

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

**Photodynamische - und anti – VEGF-Therapie  
als Kombinationstherapie bei der  
exsudativen altersabhängigen  
Makuladegeneration**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

verlegt von Johanna Fuchs

2016

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Thorsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. Andreea Gamulescu
2. Berichterstatter:	PD Dr. Clemens Angstwurm
Tag der mündlichen Prüfung:	30. Mai 2017

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Altersbedingte Makuladegeneration	5
1.1.1. Definition und Epidemiologie	5
1.1.2. Ätiologie	8
1.1.3. Pathogenese	9
1.2. Diagnose	10
1.2.1. Fluoreszenzangiographie (FLA)	10
1.2.2. Optische Kohärenztomographie (OCT)	12
1.3. Therapie	15
1.3.1. Thermische Laserkoagulation	15
1.3.2. Chirurgische Therapie	16
1.3.3. Aktuelles Therapieschema	17
1.4. Ziel der Arbeit	20
2. Patienten und Methode	21
2.1. Patienten	21
2.1.1. Patientenkollektiv	21
2.1.2. Kontrollverlauf	22
2.2. Methode	23
2.2.1. Diagnostik und Behandlungsmethode	23
2.2.2. Patientenaufklärung	24
2.2.3. Auswertung und Statistik	25
3. Ergebnisse	26
3.1. Allgemeine Befunde und Anamnese	26
3.1.1. Anzahl der Erstbehandlungen mit PDT	26
3.1.2. Patienten	26
3.1.3. Anamnese	26
3.1.4. Beschwerden	27
3.2. Spezielle Ausgangsbefunde	29
3.2.1. Subtypen der CNV	29
3.2.2. Größe der CNV	29
3.3. Visusverlauf	30
3.3.1. Allgemeiner Visusverlauf	30

3.3.2. Visusverlauf in Abhängigkeit der Beschwerdedauer	31
3.3.3. Visusverlauf in Abhängigkeit der Komposition der CNV	32
3.3.4. Visusverlauf in Abhängigkeit der Therapie	33
3.4. Größe der CNV	34
3.4.1. Entwicklung der GLD	34
3.4.2. Visusverlauf in Abhängigkeit der Ausgangs-GLD	36
3.4.3. Entwicklung der Leckage-Fläche	37
3.4.4. Visusverlauf in Abhängigkeit der Ausgangsleckage-Fläche	40
3.5. Entwicklung der Netzhautdicke	41
3.6. Nebenaspekte	44
4. Diskussion	46
4.1. Allgemeine Ergebnisse	46
4.2. Allgemeine Befunde und spezielle Ausgangsbefunde	47
4.3. Visusverlauf	48
4.3.1. Visusverlauf allgemein und in Abhängigkeit der Therapie	48
4.3.2. Visusverlauf in Abhängigkeit der Komposition der CNV	51
4.4. Größe der CNV	52
4.4.1. Entwicklung der GLD	52
4.4.2. Entwicklung der Leckage-Fläche	54
4.4.3. Visusverlauf in Abhängigkeit der Ausgangsleckage-Fläche	54
4.5. Entwicklung der Netzhautdicke	55
4.6. Nebenaspekte	56
5. Zusammenfassung	57
5.1. Ziel	57
5.2. Patienten und Methode	57
5.3. Ergebnisse	58
5.4. Schlussfolgerung	59
6. Anhang	61
6.1. Abkürzungen	61
6.2. Visus Umrechnungstabelle	62
7. Literaturverzeichnis	63

