

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR AUGENHEILKUNDE
Prof. Dr. Horst Helbig
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*FUNKTIONELLE UND MORPHOLOGISCHE LANGZEITERGEBNISSE DER
BEVACIZUMAB VERSUS RANIBIZUMAB BEHANDLUNG DER RETINALEN
ANGIOMATÖSEN PROLIFERATION*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katerina Hufendiek

2012

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: *Prof. Dr. Horst Helbig*

2. Berichterstatter: *PD Dr. Heidi Stöhr*

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2012

Inhalt

1. Einleitung	2
1.1. Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)	2
1.1.1. Epidemiologie, Risikofaktoren	2
1.1.2. Diagnostik	3
1.1.3. Klassifikation	5
1.1.3.1. Nichtexsudative AMD	5
1.1.3.2. Exsudative AMD	8
1.1.3.2.1. Klassische CNV	10
1.1.3.2.2. Okkulte CNV	11
1.1.3.2.3. Retinale angiomatöse Proliferation (RAP)	11
1.1.3.2.3.1. Klassifikation und Pathophysiologie	11
1.1.3.2.3.2. Klinik	14
1.1.3.2.3.3. Diagnostik	14
1.1.4. Therapie der neovaskulären AMD	18
1.1.4.1. Therapie der RAP-Läsionen	20
1.2. Zielsetzung	21
2. Patienten und Methoden	22
2.1. Patientenauswahl	22
2.2. Methoden	27
2.2.1. Durchführung der intravitrealen Injektion	27
3. Datenanalyse	29
4. Ergebnisse	30
4.1. Visus (VA)	30
4.2. Zentrale Makuladicke (CMT)	33
5. Diskussion	34
6. Zusammenfassung	36
7. Literaturverzeichnis	37
Abkürzungsverzeichnis	40
Danksagung	41
Lebenslauf	42

1. Einleitung

1.1. Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

1.1.1. Epidemiologie, Risikofaktoren

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Ursache für irreversiblen Verlust der Sehkraft in den entwickelten Ländern bei Menschen über 50 Jahren ¹. In Deutschland leiden ca. 5 Millionen Menschen unter dieser Erkrankung; hier ist die AMD die Hauptursache für Erblindung und schwere Sehbehinderung (Inzidenz 5,56 auf 100 000 / Jahr) und wird voraussichtlich bis 2030 auf 9,5/100.000 ansteigen, entsprechend 57% aller Fälle mit Erblindung oder schwerer Sehbehinderung ². In der Three Continent Study (Beaver Dam Eye Study (n = 4756), Rotterdam Study (n = 6411), Blue Mountains Eye Study (n=3585)) wurde die AMD in 1,6 Prozent von 14.752 Menschen im Alter von 43 bis 99 Jahren gefunden ³. Prävalenzraten für Menschen im Alter von 55 bis 64, 65 bis 74, 75 bis 84, und > 84 Jahren waren 0,2, 0,9, 4,6 und 13,1 Prozent. Die trockene AMD wurde in 0,5 Prozent, die feuchte in 0,9 Prozent gefunden ³(Abb. 1).

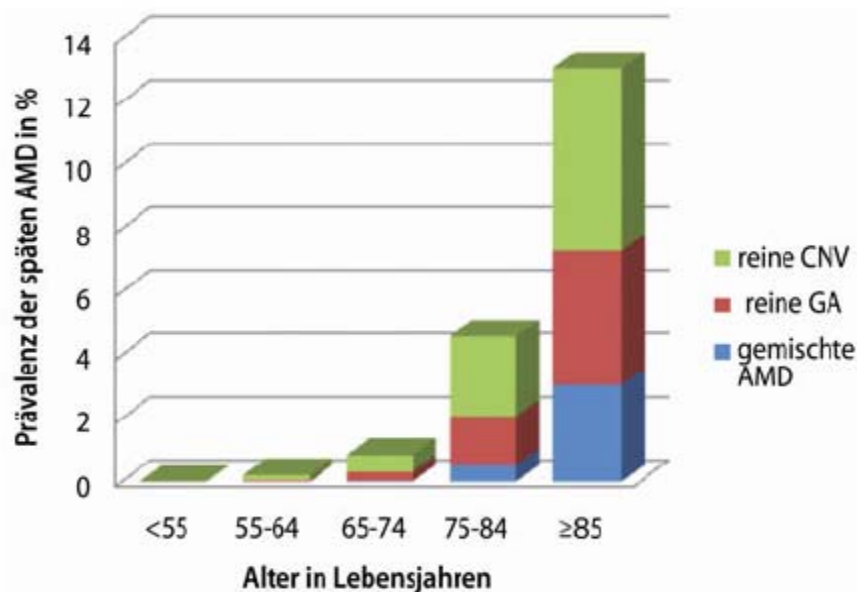


Abb 1. Prävalenz der geographischen Atrophie und der neovaskulären AMD in der Three Continent Study

Gesicherte Risikofaktoren für AMD sind Alter und genetische Prädisposition ^{4,5}. Weitere relevante Risikofaktoren sind Nikotinkonsum, ein erhöhter Body-Mass-Index, kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie) und erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) ⁵. Diskutiert werden auch Faktoren wie Ernährung und Kataraktoperation ^{6,7}.

1.1.2. Diagnostik

1. Klinische Untersuchung: Funduskopie

In der klinischen Untersuchung mittels Funduskopie (Spiegelung des Augenhintergrundes) imponieren Drusen als gelbe oder weißliche subretinale Verdickungen und Pigmentverschiebungen (PEV) bei der frühen AMD und gräulich-weiße subretinale Veränderungen mit Makulaödem, harten Exsudaten und sub- und intraretinalen Blutungen bei der späten AMD. Im Endstadium einer trockenen AMD zeigt sich eine geographische Atrophie im Zentrum der Netzhaut; bei der feuchten AMD typischerweise eine subretinale fibrovaskuläre Narbe, die sog. Junius Kuhnt Narbe.

2. Fundusfotographie

Die Fundusfotographie ist eine etablierte Technik zur Dokumentation retinaler und subretinaler Veränderungen und ist von wesentlicher Bedeutung für die Verlaufskontrolle. Sie ist außerdem von Bedeutung bei der Beurteilung anderer Untersuchungsverfahren (z.B. FLA, ICGA, FAF; s.u).

3. Fundusautofluoreszenz (FAF)

Die FAF ist eine etablierte Technik zur Darstellung von Veränderungen des RPE anhand der Veränderungen der Lipofuszinverteilung in den RPE-Zellen. Als Aufnahmetechnik sind Funduskamerasysteme mit spezifischen Filtern und Scanning-Laser-Ophthalmoskope mit spezifischem Laser (z.B. 480 nm) und Filter (z.B. 500 nm) verfügbar.

Veränderungen der Lipofuszinverteilung finden sich bereits in den Frühstadien zahlreicher retinaler Erkrankungen mit Beteiligung des Fotorezeptor-RPE-Komplexes, auch wenn ophthalmoskopisch noch keine Läsionen erkennbar sind. Die FAF ist geeignet für Früherkennung und Verlaufskontrolle nicht exsudativer erworbener retinaler Erkrankungen (z.B. trockene AMD, geographische Atrophie) und hereditärer Netzhautdystrophien.

4. Fluoresceinangiographie (FLA)

Die FLA ist eine etablierte Technik zur Dokumentation vaskulärer und exsudativer Veränderungen der Netzhaut oder Aderhaut durch intravenöse Applikation des Farbstoffs Fluorescein. Fluorescein ist ein kleinmolekularer Farbstoff, von dem etwa 85% im Blut an große Moleküle wie Albumine und Globuline binden und damit im Gefäßsystem verbleiben, während das freie Fluorescein diffundieren kann. Da es mit blauem Licht angeregt wird und gelb-grün leuchtet, werden überwiegend retinale Strukturen dargestellt. Als Aufnahmetechnik sind Funduskamerasysteme mit spezifischen Filtern oder Scanning-Laser-Ophthalmoskope mit spezifischem Laser (z.B. 480 nm) und Filter (z.B. 500 nm) verfügbar. Es werden Aufnahmen in der arteriellen (Frühphase), der arteriovenösen sowie der venösen Phase (Spätphase, ca. 5-10 min) durchgeführt.

Die FLA untersucht die Blutzirkulation in der Netzhaut und Aderhaut und weist Flüssigkeitsverschiebungen bei exsudativen, vaskulären oder entzündlichen retinalen Erkrankungen nach. Die FLA ist entscheidend für die initiale Diagnose exsudativer retinaler Erkrankungen (z.B. neovaskuläre AMD, CNV (choroidale Neovaskularisation) anderer Genese, diabetische Makulopathie, Venenverschlüsse).

5. Indocyaningrünangiographie (ICGA)

Die ICGA ist eine etablierte Technik zur Dokumentation vaskulärer und exsudativer Veränderungen der Netzhaut oder Aderhaut durch intravenöse Applikation des Farbstoffs Indocyaningrün (ICG). ICG ist ein kleinmolekularer Farbstoff, der zu etwa 98% an Albumine und Globuline bindet, während nur 2% diffundieren können. Daher verhält es sich bei der Angiographie wie ein großmolekularer Farbstoff, der erst bei ausgeprägten Endothelschäden langsam in das Gewebe diffundiert. ICG wird im kurzwelligen Infrarotbereich angeregt und fluoresziert im langwelligen Infrarotlicht. Da infrarotes Licht das Pigmentepithel durchdringt, kann die Aderhaut dargestellt werden. Als Aufnahmetechnik sind Funduskamerasysteme mit spezifischen Filtern oder Scanning-Laser-Ophthalmoskope mit spezifischem Laser (z.B 787 nm) und Filter (z.B 800 nm) verfügbar.

Die ICGA ist diagnostisch relevant bei der Abgrenzung von Sonderformen der AMD (retinale angiomatöse Proliferation (RAP), idiopathische polypoidale choroidale Vaskulopathie (IPCV)) sowie der Differenzialdiagnose einer zentralen serösen Chorioretinopathie (RCS) und aller Chorioiditis-Formen.

6. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT ist ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren, das Informationen über die Architektur der Retina, des subretinalen Raumes und des retinalen Pigmentepithels liefert. Sie basiert auf dem Prinzip der Michelson-Interferometrie; niedrig kohärentes Infrarotlicht wird durch einen Strahlenteiler aufgeteilt und gleichermaßen auf die Netzhaut und auf einen Referenzspiegel projiziert. Dieses Licht wird von den verschiedenen Schichten der Netzhaut unterschiedlich reflektiert (Messarm). Durch die Überlagerung (Interferenz) des reflektierten Lichts aus dem Messarm mit dem Licht aus dem Referenzarm ergibt sich ein Interferenzmuster, das von einer Fotodiode detektiert und als Signal elektronisch ausgewertet wird.

Bei der Time-domain-OCT (TD-OCT) wird der Referenzspiegel mechanisch bewegt und somit die Länge des Referenzarms verändert. Dabei wird kontinuierlich die Intensität der Interferenz gemessen (time domain), ohne das Spektrum des Signals zu berücksichtigen.

Bei der Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) ist der Referenzspiegel unbeweglich. Das Signal wird über ein Spektrometer erfasst. Das aufgenommene Interferenzsignal wird mittels rechenintensiver Fourier-Analyse in seine einzelnen spektralen Anteile zerlegt und somit die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten erfasst (spectral domain oder fourier domain).

Die OCT erlaubt das genaue Zuordnen der pathologischen Veränderungen zu den einzelnen Netzhautschichten und umfasst die Beurteilung des Vorhandenseins von intra- oder subretinaler Flüssigkeit, zystoiden Makulaödemen, vitreomakulären Traktionen, Makulaforamina oder Pigmentepithelveränderungen. Für die Verlaufskontrolle exsudativer Veränderungen unter Therapie ist die OCT sensitiver als die FLA.

1.1.3. Klassifikation

Die AMD bezeichnet eine Gruppe von Erkrankungen, die das hochauflösende Zentrum der Netzhaut, die Makula lutea (gelber Fleck) betreffen und mit einem allmählichen Funktionsverlust des dort befindlichen Gewebes einhergehen (Abb.2).

Bei der AMD werden die trockene (nichtexsudative) Form und die feuchte (exsudative) Form unterschieden.

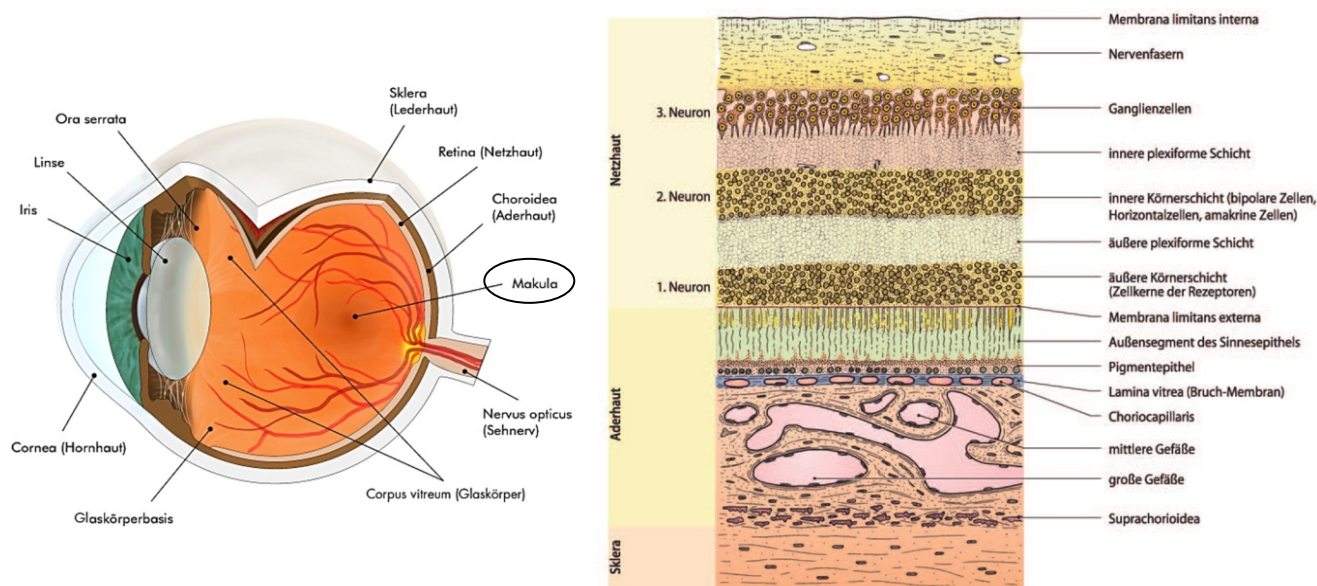


Abb 2. Lokalisation der Makula (links) und schematischer Schnitt durch Netzhaut und Aderhaut (rechts)

1.1.3.1. Nichtexsudative AMD

Bei der trockenen AMD kommt es durch Desintegration des retinalen Pigmentepithels (RPE) zu Pigmentverschiebungen (PEV) und Pigmentepitheldefekten. In der darunter liegenden Schicht, der Bruch-Membran, bilden sich Ablagerungen von Stoffwechselendprodukten, sog. Drusen. Diese Veränderungen entstehen als kumulative oxidativ-phototoxische Gewebsschädigung durch Anreicherung von Stoffwechselprodukten der Photorezeptorenaußensegmente welche das Pigmentepithel nicht mehr verarbeiten kann (Abb.3).

