

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

**Bevacizumab in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration
– funktionelle und morphologische Ergebnisse**

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg



vorgelegt von
Bruno Lustinger

2010

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

**Bevacizumab in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration
– funktionelle und morphologische Ergebnisse**

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg



vorgelegt von
Bruno Lustinger

2010

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Horst Helbig

2. Berichterstatter:

PD Dr. Felix Schlachetzki

Tag der mündlichen Prüfung:

07. April 2010

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Einleitung	2
2.1	Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)	2
2.1.1	Definition und Epidemiologie	2
2.1.2	Risikofaktoren.....	3
2.1.3	Klinik und Pathogenese.....	5
2.1.3.1	Nicht-neovaskuläre („trockene“) AMD	5
2.1.3.2	Neovaskuläre („exsudative“) AMD	7
2.2	Etablierte Therapieverfahren der AMD.....	10
2.2.1	Laserkoagulation	10
2.2.2	Photodynamische Therapie (PDT)	11
2.2.3	Chirurgische Methoden	12
2.3	Antiangiogenetische Therapie.....	13
2.3.1	Triamcinolon.....	13
2.3.2	Pegaptanib	13
2.3.3	Ranibizumab	14
2.3.4	Bevacizumab.....	15
2.4	Ziel der Arbeit.....	17
3	Patienten und Methoden	18
4	Ergebnisse	20
4.1	Basisdaten und allgemeine Befunde.....	20

4.1.1	Anzahl der Vorbehandlungen	20
4.1.2	Frequenz der Behandlung mit Bevacizumab.....	21
4.1.3	CNV-Typen.....	22
4.2	Verlauf insgesamt (alle CNV-Typen).....	23
4.2.1	Visus-Verlauf	23
4.2.2	Netzhautdicke im OCT	24
4.2.3	Größe der CNV.....	25
4.2.4	Verlauf des intraokularen Drucks (IOD).....	26
4.3	Visus-Verlauf in Abhängigkeit der initialen Behandlungsfrequenz ..	27
4.3.1	Visus-Verlauf 1 x IVT	28
4.3.2	Visus-Verlauf 3 x IVT	29
4.4	Visus-Verlauf in Abhängigkeit der CNV-Typen	30
4.4.1	Visus-Verlauf bei klassischer CNV	30
4.4.2	Visus-Verlauf bei minimal klassischer CNV.....	31
4.4.3	Visus-Verlauf bei okkulter CNV insgesamt	32
4.4.4	Visus-Verlauf bei okkulter CNV mit PED	33
4.4.5	Visus-Verlauf bei okkulter CNV mit RAP	34
4.5	Visus-Verlauf in Abhängigkeit vom initialen Visus.....	35
4.5.1	Visus-Verlauf bei initialem Visus $\leq 0,3$ logMAR.....	36
4.5.2	Visus-Verlauf bei initialem Visus $> 1,0$ logMAR.....	37
5	Diskussion.....	38
5.1	Allgemeines	38
5.2	Visus-Verlauf.....	42

5.3	Netzhautdicke im OCT	44
5.4	Größe der CNV	46
5.5	Visus-Verlauf in Abhängigkeit der initialen Behandlungsfrequenz ..	47
5.6	Wirkung in Abhängigkeit vom CNV-Typ	48
5.7	Wirkung in Abhängigkeit vom Ausgangs-Visus	48
6	Zusammenfassung	50
6.1	Ziel	50
6.2	Patienten und Methode	50
6.3	Ergebnisse	51
6.4	Schlussfolgerung	52
7	Literaturverzeichnis	53
8	Anhang	60
8.1	Visus-Umrechnungstabelle	60
9	Danksagung	61
10	Lebenslauf	62
	Eidesstattliche Erklärung	63

1 Abkürzungsverzeichnis

AMD	altersabhängige Makuladegeneration
Ang 1	Angiopoetin 1
CNV	choroidale Neovaskularisation
FLA	Fluoreszenz Angiographie
GLD	greatest linear dimension
IOD	intraokularer Druck
IVT	intravitreale Injektion
OCT	okuläre Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PED	Pigmentepithel-Ablösung
PEDF	pigment epithelium-derived factor
RAP	retinale angiomatöse Proliferation
RPE	retinales Pigmentepithel
TTT	transpupilläre Thermotherapie
VEGF	vascular endothelial growth factor

2 Einleitung

2.1 Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine progredient verlaufende Erkrankung des zentralen Retina- / Pigmentepithel- / Choroidea-Komplexes, die mit einem Visusverlust einhergeht (1) (2).

Die AMD kann in eine Früh- und eine Spätform unterschieden werden:

Tabelle 1: Unterscheidung Früh-/Spätform der AMD

Frühform	Spätform
Harte Drusen	Geographische Atrophie
Weiche Drusen	Fibröses Narbenstadium
Hyperpigmentation des RPE	CNV (→ RPE-Abhebung)
Irreguläre Pigmentation des RPE	

Des Weiteren unterscheidet man zwischen nicht-neovaskulären und neovaskulären Formen.

Die nicht-neovaskuläre (atrophische) Form umfasst die frühen Formen der AMD und die geographische Atrophie als Spätform. Dies ist die weitaus häufigere Form (85-90% aller Patienten mit AMD), führt aber nur in 10-20% der Fälle zu einem schweren Visusverlust und verläuft meist langsam progredient.

Die neovaskuläre Form (immer eine Spätform) macht ca. 10-15% der AMD-Fälle aus, ist aber mit 85-90% die häufigste Ursache für einen schweren und irreversiblen Sehverlust in den Industriestaaten.

In der jüngeren Vergangenheit wurden zahlreiche Studien zur Prävalenz und Inzidenz der AMD durchgeführt (Beaver Dam-, Framingham-, Rotterdam-Studie), deren Aussagen zusammenfassend eine Prävalenz der AMD von ca. 1% in der Altersgruppe 65-74 Jahre über 5% in der Altersgruppe 75-84 Jahre bis hin zu 13% bei Personen älter als 85 Jahre ergeben (3) (4) (5).

In den USA durchgeführte Studien zur Inzidenz ergaben eine kumulierte Fünfjahresinzidenz für frühe AMD von 4% bei Einwohnern jünger als 75 Jahre, 18% für Personen älter als 75, während die Häufigkeiten für späte AMD bei 0,5% bzw. 2,4% lagen (6).

Aufgrund der relativen Zunahme der älteren Bevölkerungsanteile in den Industriestaaten ist in den nächsten Jahrzehnten von einer Verdoppelung der Prävalenz der AMD auszugehen, falls keine effektiveren Methoden der Therapie und Prävention aufgezeigt werden können (7).

2.1.2 Risikofaktoren

Es werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert, die zur Ausbildung einer AMD prädisponieren:

- Genetische Disposition:

Mittels familienbasierter epidemiologischer Studien konnte gezeigt werden, dass die AMD eine bedeutende genetische Komponente besitzt. AMD lässt sich nicht auf eine einzelne genetische Region

zurückführen, stattdessen geht man aktuell von einer polygenetischen Ätiologie aus. Vor kurzem konnte im Komplementfaktor-H-Gen (CFH-Gen) ein hochsignifikantes Risikoallel, Y402H, identifiziert werden. Das relative Risiko für die Entwicklung einer AMD beträgt für heterozygote Träger dieses Allels 2,4 - 4,6 und 3,3 - 7,4 für Homozygote. Dieser Polymorphismus trägt somit etwa 20-50% zum AMD-Gesamtrisiko bei (8). Als weiteres Risikogen wurde HTRA1 identifiziert. HTRA1 beeinflusst den Signalweg von TGF- β , der eine wichtige Rolle in der Angiogenese, Zellproliferation und Ablagerung von extrazellulären Matrixproteinen spielt. Beide Gene, Y402H und HTRA1, scheinen unabhängig voneinander mit der Entstehung von AMD assoziiert zu sein (9).

- Geschlecht und Sexualhormone:

Frauen haben nach Aussage verschiedener Studien ein größeres Risiko an AMD zu erkranken (6). Als mögliche Erklärung wird der Verlust des schützenden Effekts von Östrogenen vor Arteriosklerose bei postmenopausalen Frauen angeführt (10)

- Rassenabhängigkeit:

Die lange Zeit gültige Meinung, AMD trete innerhalb der schwarzen Bevölkerung seltener auf, musste vor einigen Jahren modifiziert werden. Es zeigte sich, dass sich unter Schwarzen ebenso signifikante frühe Zeichen einer AMD nachweisen lassen, der Übergang in die späte Form jedoch sehr viel seltener erfolgt (11)

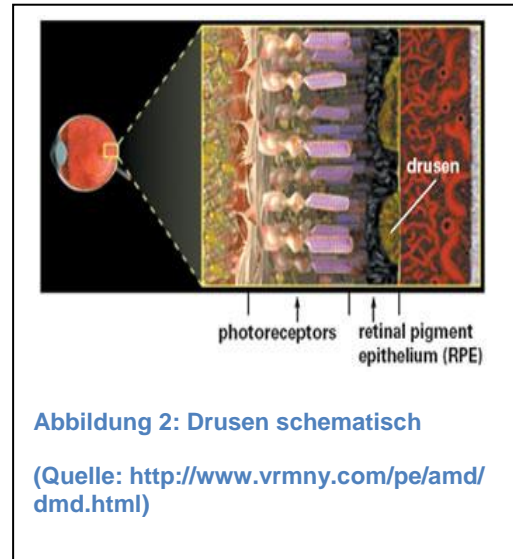
- Systemische Komorbiditäten:
Teils signifikante, teils widersprüchliche Ergebnisse bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen, Hypertonus, Stoffwechsel und Hormone, fettreicher Ernährung und Übergewicht (1) (12)
- Umwelteinflüsse:
Es besteht eine starke Assoziation zwischen dem Rauchen und dem Auftreten einer AMD. Besonders deutlich scheint dieser Zusammenhang bei der neovaskulären Form ausgeprägt zu sein (13). Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist noch nicht endgültig identifiziert, am wahrscheinlichsten erscheint eine Reduktion der Serumantioxidanzien und antioxidativ wirkender Enzyme der Retina, die die Makula vor Sauerstoffradikalen schützen, die im Rahmen der lebenslangen Lichtexposition kontinuierlich gebildet werden (14).

2.1.3 Klinik und Pathogenese

2.1.3.1 Nicht-neovaskuläre („trockene“) AMD

Patienten mit trockener AMD bemerken eine meist geringe Visusbeeinträchtigung; Metamorphopsien, wie sie bei der feuchten Form vorkommen, können auftreten, sind jedoch meist geringer ausgeprägt. Klinisch fallen zunächst körnige RPE-Ausfälle auf, die später in homogene, teilweise konfluierende Rundherde (sogenannte „Geographica“) übergehen. In 12-21% der Fälle ist die geographische Atrophie Ursache einer Erblindung im Sinne des Gesetzes bei AMD-Patienten.

Die zentralen Elemente in der Pathogenese der AMD stellen das retinale Pigmentepithel (RPE) und die Bruch-Membran dar. Im Laufe des physiologischen Alterungsprozesses kommt es zu einer Überlastung des RPE, der Abbau phagozytierter Außensegmente der Photorezeptoren wird zunehmend unvollständig, Lipidresiduen akkumulieren in den RPE-Zellen und führen zu einer enzymatischen Autolyse und zum Zelluntergang. Gleichzeitig entstehen Veränderungen der Bruch-Membran, wie kollagene Quervernetzung, zunehmende Kalzifikation der elastischen Schicht und Einlagerung von Lipiden, die in ihrer Gesamtheit zu einer Verdickung der Bruch-Membran führen und somit die Aufrechterhaltung ihrer Funktionen (Sauerstoffversorgung von RPE und Photorezeptoren, Abtransport von Stoffwechsel-Abbauprodukten usw.) beeinträchtigen. Als für den weiteren Verlauf der AMD entscheidender Prozess wird dabei die Ansammlung spezifischer lipidreicher Ablagerungen, sogenannter „Drusen“ angesehen. Drusen, runde, scharf begrenzte oder konfluierende, kleinere oder größere Ablagerungen sind die ersten ophthalmoskopisch sichtbaren Veränderungen einer frühen AMD (siehe Abb. 1, Abb.2). Ultrastrukturelle Untersuchungen der vesikulären Bestandteile der Bruch-Membran sprechen für eine Herkunft der Drusen aus Material der RPE-Zellen und gegen eine Herkunft aus der Choroidea.



Die Summe der Umbauvorgänge in RPE und Bruch-Membran führen zum Spätstadium der trockenen AMD.

Des weiteren sind Drusen bei gleichzeitigem Vorliegen von Pigmentverschiebungen der wichtigste Risikofaktor für einen Übergang der trockenen in die „feuchte“ neovaskuläre AMD (1) (12).

2.1.3.2 Neovaskuläre („exsudative“) AMD

Als charakteristisches Frühsymptom der exsudativen Form der AMD gelten Metamorphopsien, deren Auftreten man mit einer Amsler-Tafel, einem Gitterlinien-Netz, überprüfen kann. Oft stellen sich Patienten erst nach Befall des zweiten Auges vor, Veränderungen am ersten Auge werden oft nicht oder erst sehr spät bemerkt. Der Visusverlust kann je nach Form der CNV rasch progredient sein und fällt bei unbehandelten Augen innerhalb von Monaten auf Werte $< 0,1$ (15). Die Visusminderung tritt typischerweise in Form eines Zentralskotoms auf.

Die neovaskuläre Form der AMD ist durch die Bildung einer Gefäßproliferation aus der Choriokapillaris (der sogenannten choroidalen Neovaskularisation, CNV) charakterisiert, die im weiteren Verlauf die Bruch-Membran durchbricht. Die funktionellen Schäden, die im Rahmen der exsudativen AMD auftreten sind einerseits Folge des invasiven Wachstums dieser Neovaskularisation selbst, sowie andererseits durch Sekundärreaktionen wie Exsudation, Blutung und narbige Fibrose hervorgerufen. Die CNV im Rahmen der AMD wird als Reaktion auf Veränderungen der Bruch-Membran und des RPE verstanden. Voraussetzung für eine korrekte Gefäßarchitektur der Choriokapillaris ist ein Gleichgewicht verschiedener das Gefäßwachstum fördernder bzw. inhibierender Faktoren wie VEGF, Ang 1, sowie PEDF, die dem RPE entstammen (1). In von AMD betroffenen Augen kommt es offenbar zu einer vermehrten Expression von VEGF und anderer angiogenetischer Faktoren. Diese Faktoren stimulieren endotheliale Zellen in der Choriokapillaris zur Bildung verschiedener Enzyme, die den Zellen ermöglichen in die Bruch-Membran bzw. in den subretinalen Raum einzudringen. Diese Vorgänge führen im weiteren Verlauf zur Bildung eines neuen Gefäß-Komplexes (2). Man unterscheidet zwischen klassischen Membranen, die oberhalb des RPE, und okkulten Membranen, die unterhalb des RPE lokalisiert sind. Die Unterscheidung der beiden Formen kann mittels Fluoreszein-Angiogramm erfolgen.

