0,30	1	2	275,67	253,78	-21,56					
67	ja	m	ja	nein	ja	0,30	0,50	0,20	2	4	298,89	192,44	-105,89					
68	ja	m	ja	nein	nein	0,25	0,10	-0,15	1	1	290,89	337,56	46,11					
68	ja	m	nein	nein	nein	0,30	0,30	0,00	1	1	286,00	295,44	9,44					
68	ja	w	nein	nein	nein	0,60	0,55	-0,05	2	4	270,56	290,44	19,22					
69	ja	w	nein	nein	ja	0,80	0,40	-0,40	1	1	277,56	243,33	-33,56					
69	ja	w	nein	nein	ja	0,30	0,80	0,50	1	3	301,00	230,78	-69,00					
69	ja	w	nein	nein	ja	0,30	0,60	0,30	1	2	327,44	234,89	-92,55					
70	ja	w	nein	nein	ja	0,10	0,33	0,23	1	1	319,67	252,22	-67,11					
70	ja	w	nein	nein	nein	0,10	0,30	0,20	1	1	304,00	287,78	-16,00					
71	ja	m	ja	nein	ja	0,40	0,20	-0,20	1	4	306,67	274,89	-31,56					
72	ja	m	ja	ja	nein	0,30	0,10	-0,20	3	5	287,56	258,67	-29,33					
74	ja	m	nein	ja	ja	0,20	0,30	0,10	1	4	289,56	238,11	-51,44					
75	ja	w	nein	nein	ja	0,50	0,60	0,10	1	4	342,33	278,44	-63,33					
75	ja	m	nein	nein	nein	0,25	0,40	0,15	1	1	389,33	268,00	-142,44					
78	ja	m	ja	nein	ja	0,35	0,50	0,15	1	2	295,33	271,67	-24,44					
79	ja	m	nein	nein	ja	0,30	0,15	-0,15	1	4	448,89	285,33	-163,55					
80	ja	w	nein	nein	ja	0,40	0,33	-0,07	2	2	197,22	154,00	-42,89					
80	ja	w	ja	ja	nein	0,30	0,02	-0,28	1	1	301,22	224,44	-76,44					
80	ja	m	nein	ja	nein	0,25	0,20	-0,05	1	1	280,78	269,22	-11,44					
80	ja	w	nein	nein	ja	0,20	0,25	0,05	1	3	335,44	294,33	-40,44					
82	ja	w	ja	nein	ja	0,30	0,05	-0,25	1	1	325,56	337,89	12,22					
83	nein	w	nein	nein	nein	0,40	0,60	0,20	1	2	286,78	259,56	-27,33					
83						0,00	0,00	0,00	1	4	340,44	579,00	238,22					
83	ja	w	nein	nein	nein	0,25	0,03	-0,23	1	1	299,33	239,78	-59,22					
85	ja	m	nein	nein	nein	0,80	0,80	0,00	1	2	281,78	257,00	-24,89					
85	ja	m	ja	nein	ja	0,20	0,15	-0,05	1	4	311,33	221,56	-89,22					
85	ja	w	nein	nein	nein	0,16	0,20	0,04	3	3	386,89	281,56	-105,00					
86	ja	w	nein	nein	nein	0,25	0,20	-0,05	1	2	313,22	318,56	5,67					
86	ja	m	ja	nein	nein	0,60	0,75	0,15	1	3	255,33	241,78	-13,44					
87	ja	m	ja	nein	ja	0,80	0,60	-0,20	1	1	258,33	279,11	20,22					
87	ja	w	nein	nein	ja	0,20	0,40	0,20	1	1	291,67	248,33	-42,56					
87	ja	m	ja	nein	nein	0,10	0,13	0,03	1	1	484,00	307,56	-176,11					
88	ja	m	nein	nein	nein	0,05	0,20	0,15	1	4	312,11	294,78	-16,56					
96	ja	w	nein	ja	ja	0,30	0,13	-0,17	1	1	338,00	206,33	-130,89					
<b>MW:</b> 77	<b>j</b> 35	<b>n</b> 1	<b>m</b> 16	<b>w</b> 20	<b>j</b> 13	<b>n</b> 23	<b>j</b> 6	<b>n</b> 30	<b>j</b> 17	<b>n</b> 19	<b>MW:</b> 0,31	<b>0,32</b>	<b>0,01</b>	<b>1,22</b>	<b>2,35</b>	<b>310,31</b>	<b>269,17</b>	<b>-41,51</b>
<b>Median</b> 79											<b>Med.</b> 0,30	<b>0,30</b>	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>	<b>2,00</b>	<b>301,00</b>	<b>259,56</b>	<b>-40,33</b>

Ergebnis, wenn nur Patienten betrachtet werden, die an einem Auge therapiert wurden:

<b>MW:</b> 77	<b>35</b>	<b>m</b> 16	<b>w</b> 19	<b>j</b> 13	<b>n</b> 22	<b>j</b> 6	<b>n</b> 29	<b>j</b> 17	<b>n</b> 18	<b>MW:</b> 0,32	<b>0,33</b>	<b>0,004</b>	<b>1,23</b>	<b>2,30</b>	<b>310,12</b>	<b>260,59</b>	<b>-49,53</b>
<b>Median</b> 78										<b>Med.</b> 0,30	<b>0,30</b>	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>	<b>2,00</b>	<b>301,00</b>	<b>258,67</b>	<b>-41,11</b>

Tab. 2: Datenblatt Monotherapiegruppe. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Alter [Jahre]	Monoo- kulär [j/n]	Geschl. [m/w]	ASS [j/n]	Diabetes [j/n]	Hypert. [j/n]	Ausg. visus	End- visus	Visus Diff.	Anzahl Avastin	OCT Beg. [µm]	OCT Ende [µm]	OCT Diff. [µm]
47	ja	w	nein	nein	ja	1,00	1,00	0,00	1	317,33	300,44	-16,89
59	ja	w	nein	nein	ja	0,07	0,10	0,03	4	411,88	270,11	-141,77
64	ja	w	ja	nein	nein	0,20	0,50	0,30	1	249,56	211,56	-37,44
66	ja	m	nein	nein	nein	0,80	0,60	-0,20	4	293,67	269,89	-23,78
69	nein	w	nein	nein	nein	0,75	0,50	-0,25	3	269,56	268,56	-1,00
69						0,75	0,40	-0,35	3	244,67	240,89	-3,44
70	ja	w	nein	nein	nein	0,35	0,12	-0,23	3	240,44	258,33	17,67
71	ja	w	nein	nein	ja	0,25	0,10	-0,15	3	296,44	228,66	-67,78
72	nein	w	nein	nein	ja	0,80	0,60	-0,20	4	276,67	285,33	8,67
72						0,20	0,05	-0,15	2	335,56	297,11	-38,00
72	ja	w	nein	nein	nein	0,30	0,50	0,20	3	299,11	265,67	-33,22
72	ja	m	nein	ja	ja	0,30	0,03	-0,28	4	467,11	613,00	145,89
73	ja	w	nein	nein	nein	0,40	0,50	0,10	6	308,78	251,78	-56,56
75	ja	m	nein	nein	nein	0,50	0,10	-0,40	4	347,00	209,56	-137,00
76	ja	w	ja	nein	ja	0,50	0,50	0,00	4	341,11	288,22	-48,33
76	ja	w	nein	nein	nein	0,20	0,10	-0,10	4	277,11	262,00	-15,11
76	ja	w	nein	nein	nein	0,65	0,95	0,30	5	289,22	296,11	7,00
77	ja	w	nein	ja	nein	0,45	0,02	-0,43	4	295,78	349,44	52,33
77	ja	w	nein	ja	nein	0,15	0,20	0,05	4	412,44	378,89	-33,00
78	ja	w	ja	ja	nein	0,10	0,25	0,15	2	308,00	267,22	-40,44
78	nein	w	nein	nein	ja	0,30	0,05	-0,25	3	339,22	232,11	-106,56
78						0,10	0,20	0,10	4	337,89	222,33	-115,00
79	ja	m	nein	nein	nein	0,03	0,05	0,03	2	527,33	689,56	162,00
79	ja	m	nein	nein	nein	0,10	0,10	0,00	2	373,22	153,33	-219,89
79	ja	w	nein	nein	ja	0,60	0,45	-0,15	4	258,44	223,89	-34,33
79	ja	m	nein	nein	ja	0,45	0,60	0,15	4	264,33	263,11	-1,11
79	ja	w	ja	ja	nein	0,03	0,05	0,03	1	253,56	209,33	-44,22
80	nein	w	ja	nein	ja	0,40	0,10	-0,30	5	308,44	306,33	-2,11
80						0,60	0,50	-0,10	3	270,00	246,67	-22,89
80	ja	w	nein	nein	nein	0,05	0,15	0,10	4	437,11	324,67	-112,89
80	ja	m	nein	nein	ja	0,30	0,10	-0,20	4	342,56	277,44	-64,67
81	ja	w	nein	nein	ja	0,20	0,05	-0,15	4	375,22	386,89	11,56
81	ja	w	ja	nein	nein	0,30	0,25	-0,05	2	291,89	256,89	-34,67
81	nein	w	ja	nein	ja	0,80	0,80	0,00	4	276,44	278,89	2,33
81						0,10	0,16	0,06	3	318,11	319,11	1,22
82	ja	w	ja	ja	ja	0,16	0,10	-0,06	3	283,89	279,33	-4,56
82	ja	w	nein	nein	nein	0,50	0,50	0,00	4	377,56	223,44	-153,78
82	ja	w	ja	ja	ja	0,03	0,05	0,02	2	405,89	310,44	-95,11
83	ja	w	nein	nein	ja	0,05	0,02	-0,03	2	320,11	275,56	-44,11
83	ja	w	ja	nein	nein	0,80	0,80	0,00	2	228,78	177,11	-51,11
83	ja	m	nein	nein	nein	0,05	0,03	-0,02	1	354,78	204,44	-149,89
83	ja	w	nein	nein	nein	0,10	0,00	-0,10	1	230,11	213,11	-16,78
84	ja	w	ja	nein	ja	0,40	0,20	-0,20	3	309,44	216,00	-93,11
84	ja	w	nein	nein	nein	0,05	0,10	0,05	3	341,00	225,00	-121,56
84	ja	w	nein	nein	nein	0,05	0,03	-0,02	4	254,33	193,78	-59,00
85	ja	w	nein	nein	ja	0,30	0,20	-0,10	4	198,78	253,33	53,78
85	nein	w	nein	ja	nein	0,75	0,75	0,00	4	267,78	267,89	-0,22
85						0,07	0,25	0,18	3	303,00	261,33	-41,56
86	ja	m	ja	nein	nein	0,40	0,10	-0,30	3	247,33	230,11	-16,67
86	ja	m	ja	nein	ja	0,10	0,10	0,00	2	362,89	380,56	17,44
87	nein	m	nein	nein	nein	0,60	0,60	0,00	2	283,56	264,78	-18,56
87						0,80	0,40	-0,40	3	331,44	266,33	-64,89
88	ja	m	nein	nein	nein	0,30	0,05	-0,25	2	288,11	264,78	-23,33
89	ja	w	ja	nein	ja	0,25	0,16	-0,09	3	535,44	287,44	-247,67
90	nein	w	nein	nein	nein	0,07	0,10	0,03	3	314,33	221,56	-92,78
90						0,20	0,20	0,00	4	359,78	380,89	20,89
90	ja	m	ja	nein	ja	0,20	0,10	-0,10	1	271,00	180,89	-89,67
92	ja	w	nein	nein	ja	0,20	0,02	-0,18	3	259,56	240,11	-19,00
94	nein	w	ja	ja	nein	0,04	0,10	0,06	3	454,44	422,11	-32,22
94						0,03	0,00	-0,03	3	247,00	283,44	35,89
<b>MW:</b> 79	<b>j n</b> 42 9	<b>w m</b> 38 13	<b>j n</b> 16 35	<b>j n</b> 9 42	<b>j n</b> 22 29	<b>MW:</b> 0,31	<b>MW:</b> 0,24	<b>MW:</b> -0,06	<b>MW:</b> 3,1	<b>MW:</b> 318,09	<b>MW:</b> 278,79	<b>MW:</b> -40,59
<b>Med.:</b> 80						<b>Median</b> 0,28	<b>Median</b> 0,13	<b>Median</b> -0,02	<b>Median</b> 3,0	<b>Median</b> 305,50	<b>Median</b> 265,22	<b>Median</b> -33,11

Ergebnis, wenn nur Patienten betrachtet werden, die an einem Auge therapiert wurden:

<b>MW:</b> 78	<b>j</b> 42	<b>w m</b> 30 12	<b>j n</b> 13 29	<b>j n</b> 7 35	<b>j n</b> 18 24	<b>MW:</b> 0,29	<b>MW:</b> 0,24	<b>MW:</b> -0,05	<b>MW:</b> 0,29	<b>MW:</b> 322,56	<b>MW:</b> 277,65	<b>MW:</b> -44,91
<b>Med.:</b> 80						<b>Median</b> 0,25	<b>Median</b> 0,10	<b>Median</b> -0,03	<b>Median</b> 0,25	<b>Median</b> 303,56	<b>Median</b> 262,56	<b>Median</b> -36,50

### **3.3. Der Einfluss von Acetylsalicylsäure (ASS) Einnahme auf das Behandlungsergebnis**

Untersucht werden soll auch, inwieweit die Einnahme von ASS Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat.

Dazu werden aus allen behandelten Patienten diejenigen herausgesucht, die täglich ASS einnehmen. Die Ergebnisse werden dann mit denen der Patienten ohne ASS Einnahme verglichen. (siehe auch Tab. 3 und 4)

Unter den 51 Patienten in der Bevacizumabmonotherapiegruppe sind 16 Patienten, die regelmäßig ASS einnehmen und davon drei Patienten, die an beiden Augen behandelt wurden. Bei den Patienten mit Behandlung an einem Auge und bekannter ASS Einnahme hat sich die Sehstärke im Durchschnitt um 0,02 verringert, bei den Patienten ohne ASS Einnahme war die durchschnittliche Visusabnahme von 0,07, 3,5 mal so stark. Die Mediane sind ähnlich und betragen 0 in der Gruppe mit ASS Einnahme und -0,03 in der Gruppe ohne ASS Einnahme. (Tab. 3)

Von den 13 Patienten mit ASS Einnahme und Behandlung an einem Auge konnte bei 4 (31 %) die Sehschärfe um durchschnittlich 0,12 verbessert werden. Bei 3 Patienten blieb der Visus unverändert. Somit hat sich bei 54 % der Visus verbessert oder stabilisiert.

Bei den Patienten ohne ASS Einnahme und mit Behandlung an nur einem Auge war die Visusentwicklung etwas schlechter. Hier konnte bei 9 (31 %) von 29 Patienten die Sehschärfe verbessert werden, sie blieb aber bei nur 3 Patienten unverändert. Insgesamt konnte damit bei 41 % der Visus verbessert oder stabilisiert werden.

Die foveale Netzhautdicke konnte bei den Patienten mit ASS Einnahme um durchschnittlich 61,05  $\mu\text{m}$ , bei Patienten ohne ASS um durchschnittlich 37,67  $\mu\text{m}$  gesenkt werden. (Tab. 4) Bei 12 (92 %) Patienten mit ASS Einnahme und 22 (76 %) Patienten ohne ASS Einnahme hat sich die Netzhautdicke nach einem Jahr Therapie reduziert.

Hinsichtlich der Netzhautdicke konnten in der Monotherapiegruppe keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Der Median bei Patienten mit ASS ist mit -

44,22  $\mu\text{m}$  etwas höher als bei Patienten ohne ASS wo er -33,44  $\mu\text{m}$  beträgt. (Tab. 4)

Mit durchschnittlich 2,23 Injektionen erhielten die Patienten mit ASS Einnahme etwa zwei Drittel der Injektionen von den vergleichbaren Patienten ohne ASS Einnahme, und 3,34 Injektionen im Schnitt.

In der Kombinationstherapiegruppe waren die Ergebnisse, im Gegensatz zur Monotherapie, bei Patienten ohne ASS Einnahme deutlich besser, als bei den Patienten mit ASS Einnahme. Bei 5 (38 %) von 13 Patienten mit ASS Einnahme konnte der Visus um durchschnittlich 0,17 verbessert werden, bei Patienten ohne ASS Einnahme waren es 11 (50 %) von 22, die ihre Sehschärfe um durchschnittlich 0,18 verbessern konnten, bei zwei Patienten blieb der Visus stabil. Somit konnte bei 59 % der Patienten ohne ASS Einnahme der Visus stabil gehalten oder verbessert werden.

Insgesamt kam es bei den Patienten mit ASS Einnahme zu einem leichten Verlust der Sehschärfe um durchschnittlich 0,05, bei Patienten ohne ASS Einnahme zu einer Visuszunahme um durchschnittlich 0,04. Die Mediane lagen bei den Patienten mit ASS bei - 0,15 und ohne ASS bei 0,02. (Tab. 3)

Die OCT Ergebnisse von der Netzhautdickenmessung fallen auch sehr ähnlich aus, wobei die durchschnittliche foveale Netzhautdickenabnahme um 43,73  $\mu\text{m}$  bei Patienten mit ASS Einnahme etwas besser ausfällt, als bei Patienten ohne ASS Einnahme, wo sie 52,95  $\mu\text{m}$  beträgt. (Tab. 4)

Die Injektionsfrequenz war in beiden Patientengruppen ähnlich, wobei die Patienten mit ASS Einnahme mit durchschnittlich 2,5 Injektionen und durchschnittlich 1,3 PDT Behandlungen etwas häufiger behandelt wurden als die Patienten ohne ASS, mit nur 2,2 Injektionen im Mittel und 1,2 PDT Behandlungen im Schnitt.

