

Aus dem Lehrstuhl für Augenheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. Horst Helbig  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

**Bevacizumab in der Therapie des diabetischen Makulaödems**

Inaugural – Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Bianca Fink

2010



Aus dem Lehrstuhl für Augenheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. Horst Helbig  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

**Bevacizumab in der Therapie des diabetischen Makulaödems**

Inaugural – Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Bianca Fink

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Horst Helbig
2. Berichterstatter:	PD Dr. Felix Schlachetzki
Tag der mündlichen Prüfung:	17.12.2010





<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
2.1	Diabetische Retinopathie (DR)	3
2.1.1	Definition und Epidemiologie	3
2.1.2	Risikofaktoren	4
2.1.3	Pathogenese	6
2.1.4	Klinik und Symptome	10
2.1.5	Stadieneinteilung der Diabetischen Retinopathie	11
2.1.5.1	Milde/frühe nichtproliferative diabetische Retinopathie:	11
2.1.5.2	Mäßige nichtproliferative diabetische Retinopathie:	11
2.1.5.3	Schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie:	12
2.1.5.4	Proliferative diabetische Retinopathie (PDRP):	12
2.1.5.5	Diabetische Makulopathie (DMP):	14
2.1.6	Therapie der Diabetischen Retinopathie	15
2.1.6.1	Medikamentöse Therapieansätze	15
2.1.6.2	Laserkoagulation	16
2.1.6.3	Pars plana-Vitrektomie	18
2.2	Antiangiogenetische Therapieansätze	18
2.2.1	Triamcinolon	18
2.2.2	Ruboxistaurin	19
2.2.3	Pegaptanib (Macugen®)	19
2.2.4	Ranibizumab (Lucentis®)	20
2.2.5	Bevacizumab (Avastin®)	21

2.3	Ziel der Arbeit.....	24
<b>3</b>	<b>Patientengut und Methoden.....</b>	<b>25</b>
3.1	Patientendaten.....	25
3.2	Behandlungsablauf .....	26
3.3	Datenerhebung .....	26
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
4.1	Allgemeine Daten und Basisdaten .....	28
4.1.1	Anzahl und Art der Vorbehandlungen.....	28
4.1.2	Häufigkeit der Behandlungen mit Bevacizumab .....	29
4.2	Verlauf insgesamt (alle Patienten) .....	29
4.2.1	Visusverlauf aller Patienten nach Avastinbehandlung .....	30
4.2.2	Entwicklung der Netzhautdicke (gemessen im OCT) .....	30
4.2.3	Verlauf des intraokularen Drucks (IOD).....	31
4.2.4	Patienten mit HKL-Pseudophakie.....	32
4.3	Visusverlauf in Abhängigkeit der Vorbehandlung.....	32
4.3.1	Visusverlauf bei Patienten ohne Vorbehandlung .....	32
4.3.2	Visusverlauf bei Patienten mit Vorbehandlung .....	33
4.3.2.1	Patienten mit Laservorbehandlung .....	34
4.3.2.2	Patienten mit Kenalog-Vorbehandlung .....	35
4.3.2.3	Patienten nach Laser- und Kenalogbehandlung .....	36
4.4	Visusverlauf in Abhängigkeit von der FAZ .....	36
4.4.1	Normal/gering vergrößerte FAZ.....	37



4.4.2	Vergrößerte FAZ.....	37
4.5	Visusverlauf in Abhängigkeit vom initialen Visus .....	38
4.5.1	Visusverlauf bei initialem Visus $\leq 0,5\log\text{MAR}$ .....	38
4.5.2	Visusverlauf bei initialem Visus $\geq 1,0 \log\text{MAR}$ .....	39
4.5.3	Visusverlauf bei initialem Visus $> 0,5$ und $< 1 \log\text{Mar}$ .....	39
4.5.4	Visusverlauf in Abhängigkeit der Behandlungshäufigkeit .....	40
4.5.5	Visusverlauf bei 1 x IVT .....	40
4.5.6	Visuerverlauf bei 2-4 x IVT .....	41
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>42</b>
5.1	Ergebnisvergleich mit ähnlichen Studien .....	43
5.1.1	Studie 1: Primary Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema.....	43
5.1.1.1	Visus-Verlauf.....	45
5.1.1.2	Verlauf der Netzhautdicke im OCT .....	46
5.1.1.3	Mehrmalige IVT.....	47
5.1.1.4	Fazit.....	47
5.1.2	Studie 2: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema.....	49
5.1.2.1	Visus-Verlauf.....	50
5.1.2.2	Verlauf der Netzhautdicke im OCT .....	51
5.1.2.3	Fazit.....	52
5.2	Vergleich von Bevacizumab mit anderen anti-angiogenetischen Medikamenten.....	53

5.2.1	Studie 3 (Pegaptanib): A Phase II Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer for Diabetic Macular Edema.....	53
5.2.1.1	Visus-Verlauf.....	54
5.2.1.2	Verlauf der Netzhautdicke im OCT .....	55
5.2.1.3	Fazit .....	56
5.2.2	Studie 4 (Ranibizumab): Vascular Endothelial Growth Factor is a Critical Stimulus for Diabetic Macular Edema .....	57
5.2.2.1	Visus-Verlauf.....	58
5.2.2.2	Entwicklung der Netzhautdicke im OCT.....	58
5.2.2.3	Fazit .....	60
5.3	Diskussion weiterer Ergebnisse .....	60
5.3.1	Netzhautdicke im OCT .....	60
5.3.2	FAZ.....	60
5.3.3	IOD .....	60
5.3.4	Ausgangsvision .....	61
5.3.5	Vorbehandlung .....	61
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
6.1	Ziel .....	62
6.2	Patienten und Methoden .....	62
6.3	Ergebnisse .....	63
6.4	Schlussfolgerung .....	64
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>66</b>

<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>76</b>
8.1	Visus-Umrechnungstabelle .....	76
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>77</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>78</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>81</b>

# 1 Abkürzungsverzeichnis

AGE:	advanced glycosylation end products
AMD:	altersabhängige Makuladegeneration
DME:	diabetisches Makulaödem
DMP:	diabetische Makulopathie
DR:	diabetische Retinopathie
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ:	foveoläre avaskuläre Zone
GAPDH:	Glycerinaldehyd – 3 – Phosphat – Dehydrogenase
GH:	growth hormone
HKL:	Hinterkammerlinse
IGF:	insulin-like growth factor
IOD:	intraokulärer Augendruck
IRMA:	intraretinale mikrovaskuläre Anomalie
IVT:	intravitreale Injektion
logMAR:	logarithm of the minimum angle of resolution
NPDRP:	nichtproliferative diabetische Retinopathie
NVD:	neovascularization of the disc
NVE:	neovascularization elsewhere
OCT:	okuläre Kohärenztomographie
PDRP:	proliferative diabetische Retinopathie
PKC:	Proteinkinase C

VEGF:               vascular endothelial growth factor

ZVT:                Zentralvenenthrombose

## 2 Einleitung

### 2.1 Diabetische Retinopathie (DR)

#### 2.1.1 Definition und Epidemiologie

Die diabetische Retinopathie ist eine der mikrovaskulären Hauptkomplikationen des Diabetes mellitus (1). In Deutschland liegt die Prävalenz des Diabetes mellitus bei 5-8%. Der relative Anteil des Typ -2-Diabetes an der Gesamtprävalenz liegt bei 85-90%, der des Typ-1-Diabetes bei 5-8% (2). In den Industriestaaten stellt die diabetische Retinopathie, trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten für Diabetes mellitus und der Einführung der retinalen Photokoagulation und der Vitrektomie, immer noch die Hauptursache für eine Erblindung bei Menschen im Alter zwischen 20 und 74 Jahren dar (1) (3) (4) (5). Diabetiker erblinden zwanzigmal häufiger als die Normalbevölkerung. 10% aller Diabetiker leiden unter einer diabetischen Retinopathie (6). Hinsichtlich der Morbidität der diabetischen Retinopathie in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer unterscheiden sich Diabetes Typ 1 von Diabetes Typ 2. Das Erblindungsrisiko hängt vom Alter bei Beginn der Diabeteserkrankung ab. Die folgende Tabelle zeigt diese Zusammenhänge (7):

Morbidität		
10 Jahre Diabetes Typ 1	50 % DR	2 % PDR
15 Jahre Diabetes Typ 1	75 % DR	15 % PDR
25 Jahre Diabetes Typ 1	98 % DR	50 % PDR
10 Jahre Diabetes Typ 2	30 % DR	5 % PDR
15 Jahre Diabetes Typ 2	80 % DR	7 % PDR
25 Jahre Diabetes Typ 2	90 % DR	9 % PDR

5-Jahres-Erblindungsrisiko (Visus < 0,1)		
Diabetesbeginn < 60. LJ	3 % DR	30-40 % PDR
Diabetesbeginn 60. LJ	20 % DR	40-60 % PDR

**Tabelle 1:** Morbidität und Mortalität der diabetischen Retinopathie; DR=diabetische Retinopathie; PDR=proliferative diabetische Retinopathie; LJ= Lebensjahr  
(Quelle: Hansen L (2007) *Augenheilkunde systematisch*. UNI-MED Verlag Bremen, 2. Auflage)

Diabetische Komplikationen wie die Retinopathie werden bei Typ-1-Diabetikern erst Jahre nach Erkrankungsbeginn diagnostiziert. Dagegen leiden bei Typ-2-Diabetikern bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zu 30 % der Betroffenen an diabetischen Sekundärfolgen, wie der Retinopathie. Grund dafür ist, dass ein Typ-2-Diabetes oft jahrelang unentdeckt bleibt (2). Anhand des Diabetes-Typs kann eine prognostische Aussage hinsichtlich der zu erwartenden diabetischen Retinopathie getroffen werden. So erkranken Typ-1-Diabetiker eher an der proliferativen Form, während die Typ-2-Diabetiker zur Entwicklung eines Makulaödems neigen (8) (9).

### 2.1.2 Risikofaktoren

Zu den allgemeinen Faktoren, die eine Entwicklung der diabetischen Retinopathie begünstigen können, zählen: Genetik, Umwelt, Immunologie, oxidativer Stress, retinale Hypoxie und das Rauchen (7) (10).

Auch das Geschlecht spielt bezüglich des Fortschreitens einer bereits manifesten Erkrankung eine Rolle. Demnach neigen Männer mit juvenilem Diabetes öfter und früher zu einer proliferativen diabetischen Retinopathie als Frauen, was sich unter Umständen mit einer besseren Compliance der weiblichen Patienten erklären lässt (11).

Daneben gibt es noch verschiedene systemische Risikofaktoren: die Erkrankungsdauer (siehe 1.1.1.) – der wichtigste Risikofaktor, der Diabetestyp (siehe 1.1.1.) und die Schwere der Erkrankung, eine schlechte Blutzuckereinstellung ( $HbA_{1c}$ ), arterielle Hypertonie, diabetische

Nephropathie mit Proteinurie, Hyperlipidämie und die Schwangerschaft (3) (7) (12) (10). Während der Schwangerschaft kommt es gelegentlich zu einem raschen Fortschreiten der DR. Prognostisch ungünstig sind eine unzureichende Diabetes-Kontrolle, eine zu rasche Diabetes-Einstellung in der frühen Schwangerschaftsphase, ein unausgeglichener Flüssigkeitshaushalt oder die Entwicklung einer Präeklampsie (13).

Entscheidender Parameter für einen günstigen Verlauf der Retinopathie ist eine normoglykämie Blutzuckereinstellung, gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert (7) (8) (9). Als schlechte Prognosefaktoren erwiesen sich häufige Hypoglykämien und starke Abfälle des HbA<sub>1c</sub> (12). Eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung durch intensivierete Insulintherapie (wie Insulinpumpen) kann bei Beginn oder Intensivierung der Therapie vorübergehend zu einer Verschlechterung der diabetischen Retinopathie führen (1) (14) (15). Klinisch fällt dies durch Störungen der Blut-Retina-Schranke auf, und zwar durch das Auftreten harter Exsudate sowie einer Zunahme des Makulaödems (16). Die Ursache dieser initialen Verschlechterung der Retinopathie liegt in dem jahrelang bestehenden Insulinmangel bei diabetischer Stoffwechsellage. Der Insulinmangel vermindert die Freisetzung von IGF-1 aus der Leber. Der Wachstumsfaktor IGF-1 sorgt für die Regeneration und Erneuerung der Perizyten der retinalen Blutgefäße. Bei schlechter Diabeteseinstellung mit erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Werten kommt es im Verlauf mehrerer Jahre zu einer Rarefizierung der Blutgefäße mit der Folge einer Ischämie in der Retina und einer vermehrten Expression von IGF-1 Rezeptoren an der Netzhaut. Durch eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung steigt unter zunehmender Insulinzufuhr der IGF-1-Spiegel an, was an der Netzhaut zu starken Proliferationen und Regenerationsvorgängen führt. Die hypoxische und unterernährte Netzhaut entwickelt nun unreife Gefäßneubildungen, die zu Rupturen neigen und so retinale Blutungen auslösen können (17). Unter fortgeführter Therapie bessert sich die Netzhautsituation jedoch wieder (12) (16).

Ein um 100% erhöhtes Risiko für das Fortschreiten der diabetischen Retinopathie und ein dreifach erhöhtes Risiko für einen signifikanten



Visusverlust folgt aus dem Wechsel von oralen Antidiabetika zu Insulin (18). Langzeitergebnisse aus verschiedenen Studien jedoch beweisen, dass eine Blutzuckeroptimierung auf die Dauer zu einer Verzögerung der Entstehung oder zu einer Verlangsamung der Progression einer Retinopathie führt (12) (1). Dabei reduziert die intensivierete Insulintherapie das mikrovaskuläre Risiko um das Vierfache, verglichen mit der konventionellen Insulintherapie (10).

Ebenso entscheidend ist die Blutdruckkontrolle für die retinale Gefäßsituation. Ein arterieller Bluthochdruck führt zu einer signifikant erhöhten Prävalenz der diabetischen Retinopathie und beschleunigt deren Progression, indem es zu einem vorzeitigen Zusammenbrechen der retinalen Autoregulation kommt (19). Zudem bewirkt er die Zunahme eines Makulaödems und begünstigt den Übergang einer nichtproliferativen in eine proliferative diabetische Retinopathie (14) (15). Ein optimal eingestellter Blutdruck kann das Erkrankungsrisiko für eine Retinopathie um das drei- bis vierfache senken (10). Des Weiteren wirkt sich eine gute Blutdruckeinstellung protektiv auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie aus, welche mit dem Auftreten einer Retinopathie korreliert (2) (10).

Die schwere Verlaufsform einer diabetischen Retinopathie geht ebenso oft mit pathologischen Blutfettwerten einher, besonders mit hohen Triglyceriden und hohem LDL. Eine Senkung der Fettwerte sollte demnach angestrebt werden (10).

### **2.1.3 Pathogenese**

Der Pathogenese der diabetischen Retinopathie liegen komplexe, zum Teil noch nicht ganz aufgeklärte Mechanismen zugrunde (1) (20).

Die diabetische Retinopathie entsteht als Folge biochemischer, hämodynamischer und endokriner Einflüsse (7) (21). Sie ist gekennzeichnet durch eine Mikroangiopathie, die vor allem in den präkapillaren Arteriolen, den Kapillaren und den Venolen stattfindet (5). Zunächst geht der Prozess der diabetischen Retinopathie mit der Veränderung der biochemischen und

folglich der hämodynamischen Eigenschaften einher. Daraus folgen sekundär Gefäßwandveränderungen in den retinalen Arteriolen und Kapillaren. Größere Areale des Kapillarnetzes verschließen sich, es kommt zur Ischämie, die Gefäßproliferationen nach sich zieht. Diese wachsen von der Netzhaut in den Glaskörper und sind als Versuch einer Revaskularisation der minderversorgten Netzhaut anzusehen (5) (22).

Besonders vier Mechanismen stehen zur Diskussion, wie die Hyperglykämie zu vaskulären Veränderungen und somit zur diabetischen Retinopathie führen kann:

- der Polyolstoffwechsel
- die nichtenzymatische Glykierung
- der Hexosaminstoffwechsel und
- die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) (23).

Durch die chronische Hyperglykämie werden vielfach Superoxide in der mitochondrialen Elektronentransportkette gebildet, die die Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase der Glykolyse inhibieren. Dadurch gelangen einerseits die vermehrt vorhandenen Glukosemetabolite in den Hexosaminstoffwechsel, was wiederum die PKC aktiviert. Andererseits steigern sie den Polyolstoffwechsel (bei dem aus Glukose Fruktose synthetisiert wird), der bei physiologischer Stoffwechselleistung eine nur geringe Affinität zu Glukose besitzt. Damit führen die Glukoseprodukte zur Aktivitätssteigerung des in diesem Stoffwechselweges enthaltenen Enzyms Aldosereduktase (Umsetzen von Glukose zu Sorbitol), die akut und insulinreversibel ist (1) (21). Die nun vermehrte Produktion und Anhäufung von Sorbitol, einem toxischen Alkohol, der die Zellen schlecht penetriert, verursacht eine osmotische Dekompensation der Zellen und führt zum Anstieg der NADH/NAD<sup>+</sup>-Ratio; dies, ein direktes Zeichen für Hypoxie, löst eine Vasodilatation der Gefäße aus (1) (21) (24). Sorbitol nimmt demnach direkten Einfluss auf die Gefäßwandveränderungen (22).

Im Rahmen einer noch weiter stattfindenden biochemischen Reaktion, der nicht enzymatischen Glykosylierung, kommt es zur Anlagerung von Proteinen an Glukose, was in direktem Zusammenhang mit der lokalen

Glukosekonzentration steht. Über Zwischenprodukte, den sogenannten Amadori-Produkten, entstehen nach komplexen chemischen Umlagerungsreaktionen letztendlich Glykosilierungsendprodukte (AGE = advanced glycosylation end products) (1) (12) (21). Die Konsequenzen dieser Reaktionen sind wiederum vielfältig.

Zum Einen lagern sich die AGE aneinander und bilden sowohl untereinander als auch mit glykosylierten Plasmabestandteilen quervernetzte abbauresistente Proteine. Diese akkumulieren in verschiedenen Geweben, insbesondere in den Basalmembranen der Netzhaut (1) (12) (21) (23). Auch bei einer Normalisierung des Blutzuckerspiegels bleibt die Bindungsfähigkeit der quervernetzten Proteine erhalten, das heißt die pathologischen Veränderungen bleiben irreversibel und schreiten sogar fort (25). Die verdickte Basalmembran ist aufgrund ihrer veränderten Zusammensetzung weniger dicht, wodurch es zur erhöhten Kapillarpermeabilität kommt. Neben chronischen Ödemresten, sogenannten harten Exsudaten kann es auch zum Makulaödem kommen, einem der Hauptursachen des schweren Visusverlustes (21). Weiterhin führt die Glykosylierung neben einer Alterung des Glaskörpers auch zu einer Verdickung der Netzhaut (26).

Zum Anderen führen diese Mechanismen zu oxidativem Stress, Veränderungen des Blutflusses, zu einer proinflammatorischen Genexpression, zu Störungen der Zellinteraktion und zu einem Anstieg von VEGF (23). Hämodynamische Ursachen wie die Blutflussveränderungen resultieren aus einer höheren Blutviskosität, da die  $\alpha$ -Globulin-Fraktion zunimmt und Albumin im Serum dagegen abnimmt, beides insulinsteuert (27). Die Erythrozyten sind aufgrund glykosylierter Zellmembranproteine weniger verformbar (28). Dadurch wirken höhere Scherkräfte am Endothel, was in der Folge zu einer dauernden Traumatisierung des Endothels führt und so dessen Proliferationsneigung steigert (21).

Wegen der Wandveränderungen und der hämorheologischen Abweichungen resultieren vaskuläre Okklusionen, sowie ein Funktionszusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. So kommt es zur Leckage von Proteinen und Lipiden, die sich in der Netzhaut als harte Exsudate zeigen (22). Diese

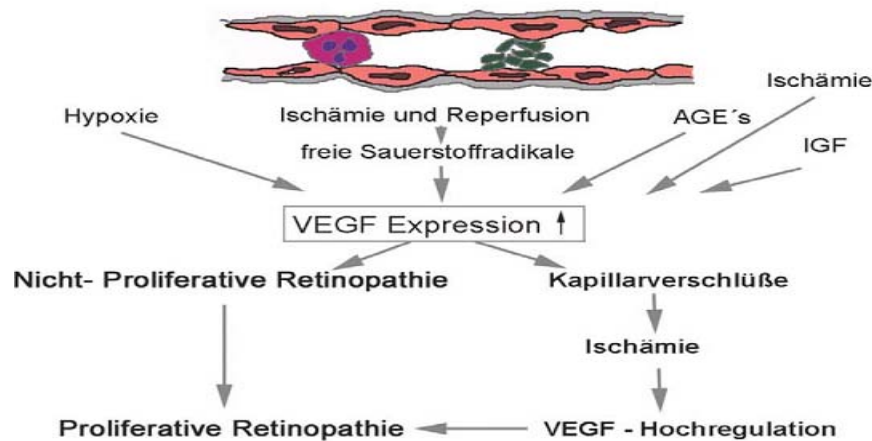
Einschränkung der Filtrationsbarriere führt zu einer erhöhten Permeabilität und dadurch zu einer Störung der Interaktion zwischen Endothelzellen und Perizyten (12) (5). Auch hierfür ist die Sorbitolanhäufung mitverantwortlich, die durch eine besonders hohe Aktivität an Aldosereduktase in den Perizyten entsteht, und dadurch zu deren Absterben führt. Eine weitere Ursache für den Perizytenchwund stellen Veränderungen der Nukleinsäuren durch AGE-Produkte dar (29) (30). Der Perizytenverlust ist pathognomonisch für die diabetische Retinopathie (12). Da die Perizyten verantwortlich sind für die Funktion der Venen und Kapillaren, wie Permeabilität und Makromolekültransport, zum Teil Sphinkterfunktion innehaben und den lokalen mikrovaskulären Blutfluss kontrollieren, verursacht deren Verlust entsprechende Änderungen in der Hämodynamik (31): Der Blutfluss nimmt derart zu, dass die Gefäßwände instabil und permeabel werden, wodurch es zu Exsudaten in die tiefen und inneren Schichten der Retina kommt (29) (32).