Die klassische Form ist gekennzeichnet durch eine gut abgrenzbare, deutlich sichtbare Hyperfluoreszenz in der Frühphase des Angiogramms,

gefolgt von einer Leckage in der Mittel- und Spätphase, die über die in der Frühphase bestehenden Grenzen hinausgeht und diese verwischt.

Die okkulte Form wird in zwei Subtypen unterteilt:

Typ I ist charakterisiert durch eine fibrovaskuläre RPE-Abhebung mit unregelmäßiger Hyperfluoreszenz nach 1-2 min; Die Grenzen der Läsion sind scharf oder unscharf begrenzt, es entsteht eine persistierende Hyperfluoreszenz in den späten Phasen des Angiogramms.

Typ II ist gekennzeichnet durch schlecht abgrenzbare Hyperfluoreszenzen in der Spätphase, aufgrund einer Leckage mit unklarem Ursprung. Die Leckage entspricht nicht klassischen Anteilen oder einer RPE-Abhebung.

Von einer minimal klassischen CNV spricht man, wenn der klassische Anteil der CNV an der Gesamtfläche der Läsion zwischen 1 und 49% beträgt (12).

Da die Endothelzellen der neu einsprossenden Kapillaren insuffiziente interzelluläre Verbindungen (tight junctions) aufweisen kommt es zu einer exsudativen Makulopathie, die mit einem retinalen und subretinalen Ödem, Blutungen wie auch der Ablagerung von harten Lipidexsudaten einhergeht (16). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Vermehrung des bindegewebigen Anteils der Membranen, die neovaskuläre Zone verringert sich. Schließlich kann eine sogenannte disziforme Narbe entstehen, die durch den Verlust der neuronalen Strukturen charakterisiert ist und mit einem irreversiblen zentralen Skotom einhergeht (1).

2.2 Etablierte Therapieverfahren der AMD

Zunächst soll auf die Therapieverfahren eingegangen werden, die zur Behandlung der AMD bereits seit längerem Eingang in die klinische Routine gefunden haben. Im Teil 2.3 werden die neuen Therapieverfahren, die durch die Entdeckung der Angiogeneseinhibitoren ermöglicht wurden erörtert.

2.2.1 Laserkoagulation

Bis vor wenigen Jahren war die Laserkoagulation mangels Alternative das am meisten angewendete Therapieverfahren bei CNV. Die Laserkoagulation bewirkt mittels eines Argon-Lasers, der Licht einer Wellenlänge von 514 nm emittiert, eine direkte thermische Denaturierung der CNV und führt somit zur Ausbildung einer Narbe. Allerdings sind auch das RPE, die Photorezeptoren und die Choriokapillaris von diesem unspezifischen Schädigungsmechanismus betroffen. Ziel der Behandlung ist die komplette Denaturierung der CNV, um ein weiteres Wachstum zu vermeiden. Die bei der Behandlung nicht zu vermeidenden Kollateralschäden zwingen dazu die Behandlung auf gut abgrenzbare Areale zu beschränken, weshalb die Laserkoagulation in der Regel nur bei klassischen CNV, die extrafoveolär liegen angewendet wird (17). Eine solche Koagulationsindikation liegt jedoch nur bei ca. 6% der AMD-Patienten vor (18). Aufgrund dieser sehr eingeschränkten Indikation sowie einer hohen Rezidivrate der CNV konnten die in die Koagulationstherapie gesteckten Erwartungen bei der Behandlung der AMD leider nicht erfüllt werden (1).

2.2.2 Photodynamische Therapie (PDT)

Ziel dieses Verfahrens ist die gezielte Thrombosierung klassischer und okkulten CNV ohne thermische Schädigung benachbarter retinaler Strukturen. Die Selektivität des Verfahrens wird durch i.v.-Applikation des Farbstoffs Verteporfin erreicht: Verteporfin reichert sich durch Bindung an LDL-Rezeptoren der neugebildeten Gefäße in der CNV an und führt nach Bestrahlung mit Licht adäquater Wellenlänge zu einem lokalisierten Gefäßwandschaden durch Ausbildung von Sauerstoff-Radikalen (19). Die Destruktion der Endothelzellen führt zum einen zu einer direkten „Photo-Thrombose“ der neovaskulären Gefäße (20), zum anderen zu Reparaturvorgängen, die mit einer Stabilisierung der Barrierenfunktion und einem Sistieren der für CNV typischen Leckagen einhergehen. Im Gegensatz zur Laserkoagulation weist die PDT keine bzw. nur geringe destruierende Nebenwirkungen auf, da die applizierte Laserenergie nicht ausreichend intensiv ist, um eine Hitzedestruktion angrenzender Strukturen zu erreichen. Die Lichtenergie dient im Falle der PDT lediglich einer Aktivierung chemischer Prozesse innerhalb der verwendeten Farbstoffmoleküle (21). Die umfassendste klinische Untersuchung zur PDT ergab eine Visusstabilisierung bzw. Verbesserung bei 59% der PDT-behandelten Patienten gegenüber 31% in der Placebogruppe nach 2 Jahren in der Gruppe der vorwiegend klassischen CNV (22). Bei Patienten mit vorwiegend okkulten CNV zeigt sich ebenfalls ein-wenn auch nicht so starker-positiver Effekt: In 45% der PDT-Fälle gegenüber 32% der Kontrollaugen eine Visusstabilisierung nach 2 Jahren (23).

Die positiven Studienergebnisse führten zur Einführung der PDT in die klinische Routine, womit erstmals ein selektives Therapieverfahren zur Verfügung stand. Nachteile des Verfahrens sind die häufig nötigen Wiederbehandlungen und die Visuswerte, welche im Durchschnitt trotz Therapie im Verlauf von Monaten und Jahren deutlich unter den Ausgangsvisus fielen. Gründe hierfür scheinen eine erhöhte Expression von pro-angiogenetischen Faktoren (v.a. VEGF), als Reaktion auf die PDT zu sein, die zur Ausbildung einer erneuten CNV oder deren Reaktivierung führen, sowie Entzündungsreaktionen infolge der PDT (24) (25). Diskutiert wird deshalb die Kombination der PDT mit anti-angiogenetisch wirksamen Pharmaka bzw. mit Kortikosteroiden (siehe 2.3.1).

2.2.3 Chirurgische Methoden

In den Vergangenheit wurden viele verschiedene chirurgische Ansätze, wie CNV-Extraktion mittels pars-plana-Vitrektomie, Makulatranslokation- und rotation, Strahlentherapie, transpupilläre Thermotherapie (TTT) versucht. Alle diese Verfahren stellten sich entweder als nicht überzeugend dar, sind zu kompliziert in der Durchführung oder zu komplikationsträchtig, um als Routinebehandlung in Frage zu kommen (26) (27) (28).

2.3 Antiangiogenetische Therapie

Momentan befinden sich zahlreiche Pharmaka in der Erprobung, die intravitreal verabreicht werden mit dem Ziel eine mehr oder weniger selektive Inhibition der vaskulären Proliferation der Choriokapillaris zu erreichen, um somit eine CNV-Entstehung zu verhindern bzw. bereits bestehende CNV-Membranen zu inaktivieren.

2.3.1 Triamcinolon

Die antiproliferativen, antiinflammatorischen und antiangiogenetischen Wirkungen der Kortikosteroide sollten theoretisch einen positiven therapeutischen Effekt bei CNV zeigen. In klinischen Studien ergab sich jedoch durch eine Monotherapie mit Triamcinolon kein Benefit (29) (30) (31). Positive Effekte könnten sich jedoch bei einer Kombination von PDT mit Verteporfin und Triamcinolon ergeben, da Triamcinolon die Entzündungsreaktion bzw. die Ausschüttung von VEGF, die mit der PDT oftmals einhergehen, minimieren sollte. Die Anzahl der Wiederbehandlungen könnte im Vergleich zur Monotherapie mit PDT sinken. Erste nicht randomisierte Fallstudien hierzu lieferten vielversprechende Ergebnisse nachfolgende prospektive Studien weisen aber weniger gute Ergebnisse auf (32) (33).

2.3.2 Pegaptanib

Pegaptanib ist ein Oligonukleotid-Aptamer, das spezifisch VEGF-165 bindet. Eine wiederholte Injektion des Aptamers ist alle 6 Wochen notwendig, da in

der Retina eine Inaktivierung durch natürlichen Abbau stattfindet. Zwei große multizentrische Studien untersuchten die Wirksamkeit von Pegaptanib bei allen CNV-Formen: In einer Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass Pegaptanib die angiogene und permeabilitätssteigernde Wirkung von VEGF unterdrücken kann. Nach zwölf Monaten trat eine Stabilisierung (definiert als Verringerung der Sehschärfe von weniger als drei Zeilen auf einer standardisierten Lesetafel) bei 70 % der Pegaptanib-Gruppe gegenüber 55% in der Kontrollgruppe auf ($p < 0.001$). Eine tatsächliche Visusverbesserung (Visusgewinn ≥ 3 Zeilen) war allerdings nur bei 6 % in der Verum-Gruppe gegenüber 2 % in der Kontroll-Gruppe zu beobachten. Pegaptanib ist in den USA (seit 2004) und Europa (seit 2006) für die Behandlung aller CNV-Formen zugelassen (34).

2.3.3 Ranibizumab

Im Januar 2007 erhielt mit Ranibizumab ein weiterer VEGF-Inhibitor eine Zulassung in der EU. Ranibizumab ist ein humanisiertes Antikörperfragment, das alle VEGF-Isoformen inhibiert. Eine Injektion von Ranibizumab muß alle 4 Wochen erneut erfolgen, da ähnlich wie beim Pegaptanib ein enzymatischer Abbau stattfindet, der die Wirkzeit begrenzt. In zwei großen Phase-III-Studien (MARINA und ANCHOR) wurde die Wirksamkeit Ranibizumabs bei allen Formen der CNV untersucht. In der MARINA-Studie (Patienten mit okkulten oder minimal klassischer CNV) zeigte sich eine dramatische Reduktion der mittleren retinalen Dicke (bestimmt mittels okulärer Kohärenztomographie) bereits in der ersten Woche nach Injektion.

Diese Reduktion war zudem mit einer Visusverbesserung verbunden. Durch monatliche Injektion konnten die Reduktion der retinalen Dicke sowie die Visusverbesserung weitgehend aufrecht erhalten werden. Am Ende der 2-jährigen Studie hatte sich bei signifikant mehr Ranibizumab-behandelten Patienten der Visus stabilisiert oder sogar verbessert (definiert als ein Verlust von <15 Buchstaben), als in der Placebo-Gruppe (90% versus 53%). Bei Betrachtung der Veränderungen im mittleren Visus ergab sich ein Zugewinn von 5,4 Buchstaben für Ranibizumab-Patienten gegenüber einem Verlust von 14,9 Buchstaben bei Placebo.

Die ANCHOR-Studie verglich Ranibizumab und PDT mit Verteporfin in der Behandlung klassischer CNV. Hier zeigte sich nach 12 Monaten bei 95% der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden ein Visusverlust von weniger als 3 Zeilen, während dies nur bei 64 % der Patienten, die eine Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin erhielten, der Fall war. In dieser Studie betrug der durchschnittliche Anstieg des Visus nach einem Jahr 11,3 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel (0,5 mg Ranibizumab) im Vergleich zu einem mittleren Verlust von 9,5 Buchstaben in der Gruppe der Patienten, die mit PDT behandelt wurden (35) (36).

2.3.4 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein Vollantikörper, der ebenfalls gegen alle VEGF-Isoformen gerichtet ist. Ursprünglich wurde es zur Behandlung des metastasierten Kolon-Carcinoms entwickelt, im Juli 2005 jedoch erstmals von Phillip Rosenfeld in die Therapie der feuchten AMD eingeführt. Bevacizumab besitzt

keine Zulassung für die Therapie am Auge und wird in der Augenheilkunde deshalb Off-label eingesetzt. Ranibizumab und Bevacizumab wurden beide von Genentech entwickelt, und strukturell ist Ranibizumab ein leicht verändertes Fragment des Bevacizumab. Die Kosten einer einzelnen Dosis Ranibizumab (ca. 1950 \$ bzw. 1500 €) zur intravitrealen Injektion sind jedoch 500 mal höher als die Kosten einer vergleichbaren Dosis Bevacizumab, was Bevacizumab zu einer interessanten Alternative machen könnte (37). Der Hersteller beider Pharmaka (Genentech) vertritt den Standpunkt Ranibizumab sei für die Behandlung der AMD besser geeignet, da es aufgrund seiner kleineren Molekülgröße (48 kDa gegenüber 148 kDa Bevacizumab) besser durch alle Schichten der Retina penetriere. Zudem komme es aufgrund des fehlenden Fc-Teils des Antikörperfragments weniger wahrscheinlich zu intraokulären Entzündungen, da dieser für die Antigenität entscheidend sei. Schließlich ist die Halbwertszeit des Bevacizumab länger, wodurch zwar das Risiko potenzieller systemischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen steigen könnte, gleichzeitig aber auch die Intervalle zwischen den Applikationen länger werden könnten (38).

Daten zur Wirksamkeit von Bevacizumab bei der AMD liegen bisher nur für relativ kurze Beobachtungszeiträume und ohne Kontrollgruppen vor. Dabei sind die positiven Ergebnisse insgesamt vergleichbar mit dem Ausmaß der Sehverbesserung, das in der MARINA- und der ANCHOR-Studie nach Gabe von Ranibizumab in den ersten Monaten erreicht wurde (39). Beobachtungen biologischer Effekte am Partnerauge weisen darauf hin, dass die systemische Konzentration Veränderungen in Geweben außerhalb des

ursprünglichen Applikationsortes hervorrufen kann. Insgesamt bestehen jedoch bisher keine Hinweise darauf, dass die zu erwartenden systemischen Komplikationen schwerwiegender als bei der intravitrealen Anwendung von Ranibizumab sind (40). Bei systemischer Verabreichung, wie bei Patienten mit Kolon-Carcinom üblich, wurde über Fälle von arterieller Hypertonie sowie thromboembolische Komplikationen als Nebenwirkungen berichtet (41). Vergleichende Studien Bevacizumab – Ranibizumab sind in den USA, sowie in Deutschland, Großbritannien und Österreich initiiert.