Die ASS Einnahme hat keinen großen Einfluss auf die Ergebnisse der Visus- und Netzhautdickenentwicklung. In der Monotherapiegruppe gab es bessere Ergebnisse bei Patienten mit unterbrochener ASS Einnahme, in der Kombinationstherapie waren die Ergebnisse besser bei Patienten ohne ASS Einnahme. In der Kombinationstherapiegruppe hat der Unterschied hinsichtlich der Visusentwicklung zwischen ASS behandelten Patienten und Patienten ohne ASS Einnahme im Schnitt 0,09 betragen, zu Gunsten der Patienten ohne ASS Einnahme.

### 3.4. Der Einfluss von Diabetes auf das Behandlungsergebnis

In der Gruppe von 51 Patienten die mit der Bevacizumabmonotherapie behandelt wurden, sind 9 (18 %) Patienten, die an Diabetes Mellitus II erkrankt sind, wobei 3 Patienten an beiden Augen behandelt wurden. In der Kombinationstherapiegruppe sind es 6 (17 %) an Diabetes erkrankte Patienten.

Von 7 Patienten aus der Monotherapiegruppe mit Diabetes und einseitiger (monookulärer) Behandlung, konnte bei vier (57 %) Patienten die Sehschärfe um durchschnittlich 0,06 verbessert werden.

Aus 35 Patienten ohne Diabetes, konnte der Visus bei 9 (26 %) Patienten um durchschnittlich 0,14 verbessert und bei 6 (17 %) Patienten stabil gehalten werden. Somit ist in der Monotherapiegruppe bei Patienten mit Diabetes bei 57 % der Visus stabil geblieben oder besser geworden und bei Patienten ohne Diabetes nur bei 43 %. Also konnte bei mehr Patienten mit Diabetes der Visus stabil gehalten oder verbessert werden als bei Patienten ohne Diabetes.

Insgesamt kam es bei den Patienten mit Monotherapie und Diabetes zu einer durchschnittlichen Visusabnahme von 0,07 und einem Median von + 0,02 und in der Gruppe ohne Diabetes zu einer durchschnittlichen Visusabnahme von 0,05 mit einem Median von -0,03. (Tab. 3) Bei Patienten ohne Diabetes, mit ansprechender Therapie, konnte somit die Sehschärfe stärker gesteigert werden als bei den Patienten mit Diabetes, obwohl hier bei verhältnismäßig mehr Patienten der Visus verbessert werden konnte.

Keine großen Unterschiede gibt es in der Monotherapiegruppe bei Patienten mit oder ohne Diabetes bei der Abnahme der fovealen Netzhautdicke, mit etwas besseren Ergebnissen bei den Patienten ohne Diabetes. Bei Patienten mit Diabetes hat die Netzhautdicke bei 5 (71 %) Patienten um durchschnittlich 43,71  $\mu\text{m}$  abgenommen und bei Patienten ohne Diabetes bei 29 (83 %) Patienten um durchschnittlich 73,73  $\mu\text{m}$ .

Insgesamt kam es bei den Patienten mit Diabetes zu einer mittleren Netzhautdickenabnahme von 2,71 und einem Median von -33,56  $\mu\text{m}$ , bei Patienten ohne Diabetes zu einer durchschnittlichen Netzhautdickenabnahme von 53,35  $\mu\text{m}$  und einem Median von -38  $\mu\text{m}$ . (Tab. 4)

Die Anzahl der Avastininjektionen in der Monotherapiegruppe ist mit 2,9 Injektionen in der Diabetesgruppe und 3,0 Injektionen bei Patienten ohne Diabetes nahezu identisch.

In der Kombinationstherapiegruppe gibt es nur 6 (17 %) Patienten, die an Diabetes Mellitus II erkrankt sind. Es konnte nur bei zwei (33 %) von ihnen der Visus einmal um 0,1 und das andere Mal um 0,3 verbessert werden. Bei den Patienten ohne Diabetes waren es 16 (55 %) Patienten, bei denen Visus um durchschnittlich 0,18 verbessert (14 Patienten) oder stabil (2 Patienten) gehalten werden konnte. Insgesamt hat sich der Visus bei den Patienten, die an Diabetes erkrankt sind, um durchschnittlich 0,05 leicht verschlechtert, mit einem Median von -0,11 und bei Patienten ohne Diabetes um 0,02 leicht verbessert, mit einem Median von 0. (Tab. 3) Patienten, die an Diabetes erkrankt sind, zeigen also in der Kombinationstherapie etwas schlechtere Ergebnisse bezüglich des Visus als Personen mit normalen Blutzuckerwerten.

Bei der fovealen Netzhautdickenentwicklung sind die Unterscheide nicht mehr so deutlich vorhanden. Es konnte bei allen Patienten mit Diabetes die Netzhautdicke verringert werden, mit durchschnittlich 53,70  $\mu\text{m}$ . Das ist etwas mehr als bei den Patienten ohne Diabetes, wo die Netzhautdicke nur um durchschnittlich 48,66  $\mu\text{m}$  verringert werden konnte. Bei sechs Patienten nahm hier die Netzhautdicke zu. Der Median ist wiederum bei den Patienten ohne Diabetes besser, wo er einen Dickenverlust von -41,11  $\mu\text{m}$  anzeigte, als bei den Diabetikern mit einem Median von -40,17  $\mu\text{m}$ . (Tab. 4)

Die Anzahl der Avastininjektionen war bei den Diabetikern und nicht Diabetikern mit 2,33 und 2,31 Injektionen fast identisch. Auch gab es keinen großen Unterschied in der Häufigkeit der PDT Behandlungen, mit im Schnitt 1,33 Sitzungen bei den Diabetikern und 1,21 Sitzungen bei den nicht Diabetikern.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass wir in der Mono- und Kombinationstherapie bei Patienten ohne Diabetes etwas bessere Ergebnisse bei der Netzhautdickenentwicklung sehen, als bei Patienten mit Diabetes. Bei der Visusentwicklung war in der Monotherapie die Gruppe mit Diabetes im Median um 0,05 besser als die Monotherapiegruppe ohne Diabetes und einem Median von -0,03. In der Kom-

inationstherapiegruppe hingegen erreichte die Gruppe ohne Diabetes ein besseres Ergebnis: Visusstabilität anstatt eines medianen Verlustes von 0,11.

Die Anzahl der behandelten Patienten ist in den Gruppen mit Diabetes, mit einmal 6 und einmal 7 Patienten jedoch auch am geringsten.

### **3.5. Die Auswirkungen von Bluthochdruck auf das Behandlungsergebnis**

Anschließend soll nun noch untersucht werden, inwieweit Bluthochdruck Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat. Dazu werden die Patienten herausgesucht, die unter einer Hypertonie leiden, und die Behandlungsergebnisse werden mit denen der Patienten ohne Hypertonie verglichen.

Von den 51 Patienten der Bevacizumabmonotherapiegruppe leiden 22 unter Bluthochdruck und nehmen Antihypertensiva ein. Von den 22 Patienten wurden 18 an nur einem Auge behandelt. Bei ihnen gab es einen Visusverlust von durchschnittlich 0,08, womit dieser mehr als doppelt so stark war, wie jener bei den Patienten ohne Hypertonie mit einer Visusabnahme von im Schnitt nur 0,03. (Tab. 3)

Bei den 18 Patienten mit Hypertonie und Behandlung in der Monotherapiegruppe kam es in 3 (17 %) Fällen zu einer Visusverbesserung von durchschnittlich 0,07. Bei 3 Patienten blieb der Visus unverändert. Somit konnte bei 6 (33 %) Patienten der Visus verbessert oder stabilisiert werden.

Bei den Patienten der Monotherapiegruppe ohne Hypertonie war die Visusentwicklung etwas besser. Hier konnte bei 10 (42 %) von 24 Patienten die Sehschärfe um im Schnitt 0,13 verbessert werden und bei 3 Patienten blieb sie unverändert. Folglich konnte bei 54 % der Visus verbessert oder stabilisiert werden.

Ebenso ist der Median von  $-0,1$  bei Patienten mit Hypertonie in dieser Gruppe deutlich schlechter als bei Patienten ohne Hypertonie und einem Median von  $0,0$ . (Tab. 3)

Die foveale Netzhautdicke nahm in beiden Gruppen etwa ähnlich stark ab, bei Patienten mit Hypertonie um im Schnitt  $38,91 \mu\text{m}$ , mit einem Median von  $-39,56$  und bei Patienten ohne Hypertonie um durchschnittlich  $41,88 \mu\text{m}$ , mit einem Median von  $-36,5 \mu\text{m}$ . (Tab. 4) In der Gruppe mit Hypertonus war dies der Fall bei 14 (78

%) und in der Gruppe ohne Hypertonie bei 20 (83 %) Patienten, mit einer durchschnittlichen Abnahme von 69  $\mu\text{m}$  in jeweils beiden Gruppen.

Mit der Monotherapie konnte laut unserer Ergebnisse bei Patienten ohne Hypertonus etwas öfter die Netzhautdicke gesenkt werden, als bei Patienten mit einer Hypertonie.

Mit im Schnitt 3,1 Bevacizumabinjektionen in der Hypertoniegruppe lag die Injektionshäufigkeit in dieser Gruppe etwas höher als in der Vergleichsgruppe mit Patienten ohne Hypertonie und durchschnittlich 3 Injektionen von Bevacizumab.

In der Kombinationstherapiegruppe waren die Ergebnisse, im Gegensatz zur Monotherapiegruppe, bei Patienten mit Hypertonus etwas besser als bei Patienten ohne Hypertonie. Insgesamt konnte in der Hypertoniegruppe der Visus um durchschnittlich 0,02 verbessert werden. Bei Patienten ohne Hypertonus blieb der Visus im Schnitt konstant. Auch der Median war in der Hypertonusgruppe mit 0,05 höher als in der Gruppe ohne Hypertonie, wo er -0,03 betrug. (Tab. 3)

Mit Hypertonie konnte bei 9 (53 %) Patienten der Visus um durchschnittlich 0,20 verbessert werden. Bei Patienten ohne Hypertonie konnte nur bei 7 (39 %) Patienten der Visus um durchschnittlich 0,15 verbessert und bei 2 Patienten stabilisiert werden. Insgesamt konnte hier der Visus bei 9 (50 %) Patienten verbessert oder stabil gehalten werden.

Ebenso fallen die OCT Ergebnisse der Netzhautdickenmessung in der Kombinationstherapie für die Hypertonusgruppe besser aus als für die Gruppe ohne Hypertonie. Die durchschnittliche foveale Netzhautdickenabnahme ist hier mit 60,07  $\mu\text{m}$  ca. 1,5 mal größer, als in der Gruppe ohne Hypertonie, wo die Netzhautdickenabnahme durchschnittlich nur 39,57  $\mu\text{m}$  beträgt. Auch der Median für die Netzhautdickenabnahme ist für die Hypertoniegruppe mit -51,44  $\mu\text{m}$  deutlich größer als bei Patienten ohne Hypertonie, mit einem Median von -23,33  $\mu\text{m}$ . (Tab. 4)

Die Injektionshäufigkeit von Bevacizumab war in der Gruppe mit Hypertonie mit durchschnittlich 2,47 jedoch etwas höher als in der Gruppe ohne Hypertonie und im Schnitt 2,17 Injektionen. Die PDT Behandlungshäufigkeit war wiederum in der Gruppe mit Hypertonie, mit durchschnittlich 1,12 Behandlungen, etwas niedriger als in der Gruppe ohne Hypertonie, mit im Schnitt 1,33 PDT Sitzungen.

Insgesamt betrachtet erzielen die Patienten mit Hypertonie und einer Kombinationstherapie das beste Behandlungsergebnis hinsichtlich der Visus- und Netzhautdickenentwicklung. Bei der Monotherapie erzielen die Patienten ohne Hypertonie etwas bessere Ergebnisse als die Gruppe mit einer Hypertonie. Hinsichtlich der Netzhautdickenentwicklung gab es mit der Monotherapie aber keine großen Unterschiede.

### **3.6. Die Auswirkungen des Geschlechts auf das Behandlungsergebnis**

Abschließend soll nun noch untersucht werden, inwieweit das Geschlecht einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat.

Von den 51 behandelten Patienten in der Bevacizumabmonotherapiegruppe sind 13 männlich und 38 Patienten weiblich. Von ihnen erhielten 12 männliche und 30 weibliche Patienten eine monookuläre Behandlung.

Es wird zuerst die Visuentwicklung betrachtet. Der durchschnittliche Ausgangsvisus von 0,29 ist bei Männern und Frauen in dieser Gruppe identisch. Der Median des Ausgangsvisus ist bei den Männern mit 0,29 etwas höher als bei den Frauen, mit einem Median von 0,23. Nach einem Jahr Therapie zeigt allerdings die Gruppe der Frauen bessere Ergebnisse als die Männer. Bei den Frauen nahm der Visus nur um durchschnittlich 0,02 ab und bei den Männern um 0,13. Bei den Frauen betrug der Median bei der Visusabnahme -0,01 und bei den Männern -0,15.

Insgesamt konnten bei 4 Männern (33 %) der Visus verbessert (2 Männer) oder stabil (2 Männer) gehalten werden. Bei den Frauen waren es insgesamt 15 (50 %), wo der Visus verbessert (11 Frauen) oder stabil (4 Frauen) gehalten werden konnte.

Betrachtet man die Netzhautdickenentwicklung bei Männern und Frauen in der Monotherapiegruppe, dann zeigen sich hier ganz ähnliche Ergebnisse. Die Netzhautdicke zu Beginn der Behandlung war bei den Männern etwas größer und betrug durchschnittlich 344,94  $\mu\text{m}$  und bei den Frauen 313,61  $\mu\text{m}$ . Die Netzhautdickenabnahme war bei den Frauen, mit durchschnittlich 49,45  $\mu\text{m}$  und einem Median von -39,39, etwas stärker als bei den Männern, mit einer Dickenabnahme von im Schnitt 33,56  $\mu\text{m}$  und einem Median von -23,56. Bei 25 (83 %) Frauen hat die Netzhautdicke um durchschnittlich 65,13  $\mu\text{m}$  abgenommen. Im Vergleich dazu

konnte bei 9 (75 %) Männern die Netzhautdicke um durchschnittlich 80,94  $\mu\text{m}$  reduziert werden.

Die Anzahl der Bevacizumabinjektionen beträgt bei den Männern im Schnitt 2,75 und bei den Frauen sind es durchschnittlich 3,1 Injektionen.

In der Bevacizumab-PDT Kombinationsgruppe gibt es 16 Männer und 20 Frauen die behandelt wurden. Eine Frau wurde an beiden Augen behandelt. Der Ausgangsvisus bei den Männern ist mit 0,34 leicht höher als bei den Frauen (0,30). Die durchschnittliche Visusveränderung ist bei den Männern, wo der Visus stabil blieb, etwas schlechter ausgefallen als bei den Frauen, die eine durchschnittliche Visusverbesserung von 0,01 erfuhren.

Bei den Männern hat sich der Visus bei 7 Augen (44 %) um durchschnittlich 0,13 verbessert und bei 2 Augen nicht verändert (gleich oder verbessert: 56 %), bei den Frauen hat sich der Visus bei 9 Augen (47 %) im Schnitt um 0,21 verbessert.

Bei den Männern beträgt der Median bei der Visusentwicklung 0 und bei den Frauen -0,05.

Bei Männern und Frauen hat sich in der Kombinationstherapiegruppe die Netzhautdicke ungefähr gleich gut entwickelt. Bei den Männern konnte die Netzhautdicke im Schnitt um 48,98  $\mu\text{m}$  reduziert werden, bei den Frauen um durchschnittlich 49,99  $\mu\text{m}$ . Bei Männern und Frauen hat die Netzhautdicke jeweils ungefähr gleich oft in 81% und 83 % der Fälle abgenommen.

Um dieses Ergebnis zu erzielen benötigten die Frauen im Durchschnitt 2,05 Injektionen und die Männer durchschnittlich 2,63 Injektionen vom Bevacizumab. In der Anzahl der PDT Sitzungen gab es bei den Männern und Frauen kaum Unterschiede. Die Männer brauchten im Durchschnitt 1,19 Sitzungen und die Frauen 1,26 Behandlungen mit der PDT.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Behandlungsergebnisse bei Männern immer etwas schlechter waren als bei den Frauen. Auch wenn man sich nun die Geschlechter getrennt voneinander anschaut, konnten mit der Kombinationstherapie die besseren Ergebnisse erreicht werden und auch die Injektionsfrequenz war niedriger als in den entsprechenden Monotherapiegruppen.

### 3.7. Patienten mit beidseitiger Behandlung

Es soll noch kurz auf die Patienten eingegangen werden, die an beiden Augen therapiert wurden.

Unter den 51 Patienten, die eine Monotherapie erhielten, befanden sich 9 Patienten, mit einer Behandlung an beiden Augen. Von den 9 Patienten war einer männlich und die Übrigen Frauen. Das Durchschnittsalter betrug in dieser Gruppe 81,8 Jahre und der Median 81,0 Jahre. Der durchschnittliche Ausgangsvisus hat sich von ursprünglich 0,41 auf durchschnittlich 0,32 verschlechtert. Die durchschnittliche Visusabnahme betrug demnach 0,09 und der Median -0,01. Bei 5 Augen konnte die Sehstärke im Schnitt um 0,09 verbessert werden und bei 4 Augen blieb sie konstant. Insgesamt ist der Visus bei 50 % der Augen gleich geblieben oder besser geworden.

Bei 12 (67 %) Augen konnte subfoveale Netzhautdicke um durchschnittlich 45,13  $\mu\text{m}$  gesenkt werden. Insgesamt konnte bei allen Augen die Netzhautdicke von ursprünglich 307,66  $\mu\text{m}$  um durchschnittlich 26,21  $\mu\text{m}$  gesenkt werden. Der Median betrug -11,28  $\mu\text{m}$ .