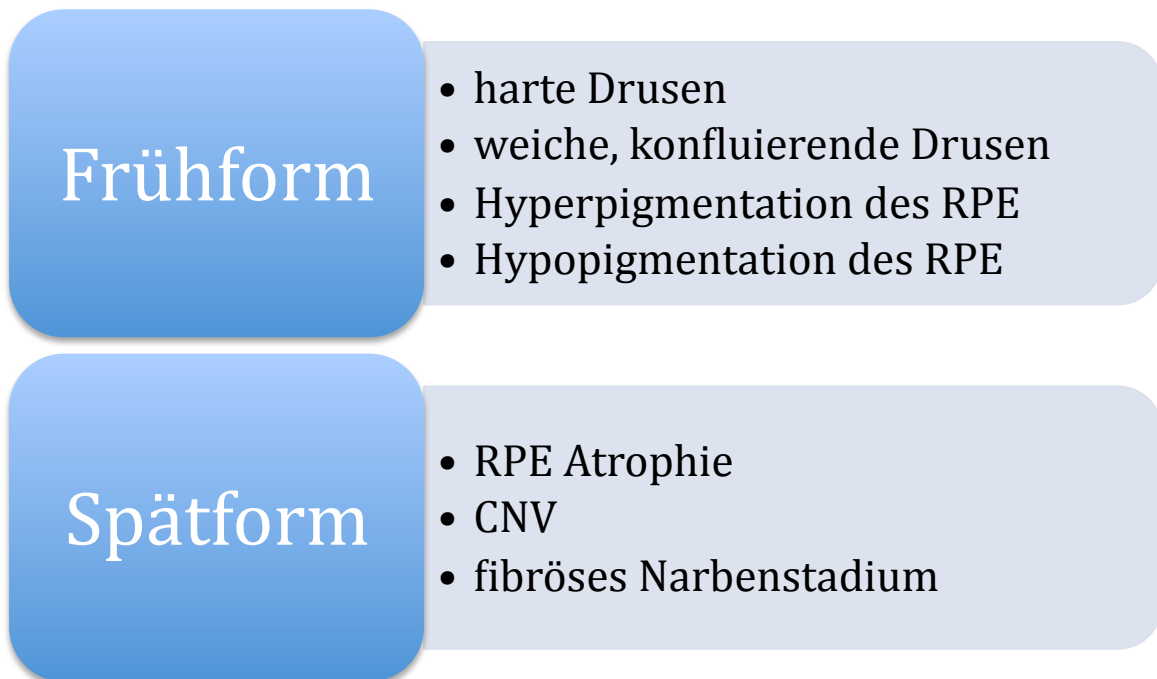
# 1. Einleitung

## 1.1. Altersbedingte Makuladegeneration

### 1.1.1. Definition und Epidemiologie

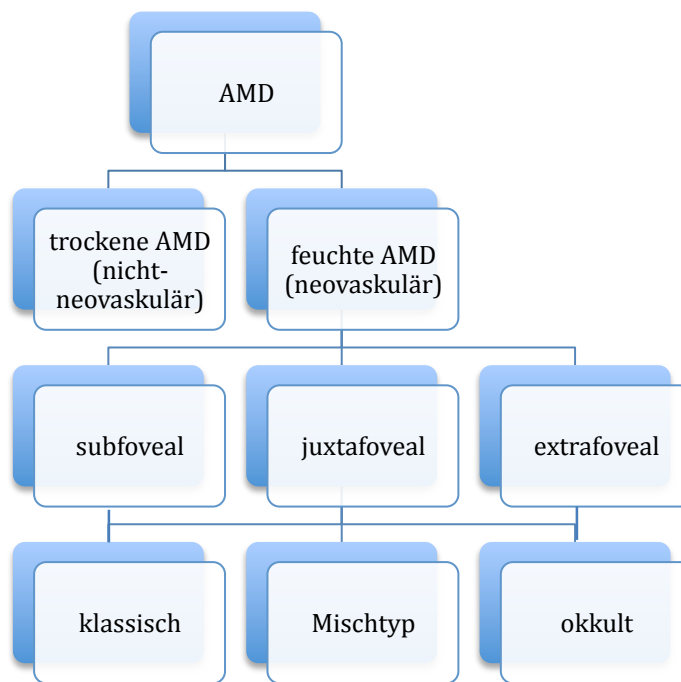
Die altersbedingte Makuladegeneration ist ein degeneratives und progressives Leiden von Pigmentepithel und Photorezeptoren der Makula, welches bei älteren Patienten die häufigste Ursache für einen gravierenden Verlust des Sehvermögens darstellt. (73)(74) Neben der diabetischen Makulopathie und dem Glaukom zählt die AMD zu den häufigsten Erblindungsursachen in den Industrieländern. (34)

Kennzeichnend sind das gleichzeitige Auftreten von Drusen, eine Atrophie des Pigmentepithels und exsudative Veränderungen. (34) Die AMD ist von anderen pathologischen Veränderungen abzugrenzen, welche mit zunehmendem Alter auftreten, wie z.B. das Makulaforamen, welches typischerweise im sechsten bis achten Lebensjahrzehnt auftritt. (74) Ophthalmoskopisch können zwei Hauptformen der AMD unterschieden werden, eine frühe und eine späte Form (vgl. Grafik 1).



Grafik 1: Stadien der Altersbedingten Makuladegeneration (54)

Bei den Veränderungen, die im Rahmen einer AMD beobachtet werden, wird außerdem zwischen nichtneovaskulären (trockenen) und neovaskulären (feuchten) Formen unterschieden (vgl. Grafik 2). Sie stellen keinen Teil des normalen Alterungsprozesses dar.



Grafik 2: Einteilung der AMD (2)

Die trockene AMD ist mit Abstand die häufigste Form (85-90 % aller AMD-Fälle). Charakterisiert wird sie durch harte, kalzifizierte Drusen, welche aus Phospholipiden bestehen, einer Atrophie des Pigmentepithels und der Photorezeptoren sowie der Choriokapillaris in der Makularegion. Klinisch kommt es zu einer schleichenden Abnahme des Sehvermögens. Typisch ist ein relatives Zentralskotom bei der Gesichtsfelduntersuchung. (73)(74)

Die Prognose ist im Vergleich zur feuchten Makuladegeneration besser, da in der Regel der Krankheitsverlauf deutlich langsamer ist. (50)

Die neovaskuläre Form stellt etwa 10 % aller AMD-Fälle dar, ist aber für 80-90% des durch die AMD verursachten schweren Sehverlustes verantwortlich. (22) Bei dieser Form kommt es u.a. zu einer Flüssigkeitsansammlung unter dem Pigmentepithel, die als Pigmentepithelabhebung bezeichnet wird. Häufig sind Pigmentepithelabhebungen kombiniert mit dem Auftreten subretinaler Neovaskularisationen, d.h. Gefäßen, die der Choriokapillaris entstammen und durch einen Defekt in der Bruch-Membran unter das Pigmentepithel oder sogar unter die Netzhaut gewachsen sind. Symptome für eine AMD sind das plötzliche Auftreten von Metamorphopsien bei gleichzeitiger Abnahme der Sehschärfe. (74)

Die Kapillareinsprossungen sind umgeben von bindegewebigen Strukturen, welche im günstigsten Fall einen wachstumsbegrenzenden Effekt haben können oder im negativen Fall in fortgeschrittenen Stadien bis hin zur Entstehung einer fibrösen Membran führen. (43)(47)(68)(99) Die Neovaskularisationen breiten sich tumorartig aus und führen zu einer raschen, irreversiblen Zerstörung der Photorezeptoren der Makula. Dies führt zu einem drastischen Visusverfall und dem Patienten verbleibt oft lediglich das periphere Gesichtsfeld. (74)