2.4 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Erfahrungen der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg mit Bevacizumab in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration evaluiert, die hier seit 2005 durchgeführt wird. Die Patientendaten wurden anhand der Aktenlage retrospektiv erfasst und ausgewertet. Ziel war es über die Visusprognose nach ein- oder mehrfach erfolgter intravitrealer Bevacizumab-Eingabe Aufschluss zu geben und den klinischen Erfolg auszuwerten.

3 Patienten und Methoden

Diese retrospektive Analyse umfasst den Behandlungszeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2006. In diesem Zeitraum wurde bei 316 Patienten mit angiographisch gesicherter CNV bei AMD an der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg eine Behandlung mit Bevacizumab durchgeführt. Im Rahmen der Erstvorstellung wurde bei jedem Patienten der bestkorrigierte Visus an beiden Augen erhoben, mittels Applanationstonometrie der intraokuläre Augendruck (IOD) gemessen, der vordere Augenabschnitt mit Hilfe der Spaltlampe untersucht, der Fundus in Mydriasis betrachtet und eine Fluoreszenzangiographie (FLA) zur Verifizierung und Klassifizierung der CNV sowie eine okuläre Kohärenztomographie (OCT) zur Bestimmung der Netzhautdicke durchgeführt.

Das angewandte Behandlungsschema sah drei intravitreale Bevacizumab-Eingaben innerhalb von drei Monaten in einmonatigen Abständen (sogenannter „upload“) vor, wobei hiervon im Einzelfall abgewichen wurde. Die Patienten sollten sich nach Erstbehandlung idealerweise über einen Kontrollzeitraum von 12 Monaten zur Nachuntersuchung (Visuskontrolle, FLA, OCT) in der Augenklinik Regensburg vorgestellt haben. 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. Das mittlere Follow-up betrug 6 Monate.

Die ermittelten Werte, d.h. Visus im Verlauf, IOD im Verlauf, eventuelle Vorbehandlungen, Behandlungsfrequenz, Netzhautdicke im OCT, größter linearer Durchmesser (GLD) der CNV in der FLA, Fläche der CNV-Membran und Linsenstatus wurden in Excel-Tabellen implementiert und anschließend ausgewertet. Die Befunde 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 einem signifikanten Unterschied spricht man, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% vorliegt ($p < 0,05$).

Die Visuswerte im Ergebnisteil wurden in logMAR (logarithm of the minimal angle of resolution) umgerechnet, um Visusmittelwerte bestimmen zu können. Wenn im Folgenden eine Visusveränderung in Zeilen angegeben wird, 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 Basisdaten und allgemeine Befunde

Diese retrospektive Analyse umfasst einen Behandlungszeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2006. In diesem Zeitraum wurden an der Augenklinik der Universität Regensburg 316 AMD-Patienten mit Bevacizumab behandelt, 198 Patienten waren weiblich und 118 Patienten männlich.

Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten betrug 77 Jahre (52-95 Jahre). Das mittlere Follow-up betrug 6 Monate (1-12 Monate).

4.1.1 Anzahl der Vorbehandlungen

Von den untersuchten Patienten waren 102 (32,3%) vorbehandelt: 67 Patienten (66%) erhielten bereits PDT-Behandlungen. Im Schnitt waren dies 1,9 PDT pro Patient. 35 Patienten (34%) hatten vorherige Triamcinolon-Injektionen (TA-Injektion). 17 Patienten erhielten eine Kombination von PDT und Triamcinolon-Injektion (PDT+TA) (Abb. 3).

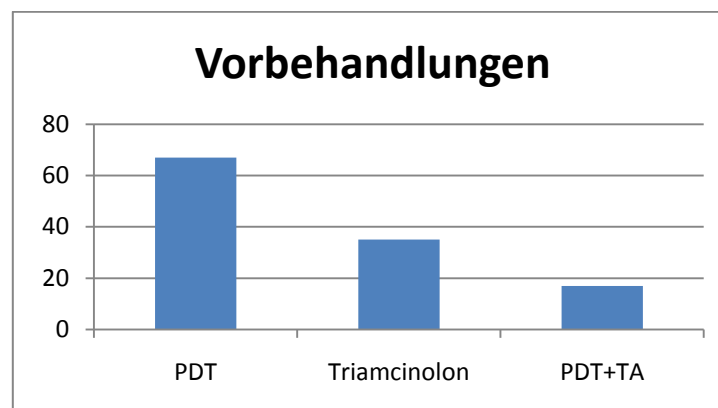


Abbildung 3: Anzahl und Art der Vorbehandlungen

4.1.2 Frequenz der Behandlung mit Bevacizumab

Im Durchschnitt erhielten die Patienten 2,91 intravitreale Injektionen (IVT) mit Bevacizumab. Abweichend vom Standard-Therapieschema, das 3 Injektionen innerhalb von 3 Monaten vorsieht, erhielten 58 Patienten (18,4%) nur eine IVT. 77 Patienten (24,3%) erhielten 2-3 IVT innerhalb von 2-4 Monaten. 181 (57,3%) Patienten wurden nach Standard-Regime mit 3 IVT behandelt (Abb. 4).

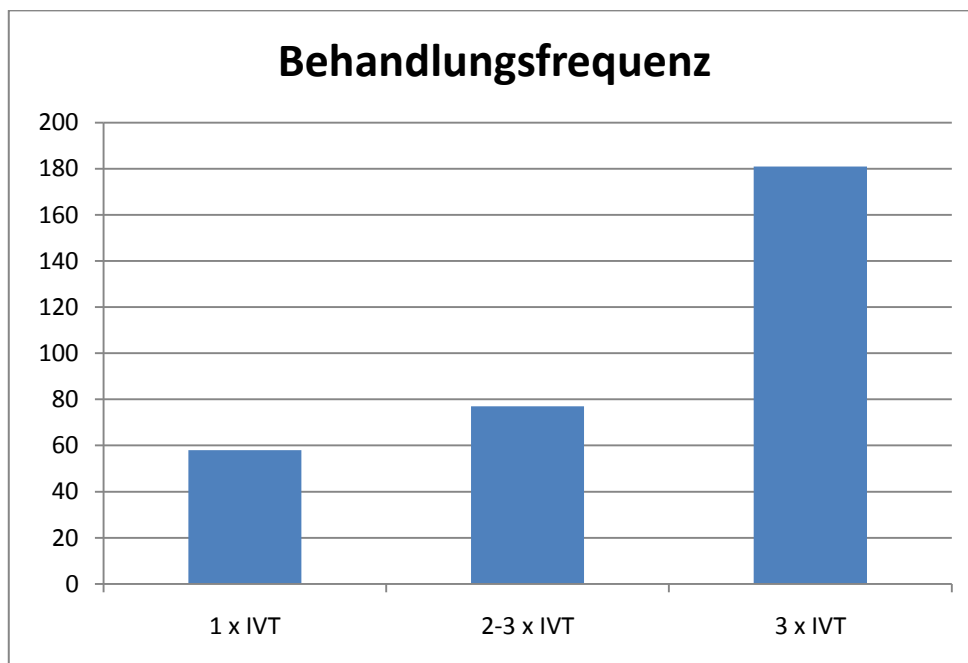


Abbildung 4: Anzahl der Behandlungen mit Bevacizumab

Bei 70 (22,2%) der Patienten wurde nach einem Mittel von 3,74 Monaten eine erneute IVT durchgeführt. Durchschnittlich wurden 1,42 re-IVT pro Patient (gemittelt über alle CNV-Subtypen) durchgeführt (Abb. 5).

	Klass.	Min. klass.	Okk.	RAP
Anzahl Pat.	38	29	175	22
Pat. mit upload	76%	78%	79,5%	68%
Pat. mit re-IVT	24%	26%	24,9%	27,3%
Anzahl re-IVT	1,0	1,7	1,7	1,5
Nach Mo	3,14	4,14	3,3	3,2

Abbildung 5: Anzahl Patienten mit re-IVT

4.1.3 CNV-Typen

Von den 316 Patienten wurden für die weitere Analyse 51 ausgeschlossen, da diese in der Zwischenzeit Katarakt- und/oder andere Operationen erhielten, die die Ergebnisse verfälscht hätten.

Von den übrigen 265 Patienten hatten 38 Patienten (14,3%) die Diagnose klassische CNV, 29 Patienten (11%) minimal klassische CNV, 23 Patienten (8,7%) retinale angiomatöse Proliferation (RAP) und 175 Patienten (66%) okkulte CNV (Abb. 6).

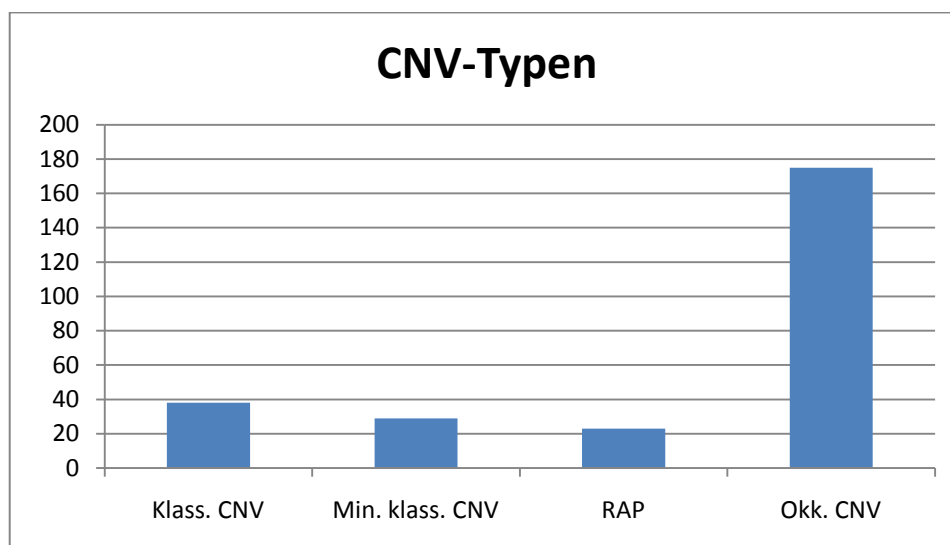


Abbildung 6: CNV-Typen

Von den 175 Patienten mit okkulten CNV ließen sich 84 (48%) dem Subtyp I und 91 (52%) dem Subtyp II zuordnen.

4.2 Verlauf insgesamt (alle CNV-Typen)

Es wurden insgesamt 265 Patienten mit AMD (aller CNV-Typen) nachuntersucht. Nach Behandlung mit Bevacizumab wurden über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 12 Monaten Visus, Netzhautdicke im OCT, Größe der CNV in der FLA sowie der Verlauf des intraokularen Drucks (IOD) dokumentiert.

Die Visuswerte werden im Folgenden in der Einheit logMAR angegeben, d.h. niedrigere Werte entsprechen einer Verbesserung des Visus. Zur Umrechnung in Dezimalwerte siehe Umrechnungstabelle unter 8.1.

4.2.1 Visus-Verlauf

Der mittlere Visus betrug zu Beginn der Beobachtung 0,78 logMAR und verbesserte sich innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums auf 0,67 logMAR. Dies entspricht einer Verbesserung um eine ETDRS-Zeile bzw. ca. 0,2 dezimal. Bis zum 5. Monat des Beobachtungszeitraums war ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) festzustellen (gekennzeichnet durch ☆) (Abb. 7).

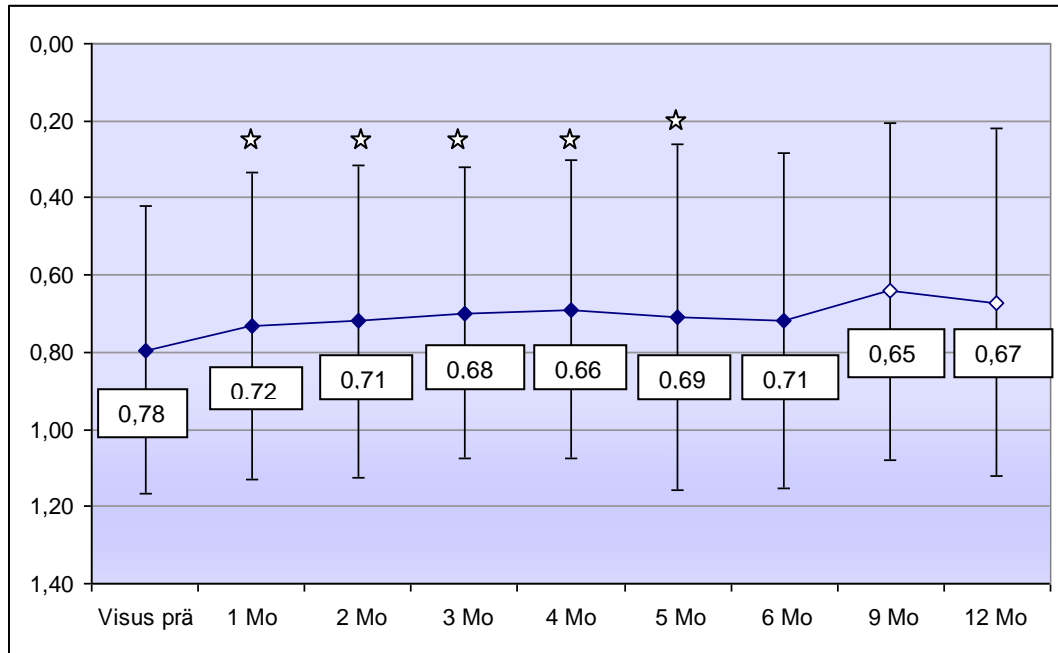


Abbildung 7: Visus-Verlauf

4.2.2 Netzhautdicke im OCT

Die mittlere retinale Dicke, gemessen im OCT, nahm von 307,25 µm auf 270,30 µm nach 12 Monaten ab. Eine statistisch signifikante Reduktion der