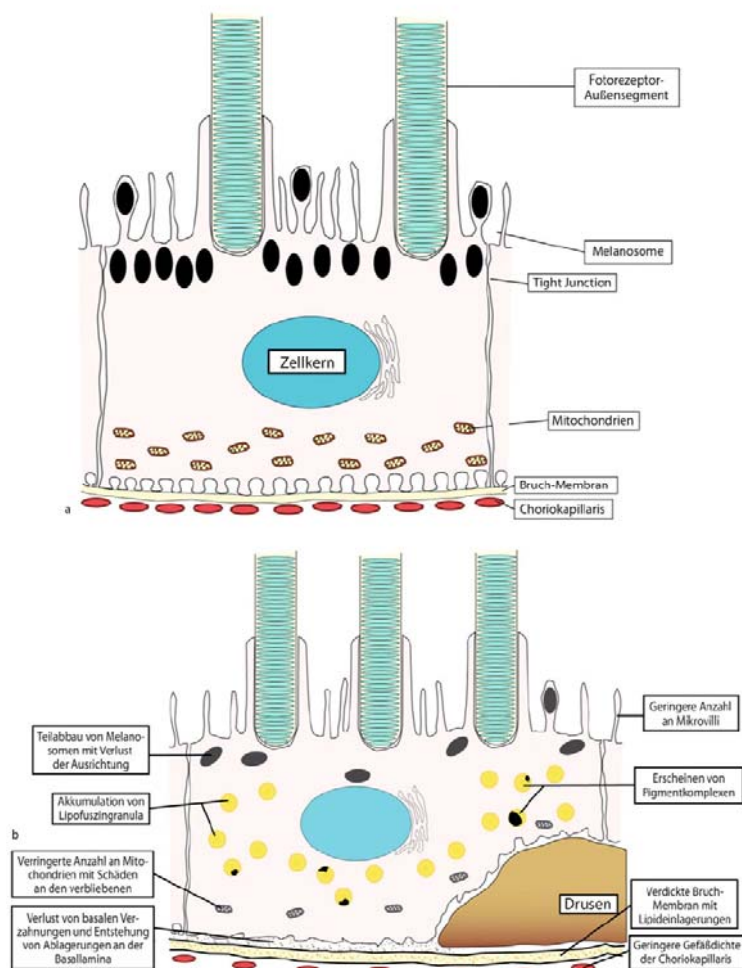


Abb 3. Diagramm der altersabhängigen Veränderungen des RPE. a Junge Zelle. b Im Vergleich dazu eine gealterte RPE-Zelle, die folgende Veränderungen aufweist: größerer Durchmesser, geringere Anzahl an Mikrovilli, Verlust der Melanosomen-Orientierung und Teilabbau von Melanosomen, Erscheinen von Lipofuszin- und Pigmentkomplexen, verringerte Anzahl an Mitochondrien und basalen Verzahnungen, Entstehung von Ablagerungen an der Basallamina und Drusen sowie eine geringere Gefäßdichte der Choriokapillaris (aus Holz,F Altersabhängige Makuladegeneration, Springer 2011).

Die resultierende Sehverschlechterung umfasst eine Reduktion der zentralen Sehschärfe (Visus), Abnahme des Kontrastempfindens, Abnahme der Farbdifferenzierung, Abnahme der Anpassungsfähigkeit an veränderte Lichtverhältnisse (Adaption) sowie eine Erhöhung der Blendempfindlichkeit. Typisch ist eine aus Irregularitäten der zentralen Netzhautkontur resultierende Bildverzerrung (Metamorphopsie, Mikropsie, Makropsie), die neben zentralen bzw. Parazentralen Gesichtsfeldausfällen (Skotomen) insbesondere das Lesen sowie Erkennen von Gesichtern erschwert. Die leichte Form der trockenen AMD mit Drusen und PEV verursacht keine wesentlichen Störungen der Sehkraft und ist daher meistens ein Zufallsbefund. Die Drusen werden als Vorstufen für die Entstehung einer späten altersabhängigen Makuladegeneration angesehen und werden deshalb als Charakteristika einer frühen AMD aufgefasst. Bei der späten AMD kommt es zur Ausbildung verschiedener Formen. Hierbei wird die geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels von der chorioidalen Neovaskularisation (CNV) und der serösen Pigmentepithelabhebung unterschieden (Abb 4).

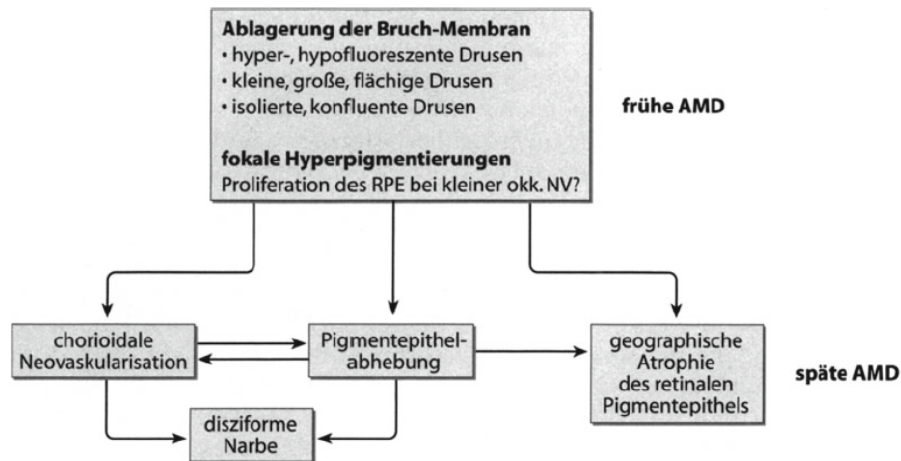


Abb.4 Schematische Differenzierung der Erscheinungsformen der frühen und späten AMD (aus Holz,F Altersabhängige Makuladegeneration, Springer 2011)

Abb.5 und Abb.6 zeigen einen klinischen Befund einer trockene AMD mit Drusen und geographische Atrophie in verschiedenen bildgebenden Verfahren.

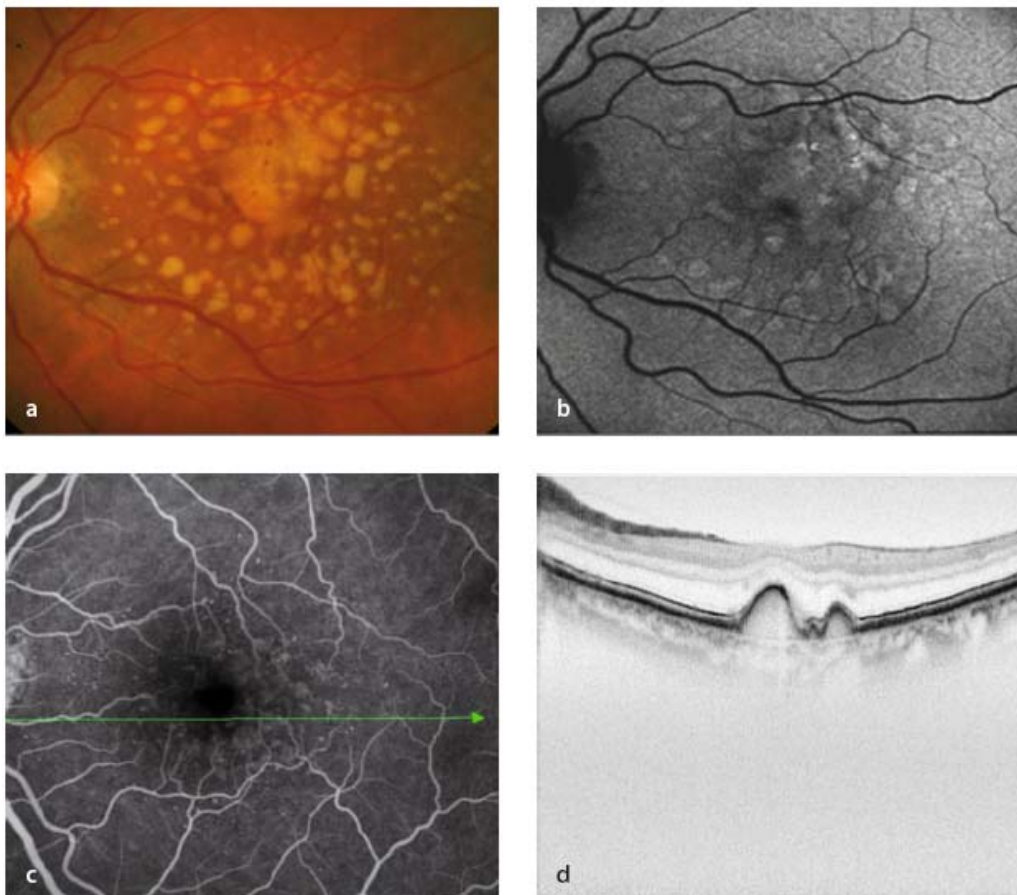


Abb. 5 Weiche Drusen. a) Ophthalmoskopische Darstellung, b) Fundusautofluoreszenz, c) Fluoreszein-Angiographie, d) Optische Kohärenztomographie (OCT) (aus Holz,F Altersabhängige Makuladegeneration, Springer 2011).



Abb.6 Fundusfoto (a) und Autofluoreszenz (b) bei altersabhängiger Makuladegeneration mit geographischer Atrophie. Im Bereich der Atrophie fehlt das RPE, und es findet sich keine Autofluoreszenz. Im Randbereich verstärkte Autofluoreszenz durch vermehrte Lipofuszin einlagerung (Gamulescu MA, Ophthalmologe. 2009 Apr; 106(4):305-10).

1.1.3.2. Exsudative AMD

Etwa 15% der AMD-Patienten leiden unter der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration. In Deutschland sind ca. 270000 bis 485000 Patienten von einer neovaskulären AMD betroffen^{8,9}. Bei der feuchten Form kommt es zu einem Einwachsen pathologischer neuer chorioidaler Gefäße (choroidale Neovaskularisation, CNV) unter oder in die Netzhaut. Dabei kommt zu einer subretinalen Exsudation, Blutungen und Bildung einer fibrovaskulären Membran.

Als Ursache für die Entwicklung einer CNV werden verschiedene Mechanismen diskutiert:

1. Eine *Immunreaktion* mit Nachweis von Leukozyten, Makrophagen^{10,11}, Bestandteilen des Komplementsystems¹², Nachweis von Zytokinen¹³, advanced glycation end products (AGE), und Phospholipiden¹⁴ stützen die Hypothese, dass entzündungsähnliche Prozesse zur Neovaskularisation führen. Zudem kommt es mit zunehmendem Alter zur progredienten Bildung und Ablagerung von peroxidierten Lipiden und anderen oxidativ geschädigten Abbauprodukten des Fettsäurenmetabolismus¹⁵.

2. Die *veränderte Permeabilität* im Bereich der Bruch-Membran durch die abgelagerten Lipide führt zur Änderung der Diffusion der von den Pigmentepithelzellen gebildeten Wachstumsfaktoren¹⁶. Diese Wachstumsfaktoren sind für die normale Struktur der Aderhautkapillaren notwendig und werden normalerweise von den Zellen basal abgegeben. Eine verminderte Durchlässigkeit der Bruch-Membran für diese Faktoren führt zu einer Regression der Aderhautkapillaren. Die konsekutive Hypoxie sowie die lipofuszinabhängigen Veränderungen im pigmentepithelialen Stoffwechsel^{17,18} führen zu einer vermehrten Produktion von Wachstumsfaktoren (u. a. „vascular endothelial growth factor“ VEGF). In Kombination mit der veränderten Synthese/Degradation von Matrixmolekülen führt die vermehrte Produktion dieser Wachstumsfaktoren zu einem Einsprossungsreiz für die Aderhautkapillaren (Abb. 7).

3. Mit dem Alter kommt es zur zunehmenden *Kalzifizierung* der elastischen Fasern in der gesamten Bruch-Membran. Es kommt insbesondere im Bereich der Makula zu Brüchen der kalzifizierten elastischen Fasern. Dieser Umstand könnte ebenso für die Neovaskularisation begünstigender Faktor sein¹⁹.

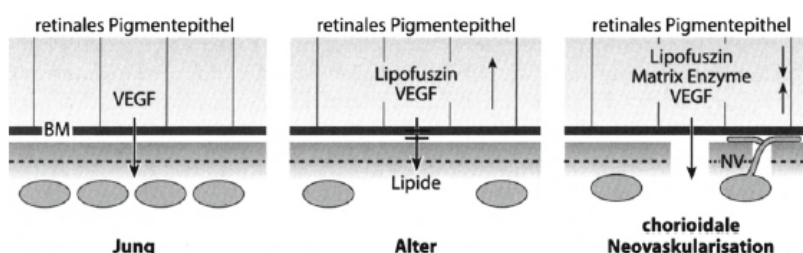


Abb. 7 Schematische Darstellung der Pathogenese der CNV. Durch Anstieg der Lipidablagerungen in der BM verminderte Konzentration von Wachstumsfaktoren (VEGF) zur Aufrechterhaltung der normalen Choriokapillarisstruktur; Regression der Kapillaren mit relativer Hypoxie des RPE; konsekutiv vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren und Matrixenzymen mit Einsprossungsanreiz für Aderhautkapillaren (NV); VEGF „vascular endothelial growth factor“, BM Bruch-Membran, NV Neovaskularisation (aus Holz,F Altersabhängige Makuladegeneration, Springer 2011).

Bei einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels löst sich die gesamte einzellige RPE-Zellschicht mit den anhaftenden Photorezeptoren und der neuralen Retina von der Bruch-Membran ab. So entsteht ein flüssigkeitsgefüllter Hohlraum unter dem RPE, der oft erst spät entdeckt wird, da er zunächst keine Visusminderung verursacht^{20,21} (Abb.8).

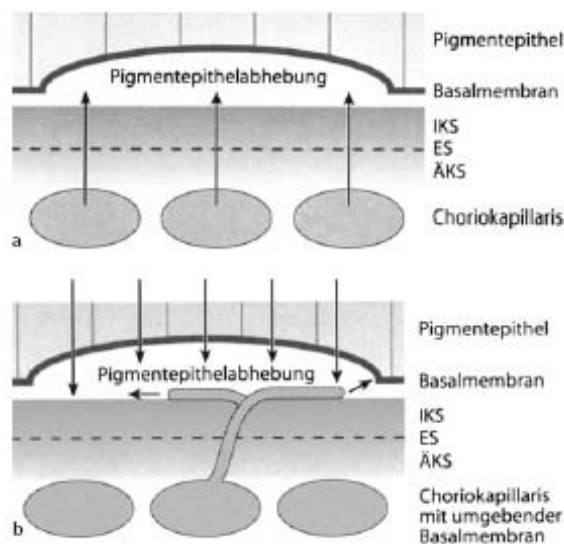


Abb.8 Schematische Darstellung der Pathogenese von Pigmentepithelabhebungen. a) Nach Gass²¹: Eindringen von Flüssigkeit aus Aderhautkapillaren in einen Spaltraum unter dem RPE. b) Nach Bird und Marshall²⁰: Ausbildung einer hydrophoben Barriere durch Lipidablagerungen in der Bruch-Membran; Kombination aus Wachstumsanreiz zur Einsprossung von Aderhautkapillaren und Widerstand gegen den gerichteten Abtransport von Flüssigkeit aus dem RPE und aus den chorioidalen Neovaskularisationen; IKS innere kollagene Schicht, ES elastische Schicht, ÄKS äußere kollagene Schicht (aus Holz,F Altersabhängige Makuladegeneration, Springer 2011).