Als Ursache dieser Pathogenese gilt ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiangiogenetischen Faktoren, hier sind insbesondere VEGF (vascular epithel growth factor) und PEDF (pigment epithel derived factor) genannt. Dabei entstehen drei Wachstumsmuster der CNV: sub-RPE (Typ 1), subretinal (Typ 2) und eine Kombination aus Typ 1 und Typ 2. (44) Aufgrund ihres Erscheinungsbildes in der Fluoreszenzangiographie können diese Läsionen als „okkulte CNV“ (Typ 1), „klassische CNV“ (Typ 2) oder als Mischformen unterteilt werden. Liegt die CNV unter dem Pigmentepithel so bezeichnet man sie als okkult; sie ist im Vergleich zur klassischen CNV, bei der die Gefäße durch das Pigmentepithel in den subretinalen Bereich wachsen, insbesondere klinisch- ophthalmologisch aber auch angiographisch schwieriger darzustellen. (30) Es ist unklar, ob diese Unterteilung der CNV verschiedene Arten der neovaskulären AMD oder verschiedene Stadien darstellen. (22)(23)(53)

Weltweit gibt es 25-30 Millionen Betroffene, in Deutschland sind es nach Schätzung der „AMD Alliance International“ ca. 4,5 Millionen. (81) Aufgrund des demographischen Wandels wird in den nächsten Jahren eine deutliche Zunahme der AMD erwartet.

### **1.1.2. Ätiologie**

Die Ätiologie der AMD ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch konnten einige Risikofaktoren in den letzten Jahren durch Forschung und durch klinische Studien bestimmt werden.

Zu den identifizierten Risikofaktoren zählen:

#### **Alter**

Die Prävalenz der AMD erhöht sich mit dem Alter. In der Altersgruppe von 55-64 Jahren haben 0,1% eine neovaskuläre AMD, mit 85 Jahren und älter erhöht sich der Wert auf 7%. Allerdings ist der Einfluss des Alters geringer als primär vermutet. Die Ablagerungsmenge des hyalinen Materials (Drusen) im retinalen Pigmentepithel und in der Bruch'schen Membran ist nur zu 47% alterskorreliert. (98)

#### **Geschlecht**

Berücksichtigt man alle Formen der AMD so sind Frauen wie Männer zu gleichen Teilen betroffen. Die neovaskuläre Form der AMD kommt jedoch häufiger bei Frauen vor, besonders in einem Alter von über 75 Jahren. (46)

#### **Genetische Faktoren**

Studien mit einer erhöhten Erkrankungsrate bei Verwandten ersten Grades haben gezeigt, dass die AMD ein, zumindest teilweise, ererbtest Leiden ist. (47) Phänotypen wie weiche Drusen ( $> 125 \mu\text{m}$ ) und harte Drusen ( $< 63 \mu\text{m}$ ) besitzen eine Erblichkeit von 57% bzw. 81%. (34)

Y402H-Polymorphismus im Komplementfaktor H gilt ebenfalls als Risikofaktor, wobei sich Y402H als Risikoallel herausstellte. (17)(41)(45)(81) Dieser Polymorphismus trägt etwa 20-50% zum AMD-Gesamtrisiko bei. (81)

Auch der HTRA1-Promoter-Polymorphismus zeigt in einigen Studien einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer AMD. (17)(41)(102)

#### **Rauchen**

Es hat sich gezeigt, dass Zigarettenrauch das Risiko einer AMD-Erkrankung in dosisabhängiger Weise erhöht. Raucher, die 20 Zigaretten oder mehr am Tag rauchen, haben im Vergleich zu Personen, die nie geraucht haben, ein 23-faches Risiko an einer AMD zu erkranken. (2) Schätzungen zufolge wäre es bei bis zu 33% der schweren AMD-Fälle zu keinem so großen Verlust des Sehvermögens gekommen, wenn die Patienten Nichtraucher gewesen wären. (41)

### **Ethnische Herkunft**

AMD kommt häufiger bei Kaukasieren vor als bei Asiaten oder Afroamerikanern. „AMD als Krankheit des blonden, blauäugigen Menschen.“ (48)

### **Systemische Komorbidität**

Sowohl hohe Cholesterinwerte als auch Bluthochdruck und kardiovaskuläre Erkrankungen werden als Risikofaktoren angesehen. (2)(98) Ebenso gilt eine geringe Aufnahme von Antioxidantien/Lutein als problematisch. Die Prävalenz von AMD ist etwa doppelt so hoch bei Patienten, die nur geringe Mengen von Antioxidantien und Lutein zu sich nehmen, im Vergleich zu Patienten, die viel der benannten Stoffe zu sich nehmen. (1)

### **Partnerauge**

Bei etwa 40% der Patienten mit einer neovaskulären AMD in einem Auge entwickelt sich die Krankheit über einen Zeitraum von fünf Jahren wahrscheinlich auch im anderen Auge. (62)

### **1.1.3. Pathogenese**

Die altersbedingte Makuladegeneration ist Folge einer kumulativen Überbelastung des retinalen Pigmentepithels, welches für den Abbau abgestoßener Scheibchen der Photorezeptoren verantwortlich ist. Mit zunehmendem Alter verringert sich die Anzahl der RPE-Zellen, wodurch die metabolische Belastung der verbleibenden Zellen zunimmt. Dadurch kann es zu erheblichen Funktionsstörungen kommen. (20)(83) Wenn die von den RPE-Zellen übernommene Stoffwechselleistung zusammenbricht, häufen sich Abbauprodukte in Form von Drusen, Pigmentepithelzellen gehen zugrunde und es entstehen Lücken in der Bruch-Membran. (30) Diese Membran besteht aus fünf Schichten, welche eine siebartige Struktur bilden, durch die nur Moleküle bestimmter Größe diffundieren können. Mit steigendem Alter verdickt sich die Bruch-Membran und Lipide und Debris werden eingelagert. (39)(82)

Durch die Verdickung der Bruch-Membran, der reduzierten Anzahl der RPE-Zellen und der Anhäufung von Drusen-Material folgt eine Hypoxie und somit ein Ungleichgewicht der Wachstumsfaktoren. Vascular endothelial growth factor (VEGF), ein Wachstumsfaktor der für die Angiogenese und Vaskulogenese verantwortlich ist,

scheint ein entscheidendes Stimulanz für choroidale Neovaskularisation zu sein und wird durch die Hypoxie vermehrt exprimiert. (7)(19)(30)(70)