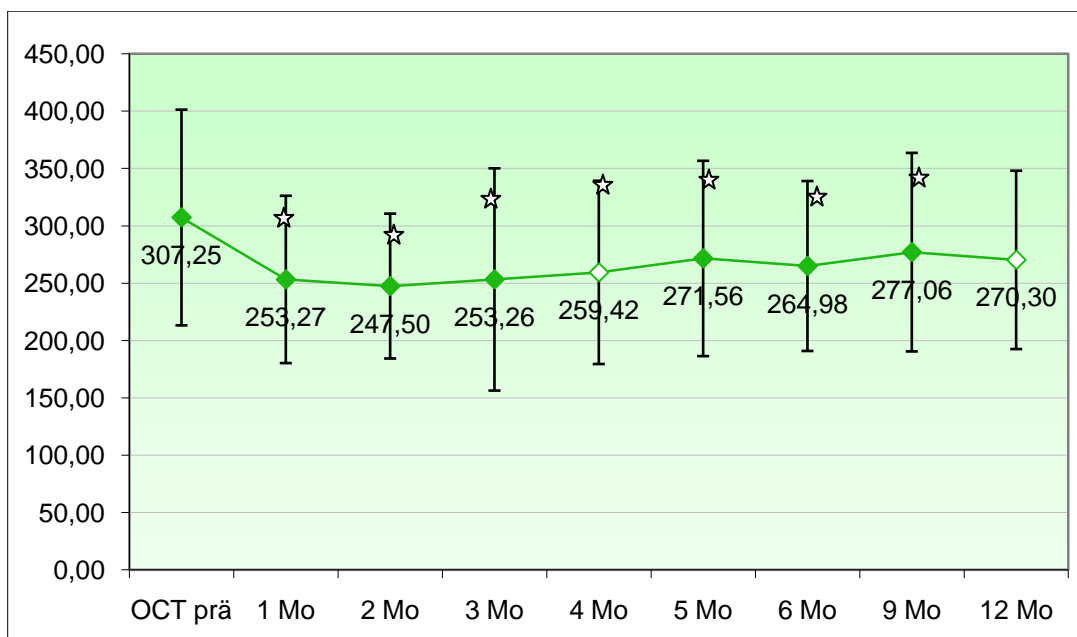


Abbildung 8: Netzhautdicke im OCT

Netzhautdicke im Vergleich zum Ausgangswert ließ sich hierbei bis zum 9. Beobachtungsmonat ermitteln (Abb. 8).

4.2.3 Größe der CNV

Mittels Fluoreszenzangiographie (FLA) wurden der größte lineare Durchmesser (GLD) und die Fläche der CNV gemessen. Hierbei kam es sowohl im GLD als auch in der Fläche der CNV zu einer Stabilisierung im Nachbeobachtungszeitraum.

6 Monate nach Behandlung sank zunächst der GLD geringfügig von 3,70 mm auf 3,56 mm, die mittlere Fläche von 11,13 mm² auf 10,39 mm².

Nach neun Monaten betrug der mittlere GLD 3,47 mm, die mittlere Fläche 9,73 mm². Nach 12 Monaten entsprechend 3,52 mm bzw. 11,90 mm², wobei die Werte nach 12 Monaten als weniger aussagekräftig zu beurteilen sind, da weniger als 25% der anfänglichen Patienten-Zahl zur Kontrolle erschienen sind (in Abbildung 9 durch helle Punkte im Graphen dargestellt).

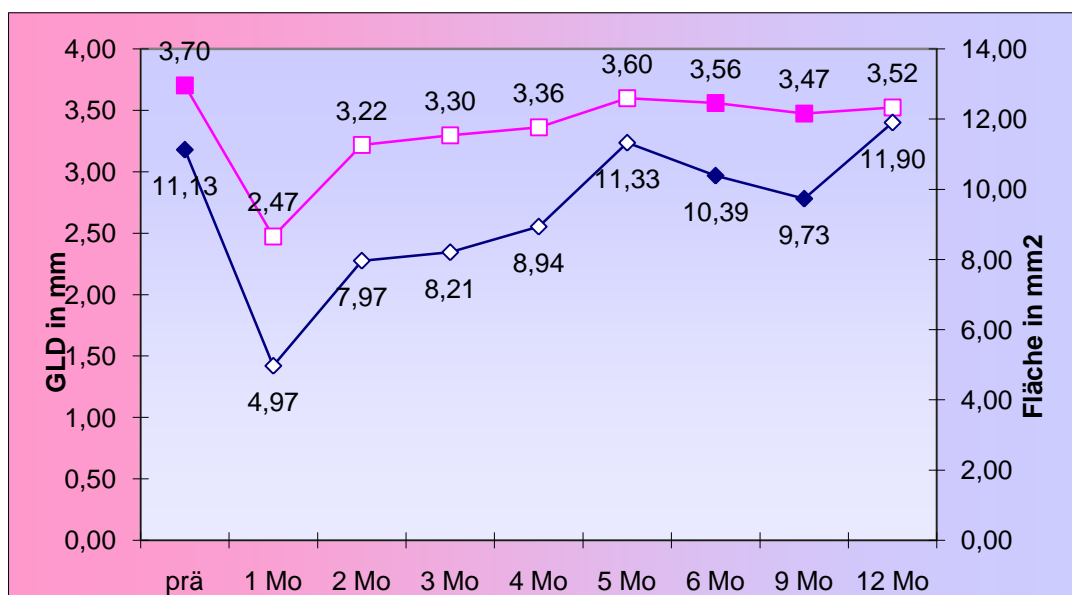


Abbildung 9: Größe der CNV

4.2.4 Verlauf des intraokularen Drucks (IOD)

Der mittlere IOD blieb im Verlauf des Beobachtungszeitraums relativ konstant, es kam zu keinem signifikanten Druckanstieg (Abb. 10).

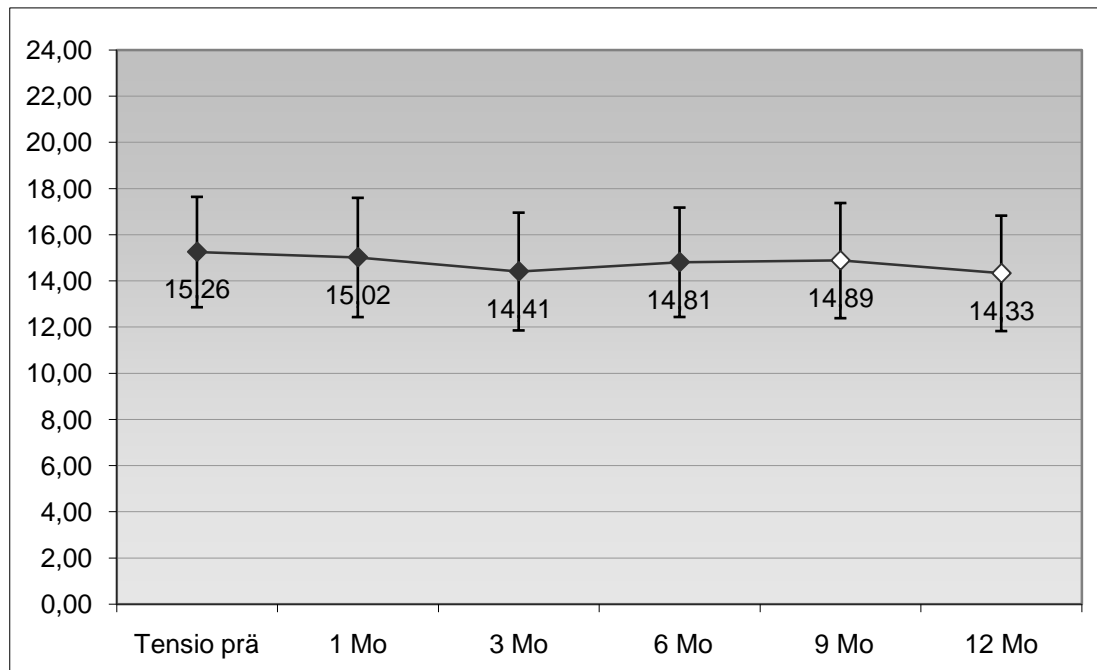


Abbildung 10: Verlauf des IOD

4.3 Visus-Verlauf in Abhängigkeit der initialen Behandlungsfrequenz

In Abweichung vom derzeitigem Standard-Therapieschema, das 3 IVT innerhalb von drei Monaten vorsieht, wurde bei diesem Patientenkollektiv bei 36 Patienten nur eine einmalige IVT vorgenommen, da zu Beginn der Studie noch nicht absehbar war, ob eine dreimalige Behandlung Vorteile gegenüber einer einmaligen hat. Dieser Umstand ermöglicht uns, das Outcome zwischen 3 x IVT und 1 x IVT zu vergleichen.

	1 x IVT	3 x IVT
Anzahl Pat.	36	161
Visus < 0,1 initial	25 %	24,2 %
Vorbehandelte Pat.	47,2%	23,6 %
re-IVT	11 %	17 %
Therapiefreie Zeit	5,5	3,9

Abbildung 11: Vergleich 1 x IVT vs. 3 x IVT

4.3.1 Visus-Verlauf 1 x IVT

Bei 36 Patienten wurde initial nur eine IVT durchgeführt. 25% dieser Patienten hatten einen initialen Visus $< 0,1$ und 47,2 % (17 Patienten) waren vorbehandelt. 11% (4 Patienten) erschienen nach einer mittleren therapiefreien Zeit von 5,5 Monaten zu einer erneuten IVT (siehe Abb. 11).

Der mittlere Visus stieg in dieser Gruppe von 0,86 logMAR auf 0,54 logMar nach 12 Monaten. Allerdings ist eine Signifikanz ab Monat 2 nicht mehr gegeben, da anschließend weniger als 25% der Patienten zur Kontrolluntersuchung erschienen. In Monat 1 betrug der mittlere Visus 0,80 logMAR (Abb.12).

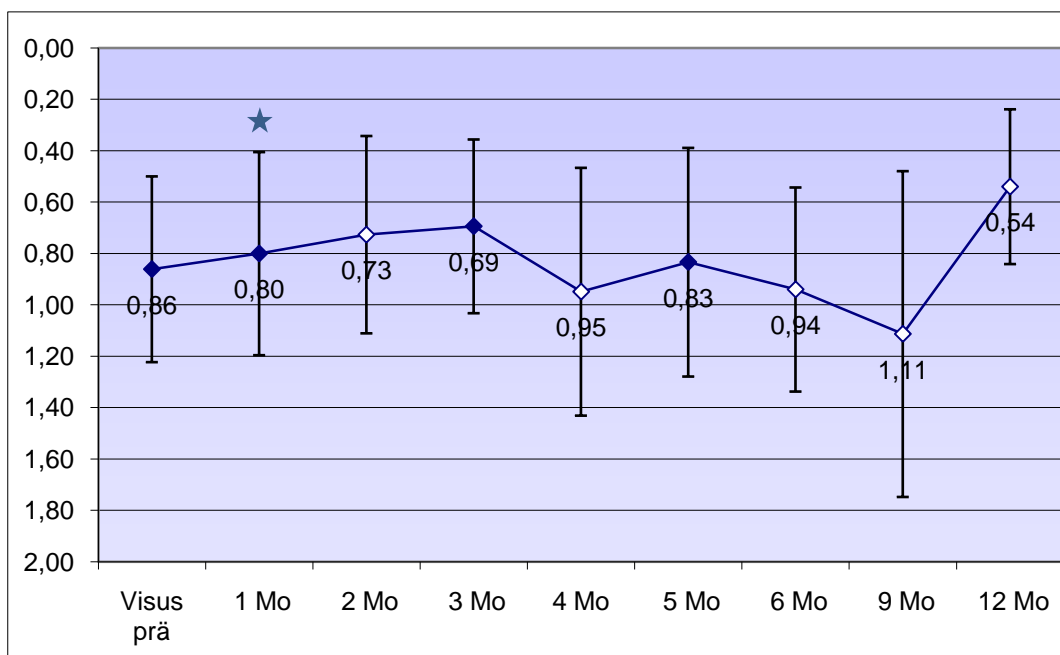


Abbildung 12: Visus-Verlauf 1 x IVT

4.3.2 Visus-Verlauf 3 x IVT

Bei 161 Patienten wurden initial 3 IVT durchgeführt. 24,2% dieser Patienten hatten einen initialen Visus $< 0,1$ und 23,6 % (38 Patienten) waren vorbehandelt. 17 % (27 Patienten) erschienen nach einer mittleren therapiefreien Zeit von 3,9 Monaten zu einer erneuten IVT (siehe Abb. 11).

Der mittlere Visus verbesserte sich in dieser Gruppe von 0,78 logMAR auf 0,65 logMar nach 12 Monaten. Für die Monate 1 bis 5 sind die ermittelten Werte signifikant ($p < 0,05$) (Abb. 13).