Ein typisches Symptom der feuchten Makuladegeneration ist wellenförmiges Sehen (Metamorphopsien) wenn die gerade Linien oder Kanten plötzlich verzerrt oder verbogen werden. Die Metamorphopsien entstehen durch das Ödem (Netzhautschwellung) verursacht von den leckenden neuen chorioidalen Gefäße.

Die Diagnose wird mittels Spiegelung des Augenhintergrunds, Fluoresceinsangiographie und optische Kohärenztomographie (OCT) gestellt (Abb.9, 10).

Je nach der Lage der Blutgefäße im Verhältnis zum RPE, wird die CNV als "klassisch" oder "okkult" eingestuft.

1.1.3.2.1. Klassische CNV

Bei der klassischen CNV sind die betroffenen Blutgefäße angiographisch deutlich zu erkennen. Es kommt zur Entstehung von fibrovaskulären Netzwerken, die aus der Choriokapillaris durch die Bruch-Membran zwischen Netzhaut und RPE einwachsen. Begleitend kommt es zu eine Exsudation aus diesen Gefäßen, die zu einer intra- oder subretinalen Ödembildung führen. Die Lage ist überwiegend oberhalb des retinalen Pigmentepithels (Abb.9).

Initiale Symtome bei einer klassischen CNV sind Metamorphopsien, Visusabfall und zentrale Gesichtsfelddefekte.



Abb. 9 Fundusfoto (a), Angiographie (b) und OCT-Bild (c) einer exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration mit klassischer choroidaler Neovaskularisation (Gamulescu MA, Ophthalmologe. 2009 Apr; 106(4):305-10).

1.1.3.2.2. Okkulte CNV

Bei der okkulten CNV ist es nicht möglich, die leckenden Gefäße zu lokalisieren. Es kommt zu einem Einsprossen von neovaskulären Gefäßen aus den choroidalen Kapillaren durch die Bruch-Membran unter das RPE mit subretinaler Flüssigkeitsansammlung (Abb.10). Im Vergleich zur klassischen CNV mit eher rascher Progredienz ist die Sehinderung bei der okkulten CNV langsam fortschreitend. Angiographisch werden 2 Formen unterschieden (Macular Photocoagulation Study-Klassifikation (MPS-Klassifikation)²²:

1. Die fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung ist die häufigste Form der okkulten CNV. Es findet sich eine irreguläre Elevation des RPE. Als besondere Komplikation kann ein Einriss des RPE auftreten, der, je nach Lokalisation und Ausdehnung zu einer massiven und dauerhaften Visusminderung führen kann.
2. Die "späte Leckage unbestimmter Herkunft" wird seltener diagnostiziert aufgrund des milden Sehverlustes bei geringer Exsudation. Es besteht keine RPE Abhebung.

Oft besteht eine Kombination von okkulter und klassischer Form der CNV. Wenn die klassische CNV kleiner als 50% der gesamten neovaskulären Läsion ist, handelt es um eine sog. minimal klassische CNV.

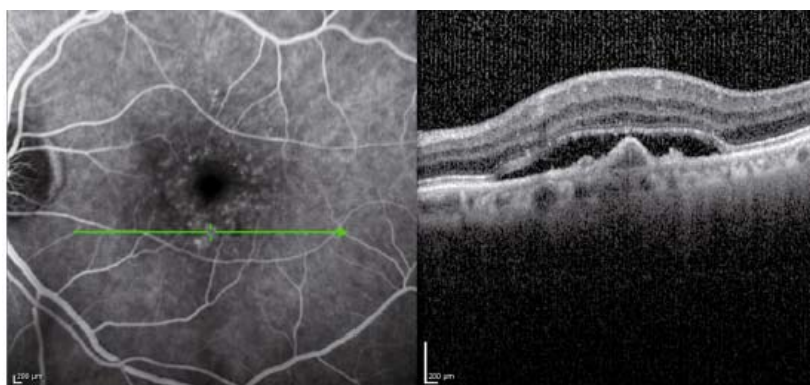


Abb.10 Okkulte CNV in der Fluorescein-Angiographie (links) und OCT (rechts) (aus Holz,F Altersabhängige Makuladegeneration, Springer 2011).

1.1.3.2.3. Retinale angiomatöse Proliferation (RAP)

Die retinale angiomatöse Proliferation (RAP) ist eine in der Regel bilateral auftretende exsudative Makulopathie mit ungünstiger Prognose. Die RAP ist ein Subtyp der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration; sie macht rund 15% der neu diagnostizierten Fälle aus²³.

1.1.3.2.3.1. Klassifikation und Pathophysiologie

Bei der RAP-Läsion handelt es sich wahrscheinlich um Proliferationen retinaler Kapillaren mit angrenzender teleangiektatischer Reaktion. Der Prozess dehnt sich vermutlich in die tiefe Retina und den subretinalen Raum aus; in der Folge entwickelt sich eine Verbindung zwischen retinaler und choroidaler Zirkulation²⁴. Diese Entität wurde erstmalig beschrieben als „retinale angiomatöse

Läsion“²⁵ und wurde auch als „tiefer retinaler vaskulärer anomaler Komplex“ bezeichnet^{26;27} oder einfach als „retinale choroidale Anastomose“ (RCA)^{28;29}.

2001 nannten Yannuzzi et al.²⁴ diese Form der neovaskulären AMD „retinale angiomatöse Proliferation“ (RAP) und führten die Klassifikation in drei Stadien ein:

- Stadium I: intraretinale Neovaskularisation (IRN) mit Proliferation intraretinaler Kapillaren innerhalb der tiefen retinalen Schichten, verbunden mit dem Auftreten intraretinaler und oberflächlicher retinaler Blutungen (Abb.11 a);
- Stadium II: subretinale Neovaskularisation (SRN) mit retinal-retinaler Anastomose mit oder ohne Pigmentepithelabhebungen (PED) (Abb.11 b,c);
- Stadium III: choroidale Neovaskularisation (CNV) mit vaskularisierter PED und retinal-choroidaler Anastomose (Abb.11 d).

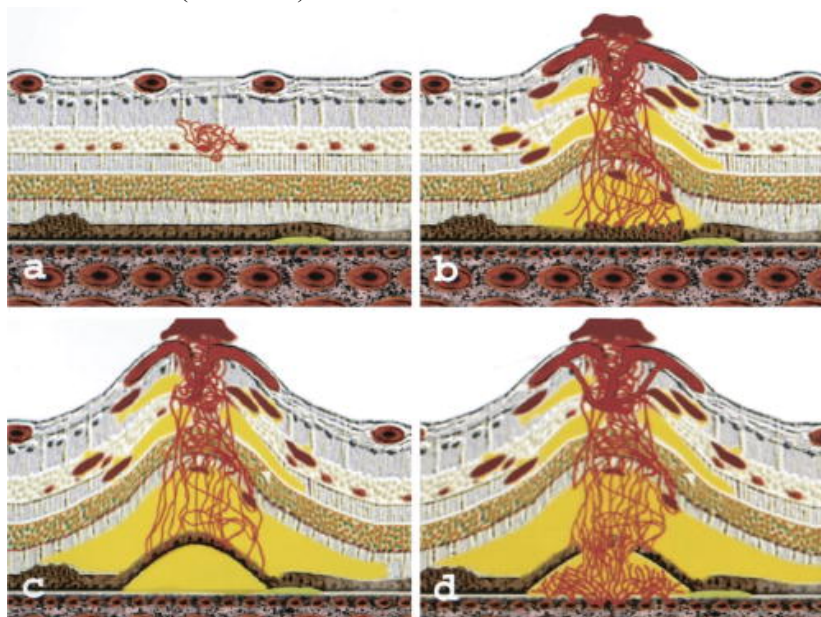


Abb.11 Schematische Darstellung der RAP-Stadien nach Yannuzzi et al. a) Stadium I: intraretinale Neovaskularisation. b) Stadium II: subretinale Neovaskularisation mit retinal-retinaler Anastomose c) Stadium II: subretinale Neovaskularisation mit Pigmentepithelabhebung (PED) d) Stadium III: choroidale Neovaskularisation (CNV) mit vaskularisierter PED und retinal-choroidaler Anastomose.

Aufgrund einer verbleibenden Unsicherheit bezüglich des Ursprungs dieser Läsionen haben Freund et al.³⁰ vorgeschlagen, diese vaskuläre Läsion „Typ 3 Neovaskularisation“ zu nennen, um eine Abgrenzung zu der von Gass beschriebenen anatomischen Klassifikation der CNV Typ 1 und 2 zu ermöglichen. Die Gass-Klassifikation basiert auf anatomischer Lokalisation der abnormalen Gefäße mit Bezug zur RPE-Monoschicht:

1. Die Typ 1 Neovaskularisation (sub-RPE) liegt ausserhalb oder unterhalb des RPE. Die Fluoresceinangiographie zeigt ein „schlecht definiertes“ Muster mit minimaler Leckage, bezeichnet als okkulte CNV (siehe Kapitel 1.1.3.2.2.)
2. Die Typ 2 Neovaskularisation (sub-neurosensisch) beschreibt die neuen Gefäße, die die RPE Schicht penetriert haben und in den sub-neurosensischen Raum proliferieren. Die Fluoresceinangiographie dieser Form von Neovaskularisation zeigt typischerweise ein „gut-definiertes“ Muster mit intensiver Leckage, bezeichnet als klassische CNV (siehe Kapitel 1.1.3.2.1.)

Die RAP-Läsion oder Typ 3 Neovaskularisation zeigt somit proliferierende Gefäße innerhalb und unterhalb der Netzhaut selbst.

Man geht also davon aus, dass es mindestens drei Varianten der vasogenen Prozesse bei RAP oder der Typ 3 Neovaskularisation gibt ³¹(Abb.12):

1. eine initiale fokale retinale Proliferation und Progression
2. eine fokale retinale Proliferation mit vorbestehender oder simultaner choroidaler Proliferation und
3. initial fokale choroidale Proliferation und Progression.

TYPE 3 NEOVASCULARIZATION (RAP)

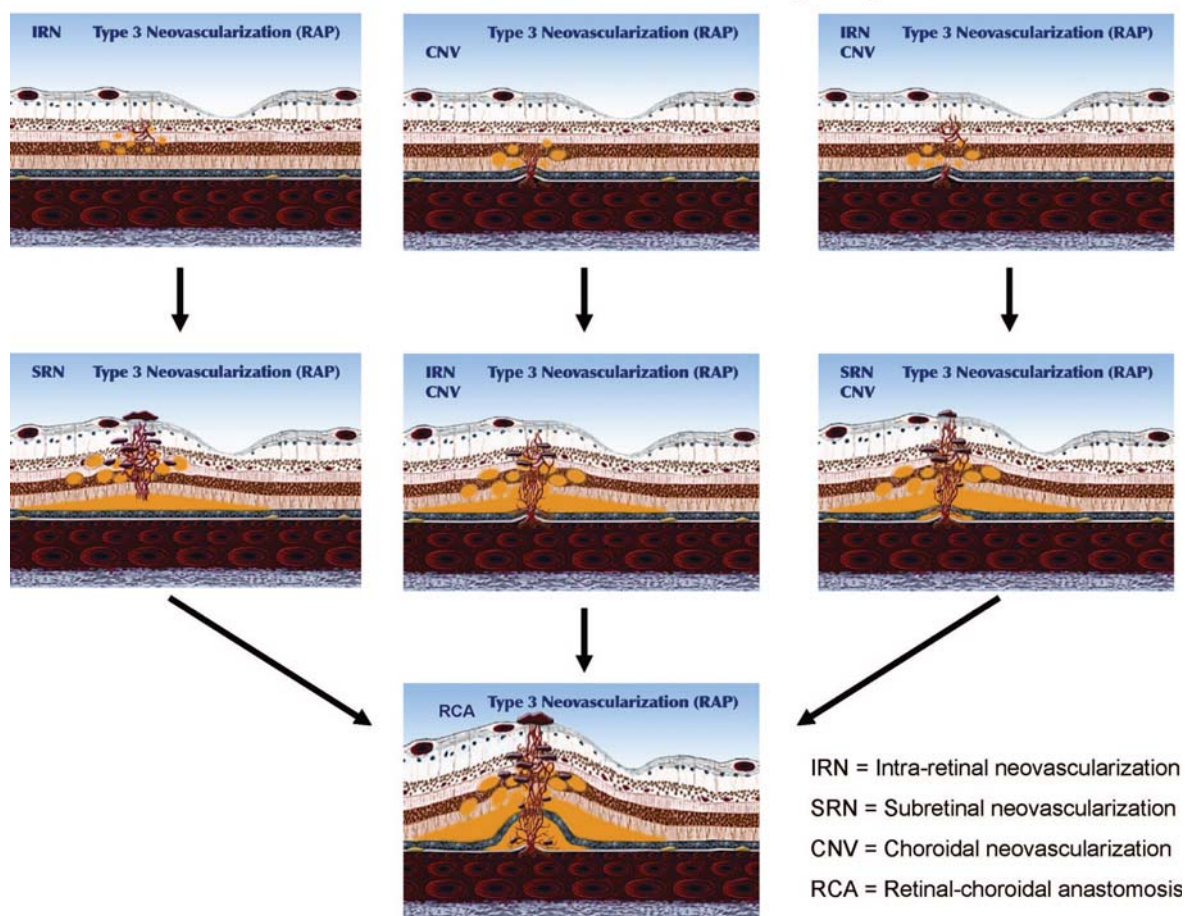


Abb.12 Schematische Darstellung der Entstehung der RAP oder Typ 3 Neovaskularisation. Linke Spalte: initiale fokale retinale Proliferation und Progression; mittlere Spalte: initial fokale choroidale Proliferation und Progression; rechte Spalte: fokale retinale Proliferation mit vorbestehender oder simultaner choroidaler Proliferation (aus Yannuzzi LA. Retina. 2008 Mar;28(3):375-84).

Der gemeinsame und verbindliche Faktor ist die Anwesenheit einer intraretinalen Neovaskularisation, ausgehend von der Retina, der Choroidea oder beiden.

Die initiale Läsion ist immer extrafoveal, wahrscheinlich aufgrund der foveal kapillarfrienen Zone, und es wurde nie (aus unbekanntem Gründen) ein Auftreten in der peripapillären Region oder dem peripheren Fundus beobachtet. Intraretinale und präretinale Blutungen treten häufig bei RAP oder Typ 3 Neovaskularisation auf, wiederum passend zu einer retinalen vaskulären Läsion. Große subretinale Blutungen (größer als ein halber Papillen-Durchmesser) werden vor dem Auftreten einer Stadium 3

Läsion selten gesehen. Darüber hinaus besteht früh im Verlauf des vasogenen Prozesses ein ausgeprägtes Makulaödem mit fovealer Zystenbildung; ausgeprägter als das Ödem, das bei anderen Formen der neovaskulären AMD beobachtet wird. Typ 3 ist die am oberflächlichsten in der Retina und am nächsten zum Glaskörperraum gelegene Neovaskularisation. Dies könnte das frühe Auftreten von intraretinalem Ödem und das schnelle Ansprechen auf intravitreale Anti-VEGF Therapien bei Typ 3 erklären³⁰.

Im Verlauf der Progression des intraretinalen angiomatösen Gefäßprozesses besteht eine sekundäre Dilatation der zuführenden retinalen Arteriolen und abführenden Venolen; es kommt oft zur Bildung intraretinaler, retinal-retinaler Anastomosen^{24;29}. Man geht davon aus, dass diese retinalen Veränderungen kompensatorisch auftreten, um die angiomatöse Läsion zu perfundieren und zu drainieren.