In enger Korrelation mit dem Perizytenverlust steht die Bildung von Mikroaneurysmen als Folge der fehlenden Kontrolle der Endothelproliferation durch die Perizyten (21). Mikroaneurysmen - Aussackungen der Kapillarwand ohne Endothelzellen (azelluläre Kapillaren) mit Bildung einer neuen Basalmembran - entstehen in der Nachbarschaft zu hypoxämischen Arealen aufgrund der gestörten kapillären Autoregulation. Die azellulären Kapillaren neigen dazu, sich zu verschließen. Folgen sind Ischämie und Neovaskularisation (21) (33).

Zwar erklären hämodynamische und biochemische diabetische Veränderungen die Entstehung der nichtproliferativen Form der Retinopathie und eines Makulaödems, jedoch nicht den Übergang in die proliferative Erkrankung. Hierfür sind angiogenetische Faktoren, wie VEGF und IGF-1 (insulin-like growth factor), verantwortlich (22) (34). IGF-1 ist für die Wirkung des Wachstumshormons (GH) in der Körperperipherie verantwortlich. Über eigene Rezeptoren bewirkt es eine Verstärkung des intrazellulären VEGF-Signalweges (35) (36). Diabetiker mit niedrigen Wachstumshormonspiegeln entwickeln nur eine milde Retinopathie (22). Schon nach wenigen Tagen einer Hyperglykämie lässt sich intraokular die Hochregulation von

Wachstumsfaktoren nachweisen (34). Ursache für die verstärkte Expression von VEGF (s. Abb. 1) sind verschiedene Stoffwechselwege und diabetesassoziierte Veränderungen: Hypoxie, Ischämie, freie Sauerstoffradikale und die Konzentration von IGF-1 im Serum und in der Retina (37) (1).

VEGF erhöht die Gefäßpermeabilität im diabetischen Auge, verursacht an den Endothelzellen eine Leukozytenadhäsion, eine Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen und exprimiert Enzyme in der Retina, die den Blutfluss beeinflussen. Auch die Bildung von Neovaskularisationen resultiert aus einer erhöhten Konzentration von Wachstumsfaktoren (38) (1).



**Abbildung 1:** Wachstumsfaktor VEGF

(Quelle: Jousen AM, Fauser S, Krohne TU, Lemmen KD, Lang GE, Kirchof B; Diabetische Retinopathie, Pathophysiologie und Therapie einer hypoxieinduzierten Entzündung. *Ophthalmologie* 2003. 100: 363-370)

### 2.1.4 Klinik und Symptome

Die Initialstadien der DR verlaufen für den Patienten symptomlos, weshalb eine regelmäßige augenärztliche Untersuchung für Diabetiker unumgänglich ist (39).

Wenn Visusverschlechterung bzw. plötzliche Visusveränderungen auffallen, weist dies bereits häufig auf eine Netzhautkomplikation hin. Bei Befall der Makula bemerken die Patienten Leseschwierigkeiten, Farbsinnstörung,

Sehverschlechterungen wie Verschwommensehen oder Rußregen vor den Augen, verursacht durch Glaskörperblutungen. Bei Persistenz von Glaskörperblutungen oder traktiven Netzhautablösungen kann auch eine Erblindung resultieren (39) (s. Tabelle 1.1).

### **2.1.5 Stadieneinteilung der Diabetischen Retinopathie**

Nach der Airlie-House-Klassifikation erfolgt zunächst generell die Unterscheidung in nichtproliferative diabetische Retinopathie mit Veränderungen innerhalb der Retina und der proliferativen Form mit fibrozellulären Neovaskularisationen, die aus der Netzhaut in den Glaskörper hineinsprossen (22). Von dieser die periphere Netzhaut betreffenden Erkrankung ist noch die diabetische Makulopathie abzugrenzen (40), welche in allen Stadien, außer der milden NPDR, auftreten kann und in jedem Fall ein besonderes Problem darstellt (41).

Die nichtproliferative DR wird zusätzlich noch in eine milde, mäßige und schwere Form unterteilt. Die Merkmale der Stadien im Einzelnen:

#### **2.1.5.1 Milde/frühe nichtproliferative diabetische Retinopathie:**

Es muss mindestens ein Mikroaneurysma nachweisbar sein. Diese entstehen als Folge von Mikroverschlüssen und Turbulenzen. Aus den Mikroaneurysmen gehen Plasmabestandteile in die umgebende Netzhaut über. Durch Resorption der wässrigen Bestandteile kommt es zu einer Verdichtung der Lipide und Proteine um die Mikroaneurysmen herum. Diese können innerhalb von Monaten veröden und durch neue ersetzt werden (22) (41).

#### **2.1.5.2 Mäßige nichtproliferative diabetische Retinopathie:**

Neben Mikroaneurysmen müssen intraretinale Punkt- und Fleckblutungen erkennbar sein (s. Abb. 2). Darüberhinaus kann dieses Stadium neben beginnenden Lipidablagerungen (sog. harte Exsudate), noch venöse Kaliberschwankungen aufweisen. Eventuell zeigen sich vereinzelte Cotton-wool-Herde (sog. weiche Exsudate), die Mikroinfarkte im Bereich der retinalen

Nervenfaserschicht darstellen, also Zeichen einer retinalen Ischämie sind. Des Weiteren finden sich wenige IRMAs (intraretinale mikrovaskuläre Anomalien), die sich als dilatierte teleangiektatische Kapillaren zeigen (5) (22) (41) (42).

Mikroaneurysmen gelten zusammen mit intraretinalen Blutungen und perlschnurartigen Venen in 4 Netzhautquadranten als sicheres Kriterium für die Progression bzw. Verschlechterung der Retinopathie in eine schwere bzw. präproliferative NPDR. Dagegen sprechen harte Exsudate für das Vorliegen eines Makulaödems, nicht jedoch für das Fortschreiten der Retinopathie (22).

### **2.1.5.3 Schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie:**

Hier liegen die Fundusveränderungen in den vier peripheren 30° Feldern vor, welche sich oberhalb und unterhalb der Makula und nasal oben bzw. nasal unten befinden. Von einer schweren NPDRP spricht man dann, wenn Cotton-wool-Herde, venöse Kaliberschwankungen und IRMAs in mindestens zwei Feldern auftreten, oder wenn zwei von den genannten Merkmalen in mindestens zwei Feldern sowie schwere intraretinale Blutungen und Mikroaneurysmen in allen vier Feldern erkennbar sind. Außerdem wenn IRMAs in vier Feldern erscheinen, davon schwere Ausprägungen in zwei Quadranten (22). Als prognostische Richtlinie für die Entwicklung von Proliferationen hat sich die 4:2:1-Regel bewährt, was bedeutet:

Mikroaneurysmen und/oder intraretinale Hämorrhagien in allen 4 Quadranten, venöse Kaliberschwankungen in 2 Quadranten und IRMAs in einem Netzhautquadranten.

Treten nach dieser Regel zwei der gerade erwähnten Fundusveränderungen auf, so besteht ein 45%iges Risiko für den Übergang in eine proliferative diabetische Retinopathie (PDRP) (22) (40).

### **2.1.5.4 Proliferative diabetische Retinopathie (PDRP):**

Dies stellt die schwerste Form der DR dar (s. Abb. 2), die unbehandelt fast immer die schmerzhafteste Erblindung zur Folge hat (41).

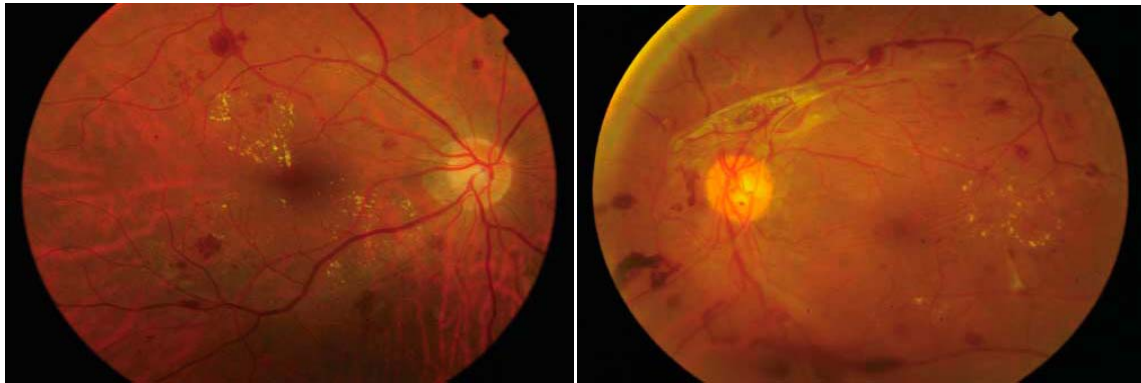
Verursacht durch die retinale Ischämie kommt es zu Gefäßneubildungen, in welchen das Blut aus der Netzhaut fließt, ohne diese aber selbst zu versorgen (Steal-Effekt). Die Folge ist eine zunehmende Ischämie der Netzhaut, die wiederum weitere Proliferationen nach sich zieht (41) (5).

Diese Gefäßproliferationen können entweder auf der Papille (NVD, „neovascularization of the disc“) oder im weiteren gesamten Netzhautbereich (NVE, „neovascularization elsewhere“) lokalisiert sein, wobei NVD eine ungünstigere Prognose verspricht als NVE (41) (5). Als Folge der Gefäßneubildungen, die einen insuffizienten Wandaufbau aufweisen, können epiretinale, subhyaloide und Glaskörpereinblutungen entstehen und später eine fibröse Organisation der Proliferationen (fibrovaskuläre Membranen) entwickeln. Eine wiederholte Glaskörperblutung bildet sich meist nicht mehr zurück. Letztlich kommt es durch die Kontraktion und spätere Schrumpfung der fibrovaskulären Stränge, die auf die teilweise abgehobene hintere Glaskörpergrenze wachsen zu einer Ablösung der Netzhaut im Bereich der großen Gefäßbögen (Traktionsablatio). Eine Traktion entwickelt sich auch zwischen der Glaskörperbasis und den großen Gefäßbögen. Somit bilden sich in einer primär traktiven Ablatio Netzhautforamina mit sekundär rhegmatogener Ablatio (5) (40) (22) (41).

Im weiteren Verlauf erreichen angiogenetische Faktoren (VEGF) mit dem Kammerwasser den vorderen Augenabschnitt. Es entstehen Neovaskularisationen sowohl an der Iris (Rubeosis iridis) als auch im Kammerwinkel. Die Folge ist ein sekundäres neovaskuläres Glaukom, das ebenfalls zur Erblindung führen kann (5) (41).

Von einer „ausgebrannten“ Retinopathie spricht man, wenn durch zunehmende Verstopfung Arterienastverschlüsse entstehen, weswegen die Neuroretina untergeht und so die Produktion angiogenetischer Faktoren ausbleibt. Die Proliferationen gehen zurück. Das Ergebnis ist eine gefäßlose atrophische und blinde Netzhaut mit blasser Papille (41).





**Abbildung 2:** (links) Mäßige nichtproliferative diabetische Retinopathie mit Mikroaneuysmen, intraretinalen Blutungen, Makulaödem und harten Exsudaten im Zentrum der Retina; (rechts) Proliferative diabetische Retinopathie mit Gefäßneubildungen und fibrovaskulären Proliferationen an der Papille  
(Quelle: Quresh M, Mark C, Tien Y: Management of Diabetic Retinopathy. Journal of the American Medical Association 2007. 298 (8): 902-916)

#### 2.1.5.5 Diabetische Makulopathie (DMP):

Die Fundusveränderungen bei der diabetischen Makulopathie entstehen stadienunabhängig. Diese können also sowohl bei der proliferativen, als auch bei der nichtproliferativen Form auftreten. Charakteristischerweise betrifft dies Typ-2-Diabetiker, bei denen es die häufigste Ursache einer enormen Visusverschlechterung bei der nichtproliferativen diabetischen Retinopathie darstellt (5) (42) (41).

Das „klinisch signifikante Makulaödem“ ist definiert durch folgende Kriterien:

- (1) Netzhautverdickung in einem Areal von 500  $\mu\text{m}$  um die Foveola, was der foveolären avaskulären Zone (FAZ) entspricht.
- (2) Harte Exsudate in 500  $\mu\text{m}$  Entfernung von der FAZ.
- (3) Verdickung eines Netzhautareals von der Größe einer Papillenfläche innerhalb eines Umkreises von einem Papillendurchmesser von der FAZ (41) (5) (42) (40).

Eine Einteilung in fokales, diffuses, exsudatives, zystoides und ischämisches Makulaödem erklärt sich so:

Fokale Makulopathie: Hier finden sich umschriebene Zonen von Ödem, harten Exsudaten, intraretinalen Blutungen und Mikroaneurysmen. Und zwar zeigen sich klinisch sogenannte „Circinata-Atolle“, wobei es sich um

begrenzte konzentrische Lipidexsudate handelt, die um IRMA's und Mikroaneurysmen herum angeordnet sind. Eine Störung der inneren Blut-Retina-Schranke wird vermutet, da Netzhautkapillaren für Makromoleküle durchlässig werden und diese so in das retinale Gewebe kommen (5) (42) (40).

Diffuse Makulopathie: Es findet sich ein diffuses Ödem, welches durch einen generalisierten Zusammenbruch der Blut-Retina-Barriere verursacht wird. Große Areale der Makula sind ödematös verändert, wobei man die Quellen der Leckage meist schlecht ausmachen kann. Im Vergleich zur fokalen Form finden sich weniger harte Exsudate. Zystoide Veränderungen bei lang andauerndem diffusen Makulaödem können die Konsequenz sein (12) (42).

Ischämische Makulopathie: Ausgedehnte Okklusionen des perifovealen Kapillarnetzes imponieren bei dieser Form (42).

## **2.1.6 Therapie der Diabetischen Retinopathie**

Voraussetzung für eine effektive Therapie der diabetischen Retinopathie ist zuerst einmal eine gute Stoffwechsellage: sowohl der Blutzucker als auch der arterielle Hypertonus sollten gut eingestellt sein. Zusätzlich muss eine vorhandene Hyperlipidämie behandelt werden. Inzwischen ist sogar das dadurch spätere Auftreten der diabetischen Retinopathie belegt. Auch unerwünschte Netzhautkomplikationen könnten so vermieden werden (39) (12) (5).

### **2.1.6.1 Medikamentöse Therapieansätze**

Medikamentös kann die DR derzeit nicht zufriedenstellend behandelt werden. Jedoch gibt es eine ganze Reihe von Medikamenten, die dahingehend geprüft wurden bzw. werden. ACE-Inhibitoren (z.B. Lisinopril) scheinen durch ihre antihypertensive Wirkung die Retinopathie verlangsamen zu können, doch ist dies derzeit noch fraglich. Günstigere Erfolge soll der AT-1-Blocker Candesartan erzielen, der durch Hemmung von Vasokonstriktion und Wachstumsfaktoreffekten die Progression und Inzidenz

der DR positiv beeinflussen kann (1). Weitere Therapieansätze stellen die medikamentöse Hypophysektomie mit Pegvisomant (Wachstumshormonrezeptorblocker) und Octreotid (Somatostatinalog) dar. Dabei spielt die reduzierte Konzentration von Wachstumshormon (GH) und IGF-1 eine Rolle. Außerdem wurden noch die Wirksamkeit von Aldose-Reduktase-Inhibitoren (Sorbinil, Tolrestat) und Proteinkinase C – Inhibitoren (Ruboxistaurin) untersucht, die allerdings klinisch bislang nur wenig effektiv waren (1) (10) (12) (5) (43). Auch der Einsatz von Acetylsalicylsäure wurde diskutiert: die antikoagulative Wirkung könnte eine Hemmung des diabetischen Kapillarverschlusses nach sich ziehen, doch auch hier zeigte sich kein signifikanter Erfolg (zumindest aber besteht kein erhöhtes Risiko für eine Glaskörperblutung) (1) (39) (12) (43).

Eine neuere Therapieoption liegt in der intravitrealen Injektion von Oligonukleotiden, Glukokortikoiden (Triamcinolon, Dexamethason) sowie Antikörper gegen VEGF. Dies ist neben Avastin® (Bevacizumab), Lucentis® (Ranibizumab) und das Aptamer Macugen® (Pegaptanib). Zwar besteht für diese Indikation noch keine offizielle Zulassung der Substanzen, jedoch laufen mit Macugen und Lucentis Phase II und Phase III Studien. Sie werden bereits „off-label“ eingesetzt (s. Kapitel 2.3) (10) (5) (1) (3).

Für die Zukunft lassen diese vielseitigen Ansätze auf einen besseren Behandlungserfolg für Patienten mit DR hoffen.

In großen klinisch randomisierten Studien ist seit längerem die positive Wirkung der Laserkoagulation und der Vitrektomie bewiesen, auf die im Folgenden kurz eingegangen wird (12) (43).

### **2.1.6.2 Laserkoagulation**

In den 50er Jahren brachte die Entwicklung der Lichtkoagulation durch den deutschen Ophthalmologen Meyer-Schwickerath einen bedeutenden Fortschritt. Die Behandlungsmethoden sind heute die gleichen, nur dass mit Argonlaser oder anderen Grün-Lasern koaguliert wird. Die Progression der DR bis hin zu den schwerwiegenden Komplikationen wie Glaskörperblutung

oder Traktionsablatio kann bei stadiengerechter und rechtzeitiger Laserkoagulation meist verhindert werden (5) (12).

Nach der ETDRS-Studie (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; sehr große randomisierte multizentrische Studie) werden im Wesentlichen zwei Behandlungsmuster unterschieden:

#### Fokale und Grid-Laserkoagulation:

Bei Patienten mit einem klinisch signifikanten Makulaödem sollte eine fokale Laserkoagulation der Mikroaneurysmen und der Stellen mit Flüssigkeitsaustritten im Zentrum der Läsion erfolgen. Um die Leckstellen zu erkennen ist zuvor eine Fluoreszenzangiographie notwendig. Bei der diffusen Form kann mit einer gitterförmigen Laserkoagulation, einer sogenannten Grid-Koagulation, die Ödemresorption gefördert werden. Die Fovea muss ausgespart werden, damit kein Zentralskotom entsteht.

Nach erfolgreicher Behandlung kommt es zu einem Rückgang der Circinata-Atolle, der Netzhautverdickung und zu einer Verbesserung der Sehschärfe. Jedoch weiß man, dass fokale Makulaödeme besser auf die Laserkoagulation ansprechen als diffuse Makulaödeme (12) (5).

#### Panretinale Laserkoagulation:

Diese Art der Laserkoagulation kommt bei der proliferativen DR zum Einsatz und sollte bereits bei eindeutigen Zeichen einer schweren NPDRP begonnen werden, wenn hier ischämische Netzhautareale feststellbar sind.

Die Laserkoagulation erfolgt flächenhaft und disseminiert auf der Netzhaut außerhalb der großen Gefäßbögen. Unterschieden wird zwischen einer dichten (full scatter) Laserkoagulation mit mindestens 1200 Herden und einer lockeren (mild scatter) Laserkoagulation mit mindestens 600 Herden, im Einzelfall auch mit einer sehr viel höheren Herdenzahl. Keinesfalls darf ein klinisch signifikantes Makulaödem vorliegen, da sich dieses dramatisch verschlechtern würde.

Ziel sollte eine Rückbildung der Gefäßproliferationen sein. Die Sauerstoffversorgung der Netzhaut wird in den entscheidenden zentralen Anteilen erhöht und somit die Bildung des VEGF vermindert (12) (5) (7) (3).

Komplikationen der Laserbehandlung können Visusreduktion, Aderhautschwellung, Gesichtsfeldveränderungen, verschlechtertes Dämmerungssehen und erhöhte Blendungsempfindlichkeit sein (40) (12).

### **2.1.6.3 Pars plana-Vitrektomie**

Schwere Folgen bzw. Komplikationen der DR wie persistierende Glaskörperblutung, Traktionsablatio, traktives Makulaödem oder das Neovaskularisationsglaukom lassen sich mittels dieser vitreoretinalen Chirurgie entscheidend verbessern bzw. sogar verhindern. Das Blut und der Glaskörper werden herausgeschnitten, die Traktionsmembranen von der Retina abgelöst und diese durch Endolaser koaguliert, um weiteren Proliferationen und Blutungen entgegenzuwirken. Durch eine Gas-oder Silikonöltamponade wird die Netzhaut anschließend angelegt (5) (12) (3) (7).

## **2.2 Antiangiogenetische Therapieansätze**

Die Rolle von VEGF, dessen Konzentration direkt mit der Glukosekonzentration zusammenhängt wurde bereits ausführlich erwähnt (44) (1). Angesichts der Tatsache, dass VEGF bedeutend an der Progression der DR beteiligt ist, lag der Gedanke nahe, VEGF-Inhibitoren auch therapeutisch zu nutzen (44). Der intravitreale Einsatz von antiangiogenetischen Medikamenten führte zu einem bedeutenden Fortschritt in der Ophthalmologie, auch wenn diese Behandlungsstrategie noch am Anfang steht. Neben Triamcinolon werden verschiedene VEGF-Inhibitoren in klinischen Studien untersucht (45) (35). Für die im Folgenden aufgeführten Präparate besteht für die intravitreale Gabe bei der DR noch keine Zulassung, weshalb sie nur „off-label“ eingesetzt werden können.

### **2.2.1 Triamcinolon**

Triamcinolon verfügt über ein besonders breites Wirkungsspektrum – antiinflammatorisch, antiproliferativ, antiödematös und antiangiogenetisch, und übt sich so nachweislich positiv auf die PDRP und das Makulaödem aus.

In einer großen prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie konnte bei mehr als der Hälfte der untersuchten Augen mit diabetischem Makulaödem ein Visusanstieg um fünf Zeilen nach drei Monaten festgestellt werden (46) (45) (35). In einer anderen Studie zeigte sich nach sechs Monaten dagegen eine geringere Effektivität auf den Visus (47). Insbesondere chronifizierte diabetische Ödeme scheinen besser auf Triamcinolon als auf VEGF-Antikörper anzusprechen, die andererseits einen viel schnelleren Wirkungseintritt, nämlich bereits nach wenigen Tagen, erreichen (48) (49). Der Langzeiterfolg scheint allerdings auch von der Höhe der verabreichten Dosis und des damit verbundenen höheren Depot-Effekts abzuhängen (50). Bei der PDRP zeigt sich nur in Bezug auf die Rückbildung der Neovaskularisationen eine relevante antiangiogene Wirkung. Hier ist die Anti-VEGF Therapie überlegen. In Kombination mit einer Vitrektomie ergab sich keinerlei signifikanter Effekt (51).