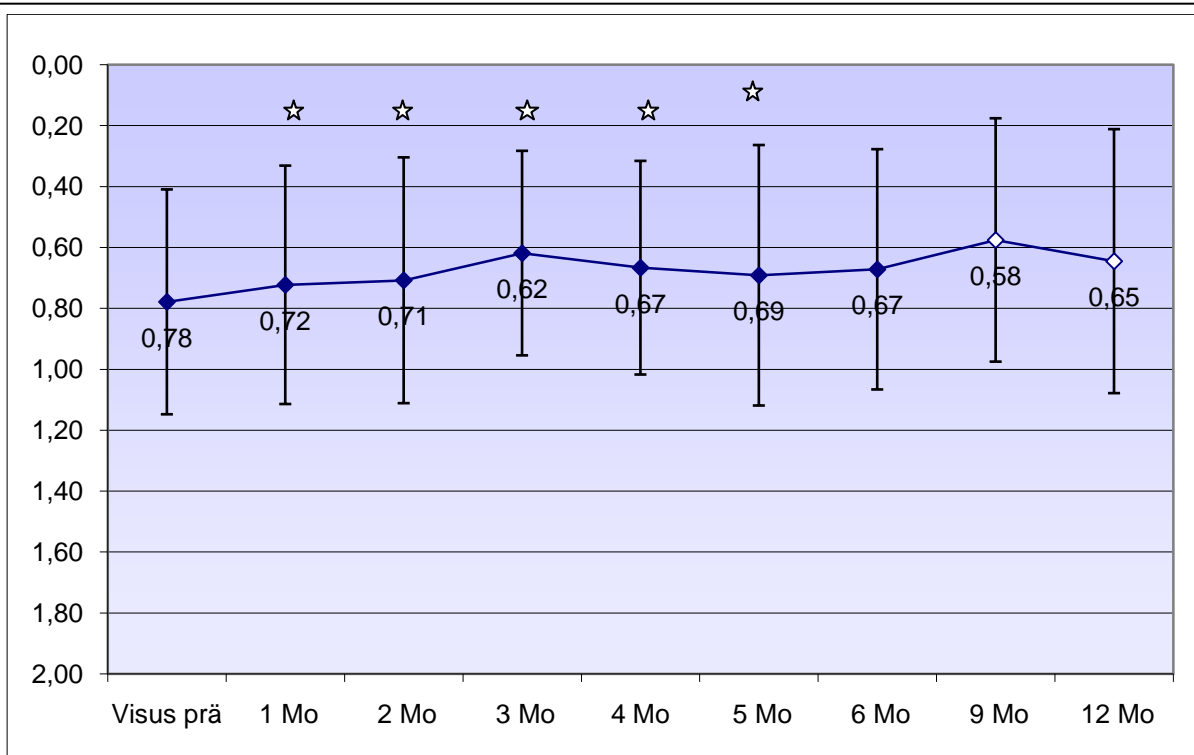


Abbildung 13: Visus-Verlauf 3 x IVT

4.4 Visus-Verlauf in Abhängigkeit der CNV-Typen

Um das Outcome Bevacizumabs bei verschiedenen CNV-Typen bestimmen zu können, wurde das Patientenkollektiv in Gruppen aufgeteilt. Es wurde unterschieden zwischen klassischer, minimal klassischer und okkulten CNV, sowie in die Subtypen okkulte CNV mit Pigmentepithel-Ablösung (PED) bzw. okkulte CNV mit retinaler angiomatöser Proliferation (RAP) (Abb. 5).

4.4.1 Visus-Verlauf bei klassischer CNV

Bei den 38 Patienten mit klassischer CNV verbesserte sich der mittlere Visus von 0,99 logMAR auf 0,84 logMAR nach 12 Monaten, eine Signifikanz ließ sich jedoch nicht feststellen (Abb. 15). 76% dieser Patienten wurden nach dem Standard-Therapieschema (3 x IVT innerhalb von drei Monaten, sogenanntes „upload“) behandelt. 24% der Patienten erhielten nach durchschnittlich 3,14 Monaten eine weitere IVT (Abb. 14).

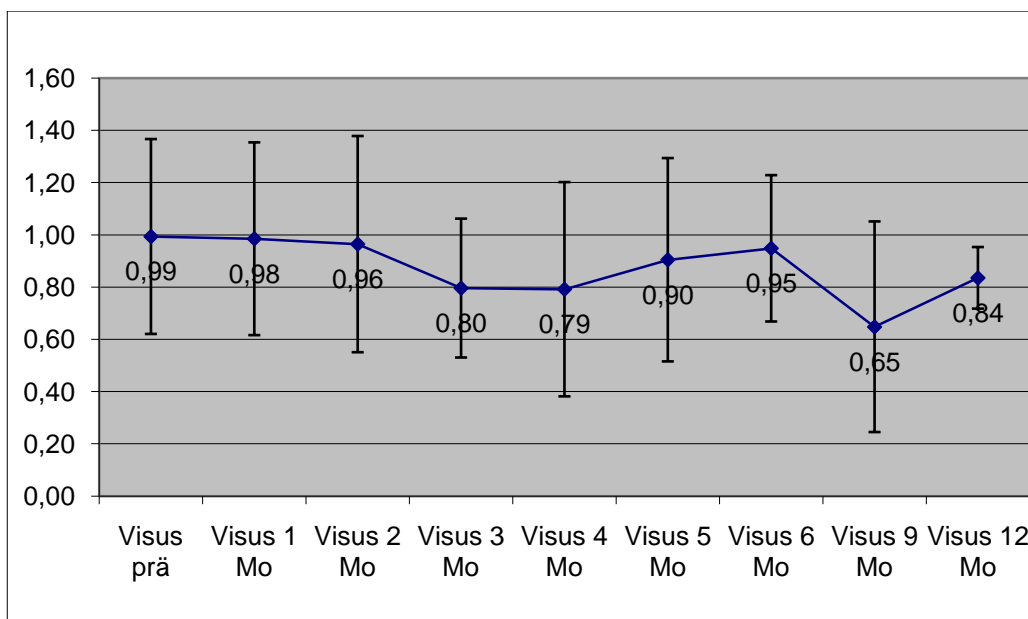


Abbildung 14: Visus-Verlauf klassische CNV

4.4.2 Visus-Verlauf bei minimal klassischer CNV

Bei den 29 Patienten mit minimal klassischer CNV blieb der mittlere Visus stabil (von 0,87 logMAR auf 0,85 logMAR nach 12 Monaten), ein signifikanter Unterschied ließ sich ebenfalls nicht feststellen (Abb. 15). 78% dieser Patienten wurden nach dem Standard-Therapieschema (3 x IVT innerhalb von drei Monaten, sogenanntes „upload“) behandelt. 26% der Patienten erhielten nach durchschnittlich 4,14 Monaten 1,7 weitere IVT (siehe Abb. 5).

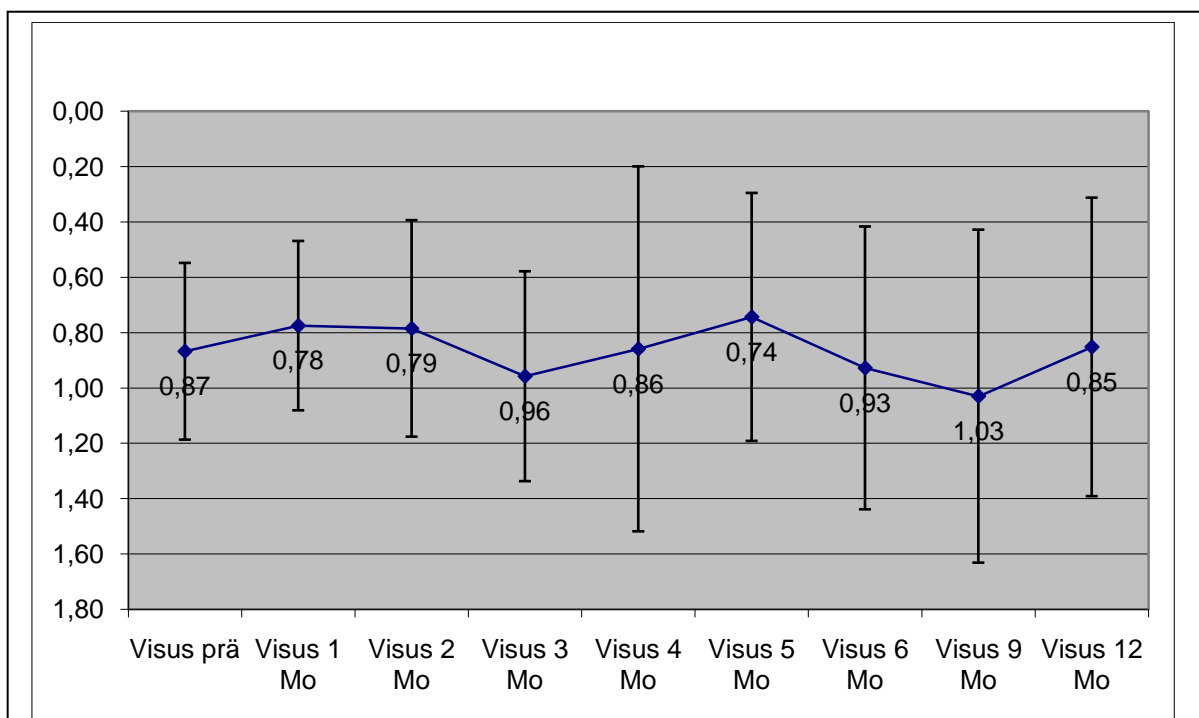
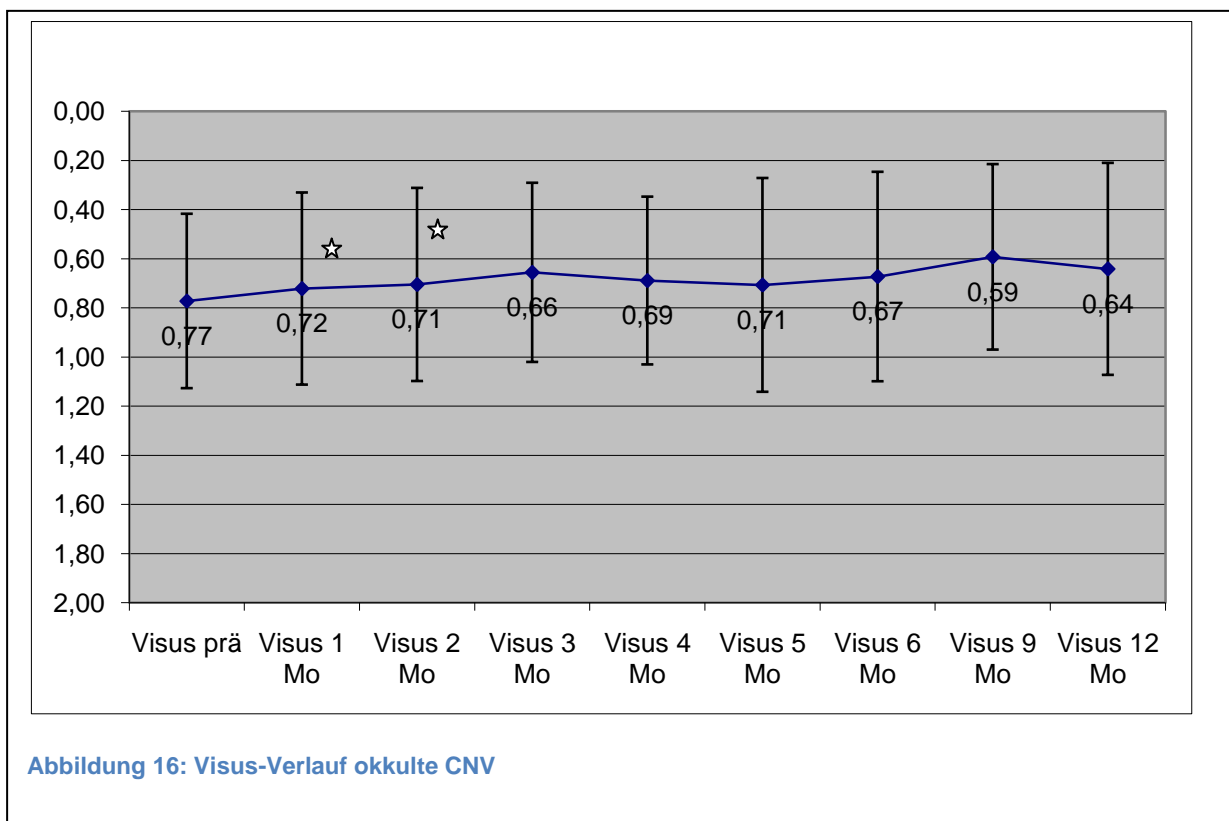


Abbildung 15: Visus-Verlauf minimal klassische CNV

4.4.3 Visus-Verlauf bei okkulten CNV insgesamt

Bei den 175 Patienten mit okkulten CNV verbesserte sich der mittlere Visus von 0,77 logMAR auf 0,64 logMAR nach 12 Monaten, eine signifikante Korrelation ließ sich in den Monaten 1 und 2 feststellen (Abb. 16). 79,5% dieser Patienten wurden nach dem Standard-Therapieschema (3 x IVT innerhalb von drei Monaten, sogenanntes „upload“) behandelt. 24,9% der Patienten erhielten nach durchschnittlich 3,3 Monaten 1,7 weitere IVT (siehe Abb. 5).



4.4.4 Visus-Verlauf bei okkulten CNV mit PED

Bei den 50 Patienten mit der Diagnose okkulte CNV mit PED (Pigmentepithelablösung) verbesserte sich der mittlere Visus von 0,76 logMAR auf 0,66 logMAR nach 12 Monaten in der Gruppe mit Subtyp fibrovaskuläre PED. In der 18 Patienten umfassenden Gruppe mit seröser PED fiel der Visus zwar nach 12 Monaten von 0,62 logMAR auf 0,70 logMAR, jedoch waren nach 12 Monaten nur noch 3 Patienten zur Kontrolluntersuchung erschienen. Aussagekräftiger sind die Werte der Monate 1 bis 5, da hier noch mehr Patienten erschienen waren. In diesen Zeiten blieb der Visus stabil. Signifikant ist der Wert von Monat 1 ($p = 0,03$) (Abb.17).