Es wird auch diskutiert, ob ein Entzündungsprozess im Rahmen einer Immunreaktion die Neovaskularisation begünstigt. (16)(37)(66)

## **1.2. Diagnose**

### **1.2.1. Fluoreszenzangiographie (FLA)**

Die Fluoreszenzangiographie ist eine Methode zur Diagnostik unklarer Gefäßprozesse zur Abklärung unklarer Visusminderungen, zur Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie sowie allgemein zur Indikationsstellung und Verlaufsbeurteilung von Makulaprozessen. Zur Durchführung müssen die technischen Parameter der Geräte und die physiologische Ausbreitung des Farbstoffs sowie die Phänomene der Angiographie bekannt sein. Die Auswertung erfolgt systematisch in verschiedenen Stufen. Es werden Hypo- und Hyperfluoreszenz unterschieden und ihre Veränderung im zeitlichen Verlauf der Untersuchung beschrieben.

Der Begriff der Fluoreszenz umschreibt die Eigenschaft bestimmter Stoffe, nach Anregung durch kurzwelliges Licht langwelliges Licht auszusenden. Nach i.v. Injektion von 5-8 ml einer 10 prozentigen Natriumfluoresceinlösung verteilt sich diese in den Gefäßen der Netzhaut und der Aderhaut und wird durch blaues Licht der Wellenlänge 465-490 nm angeregt. Die dabei abgegebene emittierte Fluoreszenz wird mit Hilfe eines gelb-grünen Filters (520-530 nm) festgehalten. Das geringere Molekulargewicht des Farbstoffes ermöglicht eine freie Diffusion durch die meisten Kapillarwände, dennoch wird durch tight-junctions der Endothelzellen retinaler Kapillaren der Durchtritt des Fluoreszenzfarbstoffes verhindert. Liegt eine Störung vor führt dies zu einer Hyperpermeabilität, die sich fluoreszenzangiographisch als Hyperfluoreszenz bzw. Leckage des Farbstoffes in die umgebende Netzhaut darstellt. Die Beurteilung ergibt sich aus Reihenaufnahmen, welche ein dynamisches Summationsbild liefern, das sich in verschiedene Phasen unterteilen lässt. (49)

Die choroidale Neovaskularisation ist in der FLA durch ihre Lokalisation und Darstellbarkeit der Gefäße gekennzeichnet. Die klassische CNV erscheint als heller Bezirk mit gut abgegrenzter Fluoreszenz der neovaskulären Gefäße in der Frühphase des Angiogramms (40-60 Sekunden). Der Austritt von Fluoreszein über die Grenzen der Neovaskularisation erfolgt insbesondere in der Spätphase nach der Farbstoffinjektion. Eine okkulte CNV wird in der Spätphase des Angiogramms durch eine Region mit punktförmiger oder gekörneter Hyperfluoreszenz dargestellt. In der Frühphase wird sie gar nicht oder als Hypofluoreszenz dargestellt. (10)(49)

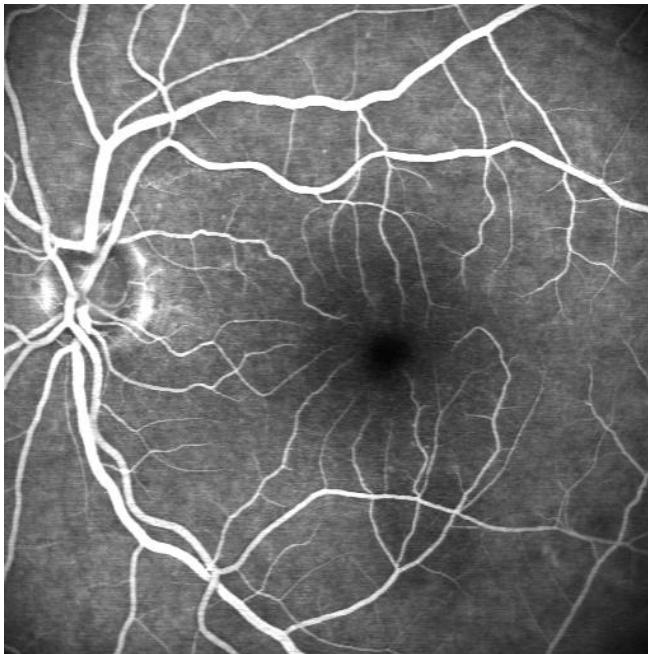


Abb. 1: FLA Normalbefund

Quelle. PD Dr. A. Gamuselscu, Universitätsklinikum Regensburg

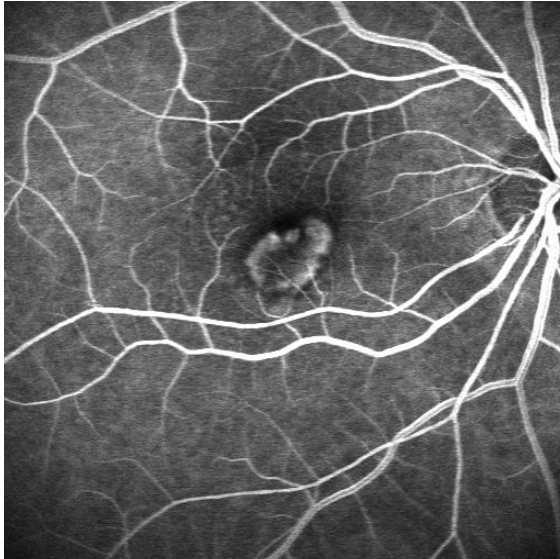


Abb. 2: FLA klassische CNV

Quelle: PD Dr. A. Gamulescu, Universitätsklinikum Regensburg

### **1.2.2. Optische Kohärenztomographie (OCT)**

Die optische Kohärenztomographie (OCT) stellt eine nichtinvasive, hochauflösende Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Netzhaut dar, vor allem für die Beurteilung von Makulaerkrankungen. Die OCT ermöglicht zusätzlich zu den bisherigen Untersuchungsmethoden eine genauere Diagnostik und bessere Therapiekontrolle. Sie liefert neue Einblicke in morphologische Veränderungen und Oberflächen von Geweben. Sie macht qualitative und quantitative Aussagen über die Struktur und die Dicke der Gewebe.