Im Durchschnitt erhielten die Patienten 3,3 Bevacizumabinjektionen.

Von den 9 Patienten in dieser Gruppe haben 3 regelmäßig ASS eingenommen, 2 waren an Diabetes erkrankt und 4 hatten einen Hypertonus.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Patienten, die an beiden Augen behandelt wurden, in der Monotherapiegruppe deutlich schlechter als die der Patienten mit monokulärer Behandlung. Jedoch lag auch das Durchschnittsalter in der Gruppe mit binokulärer Behandlung mit 82 Jahren vier Jahre über dem der Gruppe mit monokulärer Behandlung.

In der Kombinationstherapiegruppe gab es lediglich eine Frau, die an beiden Augen behandelt wurde. Sie war 83 Jahre alt und auf dem rechten Auge war die Sehstärke bereits so stark eingeschränkt, dass sie nur noch Finger zählen konnte. Links bestand eine Restsehschärfe von 0,4. Die Sehstärke rechts konnte nach 4 Bevacizumabinjektionen und einer PDT zu Beginn nicht verbessert werden. Die Erkrankung war bereits zu weit fortgeschritten und es hat sich eine fibrotische Narbe entwickelt. Am linken Auge konnte die Sehschärfe auf 0,6 verbessert werden. Dazu wurde einmal mit der PDT behandelt und zweimal Bevacizumab in das

Auge injiziert. Die Netzhautdicke konnte auf dem linken Auge von 286,78  $\mu\text{m}$  um 27,22  $\mu\text{m}$  reduziert werden. Auf dem rechten Auge stieg die Netzhautdicke von ursprünglich 340,44  $\mu\text{m}$  noch weiter um 238,56  $\mu\text{m}$  an.

An dem linken Auge gab es insgesamt ein gutes Ergebnis, mit einer starken Visusverbesserung und einer moderaten Netzhautdickenreduzierung.

Tab. 3: Visusentwicklung Ergebniszusammenfassung (nur Patienten mit monokulärer Behandlung). Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Patienten Gruppe	<u>Monoth.</u>				
	Median	min.	max.	MW	Anzahl Patienten
ASS ja	0	-0,3	0,3	-0,02	13
ASS nein	-0,03	-0,43	0,3	-0,07	29
Hypertonus ja	-0,1	-0,28	0,15	-0,08	18
Hypertonus nein	0	-0,43	0,3	-0,03	24
Diabetes ja	0,02	-0,43	0,15	-0,07	7
Diabetes nein	-0,03	-0,4	0,3	-0,05	35
<b>Gesamt</b>	-0,03	-0,43	0,3	-0,05	42

Konfidenzbereich 95%

<b>Visus verbessert</b>			Anzahl (%) Konfidenzber.	13 (31 %) (18 – 47 %)
<b>Visus verschlechtert</b>			Anzahl (%) Konfidenzber.	23 (55 %) (39 – 70 %)

<b>Injektionen</b>	MW	3
	Median	3

Median	<u>Kombith.</u>				Anzahl Patienten
	min.	max.	MW		
-0,15	-0,28	0,3	-0,05		13
0,02	-0,4	0,5	0,04		22
0,05	-0,4	0,5	0,02		17
-0,03	-0,28	0,3	0,001		18
-0,11	-0,28	0,3	-0,05		6
0	-0,4	0,5	0,02		29
0	-0,4	0,5	0,004		35

Konfidenzbereich 95%

			Anzahl (%) Konfidenzber.	16 (46 %) (29 – 63 %)
			Anzahl (%) Konfidenzber.	17 (49 %) (31 – 66 %)

2,3
2

Tab. 4: Netzhautdickenentwicklung Ergebniszusammenfassung (nur Patienten mit monokulärer Behandlung). Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Patienten Gruppe	<u>Monoth.</u>				
	Median [µm]	min. [µm] (Zunahme)	max. [µm] (Abnahme)	MW [µm]	Anzahl Pat.
ASS ja	-44,22	17,67	-248	-61,05	13
ASS nein	-33,44	162,22	-219,89	-37,67	29

Patienten Gruppe	<u>Kombith.</u>				
	Median [µm]	min. [µm]	max. [µm]	MW [µm]	Anzahl Pat.
ASS ja	-28,89	46,67	-176,44	-43,73	13
ASS nein	-43,28	19,89	-163,56	-52,95	22

Hypertonus ja	-39,56	145,89	-248	-41,44	18
Hypertonus nein	-36,5	162,22	-219,89	-47,51	24

Hypertonus ja	-51,44	46,67	-163,56	-60,07	17
Hypertonus nein	-23,33	46,67	-176,44	-39,57	18

Diabetes ja	-33,56	145,89	-95,44	-2,71	7
Diabetes nein	-38	162,22	-248	-53,35	35

Diabetes ja	-40,17	-11,56	-131,67	-53,7	6
Diabetes nein	-41,11	46,67	-176,44	-48,66	29

Konfidenzbereich 95%

<b>Netzhautdickenabnahme</b>				Anzahl (%) Konfidenzber.	34 (81 %) (66 – 91 %)
<b>Netzhautdickenzunahme</b>				Anzahl (%) Konfidenzber.	8 (19 %) (9 – 34 %)

Konfidenzbereich 95%

				Anzahl (%) Konfidenzber.	29 (83 %) (66 – 93 %)
				Anzahl (%) Konfidenzber.	6 (17 %) (7 – 34 %)

<b>gesamt</b>	-36,5	162,22	-248	-44,91	42
---------------	-------	--------	------	--------	----

<b>gesamt</b>	-41,11	46,67	-176,44	-49,53	35
---------------	--------	-------	---------	--------	----

Folgende Komplikationen konnten beobachtet werden:

In der Kombinationstherapiegruppe:

Bei einer Patientin ist nach der 2. Bevacizumabinjektion eine hintere Glaskörperabhebung aufgetreten. Bei einer weiteren Patientin war nach der 2. und 4. Avastininjektion die Bindehaut gerötet. Wiederum bei einer anderen Patientin gab es einen Riss im Retinalen Pigmentepithel.

In der Monotherapiegruppe:

Bei einer Patientin trat nach der ersten Avastininjektion am rechten Auge eine hintere Glaskörperabhebung und nach der 5. Avastininjektion am linken Auge eine Glaskörpertrübung und eine RPE Abhebung auf. Eine weitere hintere Glaskörperabhebung gab es bei einer Patientin nach der 4. Avastininjektion, sowie ein fibrotischer Umbau der Makula im weiteren Verlauf. Bei einer weiteren Patientin kam es nach einer Mydriatikagabe zu einer allergischen Reaktion, in Form einer allergischen Konjunktivitis. Den zweiten Fall einer RPE Abhebung nach der 4. Avastingabe gab es bei einem Patienten. Den zweiten Fall einer Glaskörpertrübung gab es in dieser Gruppe bei einem männlichen Patienten nach einer 4. Avastingabe.

Zusammenfassend waren die aufgetretenen Komplikationen konservativ zu beherrschen und nicht ursächlich für einen bleibenden Schaden und Visusabfall.

## 4. Diskussion

Zur Behandlung der subfovealen Makuladegeneration gibt es wie auf S. 8 ff beschrieben mehrere Therapiemöglichkeiten. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.v. (DOG) hat hierzu klare Leitlinien formuliert, auf die kurz eingegangen werden soll [19].

Bei den verschiedenen Typen der subfovealen CNV bei exsudativer AMD, sprich bei überwiegend klassischer CNV, minimal klassischer CNV und okkulten CNV, mit nachgewiesener Krankheitsprogression und einem Visus von besser oder gleich 0,05, stellt die Behandlung mit Ranibizumab eine First-Line-Therapie dar. Bei Nichtansprechen wird ein Therapieversuch mit PDT oder Pegaptanib als Second-Line-Therapie empfohlen. Als zusätzliche Behandlungsalternative ist die Kombinationstherapie von Ranibizumab mit der PDT möglich.

Die Kombinationstherapie wird nicht von vornherein empfohlen, da es noch keine Daten gibt, die eine überlegene Wirksamkeit dieser Therapieoption beweisen. Es wird jedoch angenommen, dass mit einer selteneren Injektionshäufigkeit gerechnet werden kann. [119]

Bevacizumab ist ein off-label Medikament und nicht für die Behandlung am Auge zugelassen. Da es aber über dasselbe Wirkprinzip wie Ranibizumab verfügt, soll bei Patienten, bei denen die Kostenübernahme (noch) nicht geklärt ist und eine private Finanzierung nicht möglich ist, unter anderem aus ethischen Gründen auf die Therapiealternative mit dem deutlich kostengünstigeren Bevacizumab hingewiesen werden [19].

Ob eine Kombination der Bevacizumabtherapie mit anderen Verfahren Vorteile hinsichtlich der Injektionshäufigkeit und dem Krankheitsverlauf bringt, wird offiziell noch diskutiert. Hinweise, dass dies der Fall sein könnte, liefern aber bereits einige kleinere Studien [6, 143].

Die vielversprechenden Ergebnisse dieser Arbeiten veranlassten uns zu untersuchen, ob sich die Bevacizumabtherapie noch weiter optimieren lässt, indem man sie mit der Photodynamischen Therapie kombiniert. Daher haben wir die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit Hilfe von etablierten, oben beschriebenen, klinischen Diagnoseverfahren direkt miteinander verglichen.

Ein wesentlicher Punkt des Alterungsprozesses im retinalen Pigmentepithel ist der Abbau der Bruch'schen Membran, verbunden mit einer Einsprossung von pathologischen Gefäßen aus der Choriokapillaris und der Einlagerung von Lipiden und Stoffwechselabbauprodukten im retinalen Pigmentepithel und der Bruch'schen Membran.

Darstellen lassen sich diese Veränderungen zur Zeit am besten mit Hilfe der Fluoreszeinangiographie. Sie stellt den Goldstandard zur Indikationsstellung einer therapiebedürftigen AMD dar. [19] Drusen und Ablagerungen am retinalen Pigmentepithel sind signifikante Vorläufer der späten Makuladegeneration. Bestehen Fensterdefekte im Pigmentepithel, dann kann bereits in der arteriellen Phase bei der Fluoreszeinangiographie gesehen werden, wie die Choriokapillaris an diesem Defekt hindurch leuchtet. Ein intaktes retinales Pigmentepithel ist wichtig für den Abbau von Radikalen, die während der Signalverarbeitung in den Zapfen und Stäbchen in der Netzhaut entstehen und welche die optischen Sinneszellen mit der Zeit zerstören können.

Zusätzlich kann man mit der Fluoreszeinangiographie zwischen einer klassischen und okkulten Form der AMD unterscheiden. Bei der klassischen Form färbt sich schon in der frühen arteriellen Phase an Stellen der Neovaskularisationen der Augenhintergrund fleckförmig an, da die pathologischen Gefäße bereits die Bruch'sche Membran und das retinales Pigmentepithel durchbrochen haben. Bei der okkulten Form der AMD sieht man erst am Ende der arteriellen Phase eine Farbstoffansammlung an der Netzhaut. Bei dieser Form ist der Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßneubildungen unterhalb der Bruch'schen Membran lokalisiert und das Fluoreszein muss sich erst seinen Weg durch die Bruch Membran und das retinales Pigmentepithel hindurch bahnen, bis man es sehen kann.

Auch ist die, für die Behandlung mit der PDT notwendige, Größenvermessung des betroffenen Netzhautareals nur mit der Fluoreszeinangiographie möglich.

Abhebungen des retinalen Pigmentepithels von der Bruch'schen Membran und die damit verbundene Ödembildung lassen sich wiederum mit Hilfe der optischen Coherence Tomographie am besten darstellen, was auch eine Beurteilung der Ödementwicklung zulässt. Diese Ödeme entstehen unter anderem durch einen gestörten Flüssigkeitsabtransport durch hydrophobe Barrieren der oben genannten Fettablagerungen und es kommt zur Flüssigkeits- und Blutansammlung. Durch

die Behandlung mit Bevacizumab als Mono- oder Kombinationstherapie sollten diese Ödeme rückläufig sein. Mit der Verkleinerung der Ödeme nimmt auch die mit dem OCT-Gerät gemessene Netzhautdicke ab, was mit einem Therapieerfolg gleichzusetzen ist.

Aufgrund der eben gemachten Ausführungen haben wir uns für diese zwei apparativen Diagnosemöglichkeiten einer AMD entschieden. Vor allem die Daten aus der OCT Messung waren objektiv zu bestimmen und sie wurden stets zusammen mit den aktuellen Befunden aus der Fluoreszeinangiographie und der Ophthalmoskopie herangezogen, um entscheiden zu können, ob eine wiederholte Therapie mit Bevacizumab als Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Bevacizumab mit einer PDT nötig ist. Dabei stellt die OCT Messung eine sinnvolle Ergänzung zur Fluoreszeinangiographie dar. [19]

Für die Beurteilung, ob die Krankheit auf die Therapie anspricht, haben wir jeweils vor und nach einer Therapie die Netzhautdicke mit dem OCT Gerät objektiv gemessen und den bestkorrigierten Visus mit Hilfe von Sehtafeln bestimmt.

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse in den verschiedenen Gruppen wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die untersuchten Gruppen so gewählt, dass wir ausschließlich typische Fälle der Makuladegeneration in die Studie aufnehmen, wo die Ursache der Krankheit in erster Linie aufgrund des fortgeschrittenen Alters besteht und keine Begleiterkrankungen am Auge vorliegen, die die Therapieergebnisse beeinflussen können.

Betrachtet man den Schweregrad der Erkrankung bei den Patienten, dann fällt auf, dass vom Anfangsstadium bis zum fortgeschrittenen Stadium der AMD alle Stadien vertreten sind. Leider kommt es auch heute noch regelmäßig vor, dass die AMD erst relativ spät entdeckt wird, und die Behandlung erst in fortgeschrittenen Stadien beginnen kann. Die Erfolgsaussichten sind bei diesen Patienten jedoch geringer. Somit entspricht aber das Patientenkollektiv dieser Studie weitestgehend den Patienten, die sich auch in Wirklichkeit tagtäglich in einer Augenklinik vorstellen und behandelt werden, sodass diese klinische Studie unter realitätsnahen Bedingungen durchgeführt wurde.

Da insgesamt die Einwirkdauer besonderer Umwelteinflüsse mit zunehmenden Alter zunimmt und somit das Risiko an der altersbedingten Makuladegeneration zu erkranken ebenso ansteigt, wurden in diese Studie nur Personen aufgenommen, die das Mindestalter von 47 Jahren erreicht haben und die an einer fluoreszenzangiografisch gesicherten feuchten AMD erkrankt sind.

Die Korrelation zwischen steigendem Alter und der Befundverschlechterung der AMD (s.a. Holz F.G. [58]) ist auch anhand unserer Daten in der vorliegenden Arbeit zu erkennen. Unter den Patienten war nur einer < 59 Jahre alt, alle anderen 85 Patienten sind  $\geq 59$  Jahre alt. Das hohe Durchschnittsalter in unserer Studie zeigt diesen kausalen Zusammenhang von Alter und Prävalenz der Erkrankung. In der Monotherapiegruppe waren die Patienten durchschnittlich 79 Jahre alt und in der Kombinationstherapiegruppe 77 Jahre alt. In Deutschland liegt die derzeitige durchschnittliche Lebenserwartung bei den Männern bei 77,2 Jahren und bei den Frauen bei 82,4 Jahren [132].

Zudem konnte festgestellt werden, dass mit zunehmendem Alter auch die morphologischen Korrelate der Erkrankung zunehmen. So zeigen die jüngsten Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe die geringsten Netzhautdicken (weniger Ödembildung und RPE Abhebungen) und im Schnitt den besten Ausgangsvisus.

Die mit dem OCT Gerät gemessene Abnahme der Netzhautdicke ist als Indikator für ein Ansprechen auf die antiangiomatose Therapie zu werten. Ältere Netzhäute sprechen auf die Therapie schlechter an als jüngere Netzhäute. Das ist wahrscheinlich auf die intakten oder weniger intakten RPE-Zellen zurückzuführen.

Dass die Prävalenz der AMD mit zunehmendem Alter ansteigt, ist das Ergebnis mehrerer Studien. [25, 47, 59, 72, 73, 85, 128, 146]

Die sehr ähnliche Altersverteilung der Patienten mit einer Therapie an nur einem Auge von durchschnittlich 78 und 77 Jahren, der ähnliche Ausgangsvisus von 0,29 und 0,31 in der Monotherapie bzw. Kombitherapiegruppe und eine fast gleiche Netzhautdicke von 322,56  $\mu\text{m}$  in der Monotherapiegruppe und 310,12  $\mu\text{m}$  in der Kombinationstherapiegruppe zu Beginn der Behandlung, lassen gleiche Ausgangsbedingungen der beiden Gruppen deutlich erkennen. Allein die Frauen waren mit 54 % in der Kombinationstherapiegruppe und 71 % in der Monotherapie-

gruppe zahlreicher vertreten, was in der Tabelle 5 (S. 71-74) aufgeführten Vergleichsstudien ebenso der Fall ist.

Annähernd identische Ausgangsbedingungen gab es natürlich auch in allen groß angelegten Studien, wie beispielsweise in den beiden großen Ranibizumab Phase III Studien ANCHOR und MARINA mit einem Altersmittelwert von 77 Jahren und im Vergleich zu unserer Arbeit einem leicht niedrigeren Ausgangsvisus von 0,16 und 0,25. Auch der wie bei uns erhöhte Frauenanteil wird in diesen beiden Studien und in anderen vorgefunden. Die MARINA Studie zum Beispiel hatte einen Männeranteil von durchschnittlich nur 33,2 – 36,7 % und die ANCHOR Studie wiederum einen Männeranteil von 44,8 – 53,6 %.