Aufgrund seines pharmakokinetischen Profils wird Triamcinolon vor allem intravitreal als Depot-Kortikosteroid verabreicht.

Zu beachten ist auch das Nebenwirkungsspektrum: zu den relevantesten zählen das Sekundärglaukom, die Katarakt und die zwar seltene, aber schwerwiegende infektiöse Endophthalmitis. Die insgesamt am häufigsten auftretende Nebenwirkung ist die Erhöhung des Augeninnendrucks (45).

### **2.2.2 Ruboxistaurin**

Ruboxistaurin inhibiert selektiv die  $\beta$ -Isoform der PKC und führt somit zur Blockade der VEGF Rezeptorinduzierten Signaltransduktion. In einer Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit Makulaödem konnte eine Abnahme der angiographischen Leckage und eine Visusstabilisierung erreicht werden (35).

### **2.2.3 Pegaptanib (Macugen®)**

Pegaptanib (Macugen®) ist ein Aptamer - ein chemisch synthetisiertes Oligonukleotid - das selektiv und mit hoher Affinität an die VEGF-A-165-Isoform bindet (45). In vitro konnte gezeigt werden, dass sich die Hemmung

dieser Isoform allein genauso effektiv auf die Unterdrückung von Neovaskularisationen auswirkt wie eine vollständige VEGF-Blockade und im Unterschied dazu die physiologischen Gefäße sogar unberührt bleiben (52). Für die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) besteht seit Januar 2006 eine Zulassung in der EU (45).

In Bezug auf die DR und das DME beweisen Studien eine gute therapeutische Wirksamkeit über 36 Wochen: ein Rückgang des intraretinalen Ödems und eine geringe Sehverbesserung von 1 Zeile. Langzeitstudien und Vergleichsstudien mit anderen antiangiogenen Präparaten bleiben jedoch abzuwarten, um den Stellenwert von Pegaptanib bei der Behandlung der DR richtig einschätzen zu können (53) (54) (55).

#### **2.2.4 Ranibizumab (Lucentis®)**

Ranibizumab (Lucentis®) ist ein rekombinant hergestelltes, humanisiertes und antigenbindendes Fragment (FAB), das alle VEGF-A Isoformen bindet und inaktiviert und im Vergleich zu einem Vollantikörper eine bessere Netzhautpenetration nach intravitrealer Injektion erreicht. Entwickelt wurde Ranibizumab für die Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration und ist seit Januar 2007 in der EU dafür zugelassen (45) (56) (57).

Durch die Bindung an VEGF kann dieses nicht mit den VEGF-Rezeptoren an den Gefäßendothelzellen interagieren. Die Folgen sind neben dem Rückgang der vaskulären Permeabilität die Blockade der Endothelzellproliferation und damit auch von Neovaskularisationen (58).

Im Rahmen der RESOLVE-Studie wird derzeit der Einsatz von Ranibizumab bei der Therapie des diabetischen Makulaödems untersucht. Nach vorläufigen Ergebnissen scheint sich die Sehschärfe, sowie die Netzhautdicke im Foveabereich, nach der Behandlung zu verbessern. Vergleichsstudien zur Lasertherapie stehen jedoch noch aus (59).

Veröffentlicht sind bisher nur die Ergebnisse von 10 Patienten mit diabetischem Makulaödem, die nach 5 Ranibizumab-Injektionen eine mittlere Visusverbesserung um 12 Buchstaben erreichten (60).

### **2.2.5 Bevacizumab (Avastin®)**

Bevacizumab (Avastin®), das seit Februar 2004 für die intravenöse Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen ist, stammt wie das kleinere Ranibizumab vom selben Muttermolekül ab: einem humanisierten monoklonalen Antikörper der Maus, der gegen humanes VEGF-A gerichtet ist (45) (35).

Phil Rosenfeld führte diesen Antikörper 2005 zur Behandlung bei exsudativer AMD und bei ZVT in die Augenheilkunde ein. Zuerst nur systemisch verabreicht, wurde Bevacizumab dann auch intravitreal injiziert. Die Befürchtung Bevacizumab würde aufgrund seiner Molekülgröße die Netzhaut unzureichend penetrieren, konnte widerlegt werden (61) (62). Dies führte weltweit zum Einsatz von Bevacizumab außerhalb der zugelassenen Indikation und zur Durchführung zahlreicher Fallserien und Studien. Zwar fehlen noch große prospektive, kontrollierte Studien, doch erklären die vielen anderweitigen Veröffentlichungen durchaus die Wirksamkeit von Bevacizumab bei verschiedenen neovaskulären und exsudativen okulären Erkrankungen. Der Langzeitverlauf bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab steht derzeit noch aus, doch im Kurzzeitverlauf wurde bereits ein gutes Sicherheitsprofil erreicht, und dahingehende Studien sind auch bereits in Arbeit (35) (63). Bei systemischer Gabe wurde von vorübergehendem Hypertonus und einer erhöhten Inzidenz thromboembolischer Ereignisse berichtet, die bei der intravitrealen Verabreichungsform wegfallen, und diese somit als sichere Applikationsvariante eingestuft wird, so dass auch eine ambulante Anwendung möglich ist (45) (35).

Neben dem therapeutischen Nutzen ist auch der ökonomische Aspekt nicht zu vernachlässigen. Gegenüber dem mittlerweile für die AMD zugelassenem Lucentis® sind die Kosten für Avastin® sehr viel geringer. Doch das Interesse des Herstellers für Bevacizumab auch im Bereich der Ophthalmologie eine Zulassung zu erreichen ist nun aufgrund der Alternative



Lucentis®, das speziell für diese Indikation entwickelt wurde, in den Hintergrund getreten (45).

Zum Wirkmechanismus:

Bevacizumab bindet kompetitiv alle VEGF-Isoformen und erreicht so eine Verminderung der vaskulären Permeabilität, Inhibition von Neovaskularisationen und eine antiinflammatorische Wirkung (35). Bereits eine Woche nach Injektion lässt sich fast kein freies VEGF in Vorderkammer und Glaskörper mehr nachweisen (64).

Im Rahmen einer retrospektiven Studie von Avery et al. zu intravitrealem Bevacizumab bei 44 Patienten mit PDRP konnte bei allen Behandelten bereits nach einer Woche eine komplette oder wenigstens teilweise Remission der angiographischen Leckage der Neovaskularisation verzeichnet werden (65).

Nach Avery et al. reicht auch bereits eine sehr geringe Menge Bevacizumab aus, um Erfolge zu erzielen, teilweise sogar am unbehandelten Partnerauge (65).

Desweiteren geht aus der erwähnten Studie hervor, dass es sich dabei oft nur um einen temporären Effekt handelt, wenn die Proliferationsursache – meist die Ischämie – nicht behandelt wird. Doch kann einerseits die Bevacizumab-Injektion wiederholt werden, andererseits kann das Regressionsintervall dazu genutzt werden, die etablierten Behandlungsmethoden kontrolliert und in Ruhe durchzuführen. Dies prägte den Begriff der adjuvanten Anti-VEGF-Therapie (66). Auch erwähnen sie die Möglichkeit eines Rebound-Phänomens: Bevacizumab könnte auch physiologische Vorgänge im Bereich der Ischämiezone blockieren, was langfristig zu einer Ausbreitung des unterversorgten Netzhautareals führt. Diesen Zusammenhang konnten Neubauer et al. mit ihrer Arbeit dementieren. Dennoch besteht auch dafür die Notwendigkeit für einen längeren Beobachtungszeitraum (65) (67).

Auch wird aufgezeigt, dass nicht alle Gefäße gleichermaßen mit einer Rückbildung auf die Behandlung ansprechen: So besteht eine Persistenz von 27% der NVD gegenüber 18 % bei den NVE (65).

Einer anderen Studie zufolge scheinen sogar ausgedehnte Neovaskularisationen nach ein bis drei Wochen gut auf den Antikörper anzusprechen, unabhängig davon, ob diese am Sehnerv (NVD) oder in der Peripherie (NVE) lokalisiert waren (68). Die Ergebnisse aus Langzeitstudien bleiben also abzuwarten.

Untersuchungen zum diffusen diabetischen Makulaödem zeigen noch keine eindeutigen Ergebnisse. Die ersten Daten zeigten weniger gute Resultate für Bevacizumab auf als für seine Alternativen Ranibizumab und Pegaptanib (69). Doch sowohl die etlichen Vorbehandlungen der meisten Patienten, als auch die Uneinigkeit über systematische Behandlungsalgorithmen sowie der kurze Beobachtungszeitraum, gestalten den Vergleich von Ergebnissen bisweilen schwierig. Ersten Arbeiten zufolge konnte ein signifikanter Rückgang des Ödems beobachtet werden, wohingegen die zentrale Netzhautdicke unverändert blieb und sich nach einem Zeitraum von 6 bzw. 12 Wochen noch keine signifikante Visusverbesserung einstellte. Bei Arevalo et al. hingegen kam es sowohl zu einer deutliche Rückbildung des Ödems als auch zu einer Visusverbesserung um 3 Zeilen (70).

Vergleicht man Bevacizumab mit Triamcinolon, scheint letzteres besser auf die Netzhautdicke anzusprechen. Eine Kombinationstherapie brachte dagegen keine Vorteile. Und auch wegen des wesentlich höheren Nebenwirkungsprofils bleibt abzuwarten, ob die Steroide weiterhin zur Behandlung bei diabetischer Retinopathie eingesetzt werden. Lediglich bei den chronifizierten Ödemen erreicht Triamcinolon ein besseres Ergebnis (49) (71).

Wie gesagt, fällt es bisher noch schwer den Stellenwert der Bevacizumab-Therapie bei Patienten mit DR oder speziell beim diabetischen Makulaödem richtig einzuschätzen. Die Fallzahlen sind zu gering um beispielsweise Vergleiche mit der Laserkoagulation anstellen zu können. Grundsätzlich aber scheint der Erfolg dieser Behandlung bzgl. des Visus dem der Lasertherapie durchaus ebenbürtig zu sein (72).

## **2.3 Ziel der Arbeit**

In dieser Arbeit wurden die klinischen Erfahrungen und Daten der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg mit Bevacizumab (Avastin®) in der Therapie der diabetischen Retinopathie - speziell des diffusen diabetischen Makulaödems - erhoben. Die intravitreale Applikation bei diesen Patienten wird seit Oktober 2005 durchgeführt. Die Patientendaten wurden anhand der Aktenlage retrospektiv erfasst und anschließend ausgewertet. Ziel war es bei Patienten in unterschiedlichen Therapiestadien über die Prognose bzgl. Visus, intraokulärer Augendruck (IOD) und Netzhautdicke nach ein- oder mehrfach erfolgter intravitrealer Bevacizumab-Eingabe Aufschluss zu geben und den klinischen Erfolg auszuwerten.

## 3 Patientengut und Methoden

### 3.1 Patientendaten

Zunächst wurden die Daten von 90 Patienten mit diabetischer Retinopathie innerhalb einer retrospektiven statistischen Analyse evaluiert, die sich zwischen Oktober 2005 und Oktober 2006 an der Augenklinik der Universität Regensburg einer Bevacizumabinjektion unterzogen.

Im Rahmen der Erstvorstellung wurde bei jedem Patienten der bestkorrigierte Visus an beiden Augen erhoben (Visus –prä), mittels Applanationstonometrie der intraokuläre Augendruck (IOD) gemessen, der vordere Augenabschnitt mit Hilfe der Spaltlampe untersucht, der Fundus in Mydriasis betrachtet und eine okuläre Kohärenztomographie (OCT) zur Bestimmung der Netzhautdicke sowie in wenigen Fällen eine Fluoreszenzangiographie (FLA) zur Verifizierung und Beurteilung der diabetischen Retinopathie durchgeführt. Bei allen Patienten ließ sich ein diffuses diabetisches Makulaödem diagnostizieren – also Patienten mit schlechter Ausgangsfunktion und unzureichendem Erfolg der etablierten Laserkoagulation (s. S. 17).

Idealerweise sollten sich die Patienten nach Erstbehandlung über einen Kontrollzeitraum von 12 Monaten zur Nachuntersuchung (Visus, IOD, OCT) vorgestellt haben.

Ausgeschlossen werden mussten von den anfangs 90 Patienten schließlich 34 aufgrund unklarer Diagnosestellung oder unzureichender Datenlage (fehlende Nachuntersuchungstermine), so dass sich die Zahl letztendlich auf 66 Patienten belief, von denen 47 männlich und 19 weiblich waren.

Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (Ermittlung des Prä-Visus) betrug 57 Jahre. Der jüngste Patient war 18, der älteste 80 Jahre alt.

45 der Patienten waren zuvor anderweitig behandelt worden, 20 davon mit Kenalog, 19 mit Laser und 7 mit einer Kombination aus Kenalog-Injektion

und Laserkoagulation. 8 Patienten hatten in der Vorgeschichte eine Hinterkammerlinse (HKL) implantiert bekommen.

### **3.2 Behandlungsablauf**

Die Bevacizumabeingabe, die Off-label erfolgte, fand im Rahmen einer ambulanten OP statt, bei der den Patienten 1,0 mg Avastin in 0,1 ml unter lokaler Tropfanästhesie in den Glaskörper injiziert wurde. Nach der Injektion wurde Visus und intraokularer Druck geprüft. Die Patienten sollten sich am Folgetag zu einer Kontrolle beim niedergelassenen Augenarzt vorstellen und 5 Tage lang ein lokales Antibiotikum tropfen. Weitere Kontrollen in der Klinik waren nach 1 und 3 Monaten geplant, sowie im Anschluss je nach Bedarf.

### **3.3 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Zuerst wurde das in Frage kommende Patientengut anhand der OP-Pläne im oben erwähnten Zeitraum ermittelt. Anschließend die anhand der Aktenlage ermittelten Werte in Excel-Tabellen implementiert und danach ausgewertet. Die Daten im Einzelnen: Visus prä und im Verlauf von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn, IOD, Netzhautdicke im 12 – Monats – Verlauf, desweiteren Behandlungsfrequenz, Art der Vorbehandlung und Linsenstatus.

Bei Patienten, die sich nach der ersten Kontrolluntersuchung nicht mehr in der Augenklinik vorstellten, wurde über einen Anruf beim niedergelassenen Augenarzt versucht, die Langzeitergebnisse mit dessen Befunden (Visus, IOD) zu komplettieren.

Die Werte wurden mit dem Programm Microsoft Excel 2003 bearbeitet und ausgewertet. Als statistisches Verfahren kam dabei der sogenannte t-test zum Vergleich von Gruppen auf signifikante Tendenzen zur Anwendung. Von einer statistischen Signifikanz geht man aus, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% vorliegt ( $p < 0,05$ ).

Sämtliche Werte im anschließenden Ergebnisteil wurden in logMAR (logarithm of the minimal angle of resolution; dieser entspricht dem negativ-

dekadischen Logarithmus der Dezimalzahl) umgerechnet, um Mittelwerte bestimmen zu können und um damit vergleichbare Zahlenwerte zu erhalten. Ist die Rede von Visusveränderungen in Zeilen, handelt es sich um ETDRS-Zeilen, die den logMAR-Visusstufen von jeweils 0,1 entsprechen. Eine Tabelle zur Umrechnung zwischen den verschiedenen Visussystemen ist im Anhang zu finden.

## 4 Ergebnisse

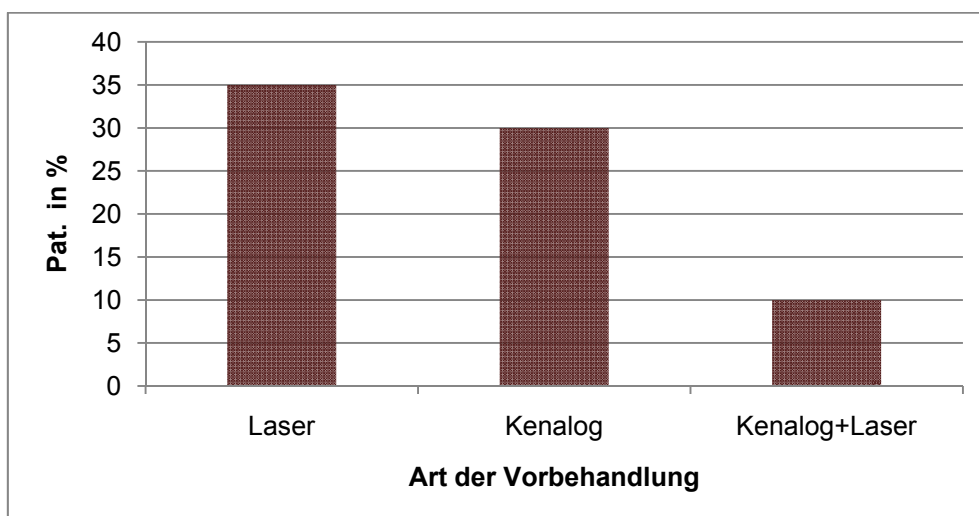
### 4.1 Allgemeine Daten und Basisdaten

Die vorliegende retrospektive Analyse umfasst den Behandlungszeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2006. In diesem Zeitraum erhielten 90 Patienten mit diabetischer Retinopathie an der Augenklinik der Universität Regensburg eine Bevacizumab-Therapie. Für die nachfolgende Auswertung konnten letztendlich aufgrund unzureichender Datenlage nur 66 Patienten einbezogen werden. Alle 66 Patienten befinden sich bereits im Stadium eines diffusen Makulaödems. 47 Patienten waren männlich, 19 weiblich. Ihr Durchschnittsalter betrug 57 Jahre, der Jüngste war 18 der Älteste 80 Jahre alt. 8 Patienten (12%) erhielten bereits eine HKL (Hinterkammerlinse)-Implantation.

#### 4.1.1 Anzahl und Art der Vorbehandlungen

Von den untersuchten Patienten waren 37 (56%) vorbehandelt:

23 Patienten (35%) unterzogen sich bereits vorherigen Laserkoagulationen, 20 Patienten (30 %) Triamcinolon-Injektionen (Kenalog®) und 7 Patienten (10%) einer Kombination: sie bekamen sowohl Laserkoagulationen als auch Kenalog-Injektionen (s. Abb. 3).



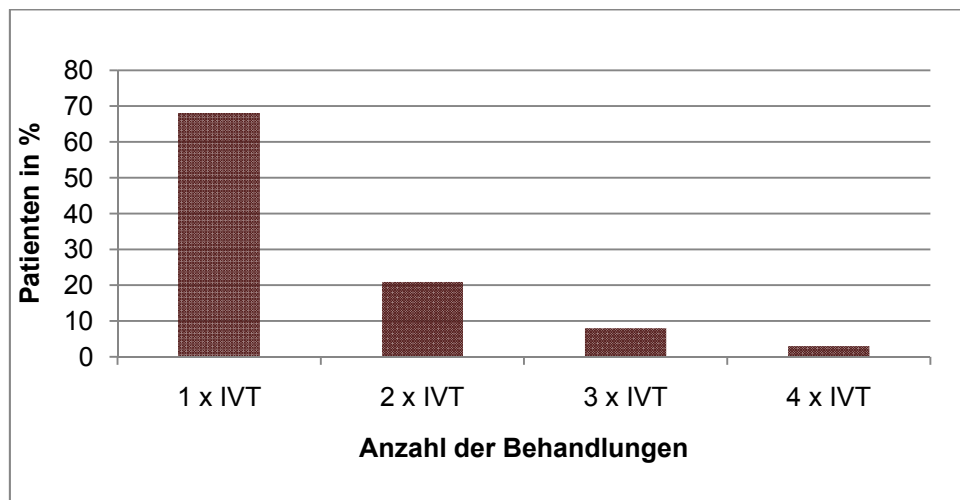
**Abb. 3:** Anzahl und Art der Vorbehandlungen

### 4.1.2 Häufigkeit der Behandlungen mit Bevacizumab

Im Mittel erhielt jeder Patient 1,5 Bevacizumab-Behandlungen.

Bei 45 Patienten (68%) blieb es bei einer einmaligen intravitrealen Injektion (IVT), 14 Patienten (21%) erhielten die Bevacizumab-Eingabe zweimal, 5 Patienten (8%) dreimal und 2 Patienten (3%) sogar viermal.

Tabellarisch ist dies nochmal in Abb.4 dargestellt:



**Abb. 4:** Patientenzahl mit unterschiedlicher Behandlungshäufigkeit an Bevacizumab-Injektionen

### 4.2 Verlauf insgesamt (alle Patienten)

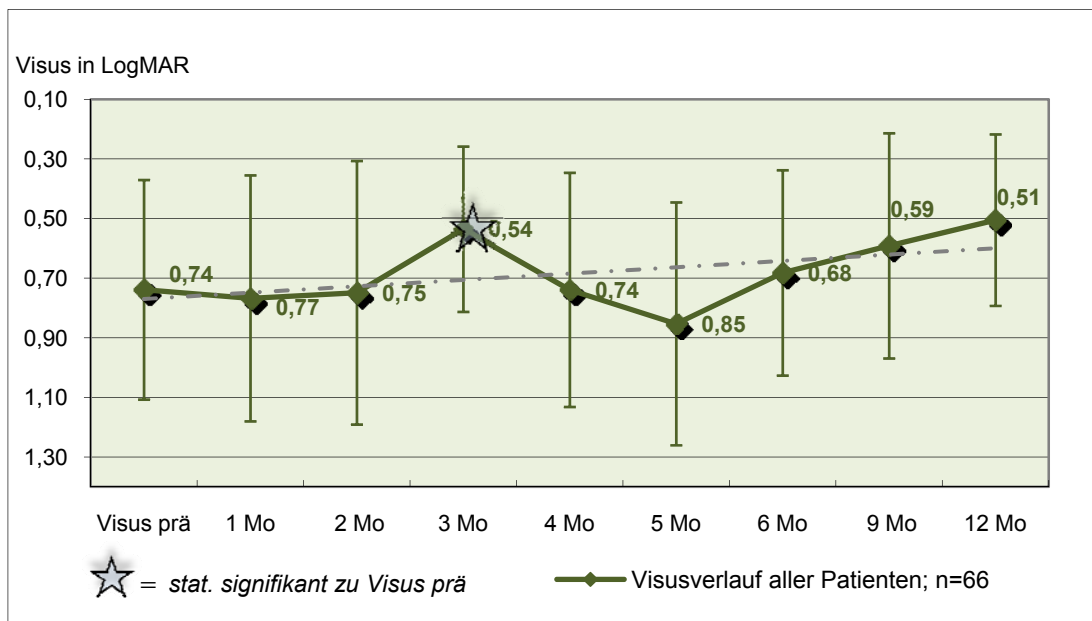
Alle 66 Patienten kamen nach der Avastin®-Behandlung zu mehrmaligen Nachuntersuchungsterminen, allerdings in unterschiedlicher Häufigkeit. Über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten konnte so der Verlauf von Visus und intraokularem Druck (IOD) und die Entwicklung der Netzhautdicke im OCT dokumentiert werden.