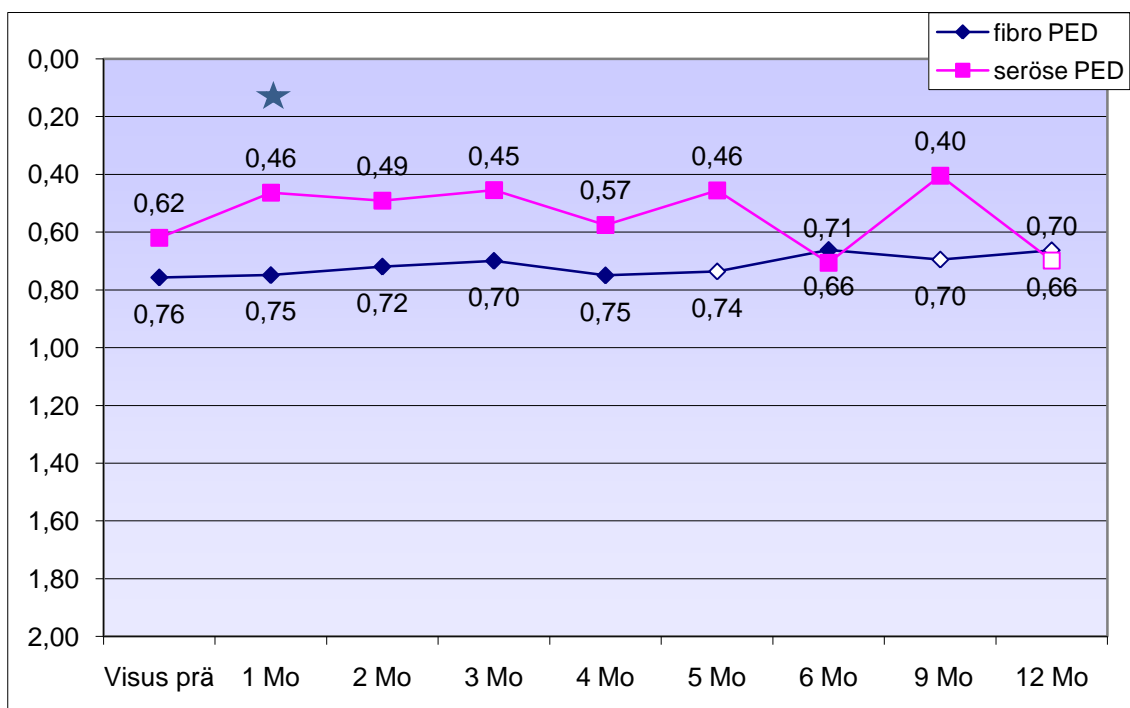


Abbildung 17: Visus-Verlauf okkulte CNV mit PED

4.4.5 Visus-Verlauf bei okkulter CNV mit RAP

Bei den 22 Patienten mit der Diagnose okkulte CNV mit RAP verbesserte sich der mittlere Visus von 0,94 logMAR auf 0,83 logMAR nach 5 Monaten, die Werte der darauffolgenden Monate waren aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht mehr aussagekräftig (Abb. 18). 68% dieser Patienten wurden nach dem Standard-Therapieschema (3 x IVT innerhalb von drei Monaten, sogenanntes „upload“) behandelt. 27,3% der Patienten erhielten nach durchschnittlich 3,2 Monaten 1,5 weitere IVT (Abb. 5).

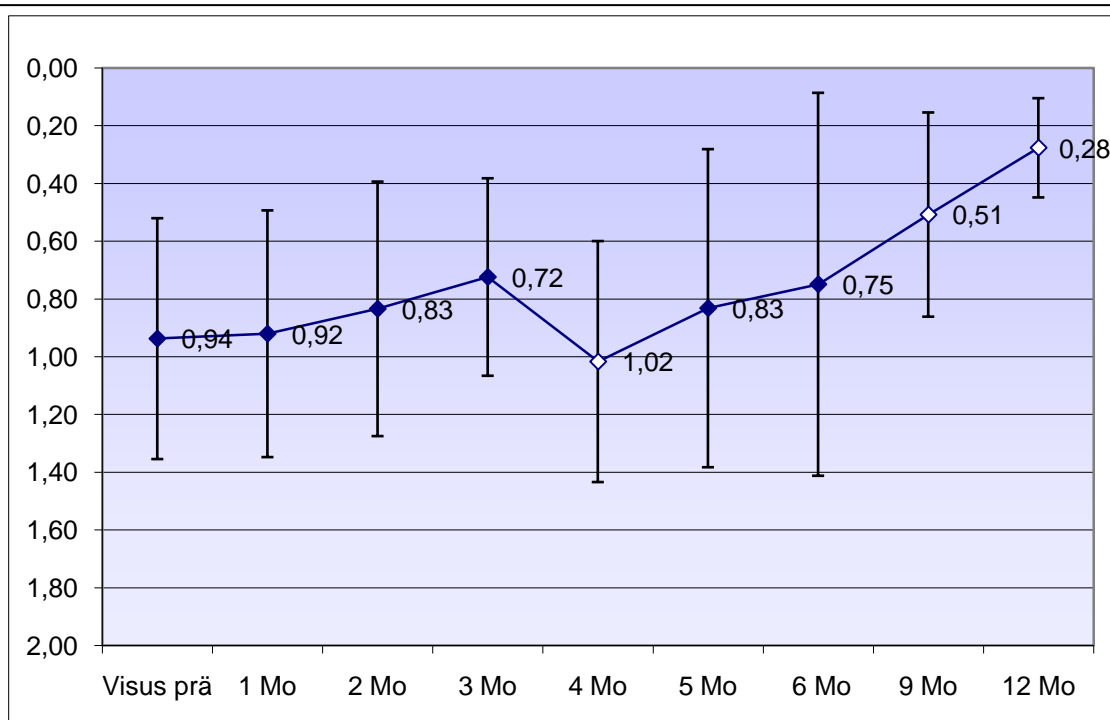


Abbildung 18: Visus-Verlauf okkulte CNV mit RAP

4.5 Visus-Verlauf in Abhängigkeit vom initialen Visus

Um überprüfen zu können, ob der Behandlungserfolg einer Behandlung mit Bevacizumab vom Ausgangs-Visus abhängig ist, wurden alle behandelten Patienten in Gruppen mit schlechteren bzw. besseren Ausgangs-Visen eingeteilt. 29 Patienten hatten einen relativ guten initialen Visus von $\geq 0,5$ dezimal bzw. $\leq 0,3$ logMAR. 66 Patienten hatten einen schlechten initialen Visus von $< 0,1$ dezimal bzw. $> 1,0$ logMAR. Abbildung 19 zeigt eine Übersicht über diese beiden Gruppen.

	<i>Visus $\geq 0,5$</i>	<i>Visus $< 0,1$</i>
<i>Pat. mit upload</i>	74 %	74,4 %
<i>Pat. mit re-IVT</i>	33,3 %	13,6 %
<i>Anzahl re-IVT / Pat</i>	1,9	1,2
<i>Nach Monaten</i>	3,3	2,7

Abbildung 19: Gruppen mit gutem bzw. schlechtem initialen Visus

4.5.1 Visus-Verlauf bei initialem Visus $\leq 0,3$ logMAR

Der mittlere Visus der Patientengruppe mit relativ gutem initialen Visus stieg von 0,26 logMAR auf 0,18 logMAR nach 5 Monaten. Diese Verbesserung war signifikant ($p = 0,03$). Nach 12 Monaten fiel der mittlere Visus auf 0,38 logMAR (Abb. 20).

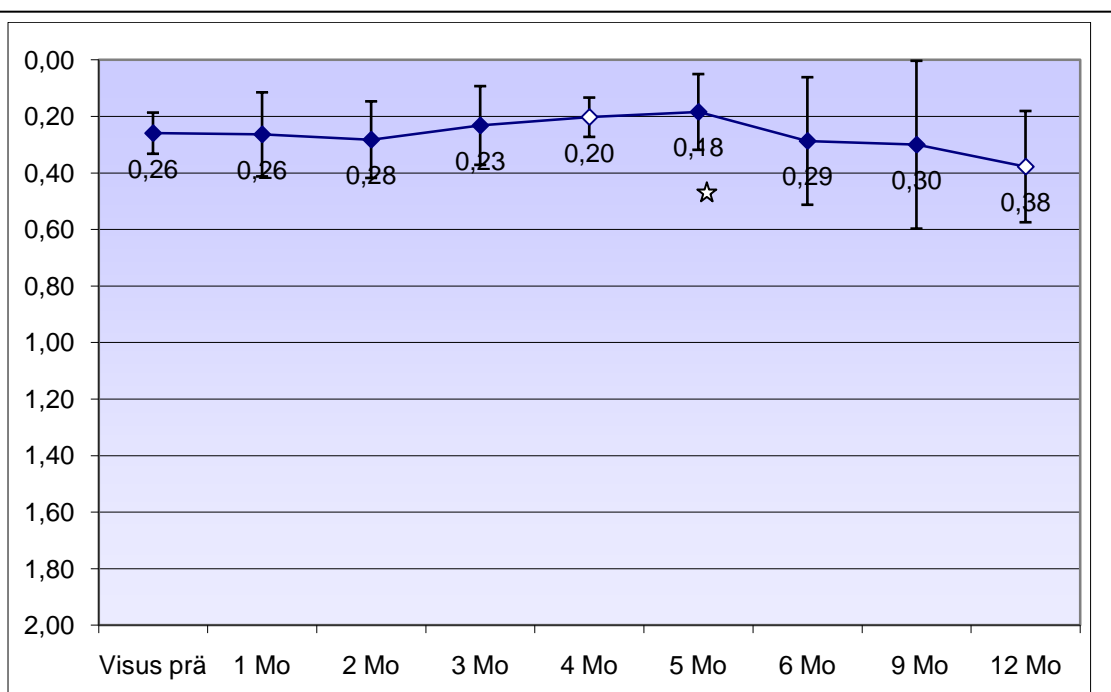
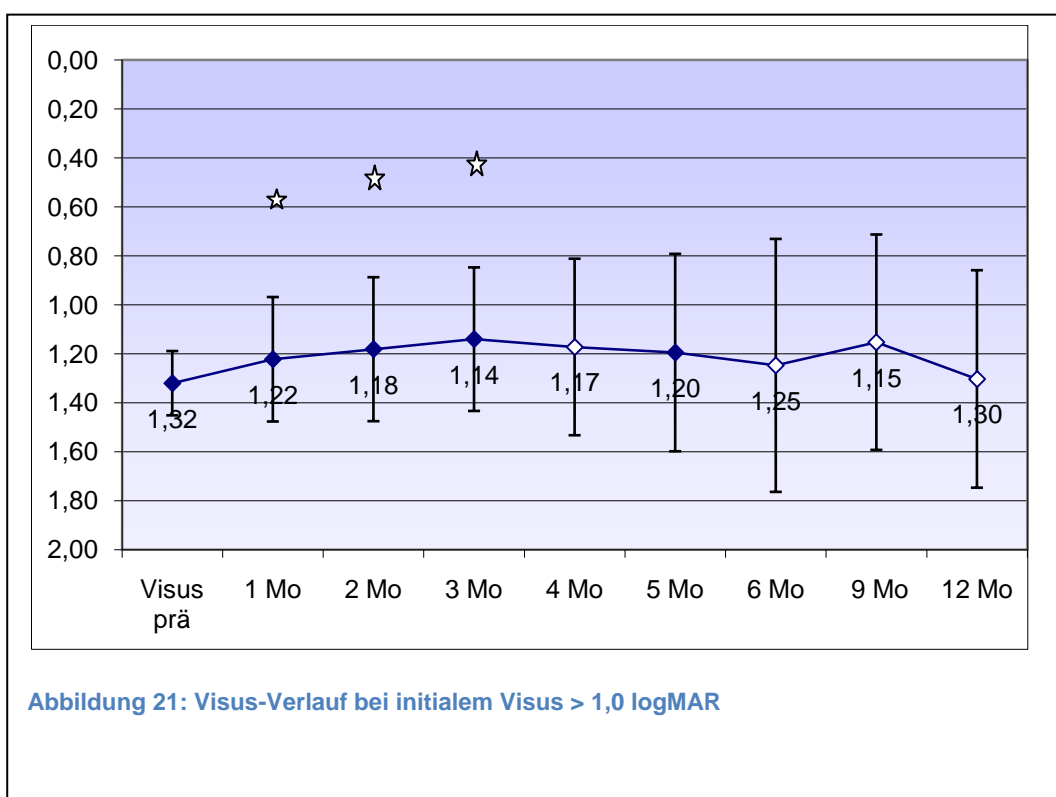


Abbildung 20: Visusverlauf bei initialem Visus von $\leq 0,3$ logMAR

4.5.2 Visus-Verlauf bei initialem Visus > 1,0 logMAR

Der mittlere Visus der Patientengruppe mit schlechtem initialen Visus stieg von 1,32 logMAR auf 1,14 logMAR nach 3 Monaten. Diese Verbesserung war signifikant ($p = 0,003$). Nach 12 Monaten lag der mittlere Visus wieder bei 1,30 logMAR (Abb. 21).



5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Die vorliegende Arbeit untersucht die Ergebnisse der intravitrealen Therapie (IVT) mit Bevacizumab bei AMD im klinischen Alltag der Augenklinik der Universität Regensburg. Diese Ergebnisse werden denen ähnlicher Studien anderer Kliniken gegenüber gestellt.

Das dieser Arbeit zugrundeliegende Datenmaterial stammt aus Untersuchungen aller Patienten, die sich in der Augenklinik Regensburg nach erfolgter intravitrealer Bevacizumab-Injektion wieder vorstellten und nachuntersucht wurden. Regelmäßige Nachuntersuchungen konnten den Patienten nur empfohlen werden, auf das tatsächliche Erscheinen hatte man nur geringen Einfluss. Deshalb nimmt die Patientenzahl mit zunehmender Anzahl der Kontrolluntersuchungen ab. Beispielsweise stellten sich von den 265 Patienten, die innerhalb der Subgruppen verglichen werden konnten, nach 6 Monaten noch 88 (33%), nach 12 Monaten nur noch 48 (18%) vor. Auf diese geringere Patientenanzahl bei den Nachuntersuchungen muss bei jedem Vergleich v.a. mit prospektiven Studien geachtet werden, da diese meist mit geringeren Ausfallquoten arbeiten. Es wurde jedoch versucht- soweit möglich- fehlende Daten durch Kontakt mit den weiterbehandelnden, niedergelassenen Augenärzten zu vervollständigen.

Die Erfahrungen der Augenklinik Regensburg sollen mit zwei weiteren im Jahr 2008 veröffentlichten Studien verglichen werden:

- Die Erfahrungen der American University of Beirut wurden im Februar 2008 im „American Journal of Ophthalmology“ veröffentlicht. Es handelte sich dabei um eine prospektive, nicht randomisierte klinische Studie. Es wurden 60 Patienten mit subfovealer CNV bei AMD behandelt, von denen 51 die Studie vollständig beendeten, dabei wurden folgende CNV-Subtypen eingeschlossen: Klassische CNV (n=14), minimal klassische CNV (n=16) und okkulte CNV (n=21). Das Durchschnittsalter dieser 51 Patienten betrug 72,2 Jahre, 22 (43%) waren weiblich und 29 (57%) männlich. Das Therapieschema sah, wie in Regensburg, 3 intravitreale Eingaben in einmonatigen Abständen vor, im Mittel erhielt jeder Patient 3,4 IVT. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate (Abb. 22, 23) (42).
- In einer 2008 in „Nature“ veröffentlichten retrospektiven Fallserie wurden die Ergebnisse der Behandlung von 111 Patienten mit Bevacizumab an verschiedenen Augenkliniken in Irland (Department of Ophthalmology, Mater Misericordiae Hospital, Dublin; Department of Ophthalmology, Limerick Regional Hospital, Limerick; Department of Ophthalmology, Cork University Hospital, Wilton, Cork) untersucht. Das mittlere Follow-up betrug 5 Monate (Spannweite 1-12 Monate). Die Patienten waren im Mittel 75 Jahre alt, 70 (63%) waren weiblich und 41 (37%) männlich. Hier wurden im Mittel nur 1,69 intravitreale Injektionen pro Patient verabreicht. Das Intervall bis zur zweiten Injektion betrug durchschnittlich 11,9 Wochen. Eingeschlossen wurden in die Studie Patienten mit klassischer CNV (n=16), okkulten

CNV (n=22), Mischformen klassisch/okkult (n=34), makuläre Hämorrhagie (n=9) und PED (n=30) (Abb. 22, 23) (43).