Zudem berichtet die Macular Photocoagulation Study Group u.a. über ein höheres Risiko der Frauen an der altersbedingten Makuladegeneration zu erkranken. [89, 126]

Der erhöhte Frauenanteil in unserer Studie ist jedoch auch kein Beweis dafür, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger an der AMD erkranken.

In anderen Studien wird postuliert, dass Frauen kein höheres Risiko haben, an einer AMD zu erkranken als Männer. [80, 128, 146]

Bevor die VEGF-Hemmer zur Therapie der AMD auf dem Markt eingeführt wurden, hat man vor allem mit der PDT versucht, den Verlust der Sehschärfe in Folge von Neovaskularisationen durch AMD aufzuhalten. Nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten konnte die Sehschärfe dadurch verbessert werden [138, 139]. Der Erfolg der Behandlung war jedoch gering, auch wenn mit der Kombination von intravitrealem Triamcinolon und PDT ein zusätzlicher Nutzen entstand und die Rate der PDT Sitzungen reduziert werden konnte [29, 64, 109, 129]. Im TAP Report 1 [138] wurden die Einjahresdaten der PDT Therapie an 609 Patienten ausgewertet, bei der alle drei Monate das Auge untersucht wurde, und falls nötig mit der photodynamischen Therapie behandelt. 61 % der Patienten vs. 46 % aus der Placebogruppe, verloren weniger als 15 Buchstaben (Verlust von 15 Buchstaben  $\approx$  Visusreduktion um weniger als die Hälfte des Ausgangswertes) auf der ETDRS-Sehtafel. Bei 16 % hat sich der Visus sogar leicht verbessert (bei 7 % in der Placebogruppe).

Mit einer Visusverbesserung von 0,18 bei rund 46 % der Augen und einer Visusstabilisierung bei rund 6 % der Augen (insges. 51 %) in der Kombinationstherapiegruppe und einer Visusverbesserung von 0,12 bei 31 % der Augen bzw. einem Visuserhalt bei 14 % der Augen (insges. 45 %) in der Monotherapiegruppe, liegen unsere Ergebnisse deutlich über denen der Patienten in der TAP (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) Studien-  
gruppe.

Werden unsere Daten allerdings mit den Ergebnissen aus der Literatur mit ähnlichen Therapieverfahren verglichen, dann fällt auf, dass in vergleichbaren Studien mit derselben Therapie oftmals bessere Ergebnisse hinsichtlich der Sehstärkenentwicklung erzielt wurden. Bei uns gab es insgesamt betrachtet einen leichten Visusabfall von 0,05 in der Monotherapiegruppe. Hier kann am ehesten von einer Visusstabilisierung in der Gruppe gesprochen werden, aber eine generelle Visusverbesserung ließ sich hier nicht erreichen.

Allerdings muss festgestellt werden, dass es nur sehr schwer möglich ist, die vorhandenen Ergebnisse in der Literatur mit unseren zu vergleichen. Zum einen werden die Sehstärkeangaben oftmals als Buchstaben auf der ETDRS Tafel angegeben und nicht in der logarrhythmischen Form, wie in Deutschland üblich, und zum anderen wird oftmals nur von einer Visusverbesserung insgesamt gesprochen, ohne dass man erkennen kann, bei wieviel Prozent der Patienten die Sehstärke tatsächlich verbessert werden konnte.

Es ist noch darauf hinzuweisen, dass der Visus in dieser Arbeit arithmetisch gemittelt wurde. Dies ist nicht ganz korrekt, da die subjektiven Empfindungsstufen der Patienten nicht berücksichtigt werden. Durch die logarithmische Mittelung würde dieser Fehler vermieden werden. Jedoch sind die Fehler, die bei der arithmetischen Mittelung entstehen gering, wenn die Ausgangsdaten nur wenig streuen.

[11]

Auch bei der Netzhautdickenentwicklung kann man nur ganz selten erkennen, bei wieviel Prozent der Patienten es zu einer Netzhautdickenabnahme kam. Es kann also sein, dass bei einigen wenigen es zu einer sehr starken Netzhautdickenabnahme oder Visuszunahme kam, es aber trotzdem viele „Non Responder“ gab. Hinzu kommt, dass außer in der unten angesprochenen Studie von Valmaggia et al. [141], es nur Kurzzeitstudien gibt, bei denen die Patienten nicht über einen Zeitraum von einem Jahr nachbeobachtet wurden.

Dennoch entsprach die Methodik für die Untersuchung der jeweiligen Fragestellung unserer Vorgehensweise, so dass die entsprechenden Rückschlüsse und Vergleiche am Ende dieser Diskussion getroffen werden können.

Es soll im Folgenden versucht werden, die relevanten Ergebnisse aus den wichtigsten Studien zu diesem Thema mit ähnlicher Fragestellung mit unseren zu diskutieren.

In mehreren Kurzzeitstudien [13, 43, 51, 77, 113, 131] konnte bisher gezeigt werden, dass die Behandlung der feuchten AMD mit der Bevacizumabmonotherapie erfolgversprechend ist.

So zeigte zum Beispiel Avery et al. [8] an 81 Augen bei 79 Patienten in seiner Studie, dass nach monatlicher intravitrealer Injektion von 1,25 mg Bevacizumab die Sehschärfe nach 8 Wochen, von anfangs 0,1 auf 0,16, im Schnitt um 0,06 verbessert werden konnte. Der Median konnte von 0,1 auf 0,25 verbessert werden. Die Netzhautdicke nahm nach 12 Wochen um durchschnittlich 67  $\mu\text{m}$  ab. Bei der Behandlung sind keine systemischen oder okulären Nebenwirkungen aufgetreten. Ca. 16 % hatten nach 8 Wochen Therapie eine etwas schlechtere Sehstärke als zu Beginn. Es wurde nicht gezeigt, mit wievielen Injektionen dieses Ergebnis erzielt werden konnte.

Lazic und Gabric [81] behandelten 102 Augen alle 6 Wochen mit 1,25 mg Bevacizumab ca. 18 Wochen lang. Unter den Patienten waren 71 Frauen und 31 Männer mit einem Durchschnittsalter von 74,8 Jahren. Der bestkorrigierte Visus konnte bei allen von anfangs 0,08 auf 0,125 um durchschnittlich 0,045 gesteigert und die Netzhautdicke um 56  $\mu\text{m}$  reduziert werden. Bei 61 % der behandelten Augen konnte nach 18 Monaten das subretinale Ödem beseitigt und die CNV Leckage gestoppt werden. Als Nebenwirkungen wurden zwei Epitheleinrisse bei vorbestehender PED und 10 hintere Glaskörperabhebungen beschrieben. Neun Patienten erhielten mehr als drei Injektionen.

Emerson et al. führten eine Studie [37] mit 79 Augen durch, wobei je nach Bedarf monatlich 1,25 mg Bevacizumab intravitreal appliziert wurde. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über drei Monate. Nach drei Monaten konnte die Sehschärfe von anfangs 0,2 auf 0,25, um durchschnittlich 0,05 gesteigert werden. Die Netzhautdicke nahm in dem selben Zeitraum von anfangs 304  $\mu\text{m}$  auf 236  $\mu\text{m}$  um durchschnittlich 68  $\mu\text{m}$  ab. Eine einzelne Injektion reichte bei 25 % der Patienten

aus, um eine regelrechte Netzhautdicke ohne CNV Leckage zu erhalten. Ca. 25 % der Augen hatten nach den 3 Monaten Therapie eine schlechtere Sehstärke als zu Beginn.

Es soll noch eine Studie aufgeführt werden, die in etwa dem Monotherapieanteil unserer Studie entspricht. Ein Jahr lang untersuchten Valmaggia et al. [141] die Therapieergebnisse der intravitrealen Bevacizumabinjektion (1,25 mg) an 341 Augen von 300 Patienten. In 6 wöchigen Abständen wurde so lange Bevcizumab injiziert, bis die Makulabefunde als trocken beurteilt wurden. Der Altersdurchschnitt betrug 76 Jahre (18 – 93 Jahre) und das Verhältnis Frauen:Männer war 3:2. Insgesamt hat sich die Sehschärfe um durchschnittlich 4,44 ETDRS Buchstaben leicht verbessert und die Netzhautdicke konnte im Schnitt um 70,61  $\mu\text{m}$  reduziert werden (bei uns in der Monotherapiegruppe n = 42: Reduktion um 44,9  $\mu\text{m}$ ). Dafür wurden durchschnittlich pro Jahr 3,04 Injektionen benötigt (in unserer Studie 3,0 Injektionen). 41 Patienten wurden zu Beginn auch mit Bevacizumab in Kombination mit einer PDT behandelt. Bei dieser Patientengruppe waren im weiteren Verlauf nur 2,34 Bevacizumabinjektionen notwendig (Kombinationstherapie in unserer Studie: 2,3 Injektionen) und die Sehschärfe entwickelte sich minimal besser mit einer durchschnittlichen Verbesserung von 5,9 ETDRS Buchstaben. Die Netzhautdicke konnte hier nur um 44,8  $\mu\text{m}$  reduziert werden (Kombinationstherapie in unserer Studie: - 49,53  $\mu\text{m}$ ).

Abgesehen von kleineren subkonjunktivalen Blutungen und einem vorübergehendem Verzerrtsehen wurde von keinen weiteren Nebenwirkungen während der Studie berichtet.

Damit zeigt diese Studie nahezu die identischen Ergebnisse, wie auch unsere Untersuchungen.

Alle oben genannten Studien demonstrieren, dass die intravitreale Injektion von Bevacizumab wirksam und sicher ist. Wie man aus der letzten Arbeit von Valmaggia et al. entnehmen kann, gibt es außerdem Hinweise darauf, dass eine Kombinationstherapie mit der PDT Vorteile bietet. So konnte zum Beispiel die Injektionshäufigkeit verringert und die Sehstärke noch deutlicher verbessert werden als mit der Bevacizumabmonotherapie allein. Als Hypothese dafür dient zum Einen das zwei Komponenten Modell der Pathogenese. Es besagt, dass es eine avaskuläre Komponente für die Entstehung von Neovaskularisationen gibt und ei-

ne avaskuläre. Die vaskuläre Komponente beinhaltet die Endothelzellen, ihre Vorläuferzellen und Perizyten. Wenn sie Signale von Wachstumsfaktoren erhalten, dann wachsen neue Gefäße, die anfangs undicht sind und aus denen Flüssigkeit austreten kann. Sie sind das Ziel von Verteporfin (PDT). Die avaskuläre Komponente beinhaltet die verschiedenen Mediatoren der angiogenetischen Kaskade, die letztendlich zur Gefäßneubildung führen. Die Wachstumsfaktoren werden zum Beispiel von Entzündungszellen, Fibroblasten und Gliazellen gebildet. [67, 130, 143] Sie stellen den Angriffspunkt für die VEGF Inhibitoren (Pegaptanib, Ranibizumab und Bevacizumab) dar. Zudem werden die Entzündungsreaktionen, die durch die PDT hervorgerufen werden, durch die gleichzeitige Gabe von Bevacizumab minimiert und somit die daraus resultierende Angiogenese reduziert [136].

Zum anderen kann durch den Eingriff an zwei Stellen ein länger anhaltender Nutzen gewonnen werden, der weniger Reinjektionen erfordert.

Auch in anderen Arbeiten ist von einer „Vielkomponenten Krankheit“ [124] zu lesen, die Neovaskularisationen, Gefäßleckage, Matrixablagerung, Remodeling und Entzündung beinhaltet. So wird zum Beispiel durch eine anti VEGF Therapie die Proliferation von Endothelzellen gehemmt und die Aktivierung von Leukozyten vermindert, die Zytokine und Proteasen abgeben können, die wiederum notwendig für die Entwicklung und den Erhalt von Neovaskularisationen sind [44]. Bereits bestehende Neovaskularisationen lassen sich mit den VEGF Inhibitoren jedoch nicht therapieren [15]. Das könnte den zusätzlichen Nutzen von PDT erklären, durch die verschiedene Strukturen der Neovaskularisationsmembran zerstört werden [98] und somit verschiedene Prozesse beeinflusst werden, die bei der CNV beteiligt sind.

Dadurch, dass aber noch immer nicht allen Patienten ausreichend geholfen werden kann, und es immer noch sogenannte „Non responder“ gibt, ist anzunehmen, dass auch die Kombinationstherapie immer noch nicht das Optimum aller evtl. möglichen Therapieformen darstellt.

Weitere Hinweise für eine Wirkungssteigerung der Bevacizumabmonotherapie liefern auch Ergebnisse aus Studien mit einer Kombinationstherapie von Ranibizumab (Lucentis) und PDT. Beispielsweise ist die FOCUS Studie [56] die erste Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Ranibizumab (0,5 mg) kombiniert mit der PDT an Patienten mit hauptsächlich klassischer CNV untersucht

hat. Sie zeigte, dass 90,5 % der 105 Patienten, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, weniger als 15 Buchstaben (Halbierung der Sehstärke) auf der ETDRS-Tafel verloren haben. Zum Vergleich: in der Kontrollgruppe, wo nur mit PDT behandelt wurde, waren es 67,9 %. Laut der Studie kam es in 11,4 % der Fälle zu intraokulären Entzündungsreaktionen und in 1,9 % der Fälle (2 Patienten) zu einer Endophthalmitis.

Eine weitere großangelegte Studie, die Mont Blanc Studie, vergleicht aktuell die Ergebnisse der Ranibizumab Monotherapie mit den Ergebnissen der Kombinationstherapie mit PDT und Ranibizumab. Die ersten Ergebnisse nach 12 Monaten demonstrieren, dass es in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Visusentwicklung gibt, auch wenn die Ergebnisse der Kombinationstherapiegruppe mit einer durchschnittlichen Visusverbesserung von 2,5 Buchstaben auf der ETDRS Tafel leicht schlechter sind als die der Monotherapiegruppe mit einer Verbesserung von 4,4 Buchstaben. Weiterhin gab es keinen Unterschied bei der Anzahl der Ranibizumabinjektionen (4,8 Injektionen in der Kombinationstherapiegruppe und 5,1 in der Monotherapiegruppe). Die durchschnittlich 1,7 PDT Behandlungen konnten die Zahl der intravitrealen Injektionen nicht verringern [106].

In der MARINA Studie [115] wurden 1 bzw. 2 Jahre lang 716 Patienten mit minimal klassischer oder okkult neovasculärer AMD entweder mit Ranibizumab 0,3 mg, Ranibizumab 0,5 mg oder mit einem Placebo behandelt. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 77 Jahren und der Ausgangsvisus bei 53,1 – 53,7 Buchstaben (ETDRS-Tafel), was einem Snellen Visus Äquivalent von 20/80 oder 0,25 entspricht. 94,5 % der Patienten die 0,3 mg und 94,6 % der Patienten die 0,5 mg Ranibizumab erhielten, verloren weniger als 15 Buchstaben (62,2 % in der Kontrollgruppe), nach 24 Monaten waren es noch 92 % und 90 % in den beiden Gruppen (52,9 % in der Kontrollgruppe). Bis zu 33,8 % der Patienten in der 0,5 mg Gruppe konnten in einem mehr als 15 Buchstaben an Sehstärke hinzugewinnen (5 % in der Kontrollgruppe). Nach 12 Monaten betrug der durchschnittliche Visusgewinn 6,5 (0,3 mg) bzw. 7,2 (0,5 mg) Buchstaben (-10,4 in der Kontrollgruppe). Die mittlere foveale Netzhautdicke konnte nach 24 Monaten um 123 µm verringert werden (n = 31).

Ganz ähnliche Ergebnisse liefert die ANCHOR Studie [22] mit 423 Patienten und vorwiegend klassischer neovasculärer AMD. Sie wurden aufgeteilt in Gruppen, die

entweder eine PDT Monotherapie, eine Ranibizumab 0,3 mg Monotherapie oder eine Ranibizumab 0,5 mg Monotherapie erhielten. Das Durchschnittsalter betrug erneut 77 Jahre und die mittlere Sehschärfe 45,5 – 47,1 Buchstaben (ETDRS-Tafel), was einem Snellen-Äquivalent von 20/125 oder 0,16 entspricht. In dieser Studie haben 94,3 bzw. 96,4 % der Patienten in der 0,3/0,5 mg Gruppe weniger als 15 Buchstaben verloren (PDT Gruppe 64,3 %). Ein Sehschärfengewinn von mehr als 15 Buchstaben konnte bei 35,7 % in der 0,3 mg Gruppe und bei 40,3 % in der 0,5 mg Gruppe erreicht werden (5,6 % in der PDT Gruppe). Die durchschnittliche Visusverbesserung in einem Jahr betrug in der 0,3 mg Gruppe 8,5 Buchstaben und in der 0,5 mg Gruppe 11,3 Buchstaben (-9,5 in der PDT Gruppe). Die foveoläre Netzhautdicke hat während der Ranibizumabtherapie im Schnitt um 190 µm (n = 43) abgenommen (PDT Gruppe -100 µm; n = 16).

Die PIER Studie hat gezeigt, dass wenn man die Injektionshäufigkeit wieder reduziert und nur noch alle drei Monate die Patienten mit Ranibizumab behandelt, der Sehschärfengewinn durch die anfangs durchgeführten monatlichen Injektionen, wieder rückläufig ist. [110]

In der Literatur wird jedoch nicht eindeutig von einem Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit einem Angiogenesehemmer gesprochen. Sehr stark vermutet wird aber eine Verringerung der Wiederbehandlungshäufigkeit. [56]

Da Bevacizumab und Ranibizumab über den selben Wirkmechanismus verfügen, kann vermutet werden, dass auch die Kombinationstherapie von Bevacizumab ein ähnlich gutes Resultat liefert und weniger Injektionen notwendig sein könnten.

Unter anderem durch die dualen Krankheitskomponenten der AMD gibt es Hinweise darauf, dass mit der Kombinationstherapie effizienter behandelt werden kann.