Die Visuswerte werden in der Einheit logMAR angegeben, d.h. niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung des Visus an. Zur Umrechnung in Dezimalwerte ist im Anhang eine Umrechnungstabelle zu finden (8.1).



### 4.2.1 Visusverlauf aller Patienten nach Avastinbehandlung

Anfangs - also vor der ersten Avastinbehandlung - betrug der mittlere Visus 0,74 logMAR. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten verbesserte sich dieser auf 0,51 logMAR. In Dezimalzahlen ausgedrückt bedeutet dies eine Zunahme der Sehkraft von 0,2 auf 0,3 oder entsprechend in ETDRS-Zeilen eine Verbesserung um 2 Zeilen. Eine statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ) ließ sich für den 3-Monatswert feststellen (durch ☆ gekennzeichnet) (s. Abb. 5). Der Einbruch beim 5-Monatswert läßt sich wahrscheinlich durch die relativ geringe Zahl der Patienten, die sich in diesem Monat einer Kontrolle unterzogen ( $n=15$ ).

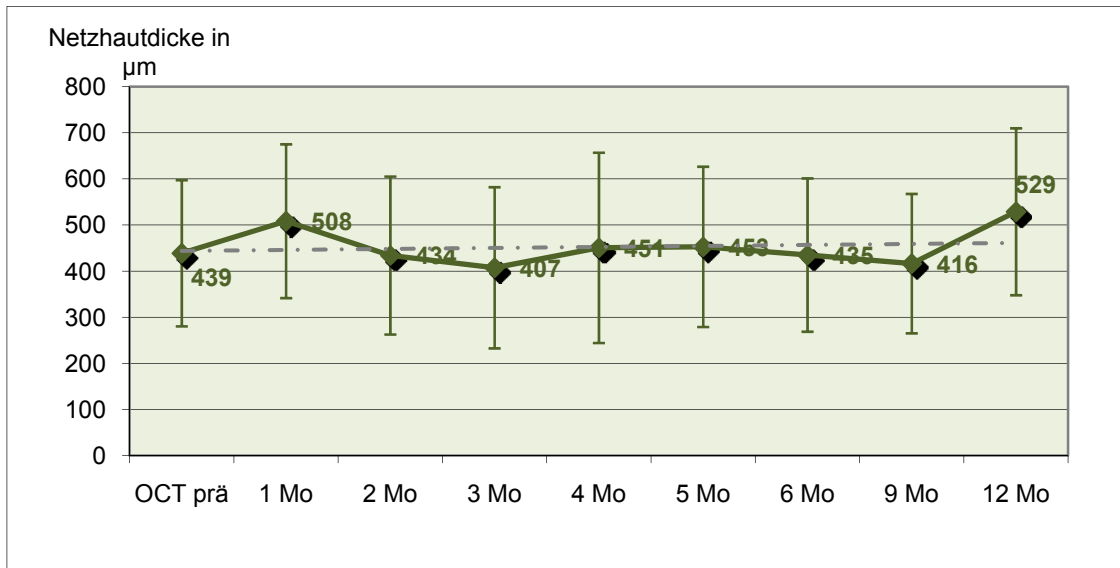


**Abb. 5:** Visusverlauf aller Patienten über 12 Monate nach Avastineingabe

### 4.2.2 Entwicklung der Netzhautdicke (gemessen im OCT)

Die mittlere Dicke der Retina, gemessen im OCT, blieb im Verlauf von 12 Monaten ungefähr konstant. Statistisch signifikante Werte konnten hierbei nicht gezeigt werden (s. Abb. 6). Ursächlich für den kleinen Anstieg bei 12 Monaten ist wahrscheinlich wieder die geringe Patientenzahl von nur 20% (im Vergleich dazu: bei 9 Monaten waren es noch 38%), die sich in der Klinik

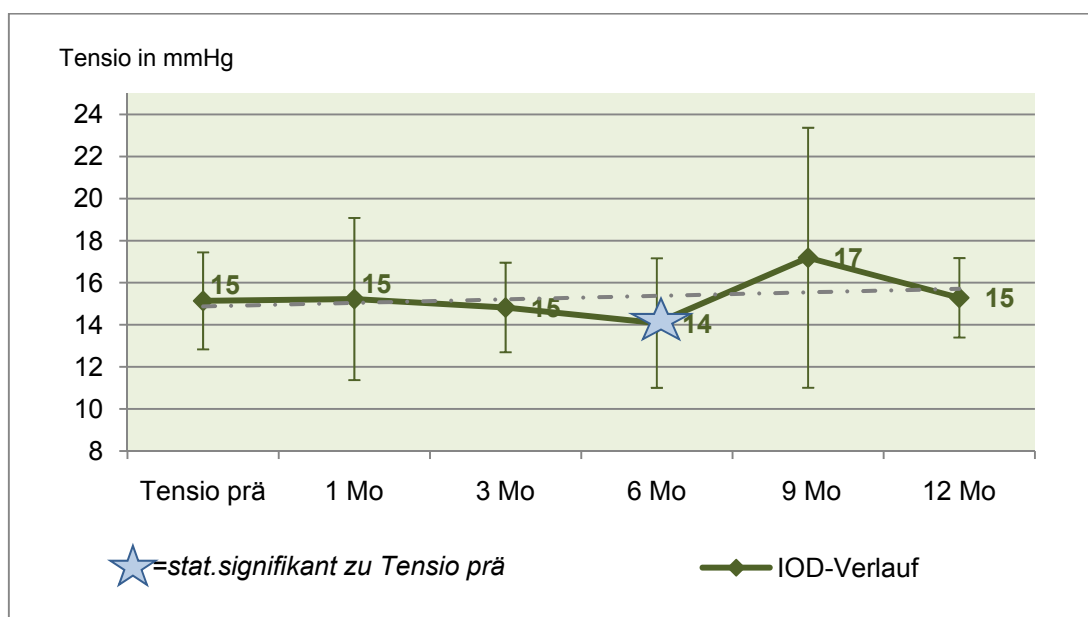
vorstellten. Der letzte Wert kann somit wohl als wenig aussagekräftig betrachtet werden.



**Abb. 6:** Verlauf der Netzhautdicke im OCT

### 4.2.3 Verlauf des intraokularen Drucks (IOD)

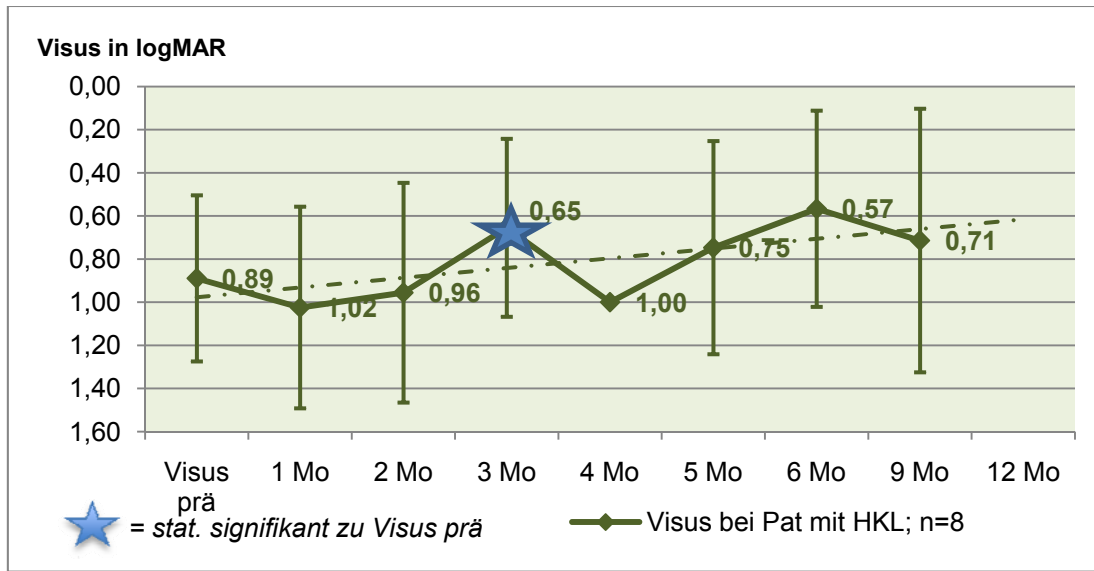
Ebenso wie bei der Netzhautdicke ließ sich auch beim IOD keine Veränderung über die 12 Monate feststellen (s. Abb. 7). Lediglich der 6-Monatswert zeigt eine statistische Signifikanz.



**Abb. 7:** Verlauf des intraokularen Drucks (IOD)

#### 4.2.4 Patienten mit HKL-Pseudophakie

Ebenfalls um 2 Zeilen verbessert sich der Visus bei Patienten mit HKL-Pseudophakie (8 Patienten; 12 %): von logMAR 0,89 zu 0,71 bzw. nach Umrechnung in Dezimalzahlen: von 0,12 auf 0,19 (s. Abb. 8). Statistisch signifikant ist der 3-Monats-Wert.



**Abb. 8:** Visusverlauf bei Patienten mit HKL-Pseudophakie

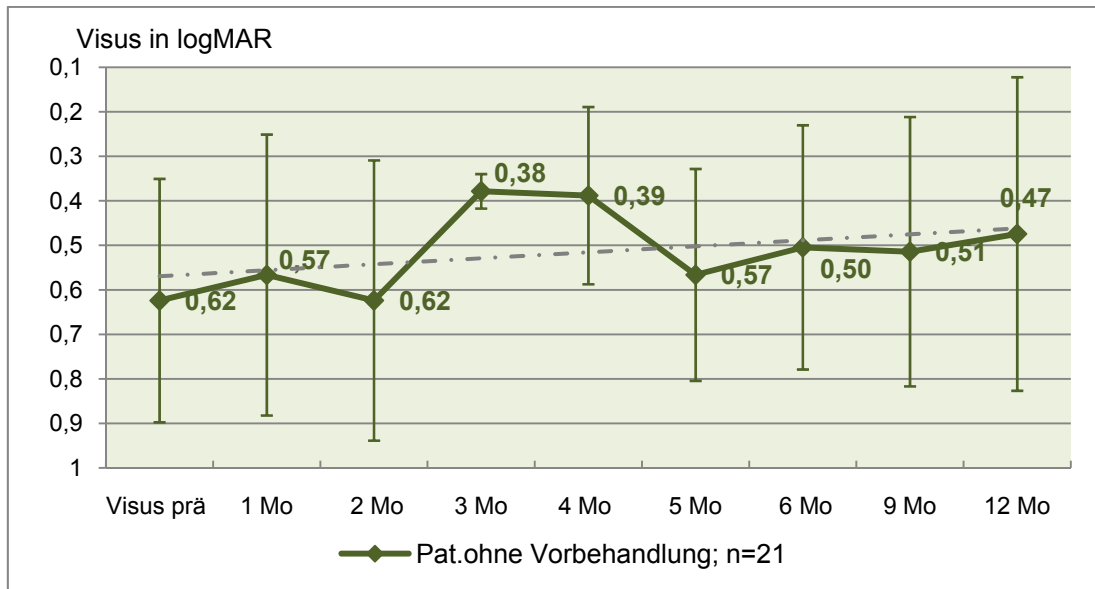
### 4.3 Visusverlauf in Abhängigkeit der Vorbehandlung

Wie in 4.1.2 genau beschrieben, waren 56% der Patienten zum Zeitpunkt der Avastin-Applikation bereits anderweitig vorbehandelt, die meisten davon mit Laserkoagulationen. Im Folgenden wird in Abhängigkeit von der jeweiligen Vorbehandlung der Visusverlauf im Einzelnen dargestellt.

#### 4.3.1 Visusverlauf bei Patienten ohne Vorbehandlung

Bei 21 Patienten (32%) war die Avastin-Behandlung die erste intravitreale Therapieform zur Behandlung des diffusen Makulaödems. Bei diesen Patienten – also ohne sonstige Vorbehandlung (Ausschluss auch der Patienten mit HKL-Pseudophakie (12%) ) – verbesserte sich der Visus nach 12 Monaten um eine Zeile und zwar von 0,62 logMAR auf 0,47 logMAR, was in Dezimalzahlen einer Zunahme von 0,25 auf 0,3 entspricht, allerdings gibt es keine statistische Signifikanz (s. Abb. 9). Auch eine zwischenzeitliche

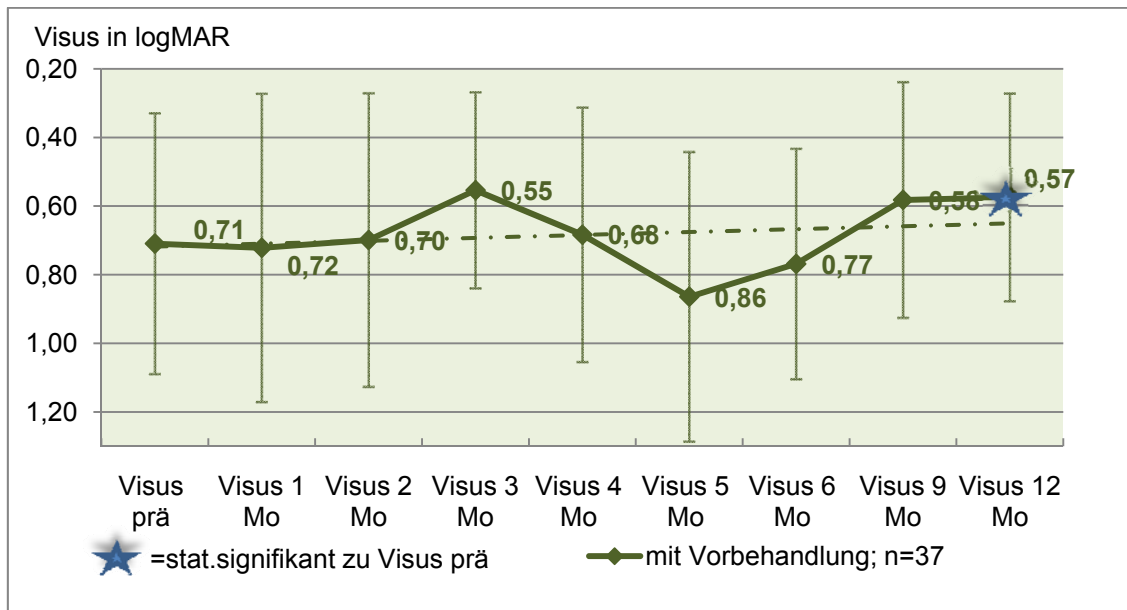
stärkere Verbesserung in den Monaten 3 und 4 war nicht statistisch signifikant zum Ausgangsvisus. Auch hierfür mag die geringere Patientenzahl in diesen Monaten der Grund sein (Im Monat 3 kamen nur 9% zur Kontrolle, im Monat 4 waren es 11%).



**Abb. 9:** Visusverlauf bei Patienten ohne Vorbehandlung

#### 4.3.2 Visusverlauf bei Patienten mit Vorbehandlung

Die vorbehandelten Patienten (56%), ohne vorerst noch genauer nach Art der Vorbehandlung zu unterscheiden, zeigten eine Visusverbesserung um knapp 2 Zeilen in 12 Monaten. In logMAR entspricht dies einer Steigerung von 0,71 auf 0,57, umgerechnet in Dezimal: von 0,20 auf 0,27 (s. Abb. 10). Ein statistisch signifikanter Wert kann bei Monat 12 gezeigt werden.

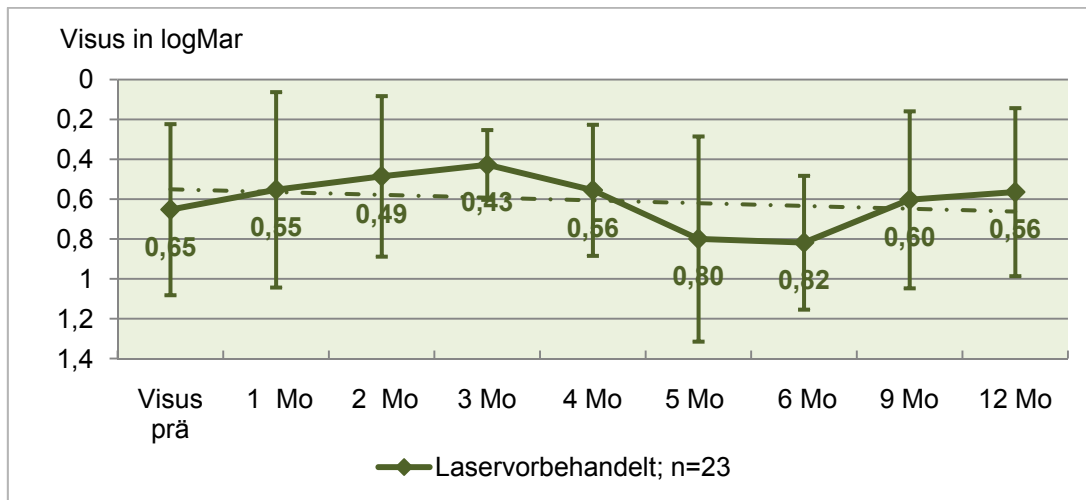


**Abb. 10:** Visusverlauf bei Patienten mit Vorbehandlung

Die stärkere Visusverbesserung hier, im Vergleich zu den Patienten ohne Vorbehandlung, lässt sich eventuell darauf zurückführen, dass bei den nicht vorbehandelten Patienten ein viel ausgeprägteres Makulaödem vorlag, so dass z.B. eine Laserbehandlung als wenig sinnvoll erschien - die Voraussetzungen bei diesen Patienten waren also viel schlechter.

#### 4.3.2.1 Patienten mit Laservorbehandlung

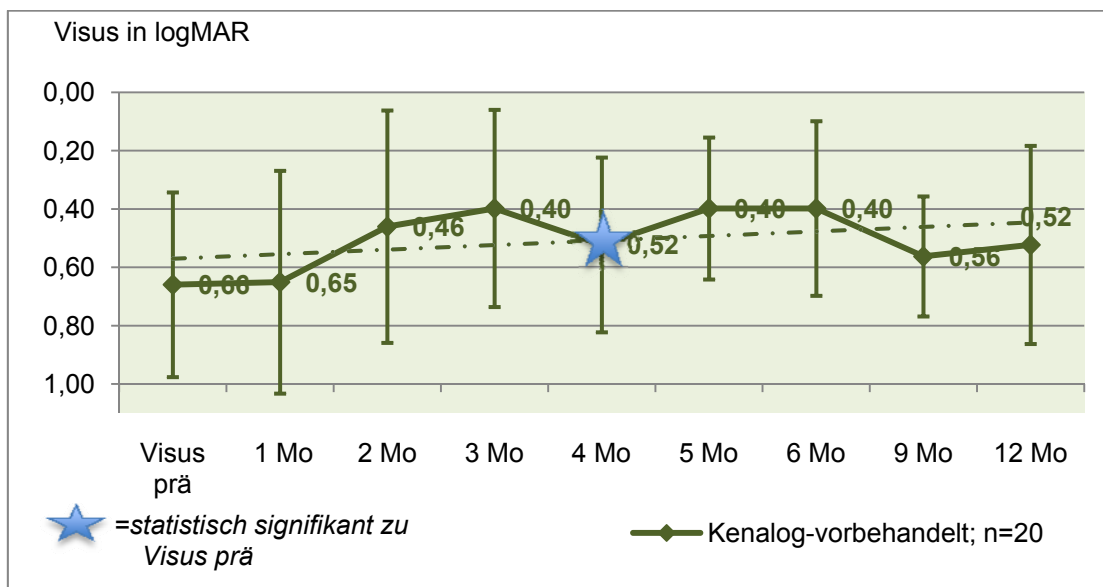
Die 23 Patienten, die zuvor schon mittels Laserkoagulation behandelt wurden (35%), wobei keine Unterscheidung nach der genauen Art der Lasertherapie erfolgte (GRID, fokal, panretinal, Mischbehandlungen), zeigten einen gleichbleibenden Visusverlauf über 12 Monate bei 0,6 logMAR bzw. dezimal: 0,25 (s. Abb. 11).



**Abb. 11:** Visusverlauf bei laservorbehandelten Patienten

#### 4.3.2.2 Patienten mit Kenalog-Vorbehandlung

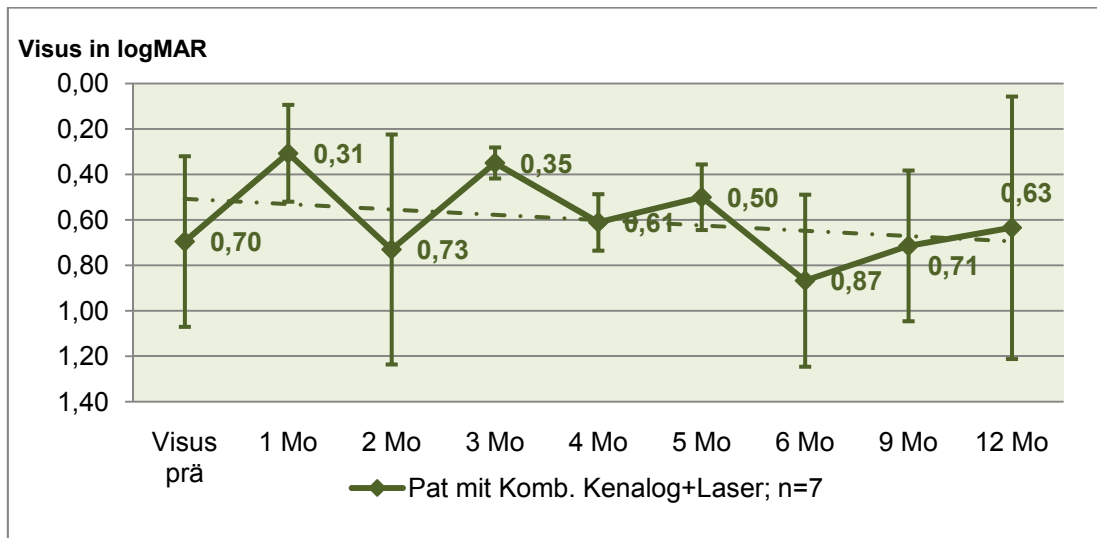
20 Patienten (30%) wurden im Vorfeld bereits mit Triamcinolon-Injektionen (Kenalog®) behandelt. Untersucht man deren Visusverlauf nach der Avastin-Eingabe, so stellt sich eine Verbesserung um 2 Zeilen heraus: von 0,22 auf 0,3 (dezimal) oder in logMAR: von 0,66 auf 0,52 (s. Abb. 12). Bei Monat 4 ergab sich ein statistisch signifikanter Wert.