Mit weiterem Fortschreiten scheint die Neovaskularisation sich unterhalb der Retina unter Formierung einer subretinalen Neovaskularisation (SRN) auszubreiten, der typischerweise die charakteristische Hyperpigmentierung einer CNV fehlt. Eine Pigmentproliferation bei einer "normalen" CNV scheint sich unter Stimulation des RPE oder reaktiver Hyperplasie durch die SRN oder als kompensatorische Antwort des RPE zu entwickeln, um die proliferierenden neuen Gefäße im subretinalen Raum einzuschließen.

Vielleicht können RAP-Läsionen oder Typ 3 Neovaskularisationen sowohl retinaler als auch choroïdaler Zirkulation entspringen und wahrscheinlich in einigen Fällen aus beiden simultan. Das Vorkommen potentieller Mediatoren für neue Blutgefäße ist sowohl in der Retina als auch in der Choroïdea bekannt. Mehrere Zytokine, die bei der Förderung oder Modulation der Neovaskularisation eine Rolle spielen (insbesondere VEGF), wurden in der Netzhaut indentifiziert. Ihre Produktion erfolgt durch Neurone, Astrozyten, Perizyten, und mikrovaskuläre Endothelzellen, Müllerzellen sowie RPE-Zellen³²⁻³⁴. Ihre Anwesenheit könnte die pathophysiologische Basis für den dualen Ursprung der Gefäße bei der RAP darstellen. Hierbei ist eine Förderung der intraretinalen Neovaskularisation durch angiogene Zytokine aus Müller-Zellen, Endothelzellen, Perizyten und retinalen Gliazellen denkbar, während die CNV durch Zytokine aus den RPE-Zellen gefördert wird.

1.1.3.2.3.2. Klinik

Die Symptome sind abhängig vom Stadium der RAP und denen bei einer CNV ähnlich. Die klassischen Symptome sind Visusverschlechterung, Metamorphopsien, Verlust der Lesefähigkeit, verschwommenes Sehen, Abnahme des Kontrastempfindens, Abnahme des Farbsehens, zentrale Gesichtsfeldausfälle.

1.1.3.2.3.3. Diagnostik

1. Funduskopie

Bereits klinisch erkennbare Hinweise auf retinochoroidale Anastomosen sind vermehrte harte Exsudate und eine neurosensorische Netzhautabhebung sowie parafoveale punktförmige Blutungen mit stereoskopisch in die Tiefe tauchenden, spiralartigen Gefäßen. Die Netzhautgefäße der Anastomose verzüngen sich nicht wie normale Netzhautgefäße, sondern weisen eine gleichmäßige Lumenbreite auf. Ophthalmoskopisch findet man auch ein Makulaödem. Drusen und RPE-Veränderungen können wie bei sonstiger AMD auftreten.

2. Fluoresceinangiographie (FLA)

Der FLA-Befund ist vom Stadium der RAP abhängig.

- Stadium I: paramakuläre Hyperfluoreszenz bedingt durch retinale Leckage und Gefäßanomalien sowie vertikal in die Tiefe der Retina gerichtete Kapillargefäße (Abb.13 A, B)
- Stadium II: intra- und subretinale Hyperfluoreszenz durch Leckage der retinalen und subretinalen Neovaskularisationen, Hyperfluoreszenz entsprechend der serösen RPE-Abhebung (Abb.14 A, D)
- Stadium III: retinochoroidale Anastomose und retinale Anastomosen, Hyperfluoreszenz der retinalen, subretinalen und choroidalen Neovaskularisationen und der fibrovaskulären RPE-Abhebung

3. Indocyaningrünangiographie (ICGA)

In der ICGA gelingt die Darstellung der retinochoroidalen Anastomose mit entsprechendem Hot Spot (gut abgrenzbare fokale Hyperfluoreszenz < 1 Papillenfläche). Es finden sich eine Hypofluoreszenz der serösen RPE-Abhebung oder eine Darstellung des Gefäßnetzes der CNV. Eine plaqueähnliche Hyperfluoreszenz besteht in der fibrovaskulären RPE Abhebung. Bei präretinalen Blutungen gelingt eine bessere Darstellung der retinalen Gefäßanomalien (Blockade in der FLA).

- Stadium I: retinochoroidale Anastomose „Hot Spot“ (gut abgrenzbare fokale Hyperfluoreszenz < 1 Papillenfläche) (Abb.13 C)
- Stadium II: Hot Spot und Hypofluoreszenz der serösen RPE-Abhebung (Abb.14 B)
- Stadium III: Kommunikation zwischen intraretinaler, subretinaler und choroidaler Neovaskularisation (retinal-choroidale Anastomose [RCA]) (Abb.15 A)

4. Optische Kohärenztomographie (OCT)

In der OCT lassen sich die intraretinalen und subretinalen Läsionen in den entsprechenden Schichten darstellen, was differenzialdiagnostisch hilfreich sein kann. Sekundäre zystoide und degenerative Veränderungen der Netzhaut sind je nach Stadium darstellbar und stellen bei Erstdiagnose einen Verdacht für das Vorliegen einer RAP dar.

- Stadium I: Reflexe und Schatten im Bereich der IRN (Abb.13 D)
- Stadium II: Makulaödem mit intraretinaler fovealer Zystenbildung, intraretinale RAP-Läsion, seröse PED (Abb.14 B)
- Stadium III: Neovaskularisationsprozess mit RCA, CNV (Abb.15 B)

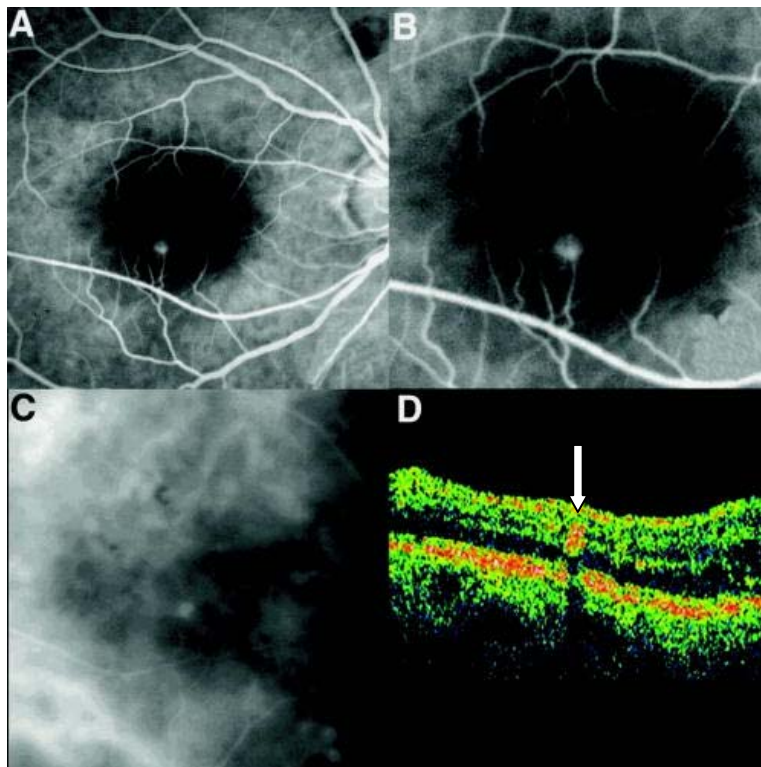


Abb.13. RAP Stadium I. A) Die FLA zeigt eine intraretinale Neovaskularisation (IRN), umgeben von teleangiektatischen Gefäßen. B) Vergrößerung der RAP-Läsion in der FLA. C) Die ICGA zeigt einen "hot spot". D) Das OCT zeigt Reflex und Abschattung durch die IRN (Pfeil) (Yannuzzi LA 2008. Retina. Mar;28(3):375-84.).

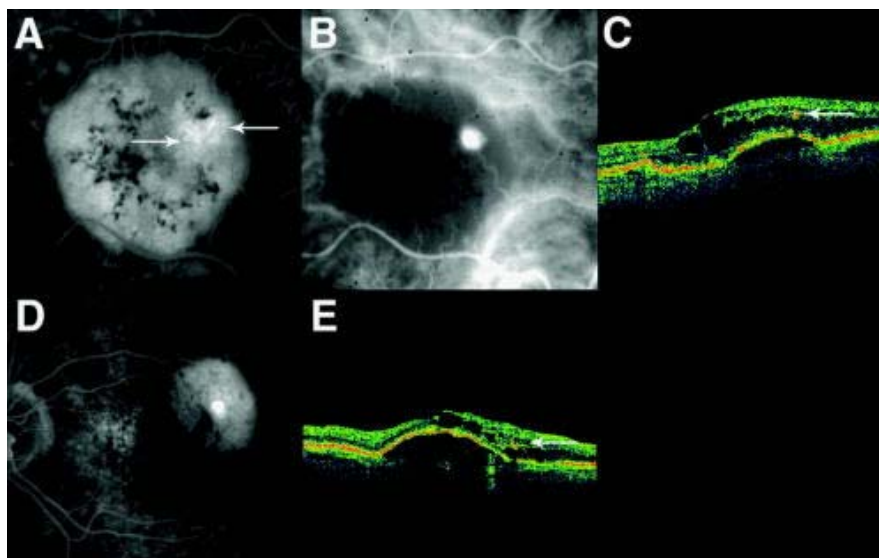


Abb.14. RAP Stadium II. A) Die FLA zeigt eine seröse Pigmentepithelabhebung (PED). Die Hyperfluoreszenz der PED (Pfeil) korrespondiert zu der RAP-Läsion. B) Die ICGA demonstriert einen "hot spot", während sich die seröse Pigmentepithelabhebung hypofluoreszent zeigt. C) Das OCT zeigt zystische Netzhautveränderungen - die intraretinale RAP-Läsion (Pfeil) und eine seröse PED. D) Die FLA zeigt eine seröse PED. E) Das OCT zeigt eine intraretinale Neovaskularisation und eine mögliche retinal-choroidale Anastomose (Pfeil) sowie ein zystoides Makulaödem oberhalb der PED (Yannuzzi LA 2008. Retina. Mar;28(3):375-84.).

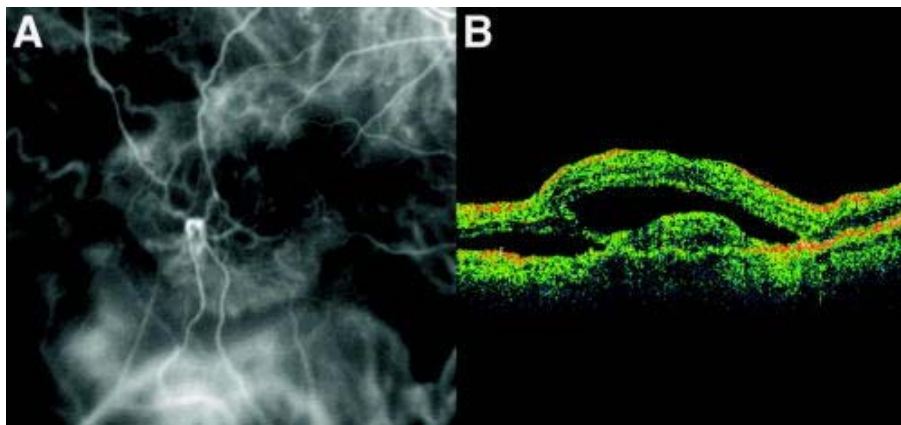


Abb.15. RAP Stadium III. A) Die ICGA zeigt eine Kommunikation zwischen intraretinaler, subretinaler und choroidaler Neovaskularisation (retinal-choroidale Anastomose [RCA]). B) Das OCT zeigt den kaskadenartigen Neovaskularisationsprozess mit einer RCA (Yannuzzi LA 2008. Retina. Mar;28(3):375-84.).

1.1.4. Therapie der neovaskulären AMD

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A, weiter als VEGF bezeichnet), ein diffusionsfähiges Zytokin, das Angiogenese und vaskuläre Permeabilität fördert, wurde als wichtiger Faktor zur Förderung der Neovaskularisation identifiziert³⁵, und es konnte eine hohe Expression in CNV-Membranen bei AMD nachgewiesen werden³⁶. Es konnte gezeigt werden, dass eine Hemmung von VEGF die Progression von CNV-Membranen effektiv stoppt und die Sehschärfe (VA) stabilisiert und sogar verbessert^{37,38}.

VEGF A, ist der am besten untersuchte Repräsentant der VEGF-PDGF-Supergenfamilie (PDGF platelet derived growth factor). Zu dieser Familie gehören außerdem VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (ein viral kodiertes Protein) und der placental growth factor (PlGF) (Abb. 16). Durch alternatives Spleißen des kodierenden Strangs tritt VEGF-A in unterschiedlichen Isoformen auf. Die Faktoren der VEGF-PDGF-Supergenfamilie steuern viele physiologische Prozesse wie Hämatopoese, Hämodynamik, Hormonfreisetzung, Immunabwehr und Wundheilung sowie Neuroprotektion.

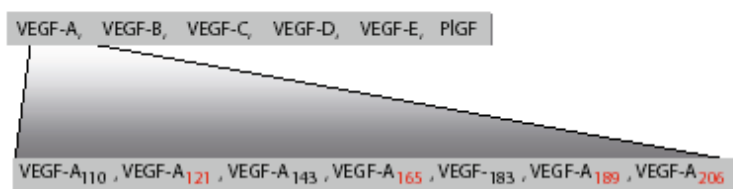


Abb. 16 (VEGF)-A gehört zur VEGF-PDGF-Supergenfamilie und wird in unterschiedliche Isoformen unterteilt. (aus Holz, F Altersabhängige Makuladegeneration, Springer 2011)

Anti-VEGF Therapie

Bevacizumab (Avastin, Roche)

Bevacizumab ist ein rekombinant humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper mit einem Molekulargewicht von 149 kD, der alle Isoformen von VEGF bindet und hemmt (Abb.17). Er wird in einem Zellexpressionssystem (Ovarzellen des chinesischen Hamsters) glykosyliert produziert. Ursprünglich vorgesehen für die intravenöse Infusion, ist Bevacizumab zugelassen für die Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen (z. B. metastasierende Karzinome des Kolons, der Lunge und der Brust).

Bevacizumab wird derzeit im „off-label use“ in der Dosierung von 1,25 mg/0,05 ml pro intravitreale Injektion auch für die Behandlung der neovaskulären AMD eingesetzt. Rosenfeld zeigte im Jahr 2005, dass eine intravitreale Injektion mit Bevacizumab ein Makulaödem bei AMD vermindern kann³⁹. Seither wurde eine Vielzahl von kleinen, unkontrollierten, retrospektiven Studien zum Off-Label-Gebrauch von Bevacizumab veröffentlicht. Im Jahr 2010 lieferte die ABC Studie die Ergebnisse für die Effektivität von Bevacizumab für die Behandlung der neovaskulären AMD⁴⁰. Diese prospektive, randomisierte, multizentrische Studie fand mit MARINA und ANCHOR vergleichbare funktionelle Ergebnisse: Bei 32% der Patienten stieg der Visus um mindestens 15 Buchstaben und bei 91% konnte ein Visusverlust von -3 oder mehr Reihen verhindert werden. Der mittlere Visus stieg um +7 Buchstaben bei einem Median von 7 Injektionen über 54 Wochen.