Das OCT-Verfahren basiert auf dem Prinzip der „Michelson-Interferometrie“. Das Funktionsprinzip der Interferometrie entspricht dem der Ultraschallmethode, wobei statt Schallwellen Lichtwellen verwendet werden. Mit dem Ultraschallgerät wird eine Auflösung von circa 100  $\mu\text{m}$  erreicht. Mit der OCT sind Messungen von Strukturen im Bereich von  $< 10 \mu\text{m}$  möglich. Der optische Kohärenztomograph projiziert einen von einer Superlumineszenzdiode emittierten breitbandigen Lichtstrahl im Bereich von 820 nm auf die Retina. Durch einen Strahlenteiler wird niedrigkohärentes Infrarotlicht auf die Netzhaut und auf einen Kohärenzspiegel projiziert. Dieses Licht wird von den verschiedenen Schichten der Retina unterschiedlich reflektiert. Zur Messung wird die Laufzeit des an der Retina reflektierten Lichts mit der Laufzeit des aus demselben Lichtstrahl am Referenzspiegel bei bekannten Entfernungen reflektierten Lichts verglichen. (49) Die nachgeschaltete Bildgebung wandelt die Reflexionen aus dem

Gewebe in ein Querschnittsbild um. Die Messungen der Retinadicke an ausgewählten Punkten werden automatisch durch einen Computeralgorithmus errechnet. (35)(106)

Das OCT-Bild ist einem histologischen Schnitt sehr ähnlich (vgl. Abb. 3). Der normale Glaskörper und retinale Strukturen ohne Lichtreflexionen erscheinen in der Farbendarstellung schwarz. Photorezeptoren sind niedrigreflektiv, die plexiformen Schichten und Körnerschichten mittelreflektiv. Die Nervenfasern und das retinale Pigmentepithel sind hochreflektiv. Wegen der hohen Lichtabsorption des retinalen Pigmentepithels durch Melanin ist eine Darstellung der tiefen Choroidea nicht möglich.