**Abb. 12:** Visusverlauf bei Patienten mit Kenalog-Vorbehandlung

### 4.3.2.3 Patienten nach Laser- und Kenalogbehandlung

Patienten mit erfolgter Laserkoagulation und Kenalog-Injektion (7 Patienten; 10%) verbesserten ihren Visus nach der Avastin-Behandlung um 1 Zeile, und zwar von 1,19 auf 0,23 (dezimal) bzw. logMAR: von 0,7 auf 0,63. Hierbei ergibt sich keine statistische Signifikanz.



**Abb. 13:** Visusverlauf bei Patienten mit Laserkoagulation und Kenalogbehandlung

Aufgrund der geringen Patientenzahl erreichen die Ergebnisse unter 4.3.2.3 und 4.3.2.4 wohl nur eine geringe Aussagekraft.

## 4.4 Visusverlauf in Abhängigkeit von der FAZ

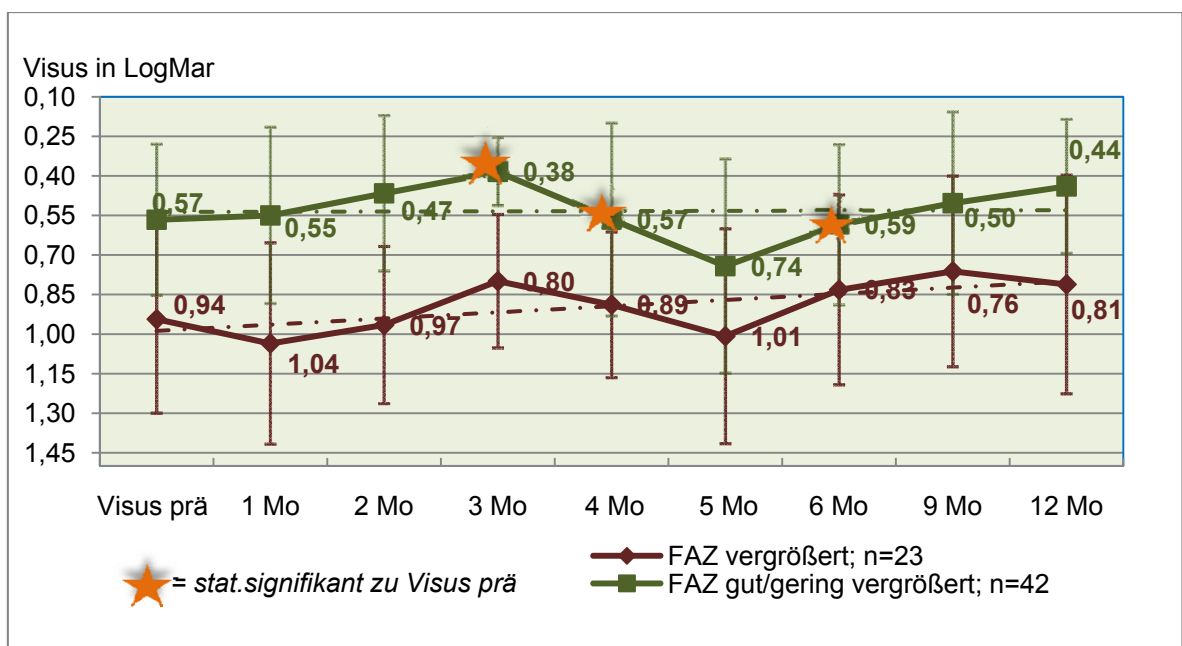
Abhängig von der Größe der FAZ = foveale avaskuläre Zone (entspricht der Ischämiezone in der Makula) wurde der Visusverlauf über 12 Monate verglichen. Unterschieden wurde dabei zwischen normal/gering vergrößerter und stark vergrößerter FAZ, wobei eine FAZ zwischen 400-500  $\mu\text{m}$  als normal betrachtet wird, während es sich bei einer FAZ ab 800  $\mu\text{m}$  (also Verdopplung der normalen FAZ) um eine vergrößerte Ischämiezone handelt. Die Vermutung liegt nahe, dass Patienten mit vergrößerter FAZ einen schlechteren Visus haben und sich dieser Umstand auch schlechter auf die Therapie auswirkt. Nachfolgend wurde dieser Zusammenhang erfasst.

#### 4.4.1 Normal/gering vergrößerte FAZ

Bei der Mehrzahl der evaluierten Patienten war die FAZ normal oder nur gering vergrößert (42 Patienten; 63%). Wie aus Abb. 14 ersichtlich, kommt es bei diesen Patienten zu einer Visusverbesserung von 1 Zeile. Bei einem Ausgangsvisus von 0,32 konnte nach 12 Monaten ein Visus von 0,4 (in Dezimalzahlen) erreicht werden; bzw. in logMAR: von 0,57 auf 0,44. Statistisch aussagekräftig sind die Monate 3, 4 und 6.

#### 4.4.2 Vergrößerte FAZ

Eine vergrößerte FAZ war bei 23 Patienten (34%) zu finden. Nach den 12 Monaten erreichte auch diese Gruppe eine Visusverbesserung um 1 Zeile, allerdings auf schlechterem Visusniveau, und zwar von dezimal: 0,125 auf 0,16 bzw. logMAR von 0,94 auf 0,81. Auch dieser Verlauf ist in Abb. 14 zu sehen.



**Abb. 14:** Visusverlauf in Abhängigkeit der FAZ

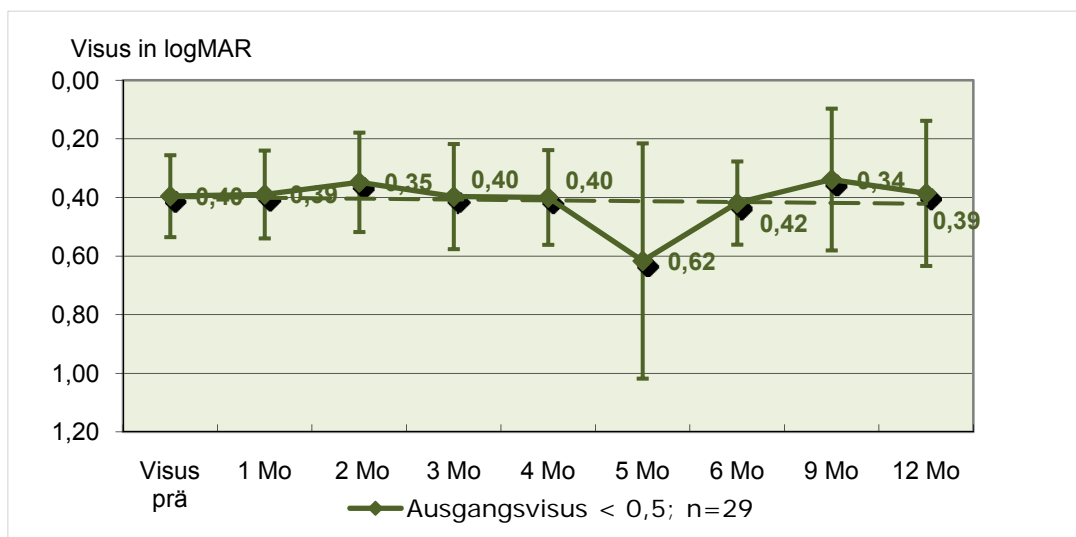


## 4.5 Visusverlauf in Abhängigkeit vom initialen Visus

Um beurteilen zu können, ob der Erfolg der Bevacizumab-Therapie von der Höhe des Ausgangsvisus abhängig ist, wurde eine Unterscheidung der Patienten in drei Gruppen vorgenommen. Die erste mit 29 Patienten (44%) hatte einen relativ guten initialen Visus von  $\geq 0,3$  dezimal (bzw.  $\leq 0,5$  logMAR). Die zweite Gruppe bestehend aus 18 Patienten (27%) begann die Behandlung bereits mit einem schlechten Visus  $\leq 0,1$  dezimal (bzw.  $\geq 1$  logMAR). Die dritte Gruppe mit 19 Patienten (29%) lag genau dazwischen und startete mit einem Visus zwischen 0,1 und 0,3 dezimal (bzw. in logMAR: 1 und 0,5).

### 4.5.1 Visusverlauf bei initialem Visus $\leq 0,5$ logMAR

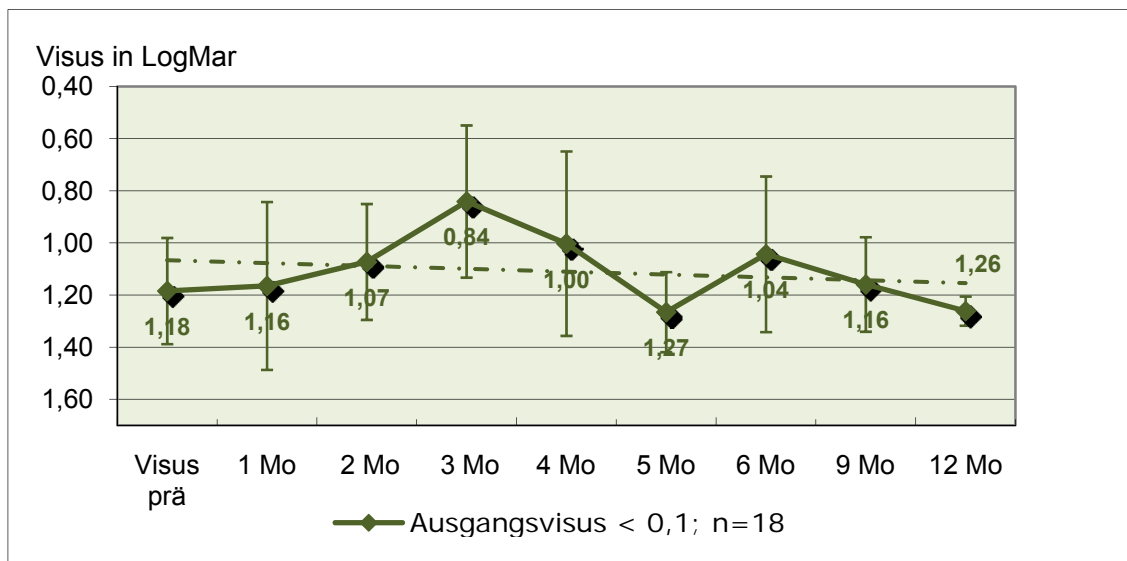
Die 29 Patienten mit einem Ausgangsvisus von  $\leq 0,5$  logMAR ( $\geq 0,3$  dezimal) blieben in ihrer Sehstärke über einen Zeitraum von 12 Monaten konstant bei ungefähr 0,4 logMAR (= 0,4 dezimal). Der schlechte Wert bei Monat 5 ist wahrscheinlich wieder auf die geringe Zahl der Patienten zurückzuführen, die in diesem Monat zu einem Nachuntersuchungstermin erschienen sind, und ist somit etwas verfälscht.



**Abb. 15:** Visusverlauf bei Patienten mit Ausgangsvisus  $\leq 0,5$  logMAR ( $\geq 0,3$  dezimal)

### 4.5.2 Visusverlauf bei initialem Visus $\geq 1,0$ logMAR

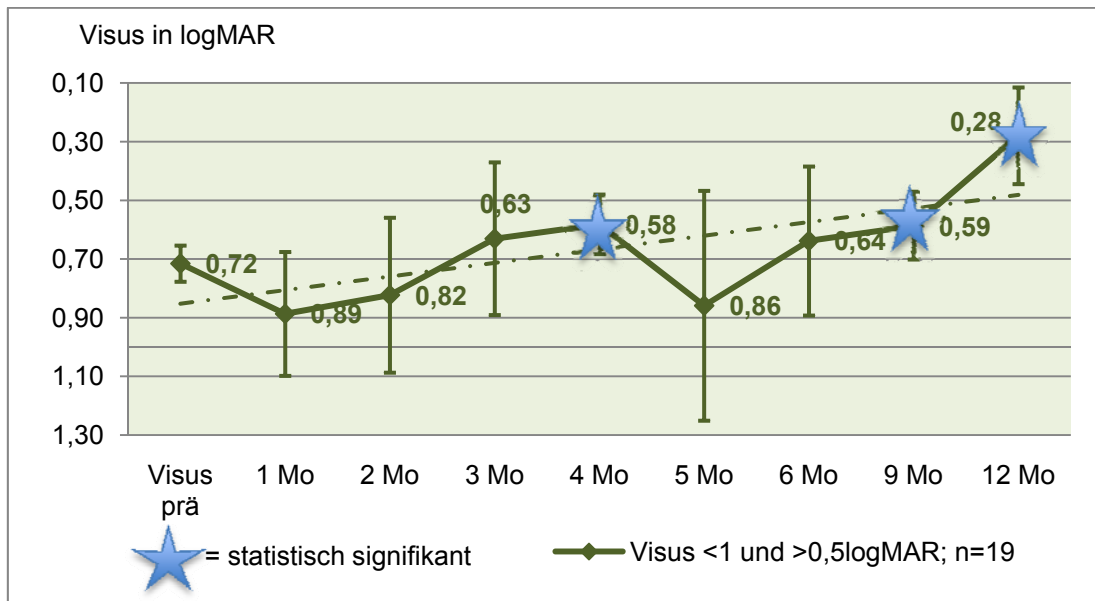
Der mittlere Visus bei den 18 Patienten mit schlechterem Ausgangsvisus ( $\geq 1,0$  logMAR bzw.  $\leq 0,1$  dezimal) verbesserte sich zunächst bis Monat 3 von 1,18 auf 0,84 logMAR (in dezimal: von 0,07 auf 0,15) – also um 2 Zeilen, fiel im Verlauf der 12 Monate jedoch um 1 Zeile von 1,18 auf 1,26 logMAR (in dezimal: von 0,07 auf 0,05).



**Abb. 16:** Visusverlauf bei Patienten mit schlechteren Ausgangsvisus  $\geq 1,0$  logMAR ( $\leq 0,1$  dezimal)

### 4.5.3 Visusverlauf bei initialem Visus $> 0,5$ und $< 1$ logMar

Die 19 Patienten, was fast einem Drittel aller Patienten entspricht, die mit einem Visus zwischen 0,5 und 1 logMAR (bzw. 0,3 und 0,1 dezimal) begannen, erreichten die größten Erfolge mit einer Verbesserung um 4 Zeilen von 0,72 auf 0,28 logMAR (in dezimal: 0,2 auf 0,5). Eine statistisch signifikante Aussage ergibt sich nach 4, 9 und 12 Monaten.



**Abb. 17:** Visusverlauf bei Patienten mit Visus zwischen 1 und 0,5 logMAR

#### 4.5.4 Visusverlauf in Abhängigkeit der Behandlungshäufigkeit

Die genaue Aufschlüsselung der Eingaben pro Patient ist in Kapitel 4.1.2 dargestellt.

In Abhängigkeit der Behandlungshäufigkeit wurde untersucht, ob sich das Outcome bei Patienten nach mehrfachen Bevacizumab-Eingaben im Vergleich zu einer einmaligen Injektion verändert.

Die Mehrheit der Patienten (n=45; 70%) bekam den vorgesehenen Standard einer einmaligen Injektion. Wegen der geringen Patientenzahl wurden alle Patienten, die mehr als eine Eingabe erhielten zu einer Gruppe zusammengefasst. Diese Gruppe umfasste 21 Patienten mit 2 – 4 Avastin-Applikationen in unterschiedlichen Abständen.

#### 4.5.5 Visusverlauf bei 1 x IVT

In dieser Gruppe mit 45 Patienten stieg der mittlere Visus um 1 Zeile: von 0,7 auf 0,6 logMAR (bzw. 0,2 auf 0,25 dezimal). Bei 3 und 4 Monaten ist eine statistische Signifikanz nachweisbar (s. Abb. 18).

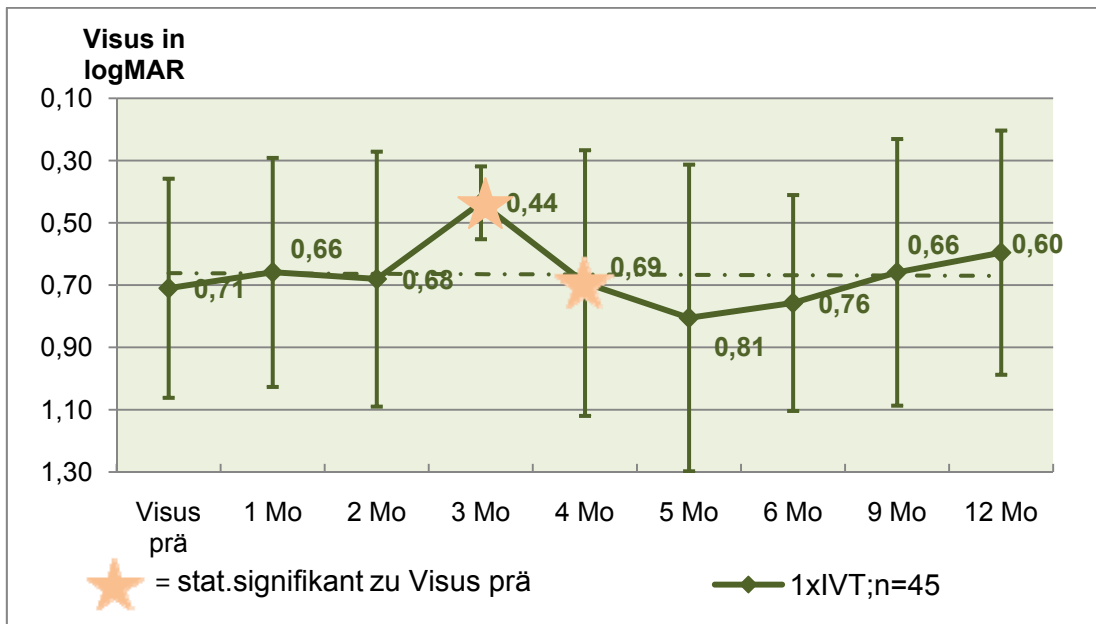


Abb. 18: Visusverlauf bei Patienten mit einmaliger IVT

#### 4.5.6 Visuverlauf bei 2-4 x IVT

Bei mehrfacher IVT (2- 4 mal), die 21 Patienten erhielten, kam es zu einer Visusverbesserung von 2 Zeilen: von 0,7 stieg der Visus auf 0,5 logMAR (in dezimal von 0,2 auf 0,3). Eine Signifikanz ergab sich nicht (s. Abb. 19):

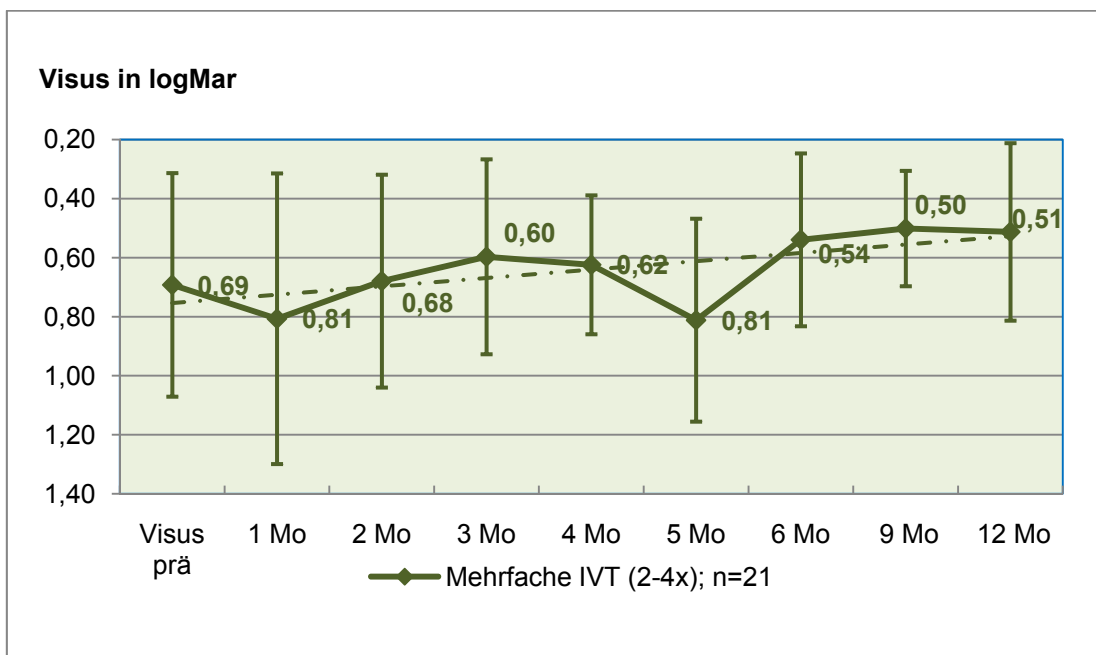


Abb. 19: Visusverlauf bei Patienten nach mehrfacher IVT (2-4)

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt die Ergebnisse der intravitrealen Applikation von Bevacizumab bei Patienten mit diffusem Makulaödem bei diabetischer Retinopathie im klinischen Alltag der Augenklinik der Universität Regensburg. Wie bereits erwähnt stellt das Makulaödem eine Manifestationsform der diabetischen Retinopathie dar, die besonders für den Verlust des zentralen Sehens verantwortlich ist. Zwar gibt es verschiedene Behandlungsoptionen, die gerade untersucht werden, doch sind die bisher einzig etablierten Therapiemöglichkeiten, die das Erblindungsrisiko reduzieren können, die Laserkoagulation und intensive Blutzucker- und Blutdruckkontrollen. Die Suche nach anderen Therapien, auch pharmakologischer Art, wird weiterhin groß geschrieben, da die Laserbehandlung häufig zu keinem zufriedenstellenden Erfolg bei einem Makulaödem führt.