Es ist auch anzumerken, dass einige Autoren einen variablen Behandlungsplan favorisieren, bei dem die intravitrealen Injektionen nach Bedarf verabreicht werden und nicht streng monatlich. Im Hinblick auf Kosten und Patientenrisiko scheint diese Strategie eine Alternative zu sein, da die Anzahl intravitrealer Injektionen reduziert wird [18]. Hier muss aber sichergestellt sein, dass die Patienten in regelmäßigen Abständen zur Kontrolle erscheinen, damit man bei Krankheitsprogression aktiv werden kann.

In der folgenden Tabelle 5 sollen die relevanten Studien, die Bevacizumab in Kombination mit der PDT untersuchen, übersichtlich dargestellt werden. Anschließend werden diese Ergebnisse mit denen aus unserer Studie besprochen.

Tab. 5: Kombinationstherapiestudien. Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2005 – 2008)

Autoren (Jahr)	Forschungsziele	Datengrundlage und Analyse- methode	Zentrale Ergebnisse	Schlussfolgerung
Dhalla/Shah/ Blinder/Ryan/ Mittra/Tewari (2006)	Untersuchung von 7- monats Ergebnissen bei der Behandlung von CNVs [choroidale Neo- vaskularisationen] mit der Kombinationsthera- pie, PDT [photodynami- sche Therapie] mit intravitrealem Bevacizumab (1,25 mg).	Retrospektive Auswertung von n = 24 mit juxtafovealer oder subfovealer CNV bei AMD [alters- bedingte Makuladegeneration]. Alle Patienten waren ohne Vorbe- handlung. Sie erhielten innerhalb von zwei Wochen die Kombithe- rapie. Gemessen wurde die Visusstabilität (keine Veränderung oder Verbesserung des Visus) und Wiederbehandlungsrate von PDT + Bevacizumab, abhängig von den OCT [optische Kohärenz- tomographie] und FAG [Fluores- zeinangiographie] Ergebnissen.	Nach 7 Monaten Nachbeobachtungszeit hat sich die Sehschärfe bei 20 (83 %) Augen stabilisiert. Bei 16 Augen (67 %) konnte eine Sehschärfenverbes- serung festgestellt werden. Die durchschnittliche Visusverbesserung betrug 2,04 Snellen lines. 15 Augen (63 %) benötigten nur eine einmalige kombi- nierte Therapie. Es konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Als wiederholte Therapie wurde erneut die Kombinationstherapie durchgeführt. Die durchschnittliche Anzahl der Therapien lag bei 1,42.	Die Ergebnisse dieser Stu- die lassen vermuten, dass die kombinierte Behandlung von CNV der AMD von Nut- zen ist, indem die Wieder- behandlungsrate gesenkt und die Sehschärfe verbes- sert werden kann.
Costa/Jorge/ Calucci/Melo/ Cardillo/Scott (2007)	Untersuchung der Machbarkeit der Kombi- nationstherapie von Bevacizumab (1,5 mg) + PDT zur Behandlung choroidaler Neovaskula- risationen.	Prospektive open-label Studie (n = 11); Patienten, die bereits ein oder zweimal mit einer PDT behandelt wurden, erhielten einmalig eine Kombitherapie und die Augen wurden nach 1, 2, 12 u. 24 Wo- chen untersucht und Fluoreszein Leckage beurteilt.	Die Sehschärfe konnte durchschnittlich von 20/200 auf 20/160 nach 24 Wochen Beobachtungszeit ver- bessert werden und die Sehschärfenverbesserung war zu jedem Beobachtungszeitpunkt signifikant ( $p \leq 0,001$ ). In Woche 12 waren alle Augen frei von Leckage. In Woche 24 mussten 7 Augen erneut be- handelt werden. Nach 24 Wochen konnte keine Progression des Neovaskularisationsareals festge- stellt werden. Es konnten keine Komplikationen festgestellt werden.	Aufgrund der Sehschärfen- verbesserung bei allen Pa- tienten und der Verände- rung der CNV Leckage, wird vermutet, dass ein positiver synergistischer Ef- fekt bei der Kombination von Bevacizumab und PDT entsteht.

Autoren (Jahr)	Forschungsziele	Datengrundlage und Analyse- methode	Zentrale Ergebnisse	Schlussfolgerung
Ladas/Kotsolis/ Papakostas/ Rouvas/ Karagiannis/ Vergados (2007)	Untersuchung der Wirksamkeit von intravitrealen Bevacizumab kombiniert mit PDT bei der Behandlung von occulten CNV mit s-PED [seröse Pigmentepithelabhebung] aufgrund von AMD.	Retrospektive Studie (n = 6); Behandlung mit PDT und nach 1 h mit Bevacizumab (1,25 mg); Entscheidung ob weitere Behandlungen aufgrund von monatlicher OCT und FAG Befunde; bei Bedarf zusätzlich 3 Behandlungen mit Bevacizumab monatlich; PDT wurde alle 3 Monate wiederholt, falls nötig. Nachbeobachtungszeit: 9 Monate	Die durchschnittliche Sehschärfe verbesserte sich von ursprünglich 20/67 auf 20/42; s-PED und subretinale Flüssigkeit wurden weniger oder verschwanden ganz; die zentrale retinale Netzhautdicke nahm in den 9 Monaten um durchschnittlich 128 µm ab. Im Schnitt erhielten die Patienten 3 intravitreale Injektionen und 1,33 PDT Behandlungen.	Die intravitreale Injektion von Bevacizumab in Kombination mit der PDT scheint eine vielversprechende Therapieoption mit guten funktionellen und anatomischen Ergebnissen bei Patienten mit okkulten CNV und s-PED bei AMD zu sein.
Lazic/Gabric (2007)	Untersuchung zur Wirksamkeit und Sicherheit der PDT kombiniert mit intravitrealen Injektionen von Bevacizumab zur Behandlung von CNVs bei AMD im Vergleich zu Kontrollgruppen mit individuellen Monotherapien.	Es wurden insgesamt 165 Augen mit minimal klassischer oder okkulten CNV (von 53 Männern und 112 Frauen) in die Studie eingeschlossen die nicht vorbehandelt waren. Das Mindestalter war $\geq 50$ Jahre. Die Gruppe wurde randomisiert und in drei Gruppen eingeteilt mit jeweils n = 55 Augen. Eine Gruppe erhielt einmalig eine PDT Behandlung [PDT], eine einmalige Bevacizumabinjektion [BEV] und die dritte Gruppe einmalig eine Kombinationstherapie von Bevacizumab gefolgt von einer PDT innerhalb einer Stunde [COMB]. Das Behandlungsergebnis wurde beurteilt anhand von FAG, OCT und Visusmessungen nach 1 bzw. 3 Monaten.	156 Augen beendeten die Studie. Nach drei Monaten Nachbeobachtungszeit wurden signifikante Verbesserungen in der Sehschärfe bei den BEV- und COMB - gruppen festgestellt werden. Die durchschnittliche Visusverbesserung betrug in der BEV - Gruppe 0,079 und in der COMB Gruppe 0,223 ( $p < 0,0001$ ). In der PDT Gruppe gab es eine leichte Visusverschlechterung. Eine signifikante Reduktion der Netzhautdicke konnte in allen drei Gruppen festgestellt werden. In der BEV Gruppe eine Abnahme von 34 µm, in der COMB Gruppe eine Abnahme von 59,6 µm und in der PDT Gruppe eine Abnahme der Netzhautdicke von 50,5 µm ( $p < 0,0001$ ). Nach einem Monat Nachbeobachtungszeit verbesserte sich bei 46 Augen (16 BEV, 29 COMB und 1 PDT) die Sehschärfe um $> 0,2$ und nach 3 Monaten bei nur noch 23 Augen (1 BEV, 22 COMB und 0 PDT).	Die signifikante Verbesserungen der Sehschärfe nach einem Monat und deren Erhalt nach drei Monaten konnte bei der Kombinationstherapie von intravitrealen Bevacizumab und PDT festgestellt werden.

Autoren (Jahr)	Forschungsziele	Datengrundlage und Analyse- methode	Zentrale Ergebnisse	Schlussfolgerung
Ladewig/Karl/ Hamelmann/Helb/ Scholl/Holz/Eter (2008)	Untersuchung der kurzzeitigen Sicherheit und des Nutzens der kombinierten Therapie bei CNV mit Bevacizumab und PDT.	Eine prospektive nicht randomisierte Fallsammlung mit n = 30 Patienten; alle Patienten wurden initial mit der PDT und nachfolgend mit Bevacizumab (1,5 mg) am selben Tag behandelt. Nach 1, 4 u. 12 Wochen wurden die Augen mit FAG, OCT und einer Visuskontrolle nachuntersucht.	Die durchschnittliche Sehschärfe verbesserte sich auf der EDTRS Tafel um 3 Buchstaben nach 4 Wochen und um 4,3 Buchstaben nach 12 Wochen. Die durchschnittliche Netzhautdicke nahm um 205 µm nach 4 Wochen und um 171 µm nach 12 ab. Alle Veränderungen waren mit einem p-Wert von < 0,0001 signifikant. Ein Patient erlitt eine moderate Visusverschlechterung nach 4 Wochen. Die Leckage in der FAG war nach 12 Wochen nicht mehr vorhanden. Es wurden keine signifikanten systemischen oder okuläre Nebenwirkungen festgestellt.	Die Kurzeitergebnisse lassen darauf schließen, dass seine einmalige Behandlung mit PDT in Kombination mit Bevacizumab sicher ist und die Sehschärfe stabilisiert wird, sowie die intraretinale und subretinale Flüssigkeitsansammlung in der Makula verringert wird.
Smith/Dhalla/ Shah/Blinder/ Ryan/Mittra (2008)	Untersuchung der Behandlungsergebnisse von Augen mit CNV bei AMD therapiert mit intravitrealen Injektionen von Bevacizumab kombiniert mit der PDT.	Eine retrospektive, fortlaufende Fallserie mit n = 40 Augen, mit neu diagnostizierter, unbehandelter CNV bei AMD. Die Augen wurden mit 1,25 mg Bevacizumab behandelt, gefolgt von einer PDT innerhalb von 2 Wochen. Es wurden die Patientenakten ausgewertet und untersucht, wo nach 6 - 12 Monaten Beobachtungszeitraum eine Visusstabilität erreicht werden konnte und wie oft nachbehandelt werden musste. Ob eine Nachbehandlung notwendig ist, wurde anhand von den OCT- und FAG-Ergebnissen (nach drei bis 6 Monaten) entschieden.	Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 76 Jahren. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 9,5 Monaten. Bei 33 Augen (83 %) konnte eine Visusstabilität (definiert als kein Verlust oder eine Verbesserung der Sehschärfe) erreicht werden. Insgesamt konnte die Sehschärfe um durchschnittlich 1,22 Snellen lines verbessert werden und 29 Augen (73 %) hatten nach Beobachtungsende eine um durchschnittlich 1,73 Snellen lines bessere Sehschärfe. 13 von 40 Augen verzeichneten eine Verbesserung der Sehschärfe von ≥ 3 Snellen lines und 3 Augen (8 %) eine Visusverschlechterung von ≥ 2 Snellen lines am Ende der Nachuntersuchung. 8 Augen hatten zu Beginn der Behandlung subretinale Fibrose. Patienten mit okkulten CNV und Patienten mit subfovealer CNV erzielten bessere Ergebnisse als Patienten mit klassischer oder juxtafovealer CNV. 26 Augen (65 %) benötigten nur eine Bevacizumabinjektion kombiniert mit der PDT. 13 Augen mussten einmal nachbehandelt werden (Kombitherapie) und ein Auge brauchte zwei Nachbehandlungen (jeweils Kombitherapie).	Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Augen, die mit einer intravitrealen Bevacizumabinjektion und einer PDT behandelt werden, sogar nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit, keine oder nur eine minimale Anzahl von Nachbehandlungen benötigen, um eine Visusstabilität zu erreichen.

Autoren (Jahr)	Forschungsziele	Datengrundlage und Analyse- methode	Zentrale Ergebnisse	Schlussfolgerung
Navea/Mataix/ Desco/Garcia- Pous/Palacios (2009)	Untersuchung ob die kombinierte PDT- und Bevacizumabtherapie die Sehschärfe bei AMD verbessert und die Frequenz und Anzahl der intravitrealen Injektionen verringern kann. Die Behandlung erfolgt nach Bedarf.	Prospektive Studie (n = 63); Nachbeobachtung: 12 Monate, von Dezember 2005 bis Juni 2006; ohne Berücksichtigung des angiogr. Typs; die Bevacizumabinjektion erfolgt 48 – 60 Stunden nach der PDT	Nach einem Monat Therapie konnte die bestkorrigierte Sehschärfe um 4,85 Buchstaben und nach einem Jahr um 5,65 Buchstaben verbessert werden ( $p < 0,05$ ); 79,3 % der Augen hatten eine unveränderte oder bessere Sehschärfe; 95,2 % verloren weniger als 15 Buchstaben; Die durchschnittliche Anzahl der PDT Behandlungen pro Patient beträgt 1,46; Im Durchschnitt werden 2 Bevacizumabinjektionen benötigt; Bei 46 % wurde nur eine initiale Behandlung von PDT + Bevacizumab benötigt.	Kombinierte PDT + Bevacizumabtherapie ermöglicht es ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Sehschärfe zu erreichen, wie mit der Monotherapie, allerdings mit weniger Injektionen.
Shah/Sang/ Hughes (2009)	Aufarbeitung von kürzlich abgelaufenen und aktuell laufenden Studien die sich mit der PDT + Bevacizumabtherapie befassen und Diskussion der Ergebnisse.	Es wurden Studien aus PubMed herangezogen und deren Ergebnisse diskutiert. Gesucht wurden Studien, die die Behandlung der feuchten AMD mit folgenden Medikamenten untersucht haben: Verteporfin, Ranibizumab, Bevacizumab und Pegaptanib.	In den letzten Jahren war Verteporfin wichtig für die Behandlung von Neovaskularisationen im Zusammenhang mit der AMD. Visusverbesserungen werden nun mit den Antiangiogenesefaktoren erreicht. Die verschiedensten Studien lassen vermuten, dass Visus- und Strukturverbesserung durch eine Kombination dieser Therapien mit weniger Wiederbehandlungsraten erhalten werden können.	Es gibt gute Gründe dafür, die Ergebnisse der Kombinationstherapien zu untersuchen, bei der verschiedene Prozesse der choroidealen Neovaskularisation beeinflusst werden. Dies könnte Behandlungserfolge optimieren. Die vielversprechende Literatur lässt vermuten, dass kombinierte Verfahren nicht mit größeren Nebenwirkungen verbunden sind.

Die vorbeschriebenen Autoren berichten durchweg von guten Ergebnissen, da die Sehschärfe in allen Studien stabilisiert oder verbessert und die Injektionshäufigkeit reduziert werden konnte. Bis auf eine Studie (Lazic/Gabric, 2007) [82], in der drei Therapiemöglichkeiten untersucht und verglichen wurden, wurde immer nur die Kombinationstherapie für sich alleine untersucht. Also haben wir nun exemplarisch die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und PDT und die Bevacizumabmonotherapie unter den gleichen Ausgangsvoraussetzungen und gleichen Behandlungsbedingungen miteinander verglichen.

In der Arbeit von Lasiz und Gabric [82] wurden die Bevacizumab- und die PDT Monotherapie mit der Kombinationstherapie in jeweils drei gleichgroßen Gruppen mit 55 Patienten verglichen. Über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten wurde nur in der Kombinationstherapie und in der Bevacizumabmonotherapie eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe festgestellt, nicht aber in der PDT Gruppe. Die durchschnittliche Visusverbesserung betrug in der Bevacizumabmonotherapie-gruppe 0,079 und in der Kombinationstherapiegruppe 0,223. Eine signifikante Reduktion der Netzhautdicke konnte in allen drei Gruppen festgestellt werden. Sie reicht von 34  $\mu\text{m}$  in der Bevacizumabgruppe bis zu 59,6  $\mu\text{m}$  in der Kombinationstherapiegruppe. In der PDT Gruppe nahm die Netzhautdicke durchschnittlich 50,5  $\mu\text{m}$  ab. Das sind etwas höhere Werte als wir in unserer Studie erzielen konnten, mit einer durchschnittlichen Netzhautdickenabnahme von 44,91  $\mu\text{m}$  in der Monotherapiegruppe und 49,53  $\mu\text{m}$  in der Kombinationstherapiegruppe. Die Patienten bekamen einmalig eine Therapie und einen Monat danach verbesserte sich bei 46 Augen (16 Augen in der Bevacizumabmonotherapiegruppe und 29 Augen in der Kombinationstherapiegruppe) der Visus um mehr als 0,2. Nach 3 Monaten Beobachtungszeit reduzierte sich die Anzahl der Augen auf 23 (1 Auge in der Bevacizumabmonotherapie und 22 in der Kombinationstherapiegruppe) mit einer Visusverbesserung von mehr als 0,2. Der Behandlungserfolg scheint in dieser Arbeit mit der Kombinationstherapie länger anzuhalten als mit der Monotherapie. (Tab. 5)

Weiterhin konnten wir mit unserer Arbeit nicht ganz so gute Ergebnisse nachvollziehen, wie zum Beispiel die Einjahresstudien von Navea/Mataix/Desco/Garcia-

Pous/Palacios (2009) [98] und Smith/Dhalla/Shah/Blinder/Ryan/Mittra (2008) [127].

Smith et al. zeigten, dass bei 83 % der Patienten eine Visusstabilität (definiert als kein Verlust oder eine Verbesserung der Sehschärfe) erreicht werden konnte. Bei uns konnte zum Vergleich bei 51 % der Patienten in der Kombinationstherapiegruppe eine Visusstabilität gewonnen werden.