In der kürzlich publizierten CATT Studie wurde die Effektivität von Bevacizumab und Ranibizumab für die Behandlung der neovaskulären AMD über 2 Jahre verglichen. Es wurden ähnliche Visus-Effekte in beiden Gruppen beobachtet. In der Ranibizumabgruppe mit monatlichen Injektionen betrug die Visusverbesserung 8,8 Buchstaben, in der entsprechenden Bevacizumabgruppe 7,8 Buchstaben; in der PRN (Pro re nata, Injektion nach Bedarf) Ranibizumabgruppe betrug die Visusverbesserung 6,7 Buchstaben, in der PRN Bevacizumabgruppe 5,0 Buchstaben⁴¹.

Ranibizumab (Lucentis, Genentech/Novartis)

Ranibizumab ist ein rekombinantes humanisiertes monoklonales IgG-Antikörperfragment (Fab) mit einem Molekulargewicht von 48 kD, das mit hoher Affinität an alle Isoformen von VEGF-A bindet. Es wird nicht-glykolisiert in einem Escherichia coli Expressionssystem produziert und ist für den intraokularen Einsatz konzipiert. Das Antikörperfragment wurde entwickelt, um besser aus dem Glaskörperraum durch die Netzhaut bis in den subretinlaen Raum zu penetrieren. Das Antikörperfragment entstammt einem monoklonalen Vollantikörper der Maus, der gegen humanes VEGF-A gerichtet ist. Die Bindungsdomänen innerhalb der leichten Ketten (Fab-Fragment) wurden mehrfach modifiziert, so dass eine im Vergleich zum Ausgangsmolekül ca. 50-fach erhöhte Bindungsaffinität erreicht wurde. Das Fab-Fragment soll zusätzlich durch das Fehlen des sog. Fc-Anteils und dessen pro-entzündlichen Eigenschaften im Vorteil sein. Die Halbwertszeit von Ranibizumab ist gegenüber dem Vollantikörper deutlich verkürzt. Dies kann nachteilig für die Depotwirkung im Auge sein, ist aber von Vorteil im Bezug auf den Systemkreislauf. Die systemische Halbwertszeit des Fragments beträgt nur wenige Stunden, wohingegen die des Vollantikörpers mehrere Wochen beträgt.

Durch die Bindung von VEGF-A wird die Aktivierung der Signalkaskade über die verschiedenen VEGF-Rezeptoren verhindert. Über diesen molekularen Mechanismus hemmt Ranibizumab die Neubildung von Gefäßen sowie deren Hyperpermeabilität und kann dadurch das CNV-Wachstum und das CNV-induzierte Makulaödem günstig beeinflussen. Ranibizumab wurde im Januar 2007 in der Dosierung von 0.5 mg/0.05 ml pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen.

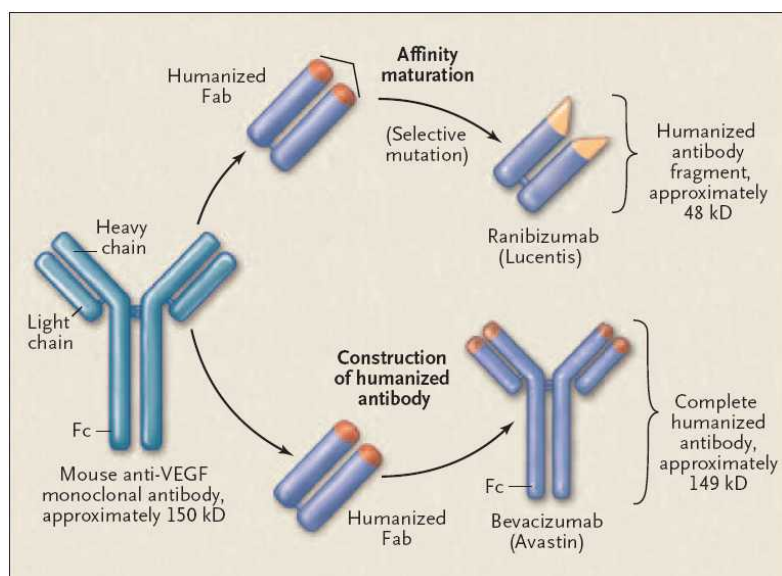


Abb. 17 Synthese von Ranibizumab und Bevacizumab.

1.1.4.1. Therapie der RAP-Läsionen

Unterschiedliche Behandlungsmodalitäten wurden für die RAP-Läsionen vorgeschlagen: direkte Laserphotokoagulation der vaskulären Läsion, Laserphotokoagulation der zuführenden retinalen Arteriole, großflächige rasterartige Laserphotokoagulation, photodynamische Therapie (PDT) und transpupilläre Thermotherapie ⁴².

Der kombinierte Einsatz von intravitrealem Triamcinolonazetonid und PDT wurde ebenfalls berichtet ^{43;44}. Stoffelns et al. ⁴⁵ behandelten die RAP-Läsionen mit Laserphotokoagulation, PDT und intravitrealer Injektion von Triamcinolonazetonid. Allerdings sind die Langzeitergebnisse bei RAP-Läsionen schlecht, hauptsächlich aufgrund der hohen Rezidivrate trotz Behandlung ⁴⁵. Das Risiko, eine RAP-Läsion im Partnerauge zu entwickeln, ist bis zu 100 % innerhalb von 3 Jahren ⁴⁶.

Positive Behandlungsergebnisse mittels anti-VEGF-Medikamenten wurden auch bei RAP-Läsionen berichtet ⁴⁷⁻⁵². Bisher wurde jedoch nur in einer kürzlich veröffentlichten Studie der Effekt der zwei am häufigsten eingesetzten Anti-VEGF-Antikörper, Bevacizumab (Avastin, Roche, Basel, Schweiz) und Ranibizumab (Lucentis, Novartis, Basel, Schweiz) in Stadium I und II der RAP verglichen ⁵³.

1.2. Zielsetzung

Ziel der Arbeit war die Beschreibung von funktionellen und morphologischen Langzeitergebnissen der Behandlung der RAP-Läsionen in allen Stadien mit Bevacizumab (Avastin) im Vergleich zu Ranibizumab (Lucentis) intravitreale Injektion.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenauswahl

Die Krankenakten von 16 Patienten mit RAP-Läsion, die eine intravitreale Behandlung mit Bevacizumab (Avastin) zwischen dem Jahre 2006 und September 2006 (upload-Phase) und 16 Patienten, die eine intravitreale Behandlung mit Ranibizumab (Lucentis) zwischen April 2007 und Juni 2008 (upload-Phase) erhalten hatten, wurden retrospektiv analysiert.

Einschlusskriterien waren die Anwesenheit einer RAP-Läsion entsprechend den von Jannuzzi et al.²⁴ vorgeschlagenen Befunden in Klinik, optischer Kohärenztomographie (OCT), Fluoresceinangiographie (FLA) und Indocyaningrün-Angiographie (ICGA).

Patienten die zuvor eine Behandlung mit Photodynamischer Therapie (PDT) in der Bevacizumabgruppe oder PDT und/oder Bevacizumab in der Ranibizumabgruppe erhalten hatten, wurden nicht von der Studie ausgeschlossen, wenn die Photodynamische Therapie und die Bevacizumabbehandlung mindestens 4 Monate vor der jetzigen Behandlung stattgefunden hatten.

Die Abbildungen 18. und 19. zeigen einen Patienten aus der Bevacizumab-Behandlungsgruppe. Die Abbildungen 20. und 21. zeigen einen Patienten aus der Ranibizumab-Behandlungsgruppe.

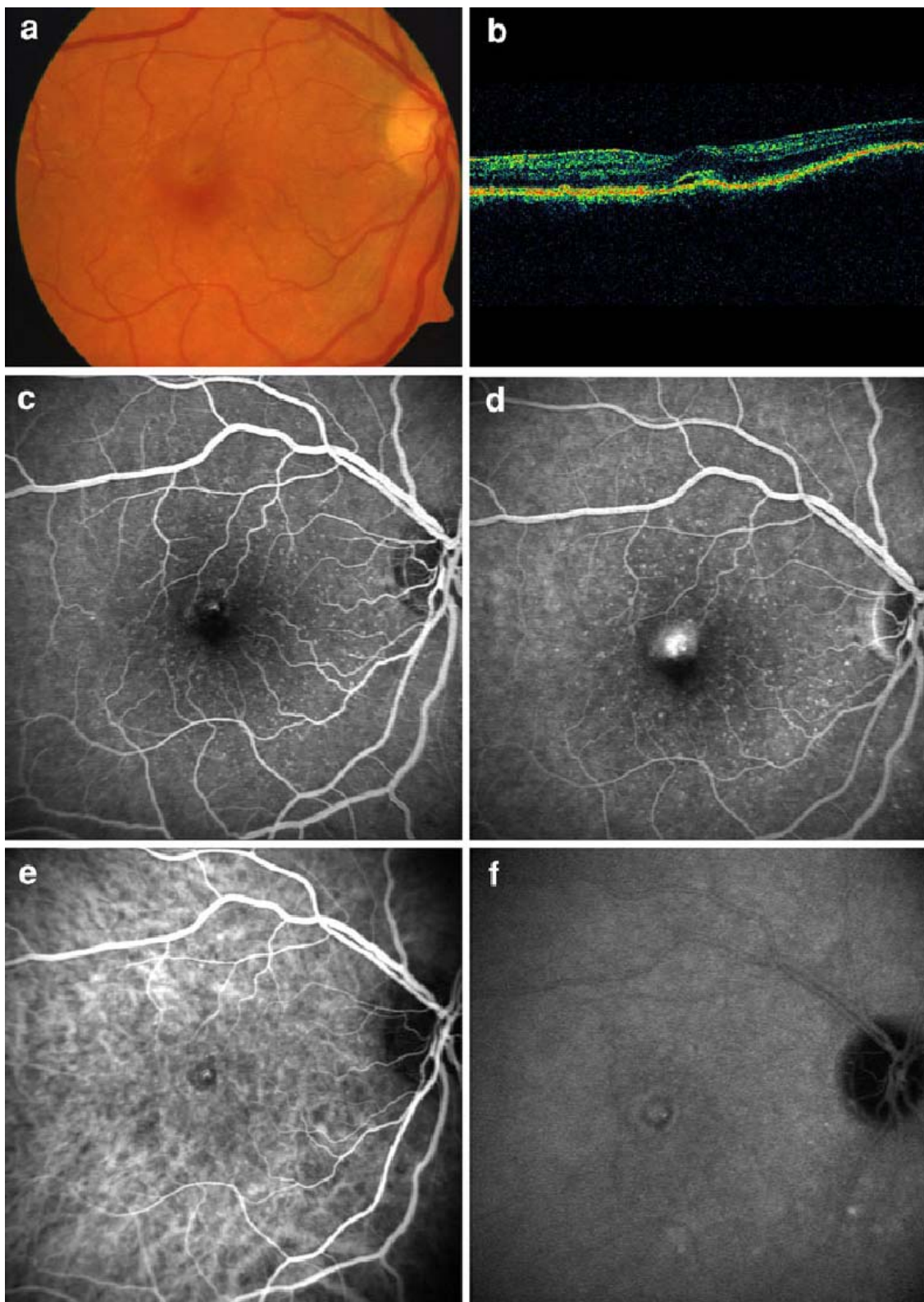


Abb. 18 Klinische Bilder von RAP Stadium II vor der Bevacizumab (Avastin)-Behandlung. Der Ausgangsvisus betrug 0.6 logMAR. a) Das Fundusfoto zeigt ein Ödem in der Fovea und dezente Pigmentepithelveränderungen mittelperipher. b) Das Stratus-OCT zeigt eine kleine PE-Abhebung und intraretinales Ödem. c) Die frühe FLA zeigt dilatierte intraretinale Kapillaren. d) Die späte FLA zeigt fokale Hyperfluoreszenz (Leckage) korrespondierend zu IRN und SRN. e) Die frühe ICGA zeigt eine retinal-choroidale Anastomose. f) Die späte ICGA zeigt fokale Hyperfluoreszenz, sog. 'hot spot', korrespondierend zur IRN.

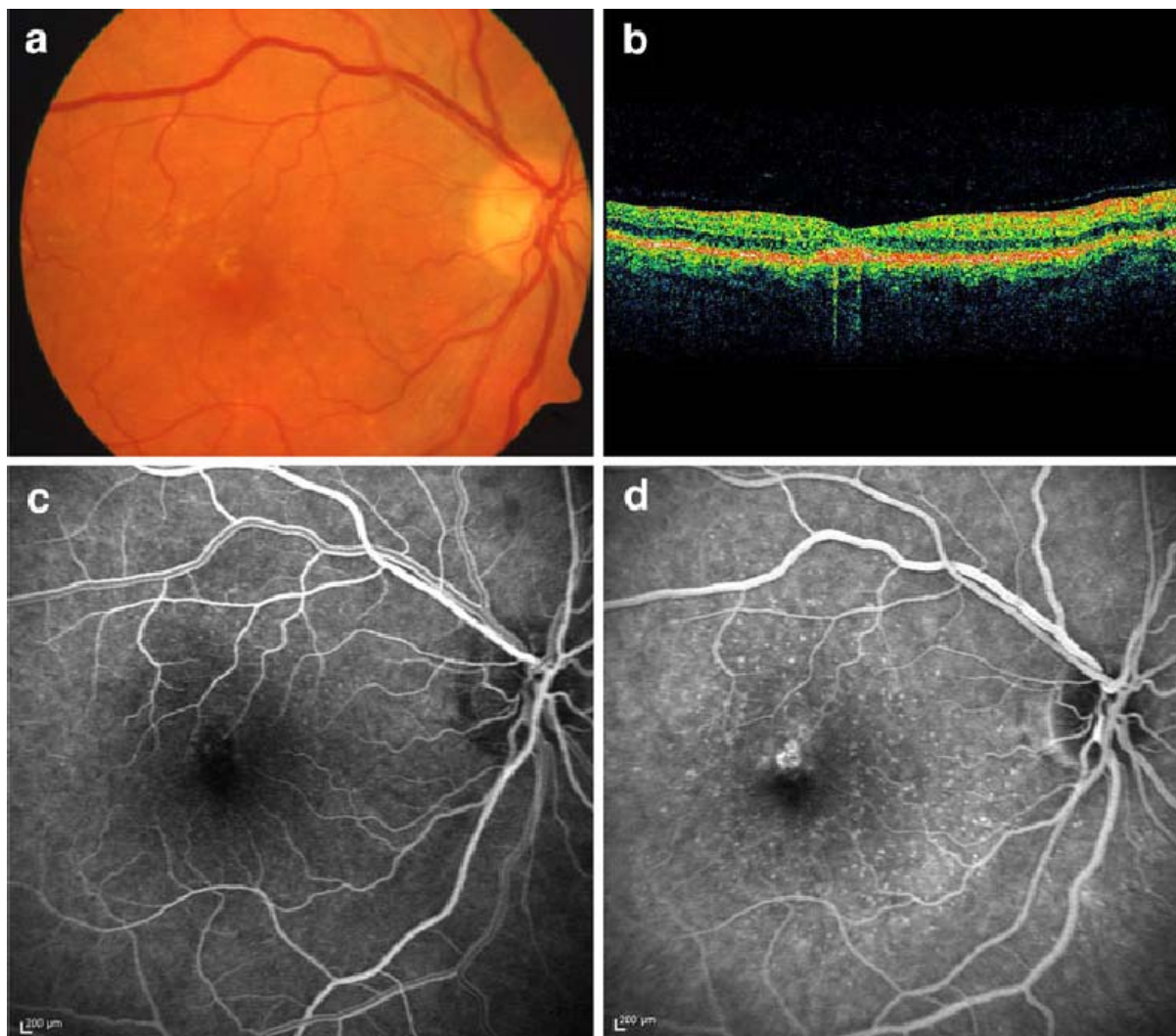


Abb. 19 Klinische Bilder von RAP Stadium II nach der Bevacizumab (Avastin)-Behandlung (Ende Follow-up, 9 Monate). Der Endvisus betrug 0.22 logMAR. a) Das Fundusfoto zeigt eine Reduktion des Ödems in der Fovea und dezente Pigmentepithelveränderungen mittelperipher. b) Das Stratus-OCT zeigt eine Reduktion des intraretinalen Ödems. c) Die frühe FLA zeigt eine dezente Veränderung der intraretinalen Kapillaren in der Fovea. d) Die späte FLA zeigt reduzierte Leckage in der Fovea.