Die Daten aus dieser Arbeit stammen von Untersuchungen aller Patienten, die sich in der Augenklinik Regensburg nach intravitrealer Bevacizumab-Behandlung in einem Zeitrahmen von 12 Monaten wieder vorstellten und nachuntersucht wurden. Die angesetzten Kontrolltermine wurden von den Patienten zum Teil sehr unregelmäßig wahrgenommen, weshalb die Patientenzahl im Laufe der 12 Monate abnimmt. So stehen nach 9 Monaten die Daten von lediglich 28 Patienten zur Verfügung (42%), nach 12 Monaten sind es nur noch 21 Patienten (32%) von anfänglich 66 Patienten, die in die Auswertung miteinbezogen wurden. Die fehlenden Daten wurden zum Teil durch Werte ergänzt, die aus Rückfragen beim weiterbehandelnden niedergelassenen Augenarzt in Erfahrung gebracht wurden. Auf diesen Rückgang der Patientenzahl sollte beim Vergleich mit anderen Studien geachtet werden, da dies teilweise auch zu etwas veränderten Ergebnissen führen kann und die ähnlichen Studien oft nur geringere Ausfallquoten zu verzeichnen hatten.

Im ersten Teil dieser Diskussion werden die gerade dargelegten Ergebnisse nun mit denen ähnlicher Studien anderer Kliniken verglichen und zwar

hinsichtlich der Visus-Entwicklung und des Verlaufs der Netzhautdicke im OCT.

Der darauffolgende Teil beschäftigt sich mit dem Erfolg von intravitreal verabreichtem Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab und Pegaptanib.

## **5.1 Ergebnisvergleich mit ähnlichen Studien**

Zuvor nochmals die Basisdaten unserer Studie in Regensburg:

Die retrospektive Analyse umfasste einen Behandlungszeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2006. In dieser Zeitspanne wurden an der Augenklinik der Universität Regensburg 90 Patienten mit diffusem Makulaödem bei diabetischer Retinopathie mit intravitrealer Bevacizumab-Injektion behandelt. Für die weitere Evaluation blieben 66 geeignete Patienten übrig. Davon waren 47 Patienten (71%) männlich und 29 (29%) weiblich. Das Durchschnittsalter belief sich auf 57 Jahre, der Jüngste war 18, der Ältteste 80 Jahre alt. Von den untersuchten Patienten waren 37 (56%) anderweitig vorbehandelt (Laser, Kenalog oder beides in der Vorgeschichte). Das mittlere Follow-up betrug 7 Monate (Spannweite: 1-12 Monate). Jeder Patient erhielt im Durchschnitt 1,5 Injektionen: bei 70% kam es nur zu einer einmaligen Injektion, 21% erhielten die Behandlung zweimal, 8% dreimal und 3% viermal).

Der mittlere Ausgangsvisus (von dezimal 0,8 – 0,04) vor der ersten Eingabe betrug 0,7 logMAR (entspricht 0,2 dezimal;). Nach den 12 Monaten verbesserte er sich um 2 Zeilen auf 0,5 logMAR (dezimal: 0,32).

### **5.1.1 Studie 1: Primary Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema**

#### **Results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-Month Follow-up**

2007 veröffentlichte „Ophthalmology“ eine retrospektive multizentrische Studie, die 64 Patienten aus 6 Ländern (Venezuela, Mexico, Costa Rica, Brasilien, Puerto Rico, Argentinien) mit diabetischem Makulaödem

einschloss, die intravitreal mit Bevacizumab behandelt wurden. Das mittlere Follow-up betrug 6 Monate (Spannweite: 4-9 Monate). Das Durchschnittsalter lag bei 59,7 Jahren. 20,5% erhielten eine zweite Eingabe, 7,7% sogar eine dritte, bei einer einmaligen Applikation blieb es bei 71,8%. Tabelle 2 fasst die Ausgangsdaten nochmal vergleichend mit Regensburg zusammen:

	Regensburg	Pan-American Study Group
Studiendesign	retrospektiv	retrospektiv
Krankheitsbild	diffuses Makulaödem	fokales bzw. diffuses Makulaödem
Patientenzahl	66	64
Altersdurchschnitt	57	59,7
Männlicher Anteil in %	71%	54,7%
Mittleres Follow up	7 Monate	6,31 Monate
Beobachtungszeitraum	Okt 05-Okt 06	Sept 05-Aug 06
Vorbehandlungen	56% der Pat	0% der Pat
Anzahl IVT im Mittel	1,5	1,3
1 x IVT in %	70%	71,8%
2 x IVT in %	21%	20,5%
3 x IVT in %	8%	7,7%
4 x IVT in %	3%	--
Bevacizumab-Dosis	1,0 mg	1,25 mg – 2,5 mg

**Tabelle 2:** Vergleich der Ausgangsdaten beider Studien

Wie die Tabelle zeigt, stimmen die Daten größtenteils überein. Lediglich im Beobachtungszeitraum und in der Vorbehandlung der Patienten gibt es einen größeren Unterschied. In Regensburg waren 56% der Patienten bereits anderweitig vorbehandelt (s. 4.1.1), während dies bei der Pan-American

Collaborative Retina Study Group (im Folgenden abgekürzt mit Studie 1) ein Ausschlusskriterium war (70).

### 5.1.1.1 Visus-Verlauf

Der mittlere Visus vor der Bevacizumab-Therapie betrug in Regensburg 0,74 logMAR (bzw. 0,2 dezimal) bei der Studie 1 0,87 logMAR (bzw. 0,14 dezimal), also befanden sich die Patienten beider Studien in etwa auf dem gleichen Ausgangslevel (s. Tabelle 3).

	Regensburg	Pan American Study Group
Mittlerer Visus prä (logMAR)	0,74	0,87

**Tabelle 3:** Vergleich der Ausgangs-Visuswerte

Nach einem Monat verbesserte sich bei der Studie 1 der mittlere Visus auf 0,6 logMAR (dezimal: 0,25) bei statistischer Signifikanz. Dann blieb er bis zum Monat 6 ungefähr konstant. Insgesamt also eine Verbesserung um 2 ETDRS-Zeilen (70).

Im Gegensatz dazu blieb in Regensburg der mittlere Visus nach einem Monat gleich bei 0,77 logMAR, nach 3 Monaten verbesserte er sich im Verlauf auf 0,54 logMAR. Dieser Wert ist statistisch signifikant. Nach 12 Monaten wurde ein Wert von 0,51 logMAR erreicht. Dies entspricht einer Zunahme von 2 ETDRS-Zeilen. Ein Drittel der Patienten aus Regensburg erreichten sogar eine Verbesserung um 4 Zeilen.

Bei beiden Studien zeigt sich nach Ende des Beobachtungszeitraumes von 6 (Studie 1) bzw. 12 Monaten (Regensburg) eine Verbesserung um 2 bzw. 4 Zeilen. Somit zeichnet sich ein sehr positives Ansprechen auf die Avastin-Therapie ab.

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Werte nochmals gegenübergestellt:



	Visus prä In logMAR	1 Monat In logMAR	3 Monate In logMAR	6 Monate In logMAR	12 Monate In logMAR
Regensburg	0,74	0,77	0,54	0,68	0,51
Pan-American Study Group	0,87	0,6	0,6	0,6	--

**Table 4:** Visusverlauf im Vergleich

### 5.1.1.2 Verlauf der Netzhautdicke im OCT

Die mittlere Netzhautdicke, im OCT gemessen, sank in der von der Pan-American Collaborative Retina Study Group durchgeführten Studie von anfangs 387  $\mu\text{m}$  auf 287  $\mu\text{m}$  nach einem Monat. Diese Verbesserung konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum von 6 Monaten weiter gemessen werden, wobei der Wert bei einem Monat ungefähr stabil blieb und sich keine weitere Abnahme des Ödems einstellte. Insgesamt aber kam es zu einer Reduktion um 112  $\mu\text{m}$ .

Verglichen mit Regensburg zeigt sich hier ein größerer Behandlungserfolg, da in Regensburg keine signifikante Besserung der retinalen Dicke festzustellen war. Über die gesamte Zeitspanne von 12 Monaten konnte aber zumindest der Anfangswert von 439  $\mu\text{m}$  ungefähr konstant gehalten werden, so dass sich bei Monat 6 ein Wert von 435  $\mu\text{m}$  und bei Monat 9 ein Wert von 416  $\mu\text{m}$  ergibt. Nach 12 Monaten wurden 529  $\mu\text{m}$  gemessen, wobei aufgrund der geringen Patientenzahl von keiner großen Aussagekraft ausgegangen werden kann. Die Werte vergleichend im Überblick:

	Netzhautdicke prä (in $\mu\text{m}$ )	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Regensburg	439	508	407	435	529
Pan-American Study Group	387	287	282	275	--

**Table 5:** Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$  im Vergleich

Insgesamt kann über die Therapie zumindest eine Stabilisierung des Zustandes der Netzhautdicke erreicht werden und so einer weiteren Verschlechterung entgegengewirkt werden (Regensburg). Die Daten aus der Pan-American Collaborative Retina Study Group zeigen sogar eine signifikante Abnahme der Netzhautdicke auf und folglich eine Verbesserung (70). Die bessere Wirkung dieser Studie im Vergleich zu Regensburg könnte auch durch die höhere Bevacizumab-Dosis bedingt sein. Außerdem zeigen die Patienten aus Regensburg deutlich mehr Ödem, was eine schlechtere Ausgangslage bedeutet und dahingehend auch die Ergebnisse beeinflusst.

#### **5.1.1.3 Mehrmalige IVT**

Wie in Regensburg waren auch bei der Pan-American Collaborative Retina Study Group bei einer kleineren Patientengruppe ein bis zwei zusätzliche Eingaben notwendig (s. Tabelle 2). Das sind die Patienten, bei denen der Erfolg rückläufig war, erkennbar an einer Visus-Abnahme oder einer ansteigenden Netzhautdicke. Die Patientenzahl die eine 2. bzw. 3. Injektion benötigten, ähnelten sich in den beiden Studien: 21% (Reg) und 20,5% (Studie 1) eine 2. Eingabe, bzw. 8% (Reg) und 7,7% (Studie 1) eine 3. Eingabe. Aus beiden Studien lässt sich erkennen, dass die Patientenzahl, die eine Zusatzapplikation brauchte sich mit jeder Eingabe stark verringerte.

Zwar ging aus Studie 1 nicht hervor, inwieweit die mehrmalige IVT einen Erfolg verzeichnen konnte, doch zeigt sich in Regensburg eine Visusverbesserung um 2 Zeilen bei mehrfacher Injektion, während sich der Visus nach einer einmaligen Eingabe nur um 1 Zeile steigerte. So lässt sich vermuten, dass Patienten mit mehrmaliger Eingabe eine bessere Prognose erreichen können (s. 4.6).

Aufgrund des bisher nicht sicher belegten Nebenwirkungsprofils, ist man mit einer zu großzügigen Anwendung vorerst noch zurückhaltend (70).

#### **5.1.1.4 Fazit**

Insgesamt verliefen beide Studien hinsichtlich Visus-Verlauf und Entwicklung der Netzhautdicke durch die Avastin-Eingabe erfolgreich. Doch ob diese

Therapiemöglichkeit in Zukunft die bisher bewährte fokale bzw. GRID-Laserkoagulation ergänzen oder gar ersetzen können wird, bleibt fraglich.

Eine Studie, die die Zeitschrift *Retina* 2007 veröffentlichte, untersuchte ebenfalls die Effektivität der Primärtherapie des diabetischen Makulaödems anhand dreier Gruppen mit folgenden Behandlungsmöglichkeiten: der alleinigen Eingabe von Avastin, die kombinierte Eingabe von Triamcinolon und Avastin, sowie die Therapie mit Laserkoagulation. Nach 12 Wochen erreichte die Gruppe, die mit Avastin alleine behandelt wurde hinsichtlich des Visus ein besseres Ergebnis als das Patientenkollektiv mit der Laserkoagulation. Bezüglich der Makuladicke konnte auch bei dieser Studie (siehe Regensburg) mit Avastin keine signifikante Abnahme erzielt werden. Die Eingabe von Triamcinolon brachte laut dieser Studie keinen zusätzlichen Vorteil. Weitere klinische Untersuchungen mit längerem Follow-up seien noch nötig (73).

Eine neuere Publikation von 2008 in der Zeitschrift *Eur J Ophthalmol* beschäftigte sich mit dem gleichen Sachverhalt wie die in der Zeitschrift *Retina* veröffentlichten Studie, jedoch mit prospektivem Charakter und einem etwas längerem Follow-up. Bei dieser Veröffentlichung zeigte sich im Unterschied zu der *Retina*-Studie eine signifikante Reduktion der Makuladicke bei Patienten, die sowohl mit Avastin allein, als auch mit der Kombination aus Avastin und Triamcinolon behandelt wurden im Gegensatz zu der Gruppe mit der Standardlaserkoagulation. Bezüglich des Visus schnitt die Gruppe Bevacizumab plus Triamcinolon marginal besser ab. Das Ansprechen der Therapie auf Bevacizumab allein war dieser Studie nach auch nur von kurzer Dauer (74).

Daneben gab es noch eine Publikation in der Zeitschrift *Am J Ophthalmol* im Februar 2009, die die Kombination aus Laserkoagulation und Triamcinolon für die Behandlung der proliferativen diabetischen Retinopathie und des Makulaödems untersuchte. Verglichen mit der Standard – Laserbehandlung schnitt die kombinierte Therapie aus Laser und Triamcinolon hinsichtlich Visusentwicklung und Netzhautbeschaffenheit signifikant besser ab (75).

Dabei muss aber in Erwägung gezogen werden, dass die Erfolge bei den Patienten schon alleine dadurch zustande kamen, dass sie in eine neue Behandlung bzw. in eine klinische Studie miteinbezogen wurden und sich so insgesamt besser fühlten.

Wie die Ausgangsdaten aus Regensburg und der Pan-American Study Group (Studie 1) zeigen, waren die Patienten aus der Studie 1 im Gegensatz zu den Patienten aus Regensburg, nicht vorbehandelt. Trotzdem ließen sich bei der Studie 1 signifikante Verbesserungen vergleichbar mit denen in Regensburg erzielen. Bezüglich der Netzhautdicke schnitten die Patienten der Studie 1 sogar besser ab. Dies lässt eventuell vermuten, dass eine Vorbehandlung wohl keinen allzu großen Einfluss auf den Therapieerfolg ausübt.

Es werden noch weitere Untersuchungen vonnöten sein, da beide Studien nur über eine geringe Fallzahl verfügen. Außerdem sind beide Studienmodelle retrospektiv, nicht randomisiert, schließen nur einen relativ kurzen Zeitraum ein und haben keine Kontrollgruppe. Um über Langzeiteffekte und auch über die Sicherheit Aussagen treffen zu können, müssen noch weitere Untersuchungen folgen. Doch die bisherigen Ansätze klingen vielversprechend. Und auch die Nebenwirkungen aus der Studie 1 waren gering: Komplikationen am Auge traten bei  $< 3,8\%$  auf, systemische Reaktionen lagen bei  $< 4,6\%$  vor.

### **5.1.2 Studie 2: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema**

In der Zeitschrift Retina (69) veröffentlichten Haritoglou et al. 2006 eine prospektive, konsekutive Fallstudie zur Effektivität von Bevacizumab-Injektionen bei Patienten mit diffusem Makulaödem. Die Studie beinhaltete 51 Patienten, wovon 25 männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre. Alle Patienten vollendeten ein sechswöchiges Follow-up, 45% erreichten ein Follow-up von 12 Wochen. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Injektion bereits anderweitig vorbehandelt (Triamcinolon,

Vitrektomie, Laserkoagulationen). Jeder Patient erhielt durchschnittlich 2,3 Eingaben, 70 % wurden ein zweites Mal mit Bevacizumab behandelt (69). Somit ergeben sich einige Unterschiede zu unserer Regensburger Studie, wie Tabelle 6 in der Übersicht zeigt:

	Regensburg	Haritoglou et al.
Studiendesign	Retrospektiv	Prospektiv
Krankheitsbild	Diffuses Makulaödem	Diffuses Makulaödem
Patientenzahl	66	51
Altersdurchschnitt	57	64
Männlicher Anteil	71%	49%
Mittleres Follow-up	7 Monate	6 bzw. 12 Wochen
Vorbehandlungen	56%	100%
IVT im Mittel	1,5	2,3
Bevacizumab-Dosis	1,0mg	1,25 mg

**Tabelle 6:** Vergleich der Ausgangsdaten

Im Gegensatz zu Regensburg waren bei Haritoglou et al. (ab hier mit Studie 2 bezeichnet) alle Patienten schon vorbehandelt. Auch die IVT im Mittel war bei Studie 2 um einiges höher als in Regensburg: 1,5 (Regensburg) im Vergleich zu 2,3 bei Studie 2.

### 5.1.2.1 Visus-Verlauf

Zu Beginn und noch vor der ersten Behandlung mit Bevacizumab belief sich der mittlere Visus auf 0,86 logMAR (entspricht 0,14 dezimal). Im Laufe des Beobachtungszeitraums verbesserte sich dieser nach 2 Wochen auf 0,8 logMAR (bzw. 0,16 dezimal) und nach eineinhalb Monaten auf 0,75 logMAR (0,18 dezimal). Letzteres war auch statistisch signifikant. 29 % von diesen Patienten erreichten sogar eine Steigerung um 3 Zeilen. Nach 3 Monaten betrug der mittlere Visus 0,84 logMAR, allerdings schafften 26% der Patienten mit dem 3 Monats Follow-up zu diesem Zeitpunkt eine

Verbesserung um 3 Zeilen auf 0,67. Folgende Tabelle zeigt nochmal diese Daten vergleichend mit Regensburg und Studie 1:

	Regensburg	Haritoglou et al. (Studie 2)	Pan-American Study Group (Studie 1)
Visus prä (logMAR)	0,74	0,86	0,87
Visus 2 Wochen	--	0,80	--
Visus 1 Monate	0,77	--	0,6
Visus 1,5 Monate	--	0,75	--
Visus 3 Monate	0,54	0,84 bzw. 0,67	0,6
Visus 12 Monate	0,51	--	--

**Tabelle 7:** Visus-Verlauf im Vergleich

Bei beiden zeigt sich im Verlauf eine Visusverbesserung, wie auch schon in Studie 1 (s. 5.1.1). Bei einem Drittel der Patienten in Studie 2 verbesserte sich der Visus sogar um 3 Zeilen von 0,86 logMAR auf 0,67 innerhalb des sehr kurzen Beobachtungszeitraumes von 12 Wochen. Dies zeigt ein sehr gutes Ansprechen auf die Bevacizumab-Therapie, wie es auch in Regensburg erreicht wurde. Dort konnte ebenfalls knapp ein Drittel der Patienten den Visus sogar um 4 Zeilen verbessern.

### 5.1.2.2 Verlauf der Netzhautdicke im OCT

Auch bei der Entwicklung der mittleren retinalen Dicke, gemessen im OCT, zeigte sich über den Zeitraum eine deutliche Abnahme, wie es auch schon in Studie 1 beobachtet wurde.

Anfangs maß die Netzhaut noch 503 µm, nach 2 Wochen ging sie dann auf 425 µm zurück. Eine weitere Abnahme der Netzhautdicke wurde nach 6 Wochen festgestellt, wo sich die Höhe auf nurmehr 416 µm belief. Am Ende, nach 12 Wochen, betrug die Höhe dann nur noch 377 µm, was einem

Rückgang um 126  $\mu\text{m}$  entspricht. Dieses Ergebnis fällt deutlich positiver aus als in Regensburg, wo die Netzhautdicke während der 12 Monate ungefähr konstant blieb. In Tabelle 7 sind die einzelnen Werte nochmals gegenübergestellt:

	Regensburg	Haritoglou et al. (Studie 2)	Pan-American Study Group (Studie 1)
Netzhautdicke prä ( in $\mu\text{m}$ )	439	503	387
2 Wochen	--	425	--
1 Monat	508	--	287
1,5 Monate	--	416	--
3 Monate	407	377	282
6 Monate	435	--	275

**Tabelle 8:** Entwicklung der Netzhautdicke (in  $\mu\text{m}$ ) im Vergleich

Wie die Tabelle zeigt, wird nach der Avastin-Behandlung sowohl in Studie 1, als auch in Studie 2 ein deutlicher Rückgang der Netzhautdicke um 112 bzw. 126  $\mu\text{m}$  erreicht. Die Frage, warum sich die Netzhaut in Regensburg nicht so positiv entwickelt, muss offen bleiben.

### 5.1.2.3 Fazit

Auch in der eben aufgeführten prospektiv angelegten Studie können die positiven Ergebnisse nach der Bevacizumab-Behandlung überzeugen. Selbst in Anbetracht der Tatsache, dass sich die Patienten in dieser Studie in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden, und alle Patienten bereits andere Therapien erfolglos hinter sich hatten. So entsteht für diese Patienten eventuell eine erfolgversprechende neue Therapieoption. Die Ergebnisse bei nicht ganz so schwer Erkrankten dürften vermutlich noch besser ausfallen.

Es bleibt aber vorerst noch offen, ob ein bestimmtes Behandlungsregime notwendig ist, um die Ergebnisse zu optimieren.

Laut Haritoglou et al. besteht eine weitere Möglichkeit des Einsatzes von Bevacizumab bei Patienten, denen in Kürze eine Vitrektomie bevorsteht. Die ein paar Tage prae OP applizierte Bevacizumab-Injektion soll intraoperative Komplikationen, wie starke Blutungen aus Neovaskularisationen verhindern.

Einschränkungen der zuvor aufgeführten Studie sind das Fehlen einer Kontrollgruppe und das kurze Follow-up, wodurch keinerlei Erkenntnisse über Langzeiteffekte und die Sicherheit der Behandlungsmethode gewonnen werden konnten, so wie es sich das auch schon bei Studie 1 verhielt.