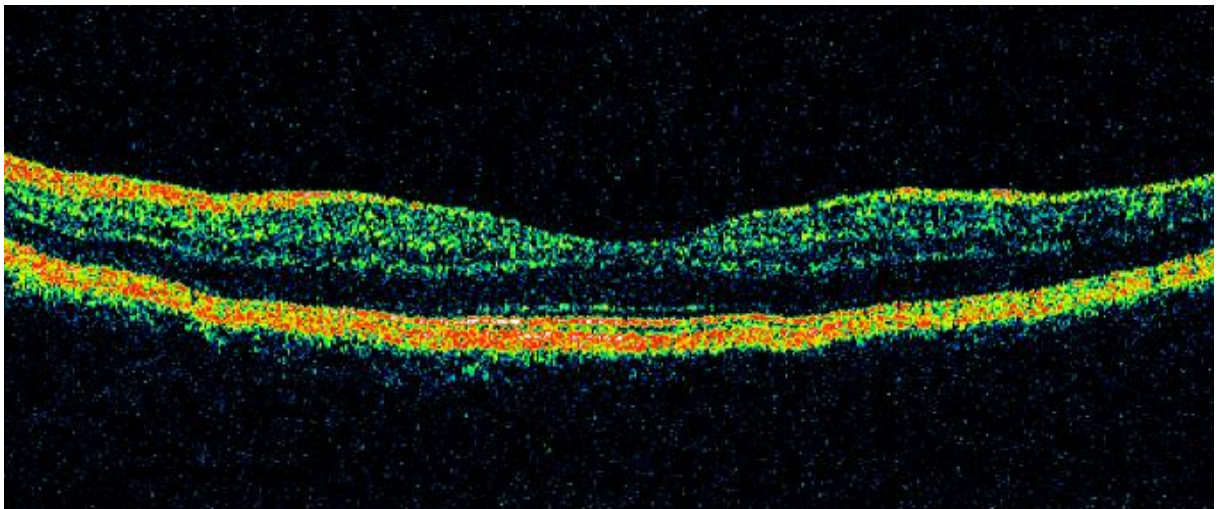


Abb. 3: OCT Time Domain gesunde Netzhaut

Quelle: PD Dr. A. Gamulescu, Universitätsklinikum Regensburg

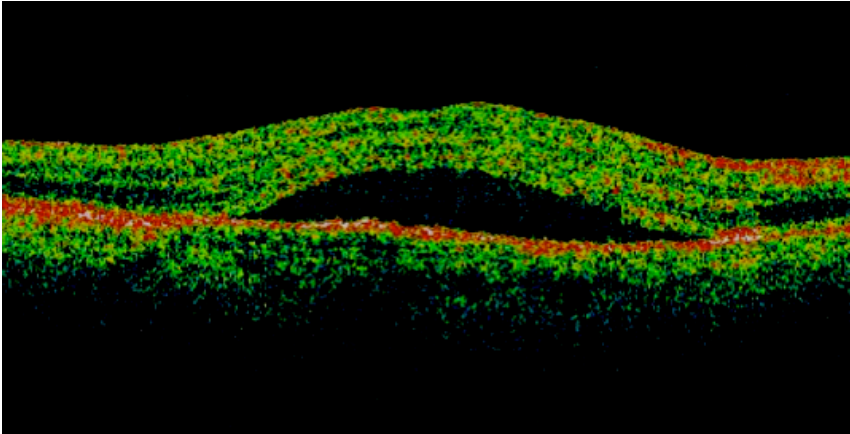


Abb. 4: OCT Time Domain subretinale Flüssigkeit

Quelle: PD Dr. A. Gamulescu, Universitätsklinikum Regensburg

Bei einer altersbedingten Makuladegeneration stellen sich Drusen des RPE in der OCT als noduläre, hochreflektive Verdickungen und irreguläre Reflexionen im Bereich des RPE ohne Abschattung dar. Bei der geographischen Atrophie zeigen sich im betroffenen Areal eine Verdünnung der neurosensorischen Netzhaut und aufgrund der Atrophie des RPE eine deutliche Reflektivitätserhöhung im Bereich der Aderhaut, oft mit scharfer Begrenzung zwischen der normalen Netzhaut/Aderhaut und dem Areal der geographischen Atrophie. Bei der neovaskulären Form der AMD findet man in der OCT entweder eine diffuse Verdickung der Makula, eine seröse Abhebung der neurosensorischen Netzhaut oder eine sekundäre zystoide Makulopathie. Wegen der Makulaverdickung fehlt oft die foveale Depression.

Choroidale Neovaskularisationen zeigen sich als hyperreflektive, irreguläre, spindelförmige Verdickungen subretinal und im Bereich über oder unter dem RPE assoziiert mit einer Netzhautverdickung. Die klassische CNV zeigt sich oft als gut abgrenzbare, fusiforme Verdickung des RPE. Die Exsudation aus der CNV führt zu einer intra- oder subretinalen Flüssigkeitsansammlung, welche sich in der OCT als hyporeflektive Räume darstellen.

Die okkulte CNV zeigt häufig eine verstärkte Reflektivität im Bereich der Aderhaut und ist weniger gut abgrenzbar. Die Reflexion des RPE ist entweder verdickt oder unterbrochen. Es können zusätzlich auch Abhebungen des RPE assoziiert sein.

Eine genaue Zuteilung zu angiographischen Klassifizierungen wie der klassischen, der okkulten oder den Mischformen der CNV ist jedoch mit dem OCT alleine nicht möglich. (49)

## 1.3. Therapie

### 1.3.1. Thermische Laserkoagulation

Die retinale Laserkoagulation beruht auf der thermischen Destruktion von retinalem oder choroidalem Gewebe. (24) Durch die Absorption von Laserlicht durch okuläre Pigmente kommt es zur lokalen Temperaturerhöhung im Gewebe, wobei eine Temperaturerhöhung von 10 -20 ° C ausreichend ist, um Proteine und andere große Moleküle im retinalen Gewebe zu denaturieren und so einen Koagulationseffekt zu erreichen. Mit der Laserkoagulation können retinale und choroidale Gefäße obliteriert, choroidale Narben induziert, pathologische Prozesse zerstört und retinales Gewebe morphologisch verändert werden.

Bei der Laserkoagulation im Bereich der Makula sind nur Laser zu verwenden, die nicht vom makulären Pigment in den inneren Netzhautschichten absorbiert werden. (65) Es kommen nur Laser mit einer Wellenlänge von über 510 nm in Frage. Hier sind insbesondere der Argongrünlaser (514 nm), der frequenzverdoppelte Nd-YAG-Laser (532 nm), der Kryptonlaser (530-650 nm) oder Farbstofflaser zu nennen. Das vom Laser emittierte Licht und seine Energie werden primär im retinalen Pigmentepithel absorbiert und führen so zur Koagulation im angrenzenden Gewebe. Die inneren Netzhautschichten mit der retinalen Nervenfaserschicht werden dabei in der Regel nicht beeinträchtigt.

Neben der Einteilung in klassische und okkulte CNV ist für die Indikation zur thermischen Laserkoagulation bei exsudativer AMD auch die Lage und der Bezug zur Fovea entscheidend. Hier werden extrafoveal, juxtafoveal und subfoveale gelegene CNV unterschieden.

Eine eindeutige Indikation zur thermischen Laserkoagulation besteht heute nur noch eingeschränkt bei den klassischen, extrafoveal gelegenen CNVs. Für diese wurden in verschiedenen Studien positive Effekte nachgewiesen. (13)(59)(60)(61)(69)

Allerdings haben nur 13-26 % der Patienten mit exsudativer AMD eine gut abgrenzbare klassische CNV, die gemäß der MPS Kriterien für eine Laserkoagulation in Frage kommen. (9)(26) Jedoch die Mehrzahl der Patienten mit exsudativer AMD hat eine schlecht abgrenzbare oder okkulte CNV. (50) Bei diesen Läsionen führt die Laserkoagulation in der Regel nicht zur erwünschten Befundstabilisierung und kann den Krankheitsverlauf nicht positiv beeinflussen, da die Randbereiche oft nicht suffizient erfasst werden. (6)(87)

Bei Patienten mit klassischen extrafovealen CNVs galt die thermische Laserkoagulation lange als Therapie der ersten Wahl. Allerdings kam es bei etwa der Hälfte der Patienten, bei denen eine Laserkoagulation vorgenommen wurde, innerhalb von zwei Jahren zu Rezidiven.