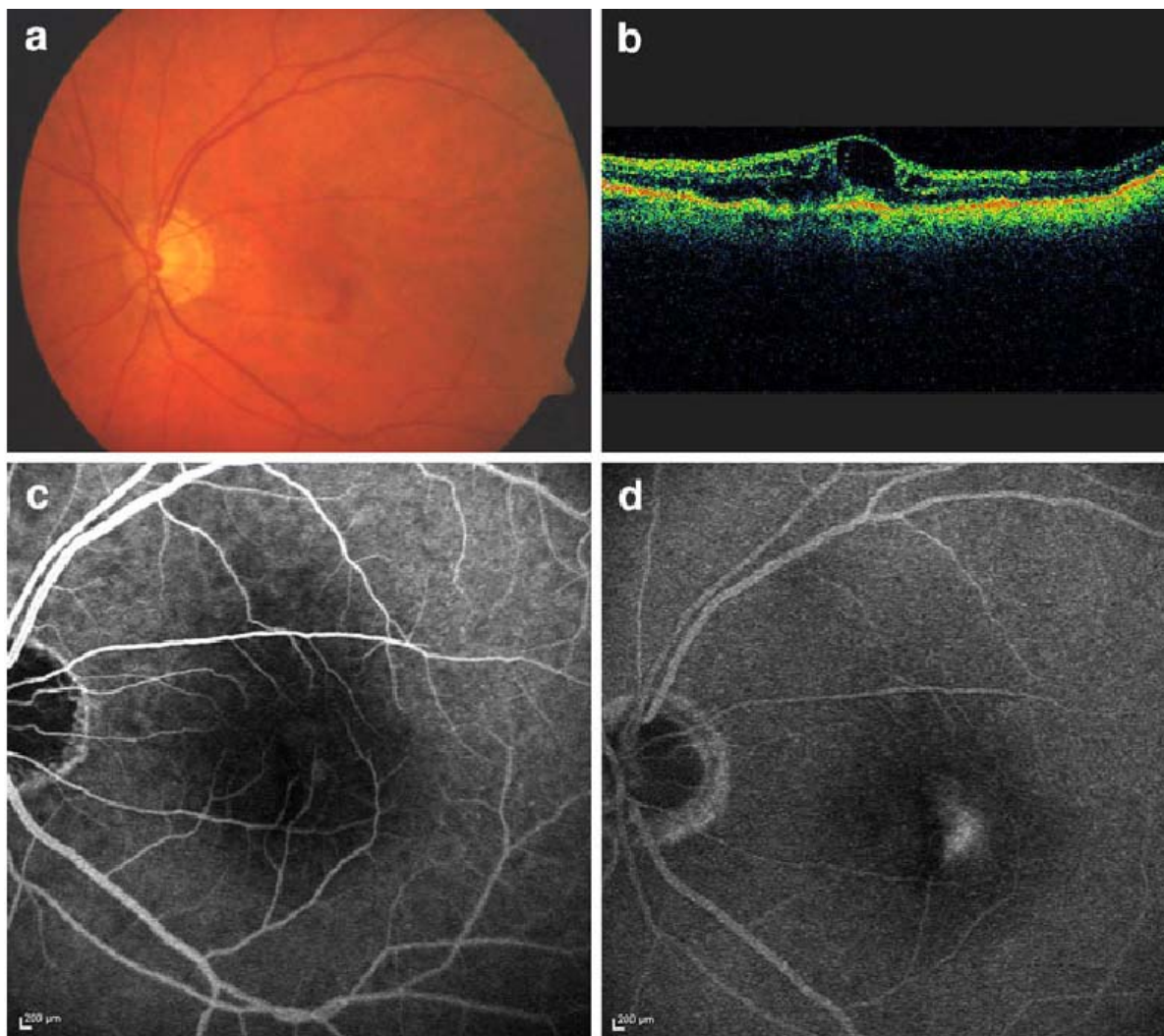


Abb. 20 Klinische Bilder von RAP Stadium II vor der Ranibizumab (Lucentis) Behandlung. Ausgangsvisus betrug 0.9 logMAR. a) Das Fundusfoto zeigt eine intraretinale Blutung und Ödem in der Fovea. b) Das Stratus OCT zeigt eine kleine PE-Abhebung, eine SRN mit Penetration durch RPE, ein intraretinales Ödem und intraretinale Zysten. c) Die frühe FLA zeigt dilatierte intraretinale Kapillaren. d) Die späte FLA zeigt fokale Hyperfluoreszenz (Leckage), korrespondierend zu IRN und SRN.

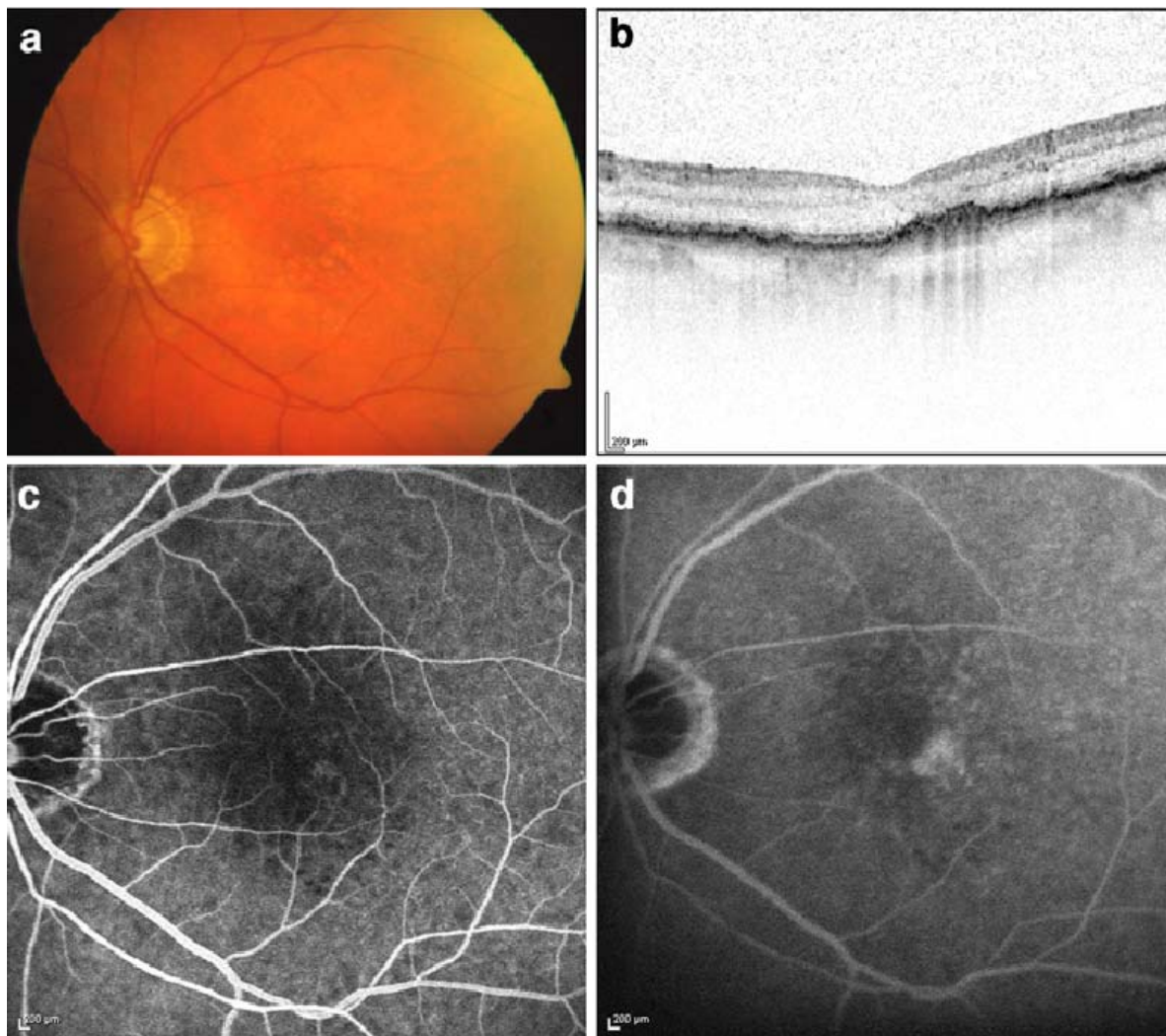


Abb. 21 Klinische Bilder von RAP Stadium II nach der Ranibizumab (Lucentis) Behandlung (Ende Follow-up, 9 Monate). Der Endvisus betrug 0.6 logMAR. a) Das Fundusfoto zeigt eine Resorption der intraretinalen Blutung und Pigmentepithelveränderungen mittelperipher. b) Das Spectralis OCT zeigt eine Reduktion des intraretinalen Ödems sowie beginnende Pigmentepitheliale Narbe. c) Die frühe FLA zeigt eine dezente Veränderung der intraretinalen Kapillaren in der Fovea. d) Die späte FLA zeigt reduzierte Leckage in der Fovea.

2.2. Methoden

Bei Erstvorstellung erfolgte eine vollständige ophthalmologische Untersuchung inklusive bestkorrigierter Sehschärfeprüfung, OCT, FA und in ausgewählten Fällen ICGA.

Die Sehschärfe wurde mittels Snellen Sehproben in 4 Meter Distanz ermittelt.

Das OCT wurde einem Stratus 3 OCT (Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland) aufgenommen, bei allen Patienten in der Bevacizumabgruppe und bei den initialen Untersuchungen bei 14 Patienten aus der Ranibizumabgruppe. Mit Verfügbarkeit des Spectral-Domain-OCT wurden alle OCT-Bilder bei den folgenden Untersuchungen in der Ranibizumabgruppe mit dem Spektralis-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) aufgenommen. Die zentrale Makuladicke (CMT) wurde überwiegend unter Verwendung des retinalen Kartographieprogramms (retinal mapping) und mittels Auslesen des zentralen 1 mm-Werts, der von beiden Geräten automatisch ermittelt wird. In ausgewählten schwierigen Fällen in der Bevacizumabgruppe und in der Ranibizumabgruppe bei den initialen Untersuchungen bei den Bildern mit dem Stratus OCT 3 ermittelt aufgenommen wurden, wurde die CMT manuell als Dicke zwischen Membrana limitans interna und der äußeren Kontur des retinalen Pigmentepithels ermittelt. Zur besseren Vergleichbarkeit der zwei Messmethoden und um homogene Daten zur Analyse zu erhalten, wurde ein Umrechnungsfaktor von 6,06 unter Anwendung der vertikalen Pixeldichte des Stratus 3 OCT und des Spektralis-OCT angewendet. Die CMT wurde in μm berechnet.

FA und ICGA wurden mit dem Heidelberg Retinal Angiograph I (Heidelberg Engineering GmbH) durchgeführt. Primäre Endpunkte waren Sehschärfe und CMT 6 Monate nach der 3. Injektion. Sehschärfe und OCT wurden bei jedem follow-up-Besuch durchgeführt, die FA nur im Falle einer Verschlechterung der Sehschärfe. Die ICGA wurde in ausgewählten Fällen bei Erstpräsentation der Patienten durchgeführt um die Diagnose zu bestätigen.

Reinjektionskriterien basierten auf einer Verschlechterung der Sehschärfe, persistierendem oder rekurierendem Makulaödem im OCT oder persistierender Leckage in der FA.

Nach erfolgter Einverständniserklärung erhielten alle Patienten initial drei intravitreale Injektionen von Bevacizumab (1,25 mg/0,05 ml) oder Ranibizumab (0,5 mg/0,05 ml) alle 4 Wochen. Folgeuntersuchungen fanden 1-7 Monate nach der 3. Injektion statt.

2.2.1. Durchführung der intravitrealen Injektion

Die Anwendung von intravitrealem Bevacizumab und Ranibizumab wurde unter sterilen Bedingungen in einem Operationsraum entsprechend den Richtlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) durchgeführt⁵⁴.

Um perioperativ einen möglichst guten Funduseinblick zu gewährleisten wurde bei allen Patienten eine medikamentöse Mydriasis durchgeführt. Präoperativ wurde eine topische Anästhesie durch mehrere Tropfen eines Lokalanästhetikums durchgeführt. Um ein Risiko für eine augendruckbedingte retinale Perfusionsstörung zu vermeiden, wurde eine Augendrucksenkung durch eine Okulopression durchgeführt. Danach erfolgte eine Spülung der Augenoberfläche und Desinfektion der periokularen Haut der Lider mit 10 ml Povidon-Jod 5%. Nach sterilem Abdecken und Einstetzen eines sterilen Lidspekulums erfolgte eine Desinfektion der Bindehaut mit 10 ml Povidon-Jod 5% für 30 sec. Der Eingang erfolgte mit einer scharfen 30gauge Kanüle über die Pars plana in 3,5 mm Limbusabstand, um eine Verletzung von Linse oder Netzhaut zu vermeiden. Durch ein Verschieben der Bindehaut an

der geplanten Injektionsstelle wurde eine Stufeninjektion durch Bindehaut und Sklera ermöglicht. Postoperativ wurde Fingerzählen sowie die Wahrnehmung von Handbewegungen geprüft, um eine Perfusionsstörung der Netzhaut auszuschliessen. Eine postoperative topische Antibiose zur Reduktion der Endophthalmitisrate wurde bei allen Patienten fünfmal täglich für eine Woche empfohlen.

3. Datenanalyse

Die Daten wurden mit der Statistiksoftware SPSS (Version 15 SPSS Inc.) für Windows ausgewertet. Die Ergebnisse sind angegeben als Mittel +/- Standardabweichung und range. Alle Variablen wurden für Normalverteilung getestet mit dem Komogorov-Smirnov-Test. Für Normalverteilung wurde der Student's t-Test für abhängige und unabhängige Variablen eingesetzt um die Unterschiede in Sehschärfe und CMT zu vergleichen, innerhalb der selben Gruppe (gepaarter t-Test) und zwischen den Gruppen (nicht gepaarter t-Test). In Fällen ohne Gauss'sche-Verteilung, in denen zwei unabhängige Gruppen verglichen wurden, setzten wir den Mann-Whitney U Test und Wilcoxon matched pairs-Test für Unterschiede zum Ausgangswert bei den Folgeuntersuchungen innerhalb derselben Gruppe ein. Das Signifikanzlevel wurde für alle Werte auf $p < 0,05$ gesetzt.