Bei Navea et al. hatten 79,3 % der Patienten eine unveränderte oder verbesserte Sehschärfe nach einem Jahr Therapie. 95,2 % der Patienten verloren weniger als 15 Buchstaben an Sehschärfe (ein Verlust von 15 Buchstaben entspricht einer Halbierung der Sehstärke). In unserer Kombinationstherapiegruppe waren es zum Vergleich 75 % der Patienten, die ein besseres Ergebnis hatten als eine Halbierung des Visus.

Die durchschnittliche Anzahl der PDT Behandlungen betrug bei Navea et al. 1,46 und es wurde im Schnitt 2 mal Bevacizumab injiziert. Bei 46 % der Augen wurde nur eine initiale Behandlung von PDT und Bevacizumab benötigt.

Unsere Patienten in der Kombinationstherapiegruppe wurden durchschnittlich 1,54 mal mit der PDT behandelt und es wurde im Schnitt 2,3 mal Bevacizumab injiziert. 40 % der Patienten benötigten nur eine einmalige Therapie.

Smith et al. benötigten bei 65 % der Augen nur eine Therapie mit PDT und Bevacizumab, bei 13 Augen (32,5 %) benötigten sie eine zweite Therapie mit PDT und Bevacizumab und ein Auge benötigte drei Therapien, jeweils mit PDT und Bevacizumab.

Auch Ladas et al. [76] konnten, verglichen mit unserer Studie, bessere Ergebnisse erzielen. Sie beobachteten ihre 9 Patienten über einen Zeitraum von 9 Monaten und behandelten sie nach Bedarf entweder mit einer Kombinationstherapie oder Bevacizumabmonotherapie. Initial erhielt jeder Patient eine Kombinationstherapie. Im Schnitt erhielten die Patienten 3 intravitreale Injektionen und 1,33 PDT Behandlungen. Die durchschnittliche Sehschärfe konnte von ursprünglich 0,3 auf 0,47 verbessert werden und die Netzhautdicke nahm im Schnitt 128 µm ab.

In einer Studie von Dhalla et al. [31] wurden 24 Augen 7 Monate lang nach Bedarf behandelt. Ob eine Wiederbehandlung jeweils mit der Kombinationstherapie not-

wendig ist, wurde anhand der OCT und FAG Messung festgelegt. Die Sehschärfe blieb gleich oder verbesserte sich bei 20 (83 %) Augen und bei 16 (67 %) Augen gab es eine Sehschärfeverbesserung. 15 (63 %) Augen benötigten nur die Initialtherapie.

Ebenso konnte der Visus geringfügig in der Studie von Costa et al. [27] mit elf Augen verbessert werden. Die Sehschärfe stieg durchschnittlich von 0,1 auf 0,125 nach 24 Wochen Beobachtungszeit. Am Ende konnte keine Progression des Neovaskularisationsareals festgestellt werden, 7 Augen wurden nach 24 Wochen nachbehandelt.

Die Kurzzeitergebnisse von Ladewig et al. [78] zeigen auch eine Visuszunahme von 4,3 Buchstaben nach 12 Wochen Beobachtungszeit nach initialer Kombinationstherapie und eine Netzhautdickenabnahme von durchschnittlich 171  $\mu\text{m}$  bei den betrachteten 9 Patienten.

Die oben beschriebenen Studien beschreiben alle sehr gute Behandlungsergebnisse, die unsere noch leicht übertreffen. Die zwei Einjahresstudien von Navea et al. und Smith et al., die die Kombinationstherapie untersuchten, haben deutlich bessere Ergebnisse bezüglich der Visus- und Netzhautdickenentwicklung, sowie eine etwas niedrigere Wiederbehandlungshäufigkeit.

Ursachen könnten sein, dass unsere Ausschlusskriterien zu Beginn nicht so streng formuliert wurden, so dass auch mehr fortgeschrittene Stadien der AMD in die Studie aufgenommen wurden. Hinzu kommt, dass auch unsere Fallzahl sehr gering ist und somit die Non-Responder einen großen negativen Einfluss auf das Behandlungsergebnis der gesamten Gruppe haben. Bei den Patienten, wo die Therapie anschlug, ließen sich auch bei uns so gute Behandlungsergebnisse erzielen wie in vergleichbaren Studien.

Mit den sehr guten Ergebnissen der Kurzzeitstudien sieht es ähnlich aus, auch hier treffen die Gründe der beiden Einjahresstudien zu. Hinzu kommt, dass in einer kürzeren Zeit die pathologische Visusverschlechterung nicht so schnell fortschreiten kann, wie es bei einer längeren Zeitspanne der Fall wäre.

Insgesamt muss auch beachtet werden, dass unsere Ergebnisse von Patienten stammen, die erstmalig mit der Bevacizumabinjektion behandelt wurden und teilweise nicht behandlungsnaiv waren. Dadurch ist die Anzahl unserer Patienten noch sehr gering und die schlechten Werte von einzelnen wirken sich auf das Gesamtergebnis stärker aus, als wenn die Fallzahl größer wäre. Somit lässt sich aus unseren Ergebnissen leider kein Test durchführen, der einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen in unseren beiden Therapiegruppen nachweist. Deswegen wurden die Ergebnisse nur mit der Angabe der Konfidenzintervalle präsentiert. Anhand dieser lässt sich ablesen, dass es zwar Unterschiede in beiden Gruppen gibt, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Es ist uns dennoch gelungen nachzuweisen, dass mit der Kombinationstherapie leicht bessere Ergebnisse erzielt werden können und weniger Injektionen notwendig sind als mit der Bevacizumabmonotherapie. Wie bereits geschildert, ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufgrund unserer geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant.

Es lassen sich aus den Ergebnissen trotzdem Unterschiede in den Therapieergebnissen ablesen.

Der Unterschied in der Visus- und Netzhautdickenentwicklung ist sehr gering ausgefallen, dennoch konnte in der Kombinationstherapiegruppe die Sehstärke leicht zunehmen und in der Monotherapiegruppe nahm sie hingegen gering ab. Die Netzhautdicke nahm in der Kombinationstherapiegruppe um durchschnittlich 49,53  $\mu\text{m}$  ab, der Median beträgt -41,11  $\mu\text{m}$ , und in der Monotherapiegruppe im Schnitt nur um 44,91  $\mu\text{m}$  mit einem Median von -36,5  $\mu\text{m}$ . Eine deutlichen Differenz gibt es allerdings bei der Anzahl der benötigten intravitrealen Injektionen, die in der Monotherapiegruppe im Schnitt 3 beträgt und in der Kombinationstherapiegruppe nur 2,3, bei durchschnittlich 1,5 PDT Behandlungen. Auch diese Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Diese Unterschiede ergeben sich vermutlich wiederum daraus, dass die Kombinationstherapie an mehreren Stellen im Vorgang der Vasoproliferation gleichzeitig eingreift und die Wirkung länger anhält. Folglich muss die AMD weniger oft behandelt werden, so dass die Kombinationstherapie effektiver zu sein scheint.

Es bedarf aber weiterer großer Studien, die einen eventuellen Vorteil der Kombinationstherapie belegt und eine entsprechende Therapieempfehlung ausspricht.

Wir haben in unserer Arbeit außerdem untersucht, ob eine ASS Einnahme, ein zu hoher Blutdruck oder ein Diabetes Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis haben. Diese drei Variablen haben wir gewählt, weil sie zu den sehr häufigen Begleiterscheinungen bei älteren Patienten zählen und zudem noch Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis haben könnten.

Bei ASS Einnahme und Bluthochdruck ist die Blutungsneigung höher, was wiederum kontraproduktiv für die Antiangiogenesetherapie ist, wo der Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen gestoppt werden soll.

Dass es bei Patienten mit Antikoagulanteneinnahme doppelt so oft zu intraokulären Blutungen kommt als in der Vergleichsgruppe, zeigt die Arbeit von Kiernan et al. [71] Zusätzlich wurde gezeigt, dass das Auftreten von beidseitiger feuchter AMD im direkten Zusammenhang mit einer Antikoagulantientherapie steht.

Ob bei einem erhöhten systemischen Blutdruck vermehrt choroidalen Neovaskularisationen auftreten ist nicht vollständig geklärt. Insgesamt betrachtet scheint es aber einen leichten Zusammenhang zu geben. [123]

Diabetes könnte einen Einfluss haben, da als Folgeerkrankungen verstärkt Arteriosklerose und als Mikroangiopathie die diabetische Retinopathie auftreten. Dabei kann es in der Netzhaut durch Kapillarverschlüsse zu einer retinalen Ischämie kommen, so dass in der Folge wieder neue Gefäßwachstumsfaktoren gebildet werden. [4, 60, 92, 96, 137]

Werden nun die Ergebnisse aus unseren Untergruppen miteinander verglichen, dann fällt auf, dass es keine großen Unterschiede gibt. Zwar erzielen Patienten mit ASS als Begleiterkrankung bessere Ergebnisse mit der Monotherapie und Patienten ohne ASS mit der Kombinationstherapie hinsichtlich der Visusentwicklung, die Unterschiede sind allerdings sehr gering und kaum erwähnenswert. Ähnlich stellen sich die Ergebnisse in den Hypertonie- und Diabetesgruppen dar. Die Unterschiede in den Behandlungsergebnissen sind zu gering und unsere Fallzahlen zu klein, als dass man klare Empfehlungen aussprechen könnte. Statistisch und praktisch haben die Unterschiede in den einzelnen Gruppen keine Bedeutung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der Kombinationstherapiegruppe durchschnittlich 0,7 und im Median 1 Injektionen weniger notwendig sind als in der

Monotherapiegruppe. Bei einer nur minimal besseren Sehstärken- und Netzhautdickenentwicklung, muss man bedenken, dass dafür im Schnitt 1,5 zusätzliche PDT Behandlungen durchgeführt wurden. Anhand unserer Ergebnisse kann angenommen werden, dass auch eine Monotherapie mit Bevacizumab ausreichen kann, da wir keine signifikanten Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen feststellen konnten.

Folglich macht es in der Praxis keinen Unterschied, welchen Therapieweg man einschlägt. Es mag aber individuelle Unterschiede geben, so dass einige Patienten unter gewissen Voraussetzungen mehr von der Kombinationstherapie profitieren würden als andere. In unserer Untersuchung sind das zum Beispiel Patienten ohne ASS Einnahme, ohne Diabetes oder Patienten mit einer Hypertonie. Diese Ergebnisse zeigen uns aber auch, dass noch nicht alle Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind.

Kombinationstherapien sind im Trend wie unter anderem die Studien mit Bevacizumab kombiniert mit Dexamethason [18, 24, 65, 112, 134] oder Ranibizumab mit Brachytherapie [9, 33] verdeutlichen.

Die Lebensqualität des Patienten und der Kostendruck der Versicherungsträger sollten Ziel weiterer Untersuchungen sein.

Es bedarf noch weiterer Forschung, um neue Therapieansätze herauszufinden. Neue Therapieoptionen, wie die VEGF-Trap, siRNA oder Proteinkinaseinhibitoren werden bereits in mehreren Studien getestet und befinden sich auf dem Wege der Zulassung [126].

## 5. Zusammenfassung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) stellt die häufigste Erblindungsursache jenseits des 50. Lebensjahres in den Industrienationen dar.

Seit Ende 2005 wird in Deutschland der VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor Bevacizumab als Off-Label Präparat zur Behandlung der feuchten Form der AMD erfolgreich eingesetzt.

In dieser Arbeit wurden die Entwicklungen der Sehschärfe und der Netzhautdicke sowie die Anzahl der Bevacizumabinjektionen nach einem Jahr Therapie mit Bevacizumab als Monotherapie und Bevacizumab in der Kombinationstherapie mit der Photodynamischen Therapie (PDT) miteinander verglichen.

Anhand von Visuskontrollen, OCT (Optical Coherence Tomography)- und FAG (Fluoreszeinangiographie)-Untersuchungen wurde geprüft, ob einer der beiden Therapiewege einen grösseren Behandlungserfolg verspricht.

Zusätzlich wurde untersucht, ob eine der folgenden Variablen: Geschlecht, Acetylsalicylsäure (ASS), Hypertonus und Diabetes Einfluss auf den Therapieerfolg haben.

Dazu wurden 51 Patienten (47- 92 Jahre) in der Monotherapiegruppe und 36 Patienten (59 – 96 Jahre) in der Kombinationstherapiegruppe ein Jahr lang betreut und die oben genannten Variablen sowie der Therapiefortschritt dokumentiert. Die Bevacizumabmonotherapiegruppe erhielt eine Bevacizumabinjektion und, wenn nötig, weitere frühestens alle sechs Wochen. Die Patienten in der Kombinationstherapie bekamen initial eine Bevacizumabinjektion in den Glaskörper und einen Tag später eine Behandlung mit der PDT.

Nach einem Jahr Therapie konnte unseren Beobachtungen zufolge in der Kombinationstherapiegruppe ein etwas besseres Ergebnis hinsichtlich Visusentwicklung, Netzhautdickenabnahme und Injektionshäufigkeit erreicht werden als in der Monotherapiegruppe.

In der Kombinationstherapiegruppe konnte der Visus um durchschnittlich 0,004 minimal zulegen, wobei bei 52 % der Patienten der Visus stabil geblieben oder besser geworden ist (durchschnittliche Verbesserung: 0,18). In der Monotherapiegruppe hat der Visus um durchschnittlich 0,05 leicht abgenommen und bei nur 45 % der Patienten konnte eine Visusstabilität oder Verbesserung erreicht werden (durchschnittliche Verbesserung: 0,12). Ein signifikanter Unterschied zwischen

den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden bei einem Konfidenzbereich in der Monotherapiegruppe von 18 % - 47 % und in der Kombigruppe von 29 % - 63 %.

Die Netzhautdicke konnte ebenfalls in der Kombinationstherapie mit einer durchschnittlichen Abnahme von 49,53  $\mu\text{m}$  etwas stärker reduziert werden als in der Monotherapiegruppe mit einer Abnahme von 44,91  $\mu\text{m}$ . Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen bei einem Konfidenzbereich von 66 % – 91 % in der Monotherapiegruppe und 66 % - 93 % in der Kombinationstherapiegruppe.

Patienten mit der Monotherapie haben mit ASS Einnahme ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Visus- und Netzhautdickenentwicklung erreicht, als Patienten ohne ASS. Mit der Kombinationstherapie konnten Patienten ohne ASS Einnahme bessere Visus- und Netzhautdickenergebnisse erreichen bei zugleich geringerer Injektionshäufigkeit.

In der Monotherapiegruppe konnte bei mehr Patienten mit Diabetes eine Visusverbesserung erreicht werden, allerdings gab es eine stärkere Visuszunahme in der Gruppe ohne Diabetes. Auch die Netzhautdickenentwicklung war bei Patienten ohne Diabetes besser als bei Patienten mit Diabetes. In der Kombitherapie waren Netzhaut- und Visusentwicklung bei Patienten ohne Diabetes besser.

In den Hypertoniegruppen waren die Netzhaut- und Visusentwicklungen in der Monotherapiegruppe besser bei Patienten ohne Hypertonus und in der Kombitherapiegruppe besser bei Patienten mit Hypertonus.

Insgesamt erreichten die Frauen in der Monotherapie und in der Kombinationstherapie bessere Visus- und Netzhautergebnisse als Männer.

Unsere Arbeit weist keinen signifikanten Unterschied zwischen der Bevacizumabmonotherapie und der Kombinationstherapie aus Bevacizumab und PDT.

Man kann annehmen, dass es in der Praxis keinen Unterschied macht, welchen Therapieweg man einschlägt. Es mag aber im Therapieansprechverhalten individuelle Unterschiede geben, sodass einige Patienten zum Beispiel mehr von der Kombinationstherapie profitieren würden als andere.