Auch wenn die derzeitigen Empfehlungen zur Laserkoagulation bei exsudativer AMD Läsionen, die einen okkulten Anteil enthalten, ausschließen, gibt es dennoch experimentelle Ansätze diese Läsionen mit dem thermischen Laser zu behandeln, wie Versuche, die mithilfe der Indocyaningrün – Angiographie (ICGA) okkulte Läsionen besser abgrenzen können und so einer Laserkoagulation zugänglich zu machen. (32)(58)(77)(84)(86)(103)

Mithilfe der ICGA können bei okkulten CNV sogenannte zuführende Gefäße (Feeder Vessels) und retinale angiomatöse Proliferationen (RAP) identifiziert werden, da sie differenziertere Aufnahmen tieferer Netzhautschichten liefert. (36)(49) Weitere experimentelle Ansätze wie die „Feeder Vessel“-Laserkoagulation wurden durchgeführt, konnten sich jedoch nicht breitflächig durchsetzen. (88)

Eine Laserbehandlung kommt laut der aktuellen Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) allenfalls in Einzelfällen in Frage. (89)

### **1.3.2. Chirurgische Therapie**

Chirurgische Interventionen bei neovaskulärer AMD nahmen ihren Beginn mit einer Exzision subfovealer CNVs, die nach Vitrektomie und umschriebener Retinotomie außerhalb der Makula aus dem subretinalen Raum entfernt werden konnten. (76)(92)(94) In der Regel wird eine kleine Retinotomie temporal paramakulär oder unterhalb der horizontalen Raphae angelegt. (39)(93) Die Entfernung der CNV ist technisch meist relativ einfach möglich. Auch größere Membranen können ohne wesentliche Erweiterung der Retinotomie entbunden werden. Es kommt nur in seltenen Fällen zu relevanten Blutungen, die bei Auftreten durch Erhöhung des intraokulären Drucks oder durch eine passagere Perfluorkarbon-Tamponade gestillt werden können. Allerdings wird mit der Neovaskularisationsmembran wegen der Verbindung mit den unterliegenden Strukturen zumeist gleichzeitig das korrespondierende einschichtige retinale Pigmentepithel entfernt. Der Grad des RPE-Verlustes ist dabei abhängig von der Lage der CNV, die oberhalb oder unterhalb des

RPE wachsen kann. (27) Ein kompletter Verlust des RPE führt unweigerlich zu einem irreversiblen Funktionsverlust des Fovea. (11)(71)(76) Daher ist die alleinige submakuläre Membranextraktion aus heutiger Sicht kein funktionell erfolgsversprechender Ansatz.

Da zum Überleben der Photorezeptorschicht ein intaktes, funktionstüchtiges RPE notwendig ist, kommen prinzipiell zur Lösung des konsekutiven RPE-Zelldefekts nach CNV-Exzision zwei Ansätze in Frage:

1. Die noch funktionstüchtige neurosensorische Netzhaut wird durch Rotation auf ein Areal außerhalb des Defekts verlagert, in dem sich noch intakte RPE-Zellen befinden, „Makulatranslokation“. Danach muss dann das gesamte Auge „gegenrotiert“ werden, um die Entstehung von Doppelbildern zu vermeiden.

2. Der Defekt wird durch Transplantation von Pigmentepithelzellen gedeckt.

Beide Methoden stellen jedoch größere operative Eingriffe dar, die evtl. Folgeeingriffe nach sich ziehen, und bei denen die visuelle Entwicklung eine strenge Patientenselektion voraussetzt. Auch diese Methoden sind aus heutiger Sicht nicht mehr zu empfehlen.

### **1.3.3. Therapieschema zum Zeitpunkt der Studie**

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin war die erste selektive und relativ nebenwirkungsarme Therapie der CNV. (52) Dabei wird der lipophile Photosensibilisator (Verteporfin) intravenös injiziert und über eine LDL-Rezeptor vermittelte Endozytose in die Endothelzelle aufgenommen. (4) Verteporfin akkumuliert in neovasculärem Endothelgewebe, vermutlich wegen der gesteigerten Aufnahme von LDL (low-density lipoprotein) und der vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren an proliferierenden Zellen (25)(29)(79) Sobald Verteporfin an der Rezeptoroberfläche der Endothelzelle bindet, wird es in die Zelle aufgenommen und dort an intrazelluläre oder zytoplasmatische Komponenten gebunden. (4)

Anschließend wird der Photosensibilisator durch einen Diodenlaser aktiviert. Dadurch wird Verteporfin von seinem Grundzustand in einen angeregten Triplett-Zustand umgewandelt. In seinem angeregten Zustand initiiert Verteporfin photochemische Reaktionen, entweder direkt durch freie Radikale (Typ 1 -

Mechanismus) oder indirekt durch Sauerstoffabgabe (Typ 2- Mechanismus). (78)  
Jede der zwei photochemischen Reaktionen wirkt zytotoxisch.

Studien haben den Effekt einer Verteporfin-Therapie auf neovaskuläres Gewebe bei altersbedingter Makuladegeneration durch die Rückbildung der Exsudation bzw. Leckage einer CNV in der Fluoreszenzangiographie bestätigt. (67)(80)

Der Vorteil der PDT ist die Möglichkeit Gewebe selektiv zu schädigen. Dies wird durch die bevorzugte Lokalisation des Photosensibilisators in der CNV und der gezielten Laserbehandlung des Zielgewebes bedingt. Da die CNV mit einem Energieniveau behandelt wird, das weit unter eines mit Argonlaser erforderlichen liegt, kann gesundes Gewebe geschont werden.

Allerdings sind die Ergebnisse einer PDT begrenzt und wiederholte Behandlungen nötig. (85)(71) Als ungünstig erwies sich auch die Tatsache, dass eine Persistenz der CNV nach PDT zu beobachten war. Als Grund hierfür gilt eine Überexpression von VEGF im behandelten Bereich, welche nach PDT offenbar noch verstärkt ist. (14)(71)(85) VEGF ist ein zentraler Faktor der Angiogenese und ein starker Permeabilitätsfaktor. Aus diesem Grund stellt der VEGF ein attraktives Ziel neuerer Therapien dar. (15)(71)(104)

Ein neuer Ansatz bei der Therapie der CNV war daher einerseits die bewährte photodynamische Therapie und kombinierte diese mit Medikamenten, deren Wirkung sich auf die Hemmung der Überexpression des VEGF im erkrankten Gewebe konzentriert, so genannte Angiogenesehemmer. Eine anti-VEGF Therapie ist mittlerweile Standard geworden zur Behandlung einer neovaskulären AMD.