Nichtsdestotrotz bieten die bisherigen Ergebnisse einen vielversprechenden Ansatz und lassen auf weitere Untersuchungen hoffen. Positiv bewertet müssen bei dieser Studie neben dem prospektiven Charakter auch die relativ große Patientenzahl, die über den Zeitrahmen konstant blieb.

## **5.2 Vergleich von Bevacizumab mit anderen anti-angiogenetischen Medikamenten**

Wie bereits erwähnt zeigten noch andere Anti-VEGF-Medikamente gute Erfolge in ihrer Wirksamkeit bei der Behandlung von DR-Patienten, auch wenn hier die Untersuchungen erst am Anfang stehen. Im Folgenden werden die Ergebnisse von Studien zu Pegaptanib und Ranibizumab mit denen aus Regensburg verglichen.

### **5.2.1 Studie 3 (Pegaptanib): A Phase II Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer for Diabetic Macular Edema**

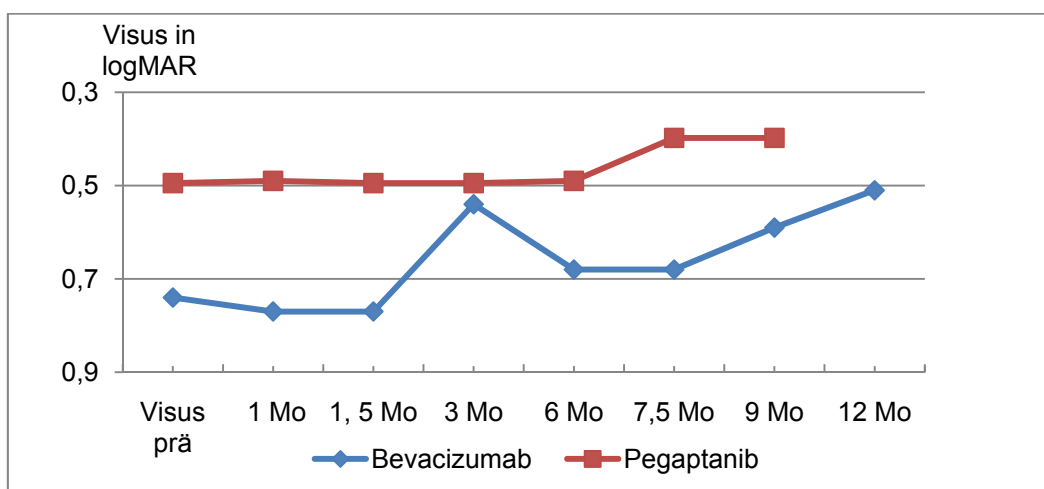
In der Zeitschrift Ophthalmology wurde 2005 eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, Doppel-blind Studie über die Sicherheit und Effektivität von Pegaptanib (Macugen®) – Injektionen bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems veröffentlicht.



Die 169 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 36 Wochen mindestens 3 bis bei Bedarf maximal 6 intravitreale Pegaptanib-Injektionen (bei Beginn, nach 6 und 12 Wochen). Im Durchschnitt beliefen sich die Injektionen auf 5 pro Patient. Es wurden 4 Untergruppen mit ungefähr gleicher Anzahl an Patienten gebildet, die sich in der verabreichten Pegaptanib-Konzentration unterschieden: 0,3 mg, 1 mg, 3 mg oder es wurde ihnen ein Placebo verabreicht. Zusätzlich konnten noch, falls erforderlich, eine Laserkoagulation ab der 13. Woche (1 Woche nach der 3. Eingabe) für 18 Wochen durchgeführt werden. Der initiale bestkorrigierte mediane Visus betrug 0,32 dezimal (von 0,0625 bis 0,4) (54).

### 5.2.1.1 Visus-Verlauf

Alle drei Gruppen verbesserten ihren Visus nach den 36 Wochen auf 0,4 (dezimal) (entspricht 0,4 logMAR), also um 1 Zeile, im Gegensatz zur Placebo-Gruppe, wo der Visus noch 0,32 (0,49 logMAR) betrug. Das beste Ergebnis wurde bei der Gruppe mit der Dosis von 0,3 mg erzielt. 34% von ihnen erreichten eine Steigerung um fast 2 Zeilen, 18% sogar um 3 Zeilen. Eine Gegenüberstellung der Visus-Kurven über 9 bzw. 12 Monate von mit Bevacizumab und Pegaptanib behandelten Patienten ist in folgender Grafik dargestellt:

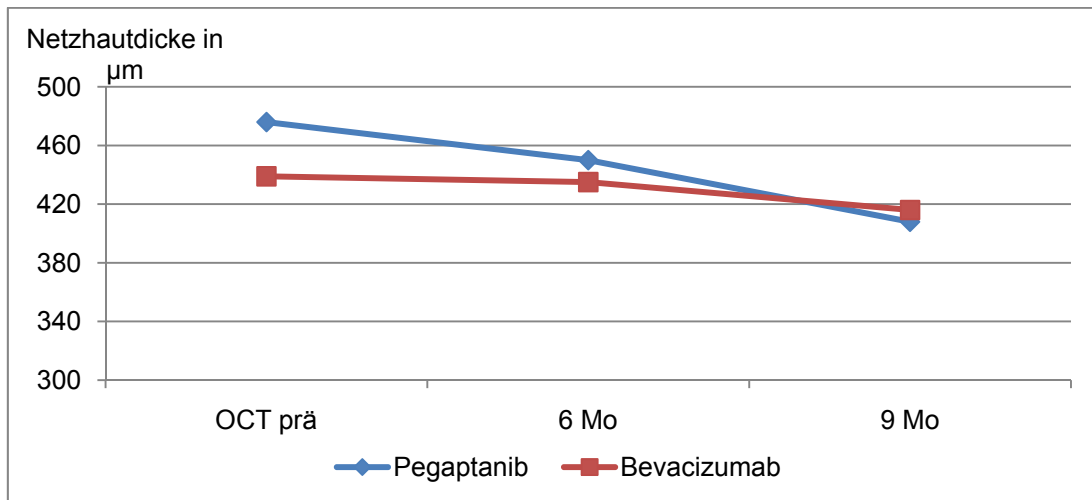


**Abb. 21:** Darstellung des Visus-Verlaufs: Vergleich der Pegaptanib und Bevacizumab-Therapie

Die beiden Studien unterscheiden sich sehr stark hinsichtlich Studiendesign, Patientenkollektiv, Zahl der Eingaben usw., weshalb ein direkter Vergleich nicht genau möglich ist. Zumindest aber lässt sich erkennen, dass sich bei beiden Anti-VEGF-Medikamenten der Visus verbessert. Bei den Pegaptanib-Patienten steigt der Visus um 1 Zeile in 9 Monaten, während die Patienten mit der Bevacizumab-Therapie nach 12 Monaten sogar um 2 Zeilen besser sehen können. Inwieweit die Vorbehandlungen, wie beispielsweise die Laserkoagulation, die bei den Macugen-Patienten erst nach der 3. Injektion durchgeführt werden durfte, während die Avastin-Gruppe zu einem großen Teil bereits vor Therapiebeginn damit behandelt wurde, für die jeweilige Wirksamkeit eine Rolle spielen, bleibt weiteren Untersuchungen vorenthalten, ebenso wie der Einfluss von zahlreichen anderen Faktoren. Ein positiver Effekt ist allerdings klar zu erkennen.

#### **5.2.1.2 Verlauf der Netzhautdicke im OCT**

Auch die Wirksamkeit von Pegaptanib auf die Netzhautdicke kann von der Macugen Diabetic Retinopathy Study Group belegt werden. Ein Rückgang der Netzhautdicke um durchschnittlich 68  $\mu\text{m}$  konnte bei den Macugen-Verabreichten gegenüber einem Anstieg um 4  $\mu\text{m}$  bei der Placebo-Gruppe gemessen werden. Auch bei der Analyse der Netzhautdicke erreichten 42 bzw. 49% der Patienten mit der 0,3 mg Dosis einen weit über dem Durchschnitt gelegenen Rückgang der Retina von 100 bzw. 75  $\mu\text{m}$ . Insgesamt lag der Rückgang im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 25-50% innerhalb der 36 Wochen. Auch diesen Verlauf zeigt folgende Grafik im Vergleich zur Avastin-Behandlung in Regensburg:



**Abb. 22:** Entwicklung der Netzhautdicke bei Pegaptanib und Bevacizumab

Hier sieht man eine im Verhältnis größere Reduktion der Netzhautdicke bei den Macugen-Patienten als bei den mit Avastin behandelten Patienten. Letztere blieben über den Beobachtungszeitraum relativ konstant in ihrer retinalen Dicke. Doch belegen andere Studien (s. oben) auch durchaus einen sehr großen Erfolg der Avastin-Behandlung zur Verminderung der Netzhautdicke, so dass hier noch keine eindeutige Aussage getroffen werden kann.

### 5.2.1.3 Fazit

Sowohl Bevacizumab als auch Pegaptanib stellen gute Ansätze zur Behandlung eines DMEs dar. Bevacizumab schneidet den Visus betreffend besser ab als Pegaptanib. Bei der Reduktion der Netzhautdicke scheint hier das Pegaptanib bessere Ergebnisse zu erzielen, jedoch gibt es andere Studien zu Bevacizumab, bei denen dieses noch besser abschneidet als Pegaptanib. Für die Zukunft sprechen beide Medikamente, und sei es lediglich auf ergänzende Art und Weise, für eine neue Therapieoption (54).

### 5.2.2 Studie 4 (Ranibizumab): Vascular Endothelial Growth Factor is a Critical Stimulus for Diabetic Macular Edema

Ein weiteres Medikament aus der Reihe der VEGF-Inhibitoren stellt das Mittel Ranibizumab (Lucentis®) dar. Eine nicht randomisierte klinische Studie wurde dazu 2006 im American Journal of Ophthalmology veröffentlicht. 10 Patienten (davon 5 weiblich) - durchschnittlich 60 Jahre alt - mit chronischem Makulaödem wurde über einen Zeitraum von 7 Monaten (Beobachtungszeitraum 9 Monate) fünfmal Ranibizumab mit einer Dosis von 0,5 mg intravitreal verabreicht. 9 Patienten wurden zuvor auf andere Weise behandelt, 8 davon mit Laserkoagulation und 3 mit intravitrealen Corticosteroiden. Allen Patienten gemein ist also ein fortgeschrittenes und bis dato erfolglos behandeltes Stadium der Erkrankung (60).

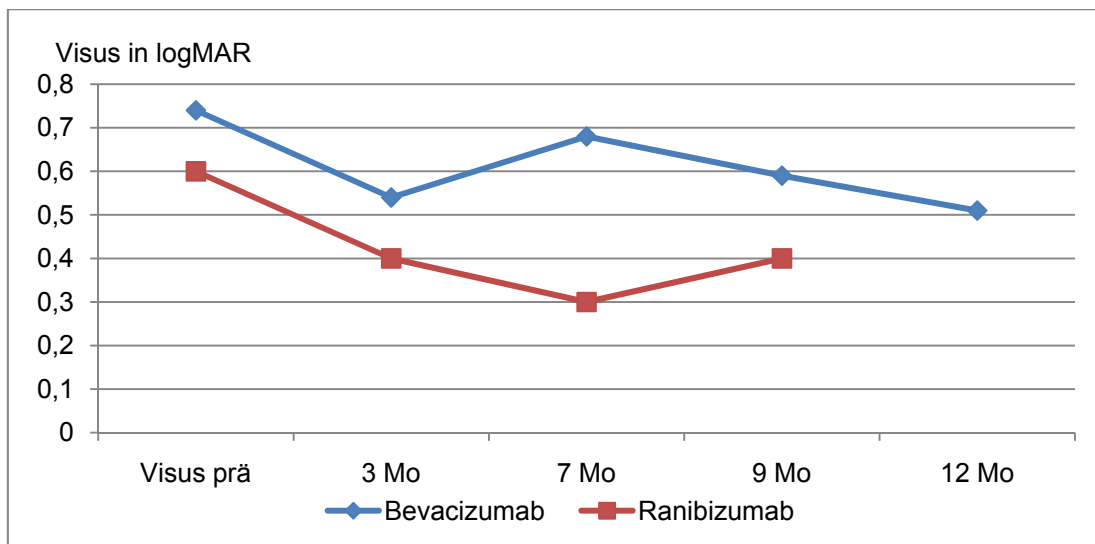
Folgende Tabelle stellt die Basisdaten denen aus der Avastin-Behandlung in Regensburg gegenüber:

	Bevacizumab (Reg)	Ranibizumab
Studiendesign	Retrospektiv, nicht randomisiert	Retrospektiv, nicht randomisiert
Krankheitsbild	Diffuses Makulaödem	Makulaödem
Patientenzahl	66	10
Altersdurchschnitt	57	60
Männlicher Anteil in %	71%	50%
Beobachtungszeitraum	12 Monate	9 Monate
Vorbehandlungen	56% der Pat	90% der Pat
Anzahl IVT im Mittel	1,5	5
Bevacizumab-Dosis	1,0 mg	0,5 mg

**Tabelle 9:** Vergleich der Basisdaten der Bevacizumab- und Ranibizumab-Therapie

### 5.2.2.1 Visus-Verlauf

Der mittlere Visus vor Beginn der Therapie betrug 0,25 dezimal (von 0,5 bis 0,0625). Zwar wurde aufgrund des fortgeschrittenen und chronischen Stadiums des diabetischen Makulaödems und der bisher erfolglosen Therapie keine zu große Verbesserung erwartet, dennoch konnte nach dem Beobachtungszeitraum eine Zunahme um 2 Zeilen auf 0,4 dezimal erreicht werden. Abb. 23 zeigt den Visus-Verlauf von Ranibizumab vergleichend mit Bevacizumab (Reg):



**Abb. 23:** Darstellung des Visus-Verlaufs: Vergleich der Ranibizumab- und Bevacizumab-Therapie

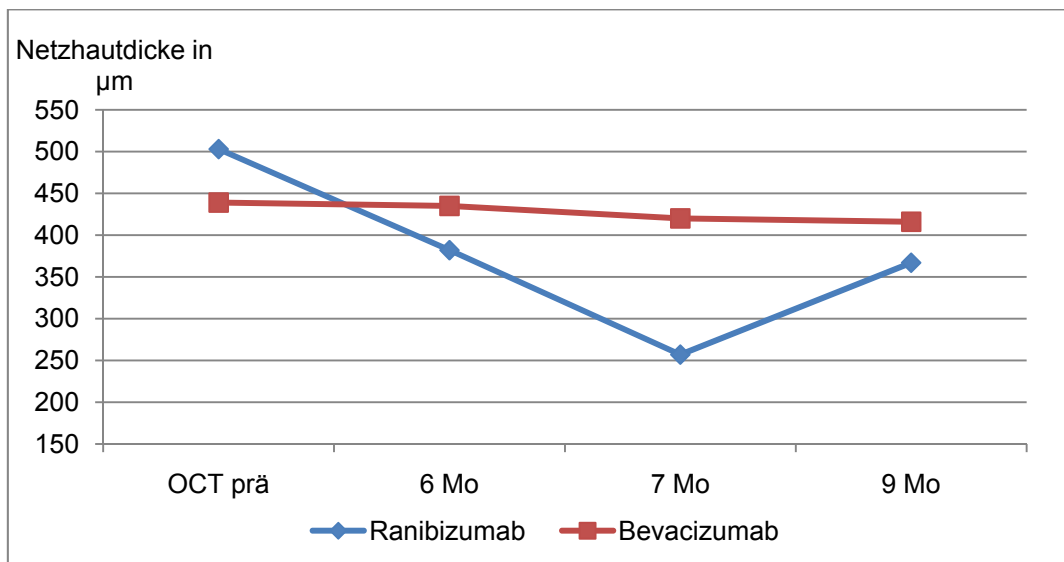
Bei beiden Kurven zeigt sich eine Zunahme um 2 Zeilen, also ein ähnlich gutes Ansprechen auf beide Medikamente.

### 5.2.2.2 Entwicklung der Netzhautdicke im OCT

Die Verbesserung der Sehstärke reagierte langsamer auf die Therapie als die Veränderung der Netzhaut.

Zu Beginn der Therapie wurde bei den Patienten im Durchschnitt eine Netzhautdicke von 503  $\mu\text{m}$  (von 326 – 729  $\mu\text{m}$ ) gemessen. Bereits 7 Tage nach der ersten Injektion konnte bei einigen Patienten eine starke Reduktion

um bis zu 130  $\mu\text{m}$  der Retinadicke erreicht werden. Dieser Erfolg verschlechterte sich innerhalb eines Monats wieder – also bis zu einer erneuten Ranibizumabeingabe. Insgesamt verminderte sich die Netzhautdicke im Verlauf von 7 Monaten, nach 5 Eingaben im ca. einmonatigen Abstand, um 246  $\mu\text{m}$  auf 257  $\mu\text{m}$ . Alle Patienten sprachen erfolgreich auf die Therapie an. Zwar kam es in der Folge wieder zu einer Verschlechterung des Netzhautzustandes, wie sich bei einer Kontrolle drei Monate nach der letzten Injektion (bei 9 Monaten) zeigte, doch im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn stellte dieser Wert immer noch eine Verbesserung dar. Nachfolgend auch hier ein Vergleich mit den entsprechenden OCT-Daten aus Regensburg:



**Abb. 24:** Entwicklung der Netzhautdicke bei Ranibizumab und Bevacizumab

Wie bereits dargestellt, verändert sich die Netzhautdicke während der Bevacizumab-Behandlung über 12 Monate kaum; es kommt aber auch zu keiner Verschlechterung, womit für die Verminderung der Netzhautdicke die Therapie mit Ranibizumab erfolgreicher zu sein scheint. Doch wie andere Studien belegen, ergibt sich auch für Bevacizumab eine hohe Erfolgsquote bzgl. der retinalen Dicke.

### **5.2.2.3 Fazit**

Ranibizumab ist am Auge für die Behandlung der AMD bereits zugelassen. Dagegen kann Bevacizumab für ophthalmologische Erkrankungen nur „off-label“ angewandt werden. Doch wie dieser Vergleich zeigt, erreichen beide Medikamente, zumindest den Visus betreffend, ähnlich gute Ergebnisse.

## **5.3 Diskussion weiterer Ergebnisse**

### **5.3.1 Netzhautdicke im OCT**

Wie zuvor im Vergleich mit anderen Studien dargestellt wurde, bei denen eine Reduktion der Netzhautdicke erreicht werden konnte, bleibt die Netzhautdicke bei unserer Studie über 12 Monate relativ konstant. Unter der Annahme, dass eine Visusverbesserung mit einer Reduktion der Netzhautdicke korreliert (siehe Studie in 5.1.1.2) stellt dies eigentlich einen Widerspruch dar zu der guten Visusverbesserung um 2 Zeilen bzw. bei einem Drittel der Patienten sogar um 4 Zeilen. Letztlich ist diese Entwicklung bei den Regensburger Patienten nicht abschließend zu erklären.

### **5.3.2 FAZ**

Die Annahme, dass die Größe der FAZ einen Einfluss auf das Ansprechen der Therapie habe, konnten die Daten aus Regensburg nicht belegen. Zwar ist das Visus-Niveau – wie vermutet – bei einer vergrößerten FAZ deutlich schlechter als bei den Patienten mit normaler FAZ, doch insgesamt erreichen beide Gruppen eine ähnliche Verbesserung, nämlich um ca. 1 Zeile.

### **5.3.3 IOD**

Beim intraokulären Druck fanden sich keine vergleichbaren Daten in den aufgeführten Studien. In Regensburg blieb der Druck ungefähr auf einem Level stabil, was belegt, dass im Gegensatz zum ebenfalls intravitreal

applizierbaren Triamcinolon hier diesbezüglich keine Nebenwirkungen zu erwarten sind.

### **5.3.4 Ausgangsvisus**

Der Therapieerfolg scheint von der Höhe des initialen Visus stark abzuhängen. So konnte bei Patienten mit einem Visus  $> 0,3$  dezimal dieser im Verlauf von 12 Monaten konstant gehalten werden. Dagegen erlitten die Patienten mit einem Ausgangsvisus  $< 0,1$  dezimal eine weitere Verschlechterung um 1 Zeile. Die besten Voraussetzungen brachten die Patienten mit, deren Visus genau dazwischen lag ( $> 0,1$  und  $< 0,3$ ): sie erreichten eine Verbesserung um 4 Zeilen innerhalb der 12 Monate.

Ähnliche Aussagen über die Abhängigkeit vom initialen Visus wurden in den hier dargestellten anderen Studien nicht gefunden.

### **5.3.5 Vorbehandlung**

Vorbehandlungen haben wohl keinen Einfluss auf das Outcome, was auch der Vergleich mit anderen Studien (siehe 5.1.1) bestätigt.



## **6 Zusammenfassung**

### **6.1 Ziel**

Das Ziel der vorgestellten Arbeit war es, die klinischen Erfahrungen der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg mit intravitrealen Bevacizumab-Injektionen als Therapie bei Patienten mit diffusem diabetischen Makulaödem zu untersuchen. Die Studie sollte Aufschluss geben über Prognose und klinischen Erfolg der Bevacizumab-Behandlung bei diffusem diabetischen Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie. Im Anschluss wurden die Ergebnisse aus Regensburg den Resultaten aus anderen Studien gegenübergestellt und diese miteinander verglichen.

### **6.2 Patienten und Methoden**

66 von 90 Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2006 an der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg eine intravitreale Therapie mit Bevacizumab erhielten, wurden retrospektiv anhand von Daten (Visus, IOD, Netzhautdicke, Behandlungsfrequenz, Art der Vorbehandlung, Linsenstatus) aus Akten, optischer Kohärenztomographie (OCT) und in Einzelfällen aus Fluoreszenzangiographie-Aufnahmen (FLA) erfasst und ihr Kontrollverlauf evaluiert.

Das Hauptinteresse galt dabei der Visusentwicklung in Abhängigkeit verschiedener Ausgangskriterien, wie Art der Vorbehandlung, Ausgangsgröße der FAZ (foveale avaskuläre Zone), Höhe des initialen Visus und die Häufigkeit der Behandlungen.

Idealerweise waren nach erfolgter Bevacizumab-Injektion Kontrolluntersuchungen nach 1 und 3 Monaten, sowie anschließend je nach Bedarf geplant. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde jeweils eine klinische Augenuntersuchung mit Bestimmung des Visus und des

intraokularen Augendrucks (IOD), sowie eine okulare Kohärenztomographie (OCT) zur Bestimmung der Netzhautdicke durchgeführt.