Diese Ergebnisse zeigen uns aber auch, dass noch nicht alle Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind. Es bedarf noch weiterer Forschung, um neue Therapieansätze herauszufinden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1) Age-Related Eye Disease Study Research Group: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation with Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. *Archives of Ophthalmology* 119: 1417-1436 (2001)
- 2) Age-Related Eye Disease Study Research Group: Potential Public Health Impact of Age-Related Eye Disease Study Results: AREDS Report No. 11. *Archives of Ophthalmology* 121: 1621-1624 (2003)
- 3) Age-Related Eye Disease Study Research Group: The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake with Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study. *Archives of Ophthalmology* 125: 1225-1232 (2007)
- 4) Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G., Keyt B.A., Jampel H.D., Shah S.T., Pasquale L.R., Thieme H., Iwamoto M.A., Park J.E., Nguyen H.V., Aiello L.M., Ferrara N., King G.L.: Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. *New England Journal of Medicine* 331: 1480-1487 (1994)
- 5) Ambati J., Ambati B.K., Yoo S.H., Ianchulev S., Adamis A.P.: Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. *Survey of Ophthalmology* 48: 257-293 (2003)
- 6) Augustin A.J., Offermann I.: Combination Therapy for Choroidal Neovascularisation. *Drugs & Aging* 24: 979-990 (2007)
- 7) Avery R.L., Pearlman J., Pieramici D.J., Rabena M.D., Castellarin A.A., Nasir M.A., Giust M.J., Wendel R., Patel A.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 113: 1695-1705 (2006)
- 8) Avery R.L., Pieramici D.J., Rabena M.D., Castellarin A.A., Nasir M.A., Giust M.J.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 113: 363-372 (2006)

- 9) Avila M.P., Farah M.E., Santos A., Duprat J.P., Woodward B.W., Nau J.: Twelve-Month Short-Term Safety and Visual-Acuity Results from a Multicentre Prospective Study of Epiretinal Strontium-90 Brachytherapy with Bevacizumab for the Treatment of Subfoveal Choroidal Neovascularisation Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 93: 305-309 (2009)
- 10) Azab M., Boyer D.S., Bressler N.M., Bressler S.B., Cihelkova I., Hao Y., Immonen I., Lim J.I., Menchini U., Naor J., Potter M. J., Reaves A., Rosenfeld P.J., Slakter J.S., Soucek P., Strong H.A., Wenkstern A., Su X.Y., Yang Y.C.: Verteporfin Therapy of Subfoveal Minimally Classic Choroidal Neovascularisation in Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *Archives of Ophthalmology* 123: 448-457 (2005)
- 11) Bach M., Kommerell G.: Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 212: 190-195 (1998)
- 12) Bartz-Schmidt U., Bertram B., Bornfeld N., Grisanti S., Holz F., Lemmen K., Pauleikhoff D., Roider J., Walter P.: Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, Juni 2006
- 13) Bashshur Z.F., Bazarbachi A., Schakal A., Haddad Z.A., El Haibi C.P., Nouredin B.N.: Intravitreal Bevacizumab for the Management of Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 142: 1-9 (2006)
- 14) BenEzra D., Hemo I., Maftzir G.: In Vivo Angiogenic Activity of Interleukins. *Archives of Ophthalmology* 108: 573-576 (1990)
- 15) Benjamin L.E., Golijanin D., Itin A., Pode D., Keshet E.: Selective Ablation of Immature Blood Vessels in Established Human Tumors Follows Vascular Endothelial Growth Factor Withdrawal. *The Journal of Clinical Investigation* 103: 159-165 (1999)

- 16) Bertram B.: Intravitreale Injektionen: Große Chance für AMD-Patienten und Augenärzte. *Der Augenarzt* 41: 124 (2007)
- 17) Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft: Leitlinie Nr. 21. Altersabhängige Makuladegeneration AMD. BVA und DOG. Januar 2010
- 18) Bhisitkul R.B., Stewart J.M.: Alternative anti-VEGF Treatment Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Expert Review of Ophthalmology* 5: 799-809 (2010)
- 19) Bornfeld N., Pauleikhoff D., Bartz-Schmidt U., Bertram B., Bresgen M., Holz F., Kampik A., Kirchhof B., Lemmen K.D., Roeder J.: Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, Stand März 2009
- 20) Bressler N.M.: Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness. *The Journal of the American Medical Association* 291: 1900-1901 (2004)
- 21) Bressler S.B., Maguire M.G., Bressler N.M., Fine S.L.: Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of Drusen and Abnormalities of the Retinal Pigment Epithelium to the Prognosis of Neovascular Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* 108: 1442-1447 (1990)
- 22) Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., Soubrane G., Heier J.S., Kim R.Y., Sy J.P., Schneider S.: Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine* 355: 1432-1444 (2006)
- 23) Chakravarthy U., Adamis A.P., Cunningham Jr. E.T., Goldbaum M., Guyer D.R., Katz B., Patel M.: Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 113: 1508-1521 (2006)
- 24) Colucciello M.: Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone Acetonide Combination Therapy for Exudative Neovascular Age-Related Macular Degenera-

- tion: Short-Term Optical Coherence Tomography Results. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 24: 15-24 (2008)
- 25) Cook H.L., Patel P.J., Tufail A.: Age-Related Macular Degeneration: Diagnosis and Management. *British Medical Bulletin* 85: 127-149 (2008)
  - 26) Cousin S.W., Espinosa-Heidmann D.G., Csaky K.G.: Monocyte Activation in Patients with Age-Related Macular Degeneration: A Biomarker of Risk for Choroidal Neovascularization?. *Archives of Ophthalmology* 122: 1013-1018 (2004)
  - 27) Costa R.A., Jorge R., Calucci D., Melo L.A. Jr., Cardillo J.A., Scott J.U.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in Combination with Verteporfin Photodynamic Therapy for Choroidal Neovascularization Associated with Age-Related Macular Degeneration (IBeVe Study). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 245: 1273-1280 (2007)
  - 28) Cukras C., Fine S.L.: Classification and Grading System for Age-related Macular Degeneration. *International Ophthalmology Clinics* 47: 51-63 (2007)
  - 29) Danis R.P., Ciulla T.A., Pratt L.M., Anliker W.: Intravitreal Triamcinolone Acetonide in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 20: 244-250 (2000)
  - 30) Despriet D.G., Klaver C.W., Witteman C.M., Bergen A.B., Kardys I., de Maat P.M., Boekhoorn S.S., Vingerling J.R., Hofman A., Oostra B.A., Uitterlinden A.G., Stijnen T., van Duijn C.M., de Jong P.M.: Complement Factor H Polymorphism, Complement Activators, and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *The Journal of the American Medical Association* 296: 301-309 (2006)
  - 31) Dhalla M.S., Shah G.K., Blinder K.J., Ryan E.H. Jr., Mittra R.A., Tewari A.: Combined Photodynamic Therapy with Verteporfin and Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 26: 988-993 (2006)
  - 32) Dithmar S., Holz F.G.: *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde: Fluoreszein-Angiographie, Indozyaningrün-Angiographie und Fundus-Autofluoreszenz*. Springer, Heidelberg: S. 3 (2008)

- 33) Dugel P., Nau J.A.: A Randomized, Prospective, Active Controlled, Study of the Epi-Rad90™ Ophthalmic System for the Treatment of Subfoveal Choroidal Neovascularization Associated with Wet Age-Related Macular Degeneration. online unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00454389> [22.07.2011]
- 34) Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M., Dvorak A.M.: Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor, Microvascular Hyperpermeability, and Angiogenesis. *The American Journal of Pathology* 146: 1029-1039 (1995)
- 35) Edwards A.O., Ritter R., Abel K.J., Manning A., Panhuysen C., Farrer L.A.: Complement Factor H Polymorphism and Aged-Related Macular Degeneration. *Science* 308: 421-424 (2005)
- 36) Emerson M.V., Lauer A.K.: Emerging Therapies for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema. *Biodrugs* 21: 245-257 (2007a)
- 37) Emerson M.V., Lauer A.K., Flaxel C.J., Wilson D.J., Francis P.J., Stout J.T., Emerson G.G., Schlesinger T.K., Nolte S.K., Klein M.L.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 27: 439-444 (2007b)
- 38) Esparza-Gordillo J., Soria J.M., Buil A., Almasy L., Blangero J., Fontcuberta J., de Cordoba S.R.: Genetic and Environmental Factors Influencing the Human Factor H Plasma Levels. *Immunogenetics* 56: 77-82 (2004)
- 39) Eter N., Wegener A., Schüller H., Spitznas M.: Radiotherapy for Age Related Macular Degeneration Causes Transient Lens Transparency Changes. *British Journal of Ophthalmology* 84: 757-760 (2000)
- 40) Eter N., Schüller H., Spitznas M.: Radiotherapy for Age-Related Macular Degeneration: Is there a Benefit for Classic CNV?. *International Ophthalmology* 24: 13-19 (2001)
- 41) Evans J.R., Wormald R.P.: Is the Incidence of Registrable Age-Related Macular Degeneration Increasing?. *British Journal of Ophthalmology* 80: 9-14 (1996)

- 42) Evans J.R., Fletcher A.E., Wormald R.P.: 28000 Cases of Age Related Macular Degeneration Causing Visual Loss in People aged 75 Years and above in the United Kingdom may be Attributable to Smoking. *British Journal of Ophthalmology* 89: 550-553 (2005)
- 43) Falkenstein I.A., Cheng L., Morrison V.L., Kozak I., Tammewar A.M., Freeman W.R.: Standardized Visual Acuity Results Associated with Primary Versus Secondary Bevacizumab (Avastin) Treatment for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 27: 701-706 (2007)
- 44) Ferrara N., Gerber H-P., LeCouter J.: The Biology of VEGF and its Receptors. *Nature Medicine* 9: 660-676 (2003)
- 45) Ferrara N.: Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews* 25: 581-611 (2004)
- 46) Fong D.S., Custis P., Howes J., Hsu J.W.: Intravitreal Bevacizumab and Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: A Multicenter, Retrospective Study. *Ophthalmology* 117: 298-302 (2010)
- 47) Friedman D.S., O'Colmain B.J., Munoz B., Tomany S.C., McCarty C., de Jong P.T., Nemesure B., Mitchell P., Kempen J., Eye Diseases Prevalence Research Group: Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Archives of Ophthalmology* 122: 564–572 (2004)
- 48) Fung A.E., Rosenfeld P.J., Reichel E.: The International Intravitreal Bevacizumab Safety: using the Internet to Assess Drug Safety Worldwide. *British Journal of Ophthalmology* 90: 1344-1349 (2006)
- 49) Genentech: Phase III Study Shows Lucentis improved Vision in Patients with wet Age-Related Macular Degeneration. (2005), online unter: <http://www.gene.com/gene/news/press-releases/> [21.7.2011]
- 50) Ghazi N.G., Jabbour N.M., De La Cruz Z.C., Green W.R.: Clinicopathologic Studies of Age-Related Macular Degeneration with Classic Subfoveal Choroidal Neovascularization Treated with Photodynamic Therapy. *Retina* 21: 478-486 (2001)
- 51) Goff M.J., Johnson R.N., McDonald H.R., Ai E., Jumper J.M., Fu A.: Intravitreal Bevacizumab for Previously Treated Choroidal Neovascularization from Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 27: 432-438 (2007)

- 52) Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr., Feinsod M., Guyer D.R.: Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine* 351: 2805-2816 (2004)
- 53) Grossfeld H., Ragan C.: Action of Hydrocortisone on Cells in Tissue Culture. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 86: 63-68 (1954)
- 54) Haines J.L., Hauser M.A., Schmidt S., Scott W.K., Olson L.M., Gallins P., Spencer K.L., Kwan S.Y., Nouredine M., Gilbert J.R., Schnetz-Boutaud N., Agarwal A., Postel E.A., Pericak-Vance M.A.: Complement Factor H Variant Increases the Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Science* 308: 419-421 (2005)
- 55) Heiduschka P., Fietz H., Hofmeister S., Schultheiss S., Mack A.F., Peters S., Ziemssen F., Niggemann B., Julien S., Bartz-Schmidt K.U., Schraermeyer U. and The Tübingen Bevacizumab Study Group: Penetration of Bevacizumab through the Retina after Intravitreal Injection in Monkey. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 48: 2814-2823 (2007)
- 56) Heier J.S., Boyer D.S., Ciulla T.A., Ferrone P.J., Jumper J.M., Gentile R.C., Kotlovker D., Chung C.Y., Kim R.Y., for the FOCUS Study Group: Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Year 1 Results of the FOCUS Study. *Archives of Ophthalmology* 124: 1532-1542 (2006)
- 57) Heinonen O.P., Albanes D.: The Effect of Vitamine E and Beta-Carotene on the Incidence of Lung Cancer and other Cancers in Male Smokers. *The New England Journal of Medicine* 330: 1029-1035 (1994)
- 58) Holz F.G., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.C.: *Altersabhängige Makuladegeneration*. 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg (2004)
- 59) Hyman L., Neborsky R.: Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration: an Update. *Current Opinion in Ophthalmology* 13: 171-175 (2002)
- 60) Ino-ue M, Azumi A., Kajiura-Tsukahara Y., Yamamoto M.: Ocular Ischemic Syndrome in Diabetic Patients. *Japanese Journal of Ophthalmology* 43: 31-35 (1999)

- 61) Jaffe G.J., Roberts W.L., Wong H.L., Yurochko A.D., Cianciolo G.J.: Mono-cyte-Induced Cytokine Expression in Cultured Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Experimental Eye Research* 60: 533-543 (1995)
- 62) Joeres S., Kaplowitz K., Brubaker J.W., Updike P.G., Collins A.T., Walsh A.C., Romano P.W., Sadda S.R.: Quantitative Comparison of Optical Coherence Tomography after Pegaptanib or Bevacizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 115: 347-354 (2008)
- 63) Jonas J.B., Kreissig I., Degenring R.F.: Repeated Intravitreal Injections of Triamcinolone Acetonide as Treatment of Progressive Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 240: 873-874 (2002)
- 64) Jonas J.B., Kreissig I., Hugger P., Sauder G., Panda-Jonas S., Degenring R.: Intravitreal Triamcinolon Acetonide for Exudative Age Related Macular Degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 87: 462-468 (2003)
- 65) Jonas J.B., Libondi T., Golubkina L., Spandau U.H., Schlichtenbrede F., Rensch F.: Combined Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Acta Ophthalmologica* 88: 630-634 (2010)
- 66) Jousseaume A.M., Bornfeld N.: Therapie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 106: 312-317 (2009)
- 67) Kaiser P.K.: Verteporfin Photodynamic Therapy and Anti-Angiogenic Drugs: Potential for Combination Therapy in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Current Medical Research and Opinion* 23: 477-487 (2007)
- 68) Kampik A.: Es gibt Optionen. *Augenlicht* 2: 10-11 (2010)
- 69) Kaulard D.: Lucentis hat EU-Zulassung erhalten. *Ophthalmologische Nachrichten* 2: 17 (2007)
- 70) Kernt M., Neubauer A.S., Kampik A.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Treatment is Safe in Terms of Intraocular and Blood Pressure. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 85: 119-120 (2007)
- 71) Kiernan D.F., Hariprasad S.M., Rusu I.M., Mehta S.V., Mieler W.F., Jager R.D.: Epidemiology of the Association between Anticoagulants and Intraocu-

- lar Hemorrhage in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Retina* 30: 1573-1578 (2010)
- 72) Klein R., Klein B.E., Linton K.L.: Prevalence of Age-Related Maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99: 933-943 (1992)
- 73) Klein R., Klein B.E., Jensen S.C., Meuer S.M.: The Five-Year Incidence and Progression of Age-Related Maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104: 7-21 (1997)
- 74) Klein R.J., Zeiss C., Chew E.Y., Tsai J.-Y., Sackler R.S., Haynes C., Henning A.K., SanGiovanni J.P., Mane S.M., Mayne S.T., Bracken M.B., Ferris F.L., Ott J., Barnstable C., Hoh J.: Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science* 308: 385-389 (2005)
- 75) Kourlas H., Abrams P.: Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Clinical Therapeutics* 29: 1850-1861 (2007)
- 76) Ladas I.D., Kotsolis A.I., Papakostas T.D., Rouvas A.A., Karagiannis D.A., Vergados I.: Intravitreal Bevacizumab Combined With Photodynamic Therapy for the Treatment of Occult Choroidal Neovascularization Associated With Serous Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 27: 891-896 (2007)
- 77) Ladewig M.S., Ziemssen F., Jaissle G., Helb H.-M., Scholl H.P., Eter N., Bartz-Schmidt K.U., Holz F.G.: Intravitreales Bevacizumab bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe* 103: 463-470 (2006)
- 78) Ladewig M.S., Karl S.E., Hamelmann V., Helb H.-M., Scholl H.P., Holz F.G., Eter N.: Combined Intravitreal Bevacizumab and Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 246: 17-25 (2008)
- 79) Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E., Dubovy S.R., Michels S., Feuer W., Davis J.L., Flynn H.W., Esquiabro M.: A Variable-Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *American Journal of Ophthalmology* 148: 43-58 (2009)

- 80) Lang G.E.: Netzhaut (Retina). in: Lang G.K. (Hrsg.): Augenheilkunde Verstehen – Lernen - Anwenden. 3. Auflage, Thieme, Stuttgart New York: S. 321-392 (2004)
- 81) Lazic R., Gabric N.: Intravitreally Administered Bevacizumab (Avastin) in minimally Classic and Occult Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 245: 68-73 (2007a)
- 82) Lazic R., Gabric N.: Verteporfin Therapy and Intravitreal Bevacizumab Combined and Alone in Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 114: 1179-1185 (2007b)
- 83) Lee J.H., Canny M.D., De Erkenez A., Krilleke D., Ng Y.S., Shima D.T., Pardi A., Jucker F.: A Therapeutic Aptamer Inhibits Angiogenesis by Specifically Targeting the Heparin Binding Domain of VEGF<sub>165</sub>. Proceedings of the National Academy of Sciences 102: 18902-18907 (2005)
- 84) Leibovic S.J., Polverini P.J., Shepard H.M., Wiseman D.M., Shively V., Nuseir N.: Macrophage-Induced Angiogenesis is Mediated by Tumour Necrosis Factor- $\alpha$ . Nature 329: 630-632 (1987)
- 85) Leibowitz H.M., Krueger D.E., Maunder L.R., Milton R.C., Kini M.M., Kahn H.A., Nickerson R.J., Pool J., Colton T.L., Ganley J.P., Loewenstein J.I., Dawber T.R.: The Framingham Eye Study monograph: An Ophthalmological and Epidemiological Study of Cataract, Glaucoma, Diabetic Retinopathy, Macular Degeneration, and Visual Acuity in a General Population of 2631 Adults, 1973-1975. Survey of Ophthalmology 24: 335-610 (1980)
- 86) Machemer R., Sugita G., Tano Y.: Treatment of Intraocular Proliferations with Intravitreal Steroids. Transactions of the American Ophthalmological Society 77: 171-180 (1979)
- 87) Macular Photocoagulation Study Group: Krypton Laser Photocoagulation for Neovascular Lesions of Age-Related Macular Degeneration. Results of a Randomized Clinical Trial. Archives of Ophthalmology 108: 816-824 (1990)
- 88) Macular Photocoagulation Study Group: Subfoveal Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration. Guidelines for Evaluation and Treatment