Zum Vergleich noch einmal die Ausgangsdaten unserer Regensburger Studie:

Die retrospektive Analyse umfasste einen Behandlungszeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2006. In diesem Zeitraum wurden an der Augenklinik der Universität Regensburg 316 AMD-Patienten mit Bevacizumab behandelt, 198 (63%) Patienten waren weiblich und 118 (37%) Patienten männlich.

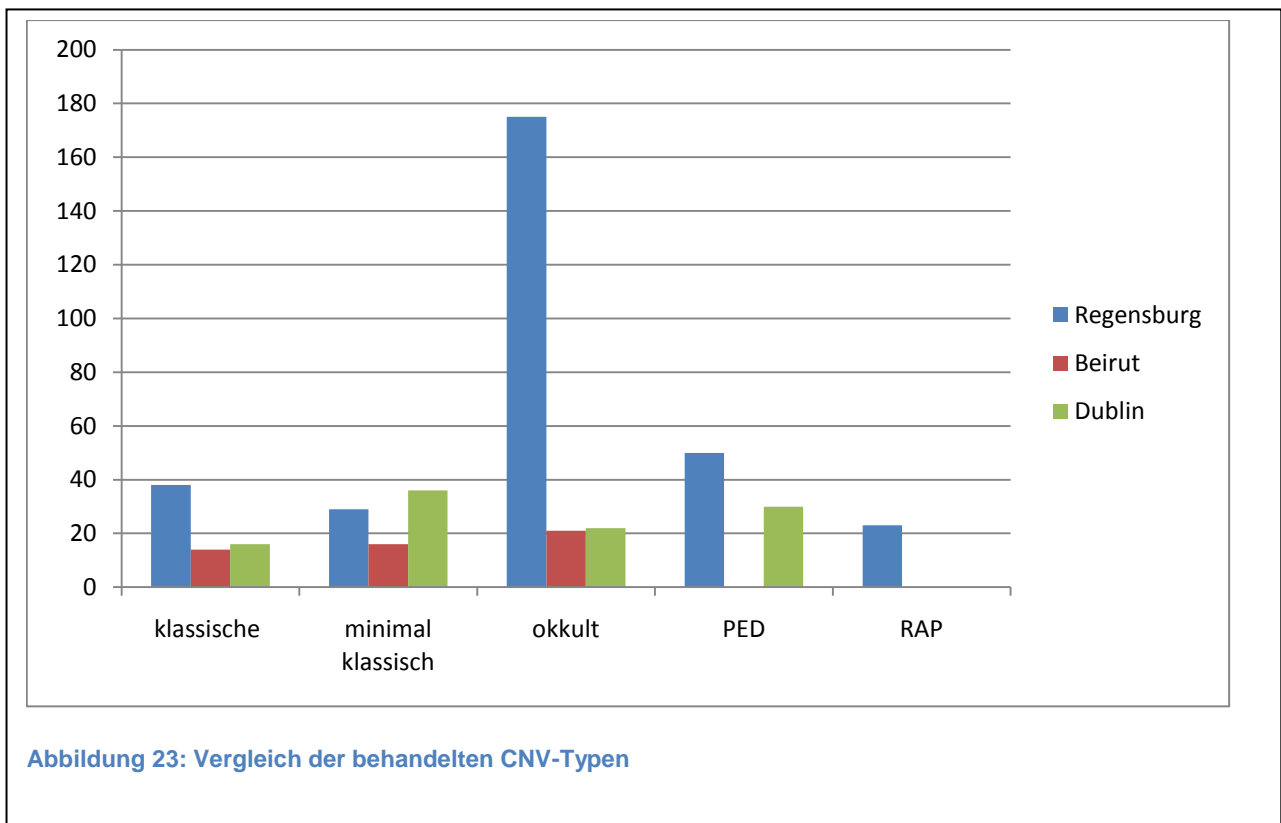
Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten betrug 77 Jahre (Spannweite 52-95 Jahre). Das mittlere Follow-up betrug 6 Monate (Spannweite 1-12 Monate). Im Durchschnitt erhielten die Patienten 2,91 intravitreale Injektionen (IVT) Bevacizumabs. Von den 316 Patienten wurden für die weitere Analyse 51 ausgeschlossen, da diese in der Zwischenzeit Katarakt- und/oder andere Operationen erhielten, die die Ergebnisse hätten verfälschen können.

Von den übrigen 265 Patienten hatten 38 Patienten (14,3%) die Diagnose klassische CNV, 29 Patienten (11%) minimal klassische CNV, 23 Patienten (8,7%) retinale angiomatöse Proliferation (RAP) und 175 Patienten (66%) okkulte CNV.

Folgende Abbildungen fassen die Ausgangs-Daten der drei Studien nochmals zusammen:

	Regensburg	Beirut	Dublin
Patientenzahl	316	60	111
Altersdurchschnitt	77	72,2	75
% weiblich	63%	22%	63%
Mittleres Follow-up	6 Mo	12	5 Mo
Anzahl IVT im Mittel	2,91	3,4	1,69
Re-IVT nach	3,74 Mo	3,9 Mo	3 Mo

Abbildung 22: Vergleich der Studiendaten



Sowohl in der Regensburger Studie, als auch in der Dubliner Studie waren 63% der Patienten Frauen. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen der Beaver-Dam-Studie, wonach Frauen > 75 Jahre mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit an einer CNV erkranken (3). Warum in Beirut nur 22% der behandelten Patienten Frauen waren, ist in der Studie nicht ersichtlich, am ehesten könnten dafür aber wohl kulturelle Gründe ausschlaggebend sein.

5.2 Visus-Verlauf

Der mittlere Visus vor Beginn der Bevacizumab-Therapie betrug in Regensburg 0,78 logMAR, in Beirut 45,7 Buchstaben Letter Score (entspricht etwa 0,80 logMAR) und in Dublin 0,84 logMAR. Dies entspricht ungefähr 45 Buchstaben. Die Visus-Ausgangswerte der Patienten befanden sich also in den drei verschiedenen Studien etwa auf dem gleichen Level (Abb. 24).

	Regensburg	Beirut*	Dublin
Mittlerer Visus prä in logMAR	0,78	45,7	0,84

Abbildung 24: Vergleich Visus-Ausgangswerte

* Letter-Score

Der mittlere Visus nach 3 Monaten verbesserte sich in Regensburg um eine Zeile (auf 0,68 logMAR) und konnte im Weiteren stabil gehalten werden: nach 6 Monaten 0,71 logMAR, nach 9 Monaten 0,65 logMAR und nach 12 Monaten 0,67 logMAR.

Die Patienten der University of Beirut erreichten einen mittleren Letter-Score von 52,2 Buchstaben (entspricht ca. 0,70 logMAR) nach 3 Monaten, 51,4 (0,70 logMAR) nach 6 Monaten, 52,5 (0,70 logMAR) nach 9 Monaten, sowie 53,1 (0,70 logMAR) nach 12 Monaten. Dies entspricht umgerechnet ebenfalls einer Verbesserung um eine ETDRS-Zeile.

Ähnlich die Ergebnisse der Dubliner Studie: 0,69 logMar nach 3 Monaten, 0,74 logMAR nach 6 Monaten, sowie 0,69 logMAR nach 9 Monaten, also eine stabile Verbesserung um eine Zeile.

	Regensburg	Beirut *	Dublin
Mittlerer Visus prä	0,78	0,80 (45,7)	0,84
Visus 3 Mo	0,68	0,70 (52,2)	0,69
Visus 6 Mo	0,71	0,70 (51,4)	0,74
Visus 9 Mo	0,65	0,70 (52,5)	0,69
Visus 12 Mo	0,67	0,70 (53,1)	-

Abbildung 25: Visus-Verlauf im Vergleich

* Werte in Klammern: Letter-Score

Alle drei Studien zeigen somit, dass die Patienten von einer Therapie mit Bevacizumab stark profitieren: Man erzielte mit einem individualisiertem Therapieschema (initial 1x oder 3x Bevacizumab, anschließend nur noch nach Bedarf) eine Visusverbesserung um eine Zeile und konnte diese über mindestens 12 Monate (länger war der Beobachtungszeitraum in keiner der veröffentlichten Studien) stabil halten.

Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine retrospektive Fallstudie, die in Israel durchgeführt wurde: Dort betrug der mittlere Visus vor Therapiebeginn $1,12 \pm 0,62$ logMAR. Nach drei intravitrealen Eingaben Bevacizumabs verbesserte sich hier der mittlere Visus auf Werte von $0,83 \pm 0,47$ logMAR. Nach 6 Monaten zeigte sich bei 63 % der untersuchten Augen eine Visus-Verbesserung, bei 31 % zumindest ein gleichbleibend stabiler Visus (44).

In einer prospektiven Studie von Weigert et al., die 2008 im British Journal of Ophthalmology publiziert wurde, konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des mittleren Visus von 50 Buchstaben (entsprechend ca. 0,7 logMAR) auf 61 Buchstaben (ca. 0,5 logMAR) nach 6 Monaten erreicht werden (45).

5.3 Netzhautdicke im OCT

Die mittlere retinale Dicke, gemessen im OCT, sank in Regensburg nach der ersten Injektion Bevacizumabs von 307,3 μm auf 253,3 μm ab und konnte bis zum Ende des Beobachtungszeitraums weitgehend stabil gehalten werden. Ähnliches ergab die Studie in Dublin, wobei hier nur Daten bis 6 Monate

vorlagen. In Beirut war sogar ein noch stärkerer Rückgang zu beobachten (siehe Abb. 26).

	Regensburg	Beirut	Dublin
prä	307,3	327,4	291
1 Mo	253,3	243,3	254,8
3 Mo	253,3	232,9	282,7
6 Mo	264,9	239,9	249,7
9 Mo	277,1	234,3	-
12 Mo	270,3	227,8	-
Unterschied prä – Endzustand	-37	-99,6	-41,3

Abbildung 26: Netzhautdicke (in μm) im Vergleich

Bevacizumab erwies sich somit als effektiv in der Behandlung des im Rahmen der AMD auftretenden retinalen Ödems. Der Behandlungserfolg konnte bis zu 12 Monate aufrecht erhalten werden. Vergleichbare Ergebnisse lieferte die retrospektive Fallstudie, die in Israel durchgeführt wurde: Dort betrug die mittlere retinale Dicke vor Injektion $305 \pm 115 \mu\text{m}$. Nach drei intravitrealen Eingaben Bevacizumabs fiel dieser Wert auf $232 \pm 61 \mu\text{m}$ (44). Eine Studie die an der Universitäts-Augenklinik in Florenz durchgeführt wurde erzielte einen Rückgang der mittleren retinalen Dicke von $373 \mu\text{m}$ auf $305 \mu\text{m}$ nach 6 Monaten (46). In der prospektiven Studie von Weigert et al. betrug die Reduktion bereits nach 6 Monaten $118 \mu\text{m}$ (von $357 \mu\text{m}$ prä auf $239 \mu\text{m}$ nach 6 Monaten) (45).

5.4 Größe der CNV

Mittels FLA wurden der größte lineare Durchmesser (GLD) und die Fläche der CNV gemessen. Hierbei kam es sowohl im GLD als auch in der Fläche der CNV zu einer Abnahme. Besonders deutlich fiel diese im ersten Monat nach der Behandlung aus. Der mittlere GLD fiel von 3,70 mm auf 3,56 mm nach 6 Monaten, die mittlere Fläche von 11,13 mm² auf 10,39 mm². Nach neun Monaten betrug der mittlere GLD 3,47 mm, die mittlere Fläche 9,73 mm². Nach 12 Monaten 3,52 mm bzw. 11,90 mm².

In der Beiruter Studie wurde nur der GLD (und keine Flächen) gemessen. Die ermittelten Ergebnisse decken sich hierbei weitgehend mit den Erfahrungen unserer Regensburger Studie (Abb. 27).

In der Studie aus Israel sinkt der GLD von $4,90 \pm 1,86$ mm auf $4,02 \pm 1,81$ mm nach 6 Monaten (44), die Studie der Universitäts-Augenklinik in Florenz ergab einen Rückgang des GLD von 4,08 mm auf 3,78 mm nach 3 Monaten (46). Auch in einer prospektiven Studie, die 2008 im „Japanese Journal of Ophthalmology“ publiziert wurde zeigte sich eine signifikante Reduktion des GLD (47).

Durch intravitreale Injektionen Bevacizumabs lässt sich somit eine geringe Reduktion im GLD sowie in der Fläche der CNV erreichen, insgesamt wohl eine Stabilisierung und Hemmung des Wachstums.

	Regensburg	Beirut
GLD prä	3,70	2,69
GLD 1 Mo	2,47	2,64
GLD 3 Mo	3,30	2,53
GLD 6 Mo	3,56	2,50
GLD 9 Mo	3,47	2,40
GLD 12 Mo	3,52	2,42
Differenz prä – Endzustand	-0,18	-0,27

Abbildung 27: GLD (in mm) im Vergleich

5.5 Visus-Verlauf in Abhängigkeit der initialen Behandlungsfrequenz

Ein Therapieschema, welches 3 Injektionen innerhalb von drei Monaten vorsieht, wird mittlerweile an vielen Augenkliniken angewandt.

An der Augenklinik Regensburg wurden im Rahmen dieser Studie 36 Patienten mit nur einer IVT initial behandelt. Dieser Umstand ermöglichte uns, das Outcome zwischen 3 x IVT und 1 x IVT zu vergleichen, wobei sich zeigte, dass ein initiales upload mit 3 IVT offenbar leichte Vorteile in

Wirksamkeit und v.a. Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs erzielt. Jedoch sind zur Untermauerung dieser Ergebnisse weitere Studien nötig, die diesen Sachverhalt gezielt untersuchen, um signifikantere Ergebnisse zu erhalten. In allen Gruppen waren bei ca. 25% der Patienten weitere IVT nach ca. 3-4 Monaten notwendig.