Der dezimale bestkorrigierte Snellenvisus wurde in logarhythmischer Angabe des minimalen Auflösungs winkels konvertiert (logMAR) zum Zwecke der statistischen Analyse⁵⁵. Die Endpunkte beinhalteten die mittlere Veränderung über die Zeit, Verhältnis vom Patienten mit Anstieg der Sehschärfe ($\leq -0,3$ logMAR) oder Verlust von Sehschärfe ($\geq 0,3$ logMAR) im Vergleich zum Ausgangswert. Verbesserung und Verschlechterung der Sehschärfe wurden definiert als Verdopplung des visuellen Auflösungs winkels wie zuvor beschrieben in der MARINA und ANCHOR Studie^{37;38} und wurden gemäß der Sehschärfekonversionstabellen umgerechnet⁵⁵. Wenn die Sehschärfe sich zu einem geringeren Grad änderte wurde sie als stabil eingestuft.

4. Ergebnisse

16 Augen von 16 Patienten (5 männliche, 11 weibliche), die mit Bevacizumab und 19 Augen von 16 Patienten (2 männliche, 14 weibliche), die mit Ranibizumab behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten die mit Bevacizumab behandelt wurden war $75,38 \pm 9,01$ Jahre (52-85 Jahre) und $80,31 \pm 5,86$ Jahre (70-90 Jahre) in der Ranibizumabgruppe.

Die mittlere follow-up-Zeit war $4,63 \pm 2,03$ Monate (1-7 Monate) für die Bevacizumabgruppe und 5 ± 2 Monate (1-7 Monate) für die Ranibizumabgruppe. Die mittlere Anzahl intravitrealer Injektionen während der 9-monatigen follow-up-Zeit war $3,38 \pm 0,86$ (3-6) in der Bevacizumabgruppe und $3,79 \pm 0,95$ (3-6) in der Ranibizumabgruppe.

Zur Zeit der intravitrealen Behandlungsinzidierung hatten 3 Augen (18,75 %) in der Bevacizumabgruppe zuvor eine Behandlung mit PDT erhalten. 2 Augen (10,5 %) in der Ranibizumabgruppe hatten zuvor eine PDT und Bevacizumabbehandlung erhalten. Ein Auge (5,3 %) in der Ranibizumabgruppe hatte zuvor eine Behandlung mit Bevacizumab erhalten. Die Nachbehandlungsrate war 31,2 % in der Bevacizumabgruppe und 47,4 % in der Ranibizumabgruppe.

4.1. Visus (VA)

Der mittlere initiale Visus der Bevacizumab- und Ranibizumabgruppen war $0,84 \log\text{MAR} \pm 0,42$ (0,3-1,54) und $0,75 \log\text{MAR} \pm 0,27$ (0,3-1,4) ($p = 0,27$).

Beim ersten follow-up-Besuch, 4 Wochen nach der letzten intravitrealen Injektion (Monat 3) war der mittlere Visus in der Bevacizumabgruppe von $0,84 \log\text{MAR} \pm 0,42$ (0,3-1,54) bei Beginn auf $0,63 \log\text{MAR} \pm 0,31$ (0,40-1,18) ($p = 0,22$) angestiegen; in der Ranibizumabgruppe von $0,75 \log\text{MAR} \pm 0,27$ (0,3-1,4) auf $0,7 \log\text{MAR} \pm 0,29$ (0,3-1,30) ($p = 0,18$) angestiegen. In beiden Gruppen war der Visusanstieg zu diesem Zeitpunkt statistisch nicht signifikant. Der Unterschied der Verbesserung zwischen den beiden Gruppen zu diesem Zeitpunkt war ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p = 0,65$) (Abb. 22).

Am Ende des follow-ups (Monat 9) hatte sich der mittlere Visus auf $0,67 \log\text{MAR} \pm 0,3$ (0,22-0,90) in der Bevacizumabgruppe verbessert und auf $0,59 \log\text{MAR} \pm 0,18$ (0,30-0,90) in der Ranibizumabgruppe. Verglichen zum Ausgangswert in derselben Gruppe waren diese Visusveränderungen statistisch nicht signifikant ($p = 0,5$, $p = 0,18$). Die Differenz der Verbesserung zwischen den beiden Gruppen zu diesem Zeitpunkt war ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p = 0,58$) (Abb. 22).

Während der gesamten follow-up-Periode konnte keine statistische signifikante Differenz zum initialen Visuswert oder dem Visuswert der anderen Behandlungsgruppe gesehen werden, außer in Monat 4; Visusdifferenz zwischen den Gruppen $p = 0,01$ (Abb. 22).

Bei den meisten Patienten der Bevacizumabgruppe wie auch in der Ranibizumabgruppe konnte der Visus über die gesamte follow-up-Periode stabilisiert werden. Eine Verbesserung des Visus vom Ausgangswert in der Bevacizumabgruppe wurde bei 16,7 %, 11,2 % und 16,7 % am 3-Monats-, 6-Monats- und 9-Monats-follow-up; in der Ranibizumabgruppe in 5,5 %, 25 % und 14,3 % zur 3-Monats-, 6-Monats- und 9-Monats-follow-up (Abb.23).

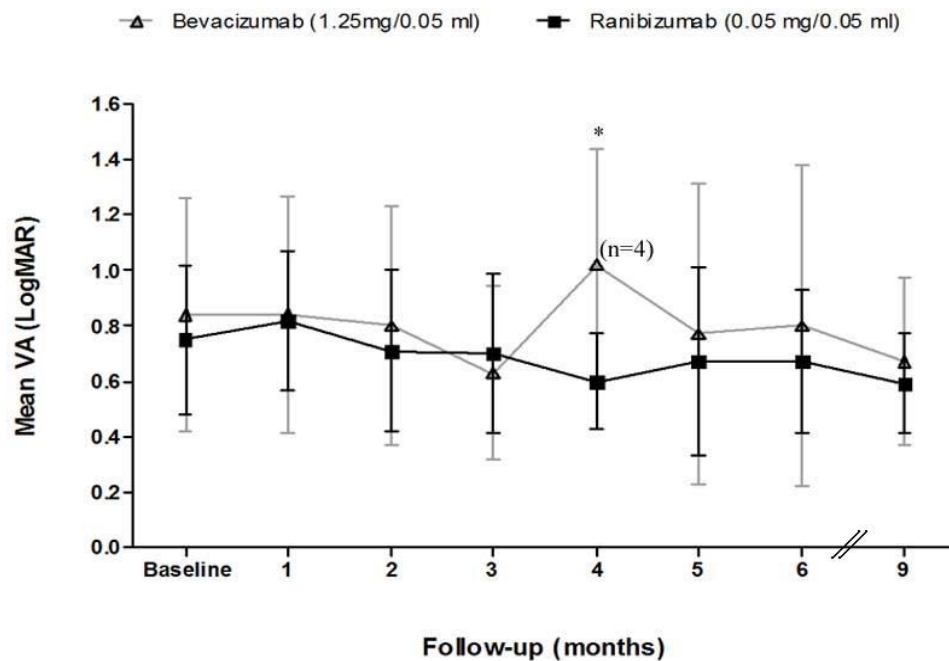


Abb.22 Visusverlauf (VA) (logMAR) in beiden Gruppen über die gesamte Follow Up Zeit. Error bars präsentieren die Standarddeviation. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen zwischen den ersten und folgenden Follow ups gezeigt. ($p > 0.05$, t test gepaart). Im Monat 4 war der Unterschied in Visuswerten zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant, bei jedoch geringer Patientenzahl in der Bevacizumabgruppe ($n=4$) ($*p < 0.05$, t-test nicht gepaart)

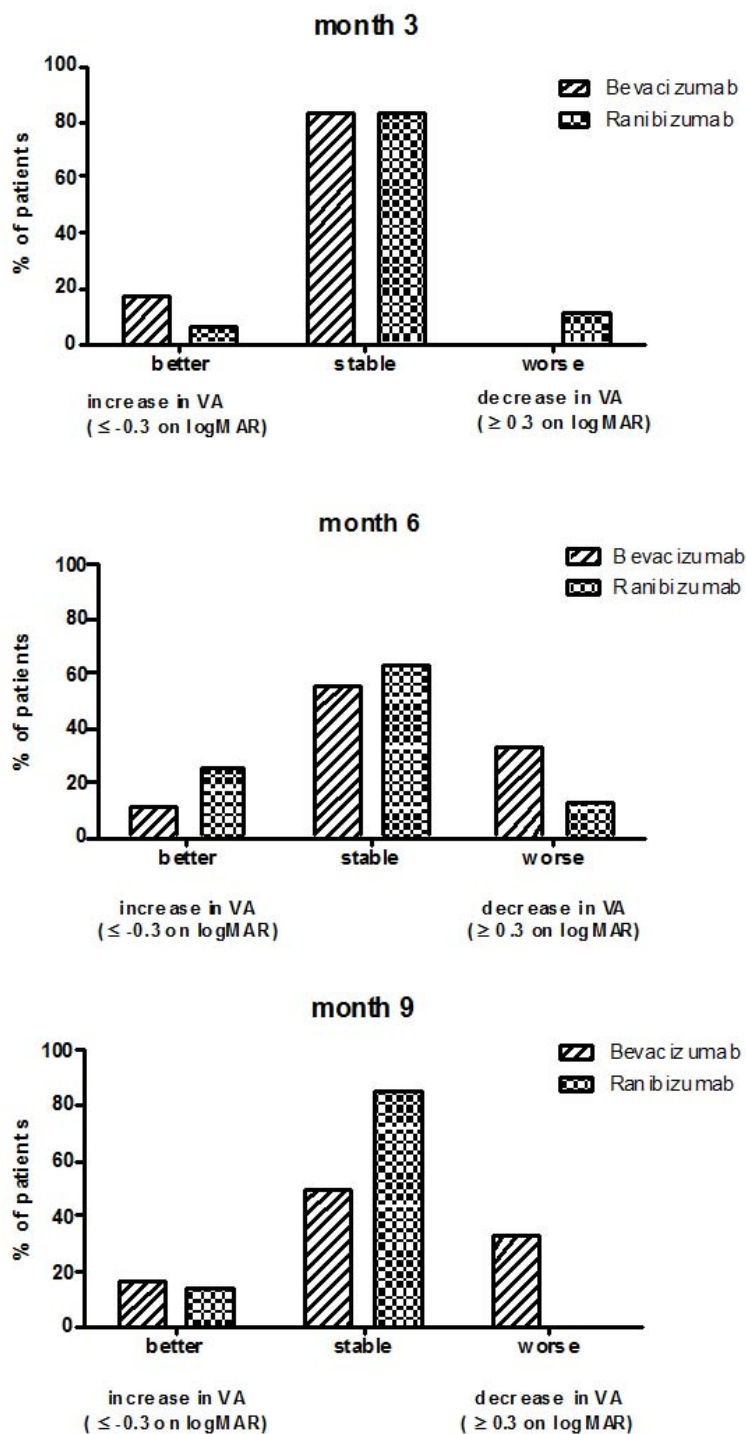


Abb.23 Prozent der Patienten mit Visusbesserung (≤ -0.3 on logMAR), mit stabilem Visus, oder Visusverschlechterung (≥ 0.3 on logMAR) von der Baseline am Monat 3, Monat 6 und am Ende der Follow-up Zeit (Monat 9).

4.2. Zentrale Makuladicke (CMT)

Die mittlere CMT zur Baseline war $363,37 \pm 47,4 \mu\text{m}$ (259-433 μm) in der Bevacizumabgruppe und $545,62 \pm 167,39 \mu\text{m}$ (309-981 μm) in der Ranibizumabgruppe ($p = 0,0002$).

Beim ersten follow-up (Monat 3) in der Bevacizumabgruppe hatte sich die mittlere CMT von der Baseline auf $258,75 \pm 59,26 \mu\text{m}$ (range 178-340 μm) verbessert und erreichte statistische Signifikanz zu diesem Zeitpunkt ($p = 0,05$). Am Ende des follow-ups (Monat 9) hatte sich die CMT ebenfalls von der Baseline verbessert auf $301 \pm 129,69 \mu\text{m}$ (range 163-479 μm), erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,35$) (Abb. 24).

Beim ersten follow-up (Monat 3) in der Ranibizumabgruppe hatte sich die mittlere CMT von der Baseline auf $335,7 \pm 167,9 \mu\text{m}$ (range 217-454,5 μm) verbessert, aber erreichte keine statistische Signifikanz zu diesem Zeitpunkt ($p = 0,38$). Am Ende des follow-ups (Monat 9) war die CMT im Vergleich zur Baseline immer noch mit $411,83 \pm 212,41 \mu\text{m}$ (range 198-713 μm) gebessert und erreichte statistische Signifikanz zu diesem Zeitpunkt ($p = 0,05$) (Abb. 24).

Am Ende des follow-ups gab es keine statistische signifikante Differenz in der CMT zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,32$).

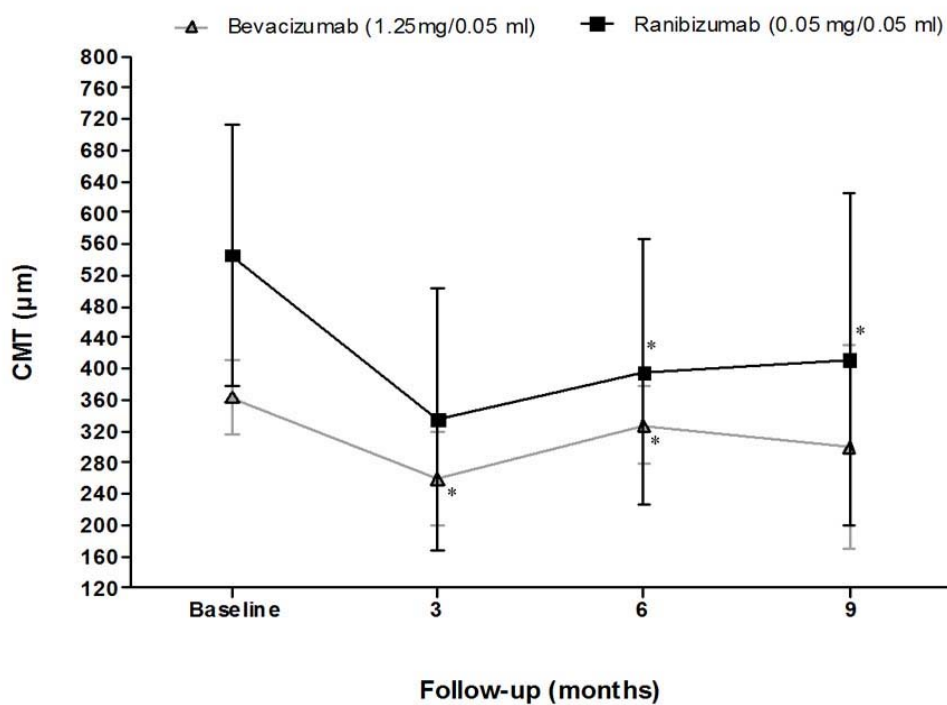


Abb. 24 Verlauf der mittleren Makuladicke (CMT) in beiden Gruppen über die gesamte Follow Up Zeit. Error bars representieren die Standarddeviation. Eine signifikante Verbesserung der CMT von der Baseline wurde in der Bevacizumabgruppe an Monat 3 und 6 gezeigt; in der Ranibizumab Gruppe an Monat 6 und am Ende des Follow ups (Monat 9) (* $p < 0,05$, t- test gepaart)

5. Diskussion

Mehrere Studien haben ermutigende Ergebnisse im Einsatz der intravitrealen Anti-VEGF Antikörper Bevacizumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, CA USA) ^{48;51;52} und Ranibizumab (Lucentis, Novartis) für die Behandlung von RAP-Läsionen berichtet ^{49;50}. In einer prospektiven Studie verglichen Rouvas et al. drei therapeutische Modalitäten: Ranibizumab, Ranibizumab in Kombination mit PDT, und Triamcinolon in Kombination mit PDT mit einem mittleren Follow-up von jeweils 8,38, 14 und 16,36 Monaten. In allen Gruppen ergab sich eine Stabilisierung der Erkrankung, ein signifikanter Trend zu besseren Visuswerten und anatomischer Wiederherstellung des betroffenen Areals wurde in der intravitrealen Triamcinolon mit PDT-Gruppe beobachtet ⁵⁶. In einer anderen Studie behandelten Wolf et al. 82 RAP-Patienten mit Bevacizumab und beobachteten eine Verbesserung des Visus im Mittel um +5,1 Buchstaben während der up-load-Phase und eine Verschlechterung von -5,5 Buchstaben, 5 Monate nach Ende der Sättigungsphase ^{1;52}. Konstantinidis et al. ⁴⁹ zeigten in einer prospektiven Studie von 31 Patienten, dass die Ranibizumabbehandlung effektiv und sicher als Behandlung für RAP erscheine und berichteten über eine Visusverbesserung von +2,7 Zeilen und eine signifikante Reduktion der Makuladicke im letzten follow-up (mittlere follow-up-Dauer 13,4 Monate) (10-22 Monate).