- in the Macular Photocoagulation Study. *Archives of Ophthalmology* 109: 1242-1257 (1991)
- 89) Macular Photocoagulation Study Group: Risk Factors for Choroidal Neovascularization in the Second Eye of Patients with Juxtafoveal or Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* 115: 741-747 (1997)
- 90) Mennel S., Callizo J., Schmidt J.C., Meyer C.H.: Acute Retinal Pigment Epithelial Tear in the Untreated Fellow Eye following repeated Bevacizumab (Avastin™) Injections. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 85: 689-690 (2007)
- 91) Miller J.W., Schmidt-Erfurth U., Sickenberg M., Pournaras C.J., Laqua H., Barbazetto I., Zografos L., Piguet B., Donati G., Lane A.-M., Birngruber R., Van Den Berg H., Strong H.A., Manjuris U., Gray T., Fsadni M., Bressler N.M., Gragoudas E.S.: Photodynamic Therapy With Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Age-related Macular Degeneration: Results of a Single Treatment in a Phase 1 and 2 Study. *Archives of Ophthalmology* 117: 1161-1173 (1999)
- 92) Mizener J.B., Podhajsky P., Hayreh S.S.: Ocular Ischemic Syndrome. *Ophthalmology* 104: 859-864 (1997)
- 93) Mordenti J., Cuthbertson R.A., Ferrara N., Thomsen K., Berleau L., Licko V., Allen P.C., Valverde C.R., Meng Y.G., Fei D.T., Foure K.M., Ryan A.M.: Comparison of the Intraocular Tissue Distribution, Pharmacokinetics, and Safety of 125I-Labeled Full-length and Fab Antibodies in Rhesus Monkeys Following Intravitreal Administration. *Toxicologic Pathology* 27: 536-544 (1999)
- 94) Mordenti J., Thomsen K., Licko V., Berleau L., Kahn J.W., Cuthbertson R.A., Duenas E.T., Ryan A.M., Schofield C., Berger T.W., Meng Y.G., Cleland J.: Intraocular Pharmacokinetics and Safety of a Humanized Monoclonal Antibody in Rabbits after Intravitreal Administration of a Solution or a PLGA Microsphere Formulation. *Toxicological Science* 52: 101-106 (1999)
- 95) Moshfeghi A.A., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A., Michels S., Marcus E.N., Lenchus J.D., Venkatraman A.S.: Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy

- for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Twenty-Four-Week Results of an Uncontrolled Open-Label Clinical Study. *Ophthalmology* 113: 2002-2016 (2006)
- 96) Mousa S.A., Mousa S.: Current Status of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition in Age-Related Macular Degeneration. *Biodrugs* 24: 183-194 (2010)
- 97) Myint K., Armbrecht A.M., Mon S., Dhillon B.: Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Occult CNV in Age-Related Macular Degeneration: a Prospective Randomized Controlled Pilot Study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 84: 328-332 (2006)
- 98) Navea A., Mataix J., Desco M.C., Garcia-Pous M., Palacios E.: One-Year Follow-Up of Combined Customized Therapy. Photodynamic Therapy and Bevacizumab for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 29: 13-19 (2009)
- 99) Niemeyer M., Hefner L., Jochmann C., Wiedemann P.: Intravitreales Bevacizumab bei rezidivierender idiopathischer chorioidaler Neovaskularisation. *Ophthalmologie* 104: 158-160 (2007)
- 100) Novartis: Visudyne® (Verteporfin for injection). Prescribing Information. (2007), online unter: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/visudyne.pdf> [21.7.2011]
- 101) Oh H., Takagi H., Takagi C., Suzuma K., Otani A., Ishida K., Matsumura M., Ogura Y., Honda Y.: The Potential Angiogenic Role of Macrophages in the Formation of Choroidal Neovascular Membranes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 40: 1891-1898 (1999)
- 102) Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J., Cullen M.R., Glass A., Keogh J.P., Meyskens F.L., Valanis B., Williams J.H., Barnhart S., Hammar S.: Effects of a Combination of Beta-Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine* 334: 1150-1155 (1996)
- 103) Pauleikhoff D., Spital G.: Photodynamische Therapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 102: 3186-3190 (2005)

- 104) Penfold P.L., Wen L., Madigan M.C., Gillies M.C., King N.J., Provis J.M.: Triamcinolone Acetonide Modulates Permeability and Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Expression of the ECV304 Cell Line: Implications for Macular Degeneration. *Clinical and Experimental Immunology* 121: 458-465 (2000)
- 105) Potter M.J., Szabo S.M.: Recurrence of Choroidal Neovascularisation after Photodynamic Therapy in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 91: 753-756 (2007)
- 106) QLT: QLT announces 12-month Results from Novartis sponsored MONT BLANC Study Evaluating Standard-Fluence Visudyne® Combination Therapy. (2009), online unter: <http://www.qltinc.com/newsCenter/2009/090615.htm> [21.7.2011]
- 107) Raftery J., Clegg A., Jones J., Tan S.C., Lotery A.: Ranibizumab (Lucentis) Versus Bevacizumab (Avastin): Modelling Cost Effectiveness. *British Journal of Ophthalmology* 91: 1244-1246 (2007)
- 108) Ray R., Stinnett S.S., Jaffe G.J.: Evaluation of Image Artifact Produced by Optical Coherence Tomography of Retinal Pathology. *American Journal of Ophthalmology* 139: 316-320 (2005)
- 109) Rechtman E., Danis R.P., Pratt L.M., Haris A.: Intravitreal Triamcinolone with Photodynamic Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularisation in Age Related Macular Degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 88: 344-347 (2004)
- 110) Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., Yue H., Ianchulev T., Schneider S., Schams N., on behalf of the PIER Study Group: Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *American Journal of Ophthalmology* 145: 239-248 (2008)
- 111) Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I., Pararajasegaram R., Pokharel G.P., Mariotti S.P.: Global Data on Visual Impairment in the Year 2002. *Bulletin of the World Health Organization* 82: 844-851 (2004)
- 112) Riazi-Esfahani M., Ahmadi H., Faghihi H., Piri N., Taei R., Karkhaneh R., Alami-Harandi Z., Lashay A., Mirshahi A., Nili-Ahmadabadi M., Soheilian M.,

- Sanagou M.: Intravitreal Bevacizumab versus Combined Bevacizumab and Triamcinolone Acetonide for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Ophthalmic and Vision Research* 3: 95-101 (2008)
- 113) Rich R.M., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A., Dubovy S.R., Davis J.L., Flynn H.W. Jr., Gonzalez S., Feuer W.J., Lin R.C., Lalwani G.A., Nguyen J.K., Kumar G.: Short-Term Safety and Efficacy of Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 26: 495-511 (2006)
- 114) Rosenfeld P.J., Moshfeghi A.A., Puliafito C.A.: Optical Coherence Tomography Findings after an Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging* 36: 331-335 (2005)
- 115) Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Kim R.Y., for the MARINA Study Group: Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine* 355: 1419-1431 (2006)
- 116) Schmidt-Erfurth U., Miller J.W., Sickenberg M., Laqua H., Barbazetto I., Gragoudas E.S., Zografos L., Piguet B., Pournaras C.J., Donati G., Lane A.-M., Birngruber R., Van Den Berg H., Strong H.A., Manjuris U., Gray T., Fsadni M., Bressler N.M.: Photodynamic Therapy with Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Age-related Macular Degeneration: Results of Retreatments in a Phase 1 and 2 Study. *Archives of Ophthalmology* 117: 1177-1187 (1999)
- 117) Schmidt-Erfurth U., Hasan T.: Mechanisms of Action of Photodynamic Therapy with Verteporfin for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Survey of Ophthalmology* 45: 195-214 (2000)
- 118) Schmidt-Erfurth U.: Netzhaut, Aderhaut und Glaskörper. In: Augustin A.J. (Hrsg): *Augenheilkunde*, 3. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 340-394 (2007)
- 119) Schmidt-Erfurth U.M., Richard G., Augustin A., Aylward W.G., Bandello F., Corcòstegui B., Cunha-Vaz J., Gaudric A., Leys A., Schlingemann R.O. on behalf of the European Society for Retina Specialists' Guidelines Committee

- (EURETINA): Guidance for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 85: 486-494 (2007)
- 120) Scott W.K., Schmidt S., Hauser M.A., Gallins P., Schnetz-Boutaud N., Spencer K.L., Gilbert J.R., Agarwal A., Postel E.A., Haines J.L., Pericak-Vance M.A.: Independent Effects of Complement Factor H Y402H Polymorphism and Cigarette Smoking on Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 114: 1151-1156 (2007)
- 121) Seddon J.M., Willett W.C., Speizer F.E., Hankinson S.E.: A Prospective Study of Cigarette Smoking and Age-Related Macular Degeneration in Women. *The Journal of American Medical Association* 276: 1141-1146 (1996)
- 122) Seddon J.M., Cote J., Rosner B.: Progression of Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* 121: 1728-1737 (2003)
- 123) Seddon J.M., Chen C.A.: The Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *International Ophthalmology Clinics* 44: 17 – 39 (2004)
- 124) Shah G.K., Sang D.N., Hughes M.S.: Verteporfin Combination Regimes in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 29: 133-148 (2009)
- 125) Slakter J.S., Yannuzzi L.A., Sorenson J.A., Guyer D.R., Ho A.C., Orlock D.A.: A Pilot Study of Indocyanine Green Videoangiography-Guided Laser Photocoagulation of Occult Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* 112: 465-472 (1994)
- 126) Smith B.T., Joseph D.P., Grand M.G.: Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Past, Present and Future Directions. *Current Opinion in Ophthalmology* 18: 240-244 (2007)
- 127) Smith B.T., Dhalla M.S., Shah G.K., Blinder K.J., Ryan E.H. Jr., Mitra R.A.: Intravitreal Injektion of Bevacizumab Combined with Verteporfin Photodynamic Therapy for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 28: 675-681 (2008)
- 128) Smith W., Assink J., Klein R., Mitchell P., Klaver C.C., Klein B.E., Hofman A., Jensen S., Wang J.J., de Jong P.T.: Risk Factors for Age-Related Macular

Degeneration: Pooled Findings from three Continents. *Ophthalmology* 108: 697-704 (2001)

- 129) Spaide R.F., Sorenson J., Maranan L.: Photodynamic Therapy with Verteporfin Combined with Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide for Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* 112: 301-304 (2005)
- 130) Spaide R.F.: Rationale for Combination Therapies for Choroidal Neovascularization. *American Journal of Ophthalmology* 141: 149-156 (2006)
- 131) Spaide R.F., Laud K., Fine H.F., Klancnik J.M. Jr., Meyerle C.B., Yannuzzi L.A., Sorenson J., Slakter J., Fisher Y.L., Cooney M.J.: Intravitreal Bevacizumab Treatment of Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 26: 383-390 (2006)
- 132) Statistisches Bundesamt Deutschland: Lebenserwartung in Deutschland. Durchschnittliche und fernere Lebenserwartung nach ausgewählten Altersstufen. (2009)
- 133) Stürzlinger H., Fröschl B., Genser D.: Wertigkeit der optischen Kohärenztomographie im Vergleich zur Fluoreszenzangiographie in der Diagnostik der Altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Schriftenreihe Health Technology Assessment in der Bundesrepublik Deutschland, Bd. 51, 1. Auflage, DIMDI Köln (2007)
- 134) Tao Y., Jonas J.B.: Intravitreal Bevacizumab Combined with Intravitreal Triamcinolone for Therapy-Resistant Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics* 26: 207-212 (2010)
- 135) Tatar O., Kaiserling E., Adam A., Gelisken F., Shinoda K., Völker M., Lafaut B.A., Bartz-Schmidt K.U., Grisanti S.: Consequences of Verteporfin Photodynamic Therapy on Choroidal Neovascular Membranes. *Archives of Ophthalmology* 124: 815-823 (2006)
- 136) Tatar O., Adam A., Shinoda K., Yoeruek E., Szurman P., Bopp S., Eckardt C., Bartz-Schmidt K.U., Grisanti S.: Influence of Verteporfin Photodynamic Therapy on Inflammation in Human Choroidal Neovascular Membranes Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 27: 713-723 (2007)

- 137) Tielsch J.M., Katz J., Quigley H.A., Javitt J.C., Sommer A.: Diabetes, Intraocular Pressure, and Primary Open-Angle Glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 102: 48-53 (1995)
- 138) Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration with Verteporfin: One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials—TAP Report 1. *Archives of Ophthalmology* 117: 1329-1345 (1999)
- 139) Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration with Verteporfin: Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials—TAP Report 2. *Archives of Ophthalmology* 119: 198-207 (2001)
- 140) Tso M.O.: Pathogenetic Factors of Aging Macular Degeneration. *Ophthalmology* 92: 628-635 (1985)
- 141) Valmaggia C., Niederberger H., Lang C., Kloos P., Haueter I.: The Treatment of Choroidal Neovascularisations with Intravitreal Injections of Bevacizumab (Avastin). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 225: 380-384 (2008)
- 142) VARIA Rechtsreport. Neuer Arzneimittelwirkstoff: Anwendung vor Zulassung kann geboten sein wenn eine seltene oder lebensbedrohliche Krankheit vorliegt. *Deutsches Ärzteblatt* 102: 2887 (2005)
- 143) Veritti D., Sarao V., Lanzetta P.: Update on Combination Therapy in Wet Age-Related Macular Degeneration. *Expert Review of Ophthalmology* 5: 681-688 (2010)
- 144) Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of a Randomized Clinical Trial including Lesions with Occult with no Classic Choroidal Neovascularization—Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *American Journal of Ophthalmology* 131: 541-560 (2001)

- 145) Vinding T., Appleyard M., Nyboe J., Jensen G.: Risk Factor Analysis for Atrophic and Exudative Age-Related Macular Degeneration. An Epidemiological Study of 1000 Aged Individuals. *Acta Ophthalmologica* 70: 66–72 (1992)
- 146) Vingerling J.R., Dielemans I., Hofman A., Grobbee D.E., Hijmering M., Kramer C.F., de Jong P.T.: The Prevalence of Age-related Maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 102: 205-210 (1995)
- 147) Wilson C.A., Berkowitz B.A., Sato Y., Andon N., Handa J.T., de Juan E. Jr.: Treatment with Intravitreal Steroid Reduces Blood-Retinal Barrier Breakdown due to Retinal Photocoagulation. *Archives of Ophthalmology* 110: 1155-1159 (1992)

## **Danksagung**

Ich bedanke mich sehr bei Herrn Prof. Dr. Hermann O.C. Gümbel (Leiter Abteilung Augenheilkunde, Bundeswehrkrankenhaus Ulm) für die uneingeschränkte Unterstützung und sehr gute Betreuung über die gesamte Zeit und bei Herrn Dr. Helge Krüger (Oberarzt an der Universitätsaugenklinik Frankfurt am Main), der mir besonders in der Anfangszeit hilfreich bei Fragen jeder Art zur Seite stand und mich in die Materie eingeführt hat. Ohne Sie wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meinem Bruder für die moralische Unterstützung, und dass sie mich auch in schwierigen Zeiten ertragen haben und mir eine unglaubliche Stütze gewesen sind.

Auch mein guter Freund Thomas Mondry soll genannt werden, der mir auf seine Weise zu jeder Zeit hilfreich zur Seite stand.

## Anhang

Doktorand Fabian Lehmann, BwKrhs Ulm, Augenheilkunde, Oberer Eselsberg 40, 89081 Ulm  
Tel.: 0176-24619675, Fax: 07351-829910, e-mail: Fabian.lehmann@uni-ulm.de

Ulm, 24.10.2008

Fabian Lehmann, BwKrhs Ulm

Herr Dr.

Augenärzte

Straße

**PLZ Ort**

### VERBESSERUNG IM QUALITÄTSMANAGEMENT IM RAHMEN EINER DOKTORARBEIT

Sehr geehrter Herr/Frau Dr. ,

ich bin Medizinstudent an der Universität Ulm im 9. Semester und arbeite an meiner Promotion in der Augenklinik des BWK Ulm. Die Arbeit wird geleitet von Prof. Gümbel und sie soll das Behandlungsergebnis nach durchgeführten Avastinbehandlungen untersuchen.

Wir wollen dabei den Behandlungszeitraum von einem Jahr auswerten. Bei den unten aufgeführten Patienten wurde die Behandlung im BWK kürzer als ein Jahr durchgeführt, so dass uns leider die Endpunktdaten vom Visus fehlen. Unter den Patienten die bei uns mit Avastin (Bevacizumab) behandelt wurden sind auch einige Ihrer Patienten, zu denen uns noch drei Angaben fehlen.

Ich wende mich an Sie mit der Bitte, die unten stehende Tabelle auszufüllen bzw. sie von einer Arzthelferin ausfüllen zu lassen.

Name	Seite	Diabetes			Gerinnungshemmer			Visus (1x im Zeitraum oder später)	
Patient 1	RA	Ja	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein	16.10.'06 – 16.2.'07
Patient 2	LA	Ja	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>	nein	17.5.'07 – 17.9.'07
Patient 3	RA	Ja	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>	nein	16.1.'07 – 16.5.'07
	RA	Ja	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>	nein	20.2.'07 – 20.6.'07
	LA	Ja	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>	nein	1.12.'06 – 1.4.'07

Bitte ankreuzen

Auf Wunsch haben Sie die Möglichkeit die Ergebnisse nach Fertigstellung der Arbeit einzusehen.

Vielen Dank im Voraus und freundliche Grüße von

Fabian Lehmann

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name:	Lehmann
Vorname:	Fabian
Geburtsdatum:	12. Juni 1983
Geburtsort:	Karl-Marx-Stadt

### Schulbildung:

Sept. 1990 – Juli 1992	Grundschule, Kändler
Sept. 1992 – Juli 1994	Gaisental Grundschule, Biberach/Riss
Sept. 1994 – Juli 2003	Pestalozzi-Gymnasium, Biberach/Riss
Jan. – Sept. 2001	Nelson College for Boys in Neuseeland

### Zivildienst:

Sept. 2003 – Juni 2004	Rettungshelfer beim DRK Biberach/Riss
------------------------	---------------------------------------

### Hochschulbildung:

Okt. 2004 – Sept. 2006	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 1.-4. Semester Humanmedizin
11.09.2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)
18.10.2006 – 30.09.2010	Universität Ulm, 5.-12. Semester Humanmedizin
26.10.2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Ärztliche Tätigkeit:

14.03.2011	Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsklinik Regensburg
------------	---