### 6.3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 66 von 90 mit Bevacizumab behandelten Patienten in die Auswertung miteinbezogen. 37 Patienten waren bereits anderweitig mit Laser, Triamcinolon oder einer Kombinationstherapie aus beidem vorbehandelt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich auf maximal 12 Monate. Im Mittel erhielt jeder Patient 1,5 intravitreale Injektionen mit Bevacizumab.

Betrachtet man *alle Patienten insgesamt*, so ergab sich eine Verbesserung des Visus von 0,74 logMAR auf 0,51 logMAR nach 12 Monaten, dies entspricht zwei ETDRS-Zeilen bzw. in Dezimalzahlen ausgedrückt einer Zunahme der Sehstärke von 0,2 auf 0,3. Die Netzhautdicke (gemessen im OCT) sowie der intraokulare Druck (IOD) blieben während der 12 Monate ungefähr konstant.

Bei den 8 Patienten mit *HKL-Pseudophakie* konnte eine Visusverbesserung von 0,89 logMAR auf 0,71 logMAR erreicht werden.

Bei 21 Patienten *ohne Vorbehandlung* (ausgeschlossen auch die Patienten mit HKL-Pseudophakie) verbesserte sich der Visus nach 12 Monaten um eine ETDRS-Zeile von 0,62 logMAR auf 0,47 logMAR.

In der Gruppe der *überhaupt vorbehandelten Patienten* (56%), ohne vorerst noch spezieller zu unterteilen, kam es zu einer Zunahme des Visus von 0,71 logMAR auf 0,57 logMAR, entsprechend zwei ETDRS-Zeilen. Bei genauerer Aufteilung schnitt die Gruppe mit *Triamcinolon (Kenalog®) – Injektionen* (30%) im Vorfeld am besten ab. Hier zeigte sich eine Verbesserung um 2 Zeilen von 0,66 logMAR auf 0,52 logMAR. Bei den Patienten mit *Laservorbehandlung* (35%) ließ sich ein ungefähr gleichbleibender Visus von 0,6 logMAR über die 12 Monate feststellen, während in der Gruppe mit einer *Kombination aus Kenalog-Injektion und Laserkoagulation* (10%) der Visus um 1 Zeile von 0,7 logMAR auf 0,63 logMAR stieg.

Abhängig von der *Größe der FAZ* (foveale avaskuläre Zone) wurde unterschieden zwischen normal/gering vergrößert (400-500  $\mu\text{m}$ ) und stark vergrößert (ab 800  $\mu\text{m}$ ). Die Gruppe mit *normal/gering vergrößerter FAZ* (63%) erreichte eine Visusverbesserung um eine Zeile von 0,57 logMAR auf 0,44 logMAR. Ebenso zeigte sich auch bei den Patienten mit *stark vergrößerter FAZ* eine Verbesserung der Sehstärke um eine Zeile, jedoch bei schlechterem Visusniveau, und zwar von 0,94 logMAR auf 0,81 logMAR.

Abhängig von der *Höhe des initialen Visus* ließen sich die Patienten in drei Gruppen einteilen: 44% mit relativ gutem *Ausgangsvisus von  $\leq 0,5$  logMAR* blieben in ihrer Sehstärke über die 12 Monate konstant bei ca. 0,4 logMAR. Bei 27 % der Patienten mit einem ursprünglich schon *schlechten Visus von  $\geq 1$  logMAR* konnte zunächst bis Monat 3 eine Verbesserung des Visus von 1,18 logMAR auf 0,84 logMAR, entsprechend 2 ETDRS-Zeilen, gezeigt werden, im Verlauf der 12 Monate verschlechterte sich dieser jedoch wieder auf 1,26 logMAR. Die dritte Gruppe (29%) bestehend aus Patienten mit einem *Visus zwischen 1 und 0,5 logMAR* erreichte die größten Erfolge mit einer Verbesserung um 4 Zeilen von 0,72 auf 0,28 logMAR.

Die Mehrheit (70%) erhielt den vorhergesehenen Standard von einer *einmaligen Injektion*. In dieser Gruppe stieg der mittlere Visus um eine Zeile von 0,7 auf 0,6 logMAR. Bei den 21 Patienten mit *mehrfacher IVT (2-4 mal)* kam es zu einer Visusverbesserung um 2 Zeilen von 0,7 auf 0,5 logMAR nach 12 Monaten.

## 6.4 Schlussfolgerung

Momentan gilt es noch einige Fragen zu klären, wie z.B. das unterschiedliche Ansprechen der Bevacizumab-Behandlung auf die Netzhautdicke im Rahmen verschiedener Studien, oder auch den Einfluss von Vorbehandlungen und den Nutzen eines genauen Therapie-Regimes. Besonderes Interesse besteht auch noch an der Klärung der Langzeiteffekte und der Sicherheit, wofür es größer angelegte, randomisierte und prospektive Studien bedarf.

Für die Zukunft scheint jedoch die Behandlung mit Bevacizumab eine vielversprechende Therapieoption für die diabetische Retinopathie darzustellen, wie man nach vorliegender Studie vermuten könnte. Besonders bei dem ansonsten sehr therapieresistenten Makulaödem wurden sowohl Erfolge im Bereich des Visus-Verlaufs erzielt, als auch in der Entwicklung der Netzhautdicke, die sich dabei zumindest nicht verschlechterte. Für genauere Aussagen werden jedoch prospektive und randomisierte Studien vonnöten sein.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Joussen AM, Fauser S, Krohne TU, Lemmen KD, Lang GE, Kirchhof B.** Diabetische Retinopathie, Pathophysiologie und Therapie einer hypoxieinduzierten Entzündung. *Ophthalmologe* 2003. 2003, 100, S. 363-370.
2. **Parhofer K, Landgraf R, Göke B.** Diabetes mellitus. [Buchverf.] Diehl V, Kochsiek K Classen M. *Innere Medizin*. 5.Edition. München : Urban & Fischer, 2004, S. 1554, 1680.
3. **Augustin AJ.** Augenheilkunde. 3. Edition. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 2007, S. 360-367.
4. **Kroll P, Rodrigues EB, Hoerle S.** Pathogenesis and Classification of Proliferative Diabetic Vitreoretinopathy. *Ophthalmologica* 221. 2007, S. 78-94.
5. **Grehn F.** Augenheilkunde. 30. Edition. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2008, S. 217-222.
6. [Online] [http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/zim/kesk/teaching/lectures\\_div/Hauptvorlesung%20inner e%20Medizin%20handout.pdf](http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/zim/kesk/teaching/lectures_div/Hauptvorlesung%20inner e%20Medizin%20handout.pdf).
7. **Hansen L.** Augenheilkunde systematisch. 2.Edition. Bremen : UNI-MED Verlag, 2007, S. 265-272.
8. **Klein R, Klein BE, Moss SE.** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVI. The relationship of C-peptide to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1995, 44, S. 796-801.
9. **Moss SE, Klein R, Klein BE.** Alcohol consumption and the prevalence of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1992, 99, S. 926-932.

10. **Abdhis R Bhavsar MD.** Diabetic Retinopathy the latest in current management. *Retina, the journal of retinal and vitreous diseases.* 2006, Bd. 26, 6, S. 71-79.
11. **Jovanovic-Peterson L, Peterson CM.** Diabetic retinopathy. *Clin.Obstet.Gynecol.* 1991, 34, S. 516-525.
12. **Gandorfer A, Ulbig MW.** Diabetische Retinopathie. [Buchverf.] Ulbig MW, Kampik A Gandorfer A. *Erkrankungenn der Retina, aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie.* 1.Edition. Bremen, London, Boston : UNI-MED Verlag AG, 2002, S. 82-87.
13. **Kanski JJ.** *Klinische Ophthalmologie; Lehrbuch und Atlas.* 6.Edition. München : Elsevier GmbH, 2008. S. 581-599. 978-3-437-23471-2.
14. **Kroc Collaborative Study Group.** Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. The Kroc Collaborative Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1984, 311, S. 365-372.
15. **Parving HH, Hommel E, Mathiesen E et al.** Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br.Med.J.* 1988, 296, S. 156-160.
16. **Diabetes Control and Complications Trial.** Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology.* 1995, 102, S. 647-661.
17. **Diener HC, Weihrauch TR, Wolff HP.** *Internistische Therapie 06/07.* 16. s.l. : Elsevier, Urban & Fischer, 2006. 9783437218033.

18. **Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L.** The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1997, 14, S. 123-131.
19. **Erb C, Weisser B.** Bedeutung der arteriellen Hypertonie für Augenerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004, 129, S. 2486-2490.
20. **Chakrabarti S.** Diabetic retinopathy: from pathogenesis to treatment. *Experimental Diabetes Research.* 2007, 69527, S. 1-2.
21. **Wiedemann P.** Wie entsteht die diabetische Retinopathie. *Ophthalmologe.* 1993, 90, S. 426-433.
22. **Ulbig MW, Kampik A, Hamilton AMP.** Diabetische Retinopathie; Epidemiologie, Risikofaktoren und Stadieneinteilung. *Ophthalmologe.* 1993, 90, S. 197-209.
23. **Brownlee M.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001, 414, S. 813-820.
24. [Online] [http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/zim/kesk/teaching/lectures\\_div/Diabetes\\_mellitus\\_teil2.pdf](http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/zim/kesk/teaching/lectures_div/Diabetes_mellitus_teil2.pdf)
25. **Monnier V, Kohn R, Cerami A.** Accelerated age-related browning of collagen in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984, 81, S. 583-587.
26. **Sebag J, Buckingham B, Reiser K, Charles M.** non enzymatic glycosylation of human vitreous collagen in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990, 31, S. 127.

27. **Miller JA, Gravallesse E, Bunn HF.** Nonenzymatic glycosylation of erythrocyte membrane proteins: Relevance to diabetes. *J Clin Invest.* 1980, 65, S. 896-901.
28. **Juhan I, Vague P, Buonocore M, Moulin J, Jouve R, Vialettes B.** Abnormalities of erythrocyte deformability and platelet aggregation in insulin-dependent diabetes corrected by insulin in vivo and in vitro. *Lancet.* 1982, 1, S. 535-537.
29. **Robinson W, McCaleb M, Feld L, Michaelis O, Laver N, Mercandetti M.** Degenerated intramural pericytes ("ghost cells") in the retinal capillaries of diabetic rats. *Curr Eye Res.* 1991, 10, S. 339-350.
30. **Bucala R, Model P, Cerami A.** Modification of DNA by reducing sugars: A possible mechanism for nucleic acid aging and age-related dysfunction in gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984, 81, S. 105-109.
31. *Pericytes in diabetic retinopathy.* **D'Oliveira F.** 50, 1966, Br J Ophthalmol, S. 134-143.
32. **Kohner E.** Diabetic retinopathy. *Br Med Bull.* 1989, 45, S. 148-173.
33. *Pathogenesis of diabetic retinopathy.* **Engerman R.** 38, 1989, Diabetes, S. 1203-1206.
34. *Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: implications for tumor angiogenesis.* **Shweiki D, Neeman M, Itin A, Keshet E.** USA : 92, 1995, Proc Natl Acad Sci , S. 768-772.
35. **Michels S, Agostini HJ.** *Inhibition der Angiogenese in der Augenheilkunde.* Bremen : UNI-MED Verlag AG, 2007. 9783895992100.



36. **Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL et al.** Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *PNAS*. 2001, 98, S. 5804-8.
37. *Vitreous levels of the insulin-like growth factors 1 and 2, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease. Studies in nondiabetic and diabetic subjects.* **Meyer-Schwickerath R, Pfeiffer A, Blum WF.** 92, 1993, *J Clin Invest* , S. 2620-2625.
38. *Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy.* **Adamis AP, Miller JW, Bernal MT et al.** 118, 1994, *Am J Ophthalmol*, S. 445-450.
39. *Nationale VersorgungsLeitlinie: Typ-2-Diabetes; Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen.* **BÄK, AWMF, KBV,**. 2.2, Berlin : Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien, Mai 2007.
40. **Schmidt-Erfurth U.** Netzhaut, Aderhaut und Glaskörper. [Buchverf.] Augustin A. *Augenheilkunde*. 3.Edition. Wien : Springer-Verlag, 2007, 13, S. 339-400.
41. **Schrader W.** Diabetische Retinopathie. [Buchverf.] Hansen LL. *Augenheilkunde systematisch*. 2.Edition. Würzburg : UNI-MED Verlag, 2007, S. 265-272.
42. **Kampik A, Grehn F,**. Durchblutungsstörungen am Auge. *Bücherei des Augenarztes: Beihefte der klinischen Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1995, Bd. 134.

43. **Frank, RN.** Diabetic Retinopathy; medical progress. *N Engl J Med.* 2004, 350, S. 48-58.
44. **Ziemssen F.** Therapie der diabetischen Retinopathie. [Buchverf.] Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU. *Intravitreale Pharmakotherapie.* Stuttgart : Schattauer GmbH, 2008, S. 131-138.
45. **Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F.** *Intravitreale Pharmakotherapie.* Stuttgart : Schattauer GmbH, 2008. 9783794526239.
46. **Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC.** Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persist after laser treatment:three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology.* 2004, 111, S. 2044-9.
47. **Massin P, Audren F, Haouchine B et al.** Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology.* 2004, 111, S. 218-24.
48. **Grisanti S, Biester S, Peter S et al.** Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol.* 2006, 142, S. 158-60.
49. **Paccola L, Costa RA, Folgosa MS et al.** Intravitreal Triamcinolone versus Bevacizumab for treatment of Refractory Diabetic Macular Edema (IBEME Study). *Br J Ophthalmol.* 2007.
50. **Spandau UH, Derse M, Schmitz-Valckenberg P et al.** Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetate as treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2005, 89, S. 999-1003.

51. **Jonas JB, Sofker A.** Intravitreal triamcinolone acetonide for cataract surgery with iris neovascularization. *J Cataract Refract Surg.* 2002, 28, S. 2040-1.
52. **Ishida S, Usui T, Yamashiro K et al.** VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med.* 2003, 198, S. 483-9.
53. **Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM et al.** Changes in retinal neovascularization after pagaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology.* 2006, 113 (1), S. 23-28.
54. **Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M et al.** A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005, 112, S. 1757-57.
55. **Krzystolik MG, Filippopoulos T, Ducharme JF, Loewenstein JI.** Pegaptanib as an adjunctive treatment for complicated neovascular diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2006, 124(6), S. 920-921.
56. **Chen Y, Wiesmann C, Fuh G et al.** Selection and analysis of an optimized anti VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol.* 1999, 293(4), S. 865-881.
57. **Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R.** Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006, 26(8), S. 859-870.

58. **Fung A.** Ranibizumab (Lucentis). [Buchverf.] Agostini H Michels S. *Inhibition der Angiogenese in der Augenheilkunde*. 1.Edition. Bremen : UNI-MED Verlag AG, 2007, S. 51-8.
59. **Spitzer S.** Ranibizumab (Lucentis). [Buchverf.] Ziemssen F Bartz-Schmidt KU. *Intravitreale Pharmakotherapie*. Stuttgart : Schattauer GmbH, 2008, S. 79-86.
60. **Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM et al.** Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006, 142, S. 961-9.
61. **Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA.** Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005, 36, S. 336-9.
62. **Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.** Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovasclar age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005, 36.
63. **Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E.** The international intravitreal bevacizumab safety survey: Using the internet to asses drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006.
64. **Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M et al.** Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* . 2007, 125, S. 1860-7.

65. **Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ et al.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1695-1705 2006, 113.
66. **Chen E, Park Ch.** Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2006, 26, S. 699-700.
67. **Neubauer AS, Kook D, Haritoglou D et al.** Bevacizumab and retinal ischemia. *Ophthalmology*. 2007, 114, S. 2096.
68. **Mason JO, III, Nixon PA, White MF.** Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmo*. 2006, 142, S. 685-8.
69. **Haritoglou C, Kook D, Neubauer A et al.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006, 26, S. 999-1005.
70. **Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H et al.** Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007, 114, S. 743-50.
71. **Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B et al.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* . 2007, 27, S. 1187-95.

72. **Scott IU, Edwards Ar, Beck Rw et al.** A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007, 125, S. 1363-6.
73. **Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Tabatabaei H, Peyman GA.** Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *RETINA, the journal of retinal and vitreous diseases*. Nov-Dec 2007, Bd. Volume 27, 9, S. 1187-95.
74. **Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi Sh.** Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. Nov-Dec 2008, Bd. 18, 6, S. 941-8.
75. **Maia OO Jr, Takahashi BS, Costa RA, Scott IU, Takahashi WY.** Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. Feb 2009, Bd. 147, 2, S. 291-297.

## 8 Anhang

### 8.1 Visus-Umrechnungstabelle

logMAR		Dezimal		Snellen
<b>0,0</b>		<b>1,0</b>		<b>20/20</b>
0,1		0,8		20/25
0,2		0,63		20/32
0,3		0,5		20/40
0,4		0,4		20/50
0,5		0,32		20/63
0,6		0,25		20/80
0,7		0,2		20/100
0,8		0,16		20/125
0,9		0,125		20/160
<b>1,0</b>		<b>0,1</b>		<b>20/200</b>
1,1		0,08		20/250
1,2		0,063	= 1/15	20/320
1,3		0,05		20/400
1,4		0,04	= 1/25	20/500
1,5		0,032	= 1/35	20/630
1,6		0,025	= 1/35	20/800
1,7		0,02	= 1/50	20/1000
1,8		0,016		
1,9		0,0125		
<b>2,0</b>		<b>0,01</b>	<b>= FZ</b>	<b>20/2000</b>
2,1				
2,2				
2,3		0,005	= HBW	20/4000
2,4				
2,5				
2,6				
2,7				
2,8				
2,9				
3,0		0,001	= LP	

Eine Änderung von 0,1 logMAR-Stufen entspricht einer ETDRS-Zeile

## 9 Danksagung

Allen, die mich im Laufe der Zeit, in der diese Arbeit entstanden ist, begleitet haben, möchte ich an dieser Stelle ganz herzlichen Dank sagen.

Für die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen danke ich dem Direktor der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Regensburg, Herrn Prof. Dr. med. Horst Helbig.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Andreea Gamulescu, die mich bei der Konzeption und Durchführung der Arbeit sowie der Erstellung der Dissertationsschrift bestens betreute und mir in allen fachlichen Fragen stets mit vollster Unterstützung zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus auch bei allen weiteren Mitgliedern der Klinik für Augenheilkunde, besonders den Mitarbeiterinnen an der Leitstelle sowie beim Krankenhausarchiv für ihre unkomplizierte Hilfe bei fachlichen und organisatorischen Problemen.

Ohne die ausdauernde und vielseitige Unterstützung meiner Mutter Jutta Fink sowie meinem Bruder Erwin und meinem Kommilitonen Stephan Schleder für sämtliche EDV-Fragen wäre die Umsetzung meiner Promotion kaum möglich gewesen. Besonders bei ihnen möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.



## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

---

*Name:* Bianca Magdalena Franziska Fink

*Geburtsdatum:* 03.03.1980

*Geburtsort:* Pfarrkirchen

*Familienstand:* ledig

### Schulischer Werdegang:

---

*Sept. 1990:* Karl-von-Closen-Gymnasium, Eggenfelden/Gern

*Juni 1999:* Abitur, Note 1,5

### Beruflicher Werdegang:

---

*Sept. 1999-Okt. 2000:* Beschäftigung bei der Bayerischen Landesbank München,  
Praktikum bei der Passauer Neuen Presse, Pfarrkirchen

*Nov. 2000 - Juli 2003:* Ausbildung zur Buchhändlerin bei Buchhandlung Rupprecht  
in Passau mit IHK - Abschluss

### Hochschulausbildung:

---

*Okt. 2003:* Beginn des Medizinstudiums an der Universität Regensburg

*März. 2006:* 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)

*Mai/Juni 2010:* 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Praktika / Famulaturen:

---

*Juli – Sept. 2003:* Pflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Eggenfelden

*Juli – Aug. 2004:* Pflegepraktikum im Krankenhaus St. Josef

- Aug./Sept. 2006:* Famulatur in der Abteilung Chirurgie des Kreiskrankenhauses Eggenfelden, Dr. L. Schmück
- Feb./März 2007:* Famulatur in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Regensburg, Prof. Dr. H. Helbig
- April 2007:* Famulatur in der Fachklinik für Forensische Psychiatrie, Bezirksklinikum Regensburg, Dr. Wolfgang Mache
- Aug. 2007:* Famulatur in der Inneren Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg, Prof. Dr. J. Schölmerich
- Sept. 2007:* Famulatur in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Passau, Prof. Dr. Th. Steck
- Aug. 2008:* Famulatur in der Allgemeinmedizinischen Praxis Dr. U. Buchner, Bad Füssing
- Aug./Sept. 2008:* Famulatur in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Regensburg, Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Landthaler

### Praktisches Jahr:

---

- Feb. 2009:* 1. Terial des Praktischen Jahres in der I., II. und III. Medizinischen Klinik des Klinikums Passau, Prof. Dr. M. Wettstein, Priv.-Doz. Dr. T. Südhoff, Prof. Dr. D. Elsner
- Juni. 2009:* 2. Terial des Praktischen Jahres in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Regensburg, Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Landthaler
- Okt. 2009:* 3. Terial des Praktischen Jahres in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Krankenhauses Barmherzige Brüder Regensburg, Priv.-Doz. Dr. B. Sido, Priv.-Doz. Dr. M. Steinbauer

### Zusatzqualifikationen:

---

- Kurs „Bildgebende Verfahren, Strahlenbehandlung, Strahlenschutz“ nach § 24 Abs. 1 Nr. 3 RöV
- Ultraschallseminar Abdomen – praktische Übungen
- Wahlfach „Notfallmedizin“ am Uniklinikum Regensburg

**Sonstige Kenntnisse:**

---

Sprachen:            Englisch, Französisch

EDV:                Word, Excel, Powerpoint

**Sonstiges / Interessen:**

---

Seit dem 4.Semester: Nebenjob bei Bücher Pustet

Interessen: Literatur, Malen, Joggen, Skifahren

## 11 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitates gekennzeichnet.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe eines Promotionsberaters oder anderer Personen in Anspruch genommen. Niemand hat von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 20.08.2010

---

(Bianca Fink)