Hemeida et al. ⁴⁷ berichteten in einer kleinen retrospektiven Studie von 20 Patienten mit Ranibizumab, Bevacizumab oder einer Kombination von beiden als Behandlung über eine Verbesserung und Stabilisation des Visus bei 62,5 % der Patienten nach 2 Jahren. In einer größeren randomisierten Studie mit 50 Patienten mit RAP Stadium 1 oder 2 zeigten Parodi et al. ⁵³, dass sowohl Bevacizumab, als auch Ranibizumab gleich effektiv in der Verbesserung des bestkorrigierten Visus über ein Jahr waren.

In unserer Studie mit Analyse der mittleren Änderung des Visus über die Zeit, fanden wir ebenfalls einen Visusanstieg nach 3-maliger intravitrealer Injektion, sowohl in der Bevacizumab- als auch in der Ranibizumabgruppe der RAP-Patienten. Dabei konnte keine statistische signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. Der eine signifikante Wert an Monat 4 könnte durch die kleine Patientenzahl in der Bevacizumabgruppe (n =4) zu diesem Zeitpunkt überbewertet sein. Anschließend zeigten beide Gruppen eine Stabilisierung des gebesserten Visus bis zum Ende des follow-ups (6 Monate nach der Aufsättigungsphase). Bei Auswertung des Anteils von Patienten mit Verbesserung, Abfall oder Stabilisierung des Visus im Vergleich zum Ausgangswert nach 3, 6 und 9 Monaten follow-up, zeigte sich in der Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen eine Stabilisierung.

Allerdings zeigten in der Bevacizumabgruppe 1/3 aller Patienten eine Verschlechterung des Visus an Monat 6 und 9. Dies könnte auf eine nicht ausreichend engmaschige Kontrolle dieses Subtyps der exsudativen AMD mit hohe Rezidivrate hindeuten. In der Ranibizumab Gruppe hatten fast 90% der Patienten einen stabilen oder besseren Visus an Monat 3 und 6, nach 9 Monaten sogar 100%. Dies könnte als überlegender Effekt von Ranibizumab gegen Bevacizumab interpretiert werden; jedoch sind Patientenzahl und Follow-up Zeiträume zu klein um eine solche These zu stützen.

Die Wiederbehandlungsrate war in der Ranibizumab Gruppe leicht höher. In der Bevacizumab Gruppe benötigten 5 Augen (31,2%) eine Nachbehandlung an Monat 5 oder 6, während in der Ranibizumab Gruppe 9 Augen (47,4%) eine Nachbehandlung an Monat 5 oder 6 benötigten. Dies könnte die längere Halbwertszeit von Bevacizumab widerspiegeln, jedoch besteht hier erneut der Vorbehalt kleiner Patientenzahlen. Abschliessend waren die Wiederbehandlungsraten zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die mittlere CMT verringerte sich in beiden Gruppen nach der Upload-Phase mit statistischer Signifikanz an Monat 3 und 6 nach der Initiierung in der Bavacizumab Gruppe ($p=0,05$) bzw. ($p=0,03$) und an Monat 6 und 9 Follow-up nach Initiierung in der Ranibizumab Gruppe ($p=0,03$) bzw. ($p=0,05$); dies wurde über die gesamte Zeit gehalten. Die initiale Reduktion der CMT erscheint in der Ranibizumab Gruppe langsamer. Jedoch muss hierbei die signifikant höhere CMT bei der initialen Messung berücksichtigt werden, in so fern könnte dies das Ergebnis beeinflusst haben.

Trotz der Limitation der retrospektiven Studien mit kleiner Patientenzahl und relativ kurzer Follow-up Zeit schlussfolgern wir, dass die Anti-VEGF Monotherapie eine sichere und effektive Behandlung der RAP Läsion zu sein scheint.

Dementsprechend könnten Patienten mit RAP auf die intravitreale Applikation von Bavacizumab und Ranibizumab über einen längeren Zeitraum mit Stabilisierung des Best-korrigierten Visus reagieren. Zwischen den beiden Anti-VEGF Substanzen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gesehen. Engmaschige Folgeuntersuchungen sollten nicht desto trotz bei dieser speziellen Subgruppe der AMD erfolgen aufgrund der hohen Rezidivrate, des Risikos eine RAP Läsion am Partnerauge und des Bedarfs häufiger Nachbehandlungen.

6. Zusammenfassung

Anti-VEGF Monotherapie ist eine sichere und effektive Behandlung der RAP Läsion. Die Patienten mit RAP können von der intravitrealen Applikation von Bavituzumab und Ranibizumab über einen längeren Zeitraum mit Stabilisierung des Best-korrigierten Visus profitieren. Das Risiko der RAP-Entwicklung für das Partnerauge ist bei 100% innerhalb von 3 Jahren, so dass die engmaschige Kontrollen des Partnerauges erforderlich sind. Wegen der häufigen Rezidive sind regelmäßige Kontrollen in kurzen Abständen sehr wichtig.

7. Literaturverzeichnis

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness.. JAMA 2004;291:1900-1.
2. Finger RP, Fimmers R, Holz FG et al. Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 2011;52:4381-9.
3. Smith W, Assink J, Klein R et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. Ophthalmology 2001;108:697-704.
4. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC.Ophthalmol. 2010;10:31.
5. Seddon JM, Gensler G, Rosner B. C-reactive protein and CFH, ARMS2/HTRA1 gene variants are independently associated with risk of macular degeneration. Ophthalmology 2010;117:1560-6.
6. Donoso LA, Kim D, Frost A et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv.Ophthalmol. 2006;51:137-52.
7. Ho L, Boekhoorn SS, Liana et al. Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the rotterdam study. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 2008;49:4795-800.
8. Pauleikhoff D, Scheider A, Wiedemann P et al. [Neovascular age-related macular degeneration in Germany. Encroachment on the quality of life and the financial implications]. Ophthalmologe 2009;106:242-51.
9. Schrader WF. [Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society]. Ophthalmologe 2006;103:742-8.
10. Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. Eye (Lond) 1990;4 (Pt 4):613-21.
11. Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. Graefes Arch Clin.Exp.Ophthalmol. 1985;223:69-76.
12. Mullins RF, Aptsiauri N, Hageman GS. Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. Eye (Lond) 2001;15:390-5.
13. Penfold PL, Liew SC, Madigan MC et al. Modulation of major histocompatibility complex class II expression in retinas with age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 1997;38:2125-33.
14. Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J et al. Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study. Ophthalmology 1990;97:171-8.
15. Spaide RF, Ho-Spaide WC, Browne RW et al. Characterization of peroxidized lipids in Bruch's membrane. Retina 1999;19:141-7.
16. Moore DJ, Hussain AA, Marshall J. Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 1995;36:1290-7.
17. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G et al. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 1995;36:718-29.
18. Dorey CK, Wu G, Ebenstein D et al. Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 1989;30:1691-9.
19. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE et al. [Characteristics of drusen and changes in Bruch's membrane in eyes with age-related macular degeneration. Histological study]. Ophthalmologe 1998;95:73-9.
20. Bird AC, Marshall J. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. Trans.Ophthalmol.Soc.U.K. 1986;105 (Pt 6):674-82.
21. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Arch Ophthalmol. 1973;90:206-17.
22. (No Authors Listed). Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1991;109:1242-57.

23. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br.J.Ophthalmol.* 2007;91:1173-6.
24. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-34.
25. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A et al. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin.Exp.Ophthalmol.* 1992;230:11-9.
26. Hartnett ME, Weiter JJ, Staurengi G et al. Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1996;103:2042-53.
27. Lafaut BA, Aisenbrey S, Vanden BC et al. Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age related macular degeneration. *Br.J.Ophthalmol.* 2000;84:1269-74.
28. Kuhn D, Meunier I, Soubrane G et al. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1392-8.
29. Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U et al. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000;107:742-53.
30. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008;28:201-11.
31. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina* 2008;28:375-84.
32. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1538-44.
33. Pe'er J, Shweiki D, Itin A et al. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest* 1995;72:638-45.
34. Stone J, Itin A, Alon T et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci.* 1995;15:4738-47.
35. Rakic JM, Lambert V, Devy L et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 2003;44:3186-93.
36. Hera R, Keramidas M, Peoc'h M et al. Expression of VEGF and angiopoietins in subfoveal membranes from patients with age-related macular degeneration. *Am.J.Ophthalmol.* 2005;139:589-96.
37. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H et al. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-75.
38. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am.J.Ophthalmol.* 2007;144:850-7.
39. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg.Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
40. Tufail A, Patel PJ, Egan C et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.
41. Martin DF, Maguire MG, Fine SL et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology* 2012.
42. Bottoni F, Massacesi A, Cigada M et al. Treatment of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1644-50.
43. Bottoni F, Romano M, Massacesi A et al. Remodeling of the vascular channels in retinal angiomatous proliferations treated with intravitreal triamcinolone acetate and photodynamic therapy. *Graefes Arch Clin.Exp.Ophthalmol.* 2006;244:1528-33.

44. Freund KB, Klais CM, Eandi CM et al. Sequenced combined intravitreal triamcinolone and indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:487-92.
45. Stoffelns BM, Kramann C, Schoepfer K. [Laser photocoagulation and photodynamic therapy (PDT) with verteporfin for retinal angiomatous proliferation (RAP) in age-related macular degeneration (AMD)]. *Klin.Monbl.Augenheilkd*. 2008;225:392-6.
46. Gross NE, Aizman A, Brucker A et al. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2005;25:713-8.
47. Hemeida TS, Keane PA, Dustin L et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:701-5.
48. Joeres S, Heussen FM, Treziak T et al. Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin.Exp.Ophthalmol*. 2007;245:1597-602.
49. Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) in the treatment of retinal angiomatous proliferation (RAP). *Graefes Arch Clin.Exp.Ophthalmol*. 2009;247:1165-71.
50. Lai TY, Chan WM, Liu DT et al. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin.Exp.Ophthalmol*. 2007;245:1877-80.
51. Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2007;27:451-7.
52. Wolf A, Kook D, Kreutzer T et al. [Anti-VEGF treatment for retinal angiomatous proliferation]. *Ophthalmologie* 2008;105:845-51.
53. Parodi MB, Iacono P, Menchini F et al. Intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Acta Ophthalmol*. 2011.
54. Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. [Recommendation for the implementation of intravitreal injections--statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA)]. *Klin.Monbl.Augenheilkd*. 2005;222:390-5.
55. Holladay JT. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract.Surg*. 2004;30:287-90.
56. Rouvas AA, Papakostas TD, Vavvas D et al. Intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with PDT, and intravitreal triamcinolone with PDT for the treatment of retinal angiomatous proliferation: a prospective study. *Retina* 2009;29:536-44.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CMT	Zentrale Makuladicke
FAF	Fundusautofluoreszenz
FLA	Fluoreszeinangiographie
ICGA	Indocyaningrünangiographie
IRN	Intraretinale Neovaskularisation
OCT	Optische Kohärenztomographie
PED	Pigmentepithelabhebung
PDGF	Platelet derived growth factor
PEV	Pigmentverschiebung
PDT	Photodynamische Therapie
PRN	Pro re nata (nach Bedarf)
RAP	Retinale angiomatöse Proliferation
RCA	Retinale-choroidale Anastomose
RPE	Retinales Pigmentepithel
SRN	Subretinale Neovaskularisation
VA	Visus (Visual Acuity)
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Danksagung

Ich danke ganz herzlich

Frau PD Dr. Maria-Andreaa Gamulescu für die exzellente Betreuung und Unterstützung,

Dr. med. Karsten Hufendiek für die umfassende Korrektur

Außerdem danke ich ganz besonders

Prof. Dr. Horst Helbig

für Betreuung, Unterstützung und Übernahme des Referats dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

- Name: Katerina Hufendiek
- Geburtsname: Spasovska
- Familienstand: verheiratet
- Staatsangehörigkeit: mazedonisch
- Geburtsdatum: 12.07.1979
- Geburtsort: Skopje, Mazedonien

Schulbildung

- 1997 Abitur
- 1993 – 1997 Mathematisch -naturwissenschaftliches
Gymnasium “Nikola Karev” – Skopje
- 1985 – 1993 Grundschule “ Hristijan Todorovski Karpos ” –
Skopje, Mazedonien

Berufsausbildung

- Oktober 1997-Juli 2003
Studium der Humanmedizin
Universität „Heilige Kyrill und Methodij“
Medizinische Fakultät – Skopje, Mazedonien
- 07.07.2004
Erwerb der Arbeitslizenz , Titel (Dr.med)
(Staatsexamen, Mazedonien)
- seit 01.10.2007
Weiterbildung zum Facharzt für Augenheilkunde
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
am Klinikum der Universität Regensburg
Direktor Prof. Dr. med. H. Helbig
- 01.10.2008- 01.10.2011
Promotionsstudium Humanmedizin
Lehrstuhl für Augenheilkunde
Prof. Dr. med. H. Helbig

Berufstätigkeit

- März 2005 – September 2006

Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin

Mazedonische Academie der Wissenschaften und Kunst, Abteilung für pädiatrische Psychophysiologie, Neurofeedback und Bioinformatics, ICEIM, Skopje, Mazedonien
Prof. Dr. Nada Pop-Jordanova, Acad. Jordan Pop-Jordanov

- 01.10.2006 – 01.10.2007

Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin

Abteilung für Kinderophthalmologie, Strabismologie und Ophthalmogenetik, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, am Klinikum der Universität Regensburg
Leiterin Prof. Dr. Birgit Lorenz

- seit 01.10.2007

Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
am Klinikum der Universität Regensburg
Direktor Prof. Dr. med. H. Helbig

Publikationen

1. Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N. Wide-Field-Digital-Imaging Based Telemedicine for Screening for Acute Retinopathy of Prematurity (ROP). Six-Year Results of a Multicenter Field Study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009 Sep; 247(9):1251-62.
2. Hufendiek K, Hufendiek K, Finkenzeller T, Helbig H, Framme C. Acute visual loss after preoperative embolization of an ethmoidal metastasis. Int Ophthalmol. 2012 Apr; 32(2):165-9.
3. Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, Helbig H, Gamulescu MA. Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin®) versus ranibizumab (Lucentis®) treatment for retinal angiomatous proliferation. Int Ophthalmol. 2012 Jun; 32(3):259-68.