5.6 Wirkung in Abhängigkeit vom CNV-Typ

Um die Wirkung Bevacizumabs bei verschiedenen CNV-Typen bestimmen zu können, wurde das Patientenkollektiv in Gruppen aufgeteilt. Es wurde unterschieden zwischen klassischer, minimal klassischer und okkulten CNV, sowie in die Subtypen okkulte CNV mit PED bzw. okkulte CNV mit RAP.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Visus-Verlauf der verschiedenen Typen. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der Studien in Beirut und Dublin sowie Israel (42) (43) (44). Auch in der Behandlung der RAP (retinale angiomatöse Proliferation) war der Verlauf ähnlich günstig, wie bei den anderen CNV-Typen.

5.7 Wirkung in Abhängigkeit vom Ausgangs-Visus

Bei Unterteilung des Kollektivs in eine Gruppe mit einem Visus von $\leq 0,3$ logMAR und eine mit Visus $\geq 1,0$ logMAR zeigte sich, dass die Gruppe mit schlechterem Ausgangs-Visus stärker von einer Behandlung mit Bevacizumab profitierte, als jene mit besserem Ausgangs-Visus. In der Gruppe mit besserem Anfangs-Visus lag zum Ende des Beobachtungszeitraums ein durchschnittlicher Visusverlust von 0,12 logMAR

vor, wohingegen der Visus nach 12 Monaten in der Gruppe mit schlechtem Anfangs-Visus noch um 0,02 logMAR besser war, als vor Therapiebeginn. Nach 9 Monaten war der Visus in dieser Gruppe sogar um 0,17 logMAR besser als prä.

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 AMD zu untersuchen. Die Studie sollte Aufschluss geben über Erfolg und Prognose der Therapie mit Bevacizumab bei verschiedenen CNV-Typen im Rahmen der AMD und anschließend den Ergebnissen anderer Studien gegenübergestellt werden.

6.2 Patienten und Methode

265 Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2006 an der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg eine intravitreale Therapie mit Bevacizumab erhielten, wurden anhand von Daten aus Akten, Fluoreszeinangiographie-Aufnahmen (FLA) und optischer Kohärenztomographie (OCT) erfasst und ihr Kontroll-Verlauf evaluiert.

Das Hauptinteresse lag dabei auf der Entwicklung des Visus innerhalb verschiedener Untergruppen und in Abhängigkeit verschiedener Ausgangskriterien. Des weiteren wurden Veränderungen in der Größe der CNV bzw. der retinalen Ödeme infolge der exsudativen AMD erfasst.

Den Patienten wurden Kontrolluntersuchungen nach Therapie in regelmäßigen Intervallen empfohlen, wobei jeweils eine klinische Augenuntersuchung mit Visus-Bestimmung, sowie FLA und OCT

durchgeführt wurden. Nach Untersuchung wurden bei entsprechender Indikation weitere Injektionen mit Bevacizumab angeschlossen.

6.3 Ergebnisse

Im Durchschnitt wurden die 265 Patienten etwa 6 Monate nachuntersucht, bei einem Maximalwert von 12 Monaten. Sie erhielten dabei im Mittel 2,91 intravitreale Injektionen mit Bevacizumab.

Betrachtet man *alle CNV-Typen* gemeinsam, so ergab sich eine Visus-Verbesserung von 0,78 logMAR auf 0,67 logMAR nach 12 Monaten, dies entspricht einer ETDRS-Zeile bzw. 0,2 dezimal. Bis zum 5. Beobachtungsmonat war der Zugewinn statistisch signifikant ($p < 0,05$) und lag bei 0,69 logMAR. Die Netzhautdicke (gemessen im OCT) nahm von 307,25 μm auf 270,30 μm , der GLD (FLA-Messung) von 3,70 mm auf 3,52 mm nach 12 Monaten ab.

Bei AMD-Patienten mit *klassischer CNV* fand sich im Mittel eine Visusverbesserung von 0,99 logMAR auf 0,84 logMAR nach 12 Monaten. 24% dieser Patienten erhielten nach durchschnittlich 3,14 Monaten eine weitere IVT.

Der mittlere Visus der Patienten mit *minimal klassischer CNV* blieb stabil bzw. stieg leicht von 0,87 logMAR auf 0,85 logMAR nach 12 Monaten an.

26 % dieser Patienten erhielten nach durchschnittlich 4,14 Monaten 1,7 weitere IVT.

In der Gruppe der Patienten mit *okkulten CNV* zeigte sich ebenfalls eine Visus-Verbesserung von 0,77 logMAR auf 0,64 logMAR nach 12 Monaten.

24,9% dieser Patienten erhielten im Schnitt 1,7 weitere IVT nach 3,3 Monaten.

Der Verlauf von Patienten, die an *okkulten CNV mit PED* litten war ähnlich positiv: Der Visus bei *fibrovaskulärer PED* stieg von 0,76 logMAR auf 0,66 logMAR nach 12 Monaten bzw. bei *seröser PED* von 0,62 logMAR auf 0,40 logMAR nach 9 Monaten.

In der Gruppe *okkulte CNV mit RAP* verbesserte sich der Visus von 0,94 logMAR auf 0,83 logMAR nach 5 Monaten.

6.4 Schlussfolgerung

Durch intravitreale Injektionen mit Bevacizumab kann bei AMD-Patienten auch im klinischen Alltag eine Stabilisierung und häufig sogar eine Verbesserung der Sehschärfe erreicht werden. Es zeigten sich keine Unterschiede der CNV-Typen bezüglich des Visus-Verlaufs oder der Behandlungshäufigkeit, Bevacizumab scheint bei allen Typen gleichermaßen effektiv zu sein. Die Regensburger Ergebnisse wurden mit denen anderer Augenkliniken verglichen und befinden sich mit diesen auf einem Level, was Visus-Verlauf sowie Behandlungshäufigkeit anbelangt. Genauere Aussagen über die Wirksamkeit von Bevacizumab sind jedoch nur im Rahmen von prospektiven, randomisierten Studien möglich.

7 Literaturverzeichnis

1. **Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC.** *Altersabhängige Makuladegeneration.* 2. Auflage. Heidelberg : Springer Verlag, 2004.
2. **Penfold PL, Provis JM et al.** *Macular Degeneration.* Canberra : Springer, 2005.
3. **Klein R, Klein BE, Linton KLP.** Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99. 1992, S. 933-942.
4. **Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP.** The Framingham Eye Study. 1. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 106. 1977, S. 17-32.
5. **Vingerling JR, Hofman R, Grobbee DE, de Jong PT.** The Prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 102. 1995, S. 205-210.
6. **Klein R, et al.** The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104. 1997a, S. 7-21.
7. **Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz et al.** Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 122. 2004, S. 564-572.
8. **Scholl HPN, Weber BHF, Nöthen MM, Wienker T, Holz FG.** Y402H-Polymorphismus im Komplementfaktor H und altersabhängige Makuladegeneration (AMD). *Ophthalmologie* 102. 2005, S. 1029-1035.
9. **Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Köfer K, Wedrich A, Groselj-Strele A, El-Shabrawi Y, Schmut O, Haas A.** Association of the HTRA1 -

625G>A promoter gene polymorphism with exudative age-related macular degeneration in a Central European population. *Molecular Vision* 13. 2007, S. 1274-1279.

10. **Wittemann JC, et al.** Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ* 298. 1989, S. 252-269.

11. **Schachat AP, et al.** Features of age-related macular degeneration in black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 113. 1995, S. 728-735.

12. **Augustin AJ, et al.** *Augenheilkunde*. 3. Auflage. Heidelberg : Springer, 2007. S. 340-345.

13. **Vingerling JR, et al.** Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 114. 1996, S. 1193-1196.

14. **Beatty S, et al.** The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 45. 2000, S. 115-134.

15. **de Jong, PT.** Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 355. 2006, S. 1474-1485.

16. **Wachtlin, J.** Untersuchungen zur Behandlung Choroidaler Neovaskularisationen (CNV) am Augenhintergrund mittels Photodynamischer Therapie (PDT). *Habilitationsschrift Charité, Campus Benjamin Franklin, Universitätsmedizin Berlin*. 2005.

17. **Macular Photocoagulation Study Group.** Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 109. 1991, S. 1220-1231.

18. **Pauleikhoff D, Knebel C, Peuser M, Schrenk M, Wessing A.** Die fluoreszenzangiographische Differenzierung der altersabhängigen Makuladegeneration. Studie zur Häufigkeit koagulativ behandelbarer Läsionen. *Klin Mbl Augenheilk* 209(5). 1996, S. 309-314.
19. **Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E et al.** Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 101. 1994, S. 1953-1961.
20. **Miller JW, Walsh AW, Kramer M et al.** Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 113. 1995, S. 810-818.
21. **Fingar VH, Wilman TJ, Wiehle SA.** The role of microvascular damage in photodynamic therapy: the effect of treatment on vessel constriction, permeability and leukocyte adhesion. *Cancer Res* 52. 1992, S. 4914-4921.
22. **Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.** Photodynamic Therapy of subfoveal choroideal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One year results of 2 randomized clinical trials - TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 117. 1999, S. 1329-1345.
23. **Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—Verteporfin In Photodynamic Thera. *Am J Ophthalmol* 131. 2001, S. 541-560.

24. **Tatar O, Kaiserling E, Adam A, et al.** Consequences of verteporfin photodynamic therapy on choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 124. 2006, S. 815-823.
25. **Tatar O, Adam A, Shinoda K, et al.** Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 142. 2007, S. 95-104.
26. **Lambert HM, et al.** Surgical Excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 113. 1992, S. 257-262.
27. **Ormerod LD, Puklin JE, Frank RN.** Long term outcomes after the surgical removal of advanced subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 101. 1994, S. 1201-1210.
28. **Wolf S, Lappas A, Weinberger AW, Kirchof B.** Macular translocation for surgical management of subfoveal choroideal neovascularisations in patients with AMD: First results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237(1). 1999, S. 51-57.
29. **Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, et al.** Exsudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust NZ J Ophthalmol* 26. 1998, S. 277-281.
30. **Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W.** Intravitreal triamcinolone acetonide in exsudative age-related macular degeneration. *Retina* 20. 2000, S. 244-250.

31. **Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA.** Exsudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust NZ J Ophthalmol* 23. 1995, S. 293-298.
32. **Spaide RF, Sorenson J, Maranan L.** Combined photodynamic therapy with verteporfin an intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 110. 2003, S. 1517-1525.
33. **Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A.** Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroideal neovascularization in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 88. 2004, S. 344-347.
34. **Kourlas H, Schiller DS.** Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. *Clin Ther* 28. 2006, S. 36-44.
35. **Finger RP, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG.** Therapeutic anti-VEGF in ophthalmology: physiopathology and treatment of age-related macular degeneration. *Pharm Unserer Zeit* 36(6). 2007, S. 424-430.
36. **Brown DM, Regillo CD.** Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 144(4). 2007, S. 627-637.
37. **Steinbrook, R.** The price of Sight - Ranibizumab, Bevacizumab, and the Treatment of Macular Degeneration. *N Engl J Med* 355. 2006, S. 1409-1412.
38. **Mohr-Andrä M, Mohr K.** Ranibizumab bei Makuladegeneration. Angiogenese-Hemmung gegen Sehverlust. *Pharmazie unserer Zeit Volume 36 Issue 6.* 2007, S. 437-440.

39. **Chen CY, Wong TY, Heriot WJ.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol* 143. 2007, S. 510-512.
40. **Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, Helb HM, Scholl HP, Eter N, Bartz-Schmidt KU, Holz FG.** Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologe* 103. 2006, S. 263-270.
41. **Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E.** The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 90(11). 2006, S. 1344-1349.
42. **Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Nouredin BN.** Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* 145(2). 2008, S. 249-256.
43. **Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K, Kelliher C, Acheson RW, Hickey-Dwyer M.** Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6- and 9-month results. *Nature* 22(1). 2008, S. 82-86.
44. **Levy J, Shneck M, Rosen S, Klemperer I, Rand D, Weinstein O, Pitchkhadze A, Belfair N, Lifshitz T.** Intravitreal bevacizumab (avastin) for subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 2008 Jun 11. [Epub ahead of print].
45. **Weigert G, Michels S, Sacu S, Varga A, Prager F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-

related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol.* 2008 Mar;92(3). S. 356-360.

46. **Giansanti F, Virgili G, Bini A, Rapizzi E, Giacomelli G, Donati MC, Verdina T, Menchini U.** Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study. *Eur J Ophthalmol.* 2007 Mar-Apr;17(2). S. 230-237.

47. **Azad RV, Khan MA, Chanana B, Azad S.** Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration in an Indian population. *Jpn J Ophthalmol.* 2008 Jan-Feb;52(1). S. 52-56.

8 Anhang

8.1 Visus-Umrechnungstabelle

logMAR		Dezimal		Snellen
0,0		1,0		20/20
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
1,0		0,1		20/200
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		
2,0		0,01	= FZ	20/2000
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 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 besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Andreea Gamulescu, die mich bei der Konzeption und Durchführung der Arbeit sowie der Erstellung der Dissertationsschrift betreute und mir in allen fachlichen Fragen stets zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus auch bei allen weiteren Mitgliedern der Klinik für Augenheilkunde sowie des Krankenhausarchivs für ihre unkomplizierte Hilfe bei fachlichen und organisatorischen Problemen.

Ohne die ausdauernde und vielseitige Unterstützung meiner Mutter Evi Lustinger sowie meiner Freundin Bianca wäre die Umsetzung meiner Promotion kaum möglich gewesen. Besonders bei ihnen möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Bruno Lustinger

Geburtsdatum: 19.02.1983

Geburtsort: Simbach am Inn

Familienstand: ledig

Schulischer Werdegang:

Sept. 1993: Wilhelm-Diess-Gymnasium Pocking

Juni 2002: Abitur

Zivildienst:

Aug. 2002 – Mai 2003: Rheumaklinik Bad Füssing

Hochschulausbildung:

Okt. 2003: Beginn des Medizinstudiums an der Universität Regensburg

Okt. 2005: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)

Nov. 2009: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Approbation als Arzt

Berufstätigkeit:

Dez. 2009: Beginn der Assistenzarztstätigkeit an der Klinik für Neurologie des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Regensburg

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, 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 der Quelle 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 unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

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

Regensburg, 25.04.10

(Bruno Lustinger)