Speziell für die Therapie im Auge ist Lucentis® (Ranibizumab), das Fab-Teilstück eines monoklonalen Antiköpers, der alle Isoformen des VEGF inhibiert, entwickelt worden. (8) Durch die Entfernung des Fc -Anteils des Antiköpers ist das Potential einer komplementvermittelten oder zellabhängigen Zytotoxizität beseitigt. (21) Ein weiterer Vorteil ist die 100-mal schnellere systemische Elimination als des ganzen Antiköpers. (28) Als Nachteil dieses Medikamentes sind die hohen Kosten zu nennen. (14)

Zuvor wurde auch Avastin® (Bevacizumab) im „off label use“ als Medikament in der Behandlung der neovaskulären AMD eingesetzt. Dabei handelt es sich ebenfalls um einen monoklonalen Antikörper, der an VEGF bindet und diesen inhibiert. Avastin® wird seit 2004 in der Therapie von Colon – und Mamma Carcinomen verwendet und hat sich bei colorektalen Metastasen bewährt. (12)(14) Bevacizumab reduziert

sowohl die Angiogenese, als auch die Gefäßpermeabilität und damit die Makuladicke am Auge bei relativ niedrigen Kosten. (8)(85) Die Effektivität ist laut der CATT-Studie und der IVAN-Studie die gleiche wie bei Lucentis®. (42)(91)

Das Ziel dieser kombinierten Therapie aus PDT und Angiogenesehemmern war es eine langfristige Visusstabilität zu erreichen, die foveale Anatomie zu verbessern, d.h. einen Rückgang der Flüssigkeitsansammlung, sowie eine Reduktion der Therapiewiederholungen.

Die Stabilisierung des Visus und der Rückgang des Makulaödems wurden bereits in einigen Studien erfolgreich belegt. (12)(14)(55)(71)(75)(85) Allerdings ist zu beachten, dass es sich bei diesen Studien um Kurzzeitstudien handelt und Langzeitstudien von Nöten wären um einen langfristigen Erfolg zu dokumentieren.

## **1.4. Ziel der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war es, einen klinischen Erfahrungsbericht zu liefern, welcher die verschiedenen Therapiemöglichkeiten einer photodynamischen und anti – VEGF Therapie im Vergleich zueinander darstellt.

Da die Initialbehandlung für alle Patienten gleich war, nämlich eine photodynamische Therapie in Kombination mit Avastin®, lag das Augenmerk eher auf der nachgeschalteten Therapie.

Verglichen wurden nachgeschaltete Therapien aus nochmaliger Anwendung von PDT und Avastin®, PDT und Lucentis® und eine alleinige Folgebehandlung mit Lucentis®.

Da insbesondere der Verlauf des Visus für den Patienten von entscheidender Rolle ist, wird diese Arbeit einen detaillierten Verlauf der Sehschärfe mit unterschiedlichen Kombinationen der PDT und anti - VEGF Therapie schildern. Neben dem Visus wird ebenfalls die Entwicklung der GLD (größter linearer Durchmesser) der CNV, der Fläche der CNV und der Netzhautdicke in dreimonatigen Abständen dokumentiert. Ziel war es die Ergebnisse von Avastin® und Lucentis® zu vergleichen und den klinischen Verlauf auszuwerten.

## 2. Patienten und Methode

### 2.1. Patienten

#### 2.1.1. Patientenkollektiv

Die retrospektive Analyse umfasste den Behandlungszeitraum von 29.08.2006 bis einschließlich 06.02.2007. Dabei wurde in der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg bei insgesamt 40 Augen von 40 Patienten eine Kombinationstherapie aus photodynamischer Therapie in Verbindung mit anti-VEGF-Hemmern durchgeführt. Die Diagnose dieser Patienten lautete „exsudative AMD mit vorwiegend subfoveal klassischer CNV“, aber auch Patienten mit anderen Kompositionen oder Lokalisationen wurden in dieser Arbeit ausgewertet. Es fand keine Selektion bezüglich eines speziellen Subtyps statt. Die Patienten nahmen zunächst an einer multizentrischen Studie teil.

Als Therapie wurde eine Behandlung aus PDT und Avastin® definiert. Die Avastingabe erfolgte einen Tag nach der PDT. Jeder Patient hat mindestens eine Behandlung erhalten, maximal zwei. Die Patienten, die eine weitere Behandlung benötigten, erhielten entweder weiter eine Kombinationstherapie mit Avastin® oder aber mit Lucentis® oder eine Monotherapie mit Lucentis®. Ab dem sechsten Monat wurde die Studie nicht mehr weiter geführt, da zu diesem Zeitpunkt das Medikament Lucentis® zugelassen wurde. Die Unterteilung der Patienten für die Auswertung erfolgte retrospektiv in drei Gruppen:

	ursprüngliche Therapie	weiterführende Therapie	Anzahl Patienten
<b>Gruppe 1</b>	PDT + Avastin®	PDT + Avastin®	24
<b>Gruppe 2</b>	PDT + Avastin®	PDT + Lucentis®	4
<b>Gruppe 3</b>	PDT + Avastin®	Lucentis®	12

Tabelle 1: Einteilung der Gruppen

Die Patienten sollten sich nach der Erstbehandlung wenigstens über einen Kontrollzeitraum von sechs Monaten in der Augenklinik der Universität Regensburg vorgestellt haben, idealer Weise aber drei, sechs, neun und zwölf Monaten nach Therapiebeginn. Bei den Patienten, die sich nach der ersten oder einer weiteren Kontrolluntersuchung nicht mehr weiter zur Beobachtung in der Augenklinik einfanden (n= 17), wurde über einen Anruf beim Hausarzt versucht, mit dessen Befunden (Visus, Tensio) die Langzeitergebnisse zu komplettieren. Dies gelang bei fünf Patienten.

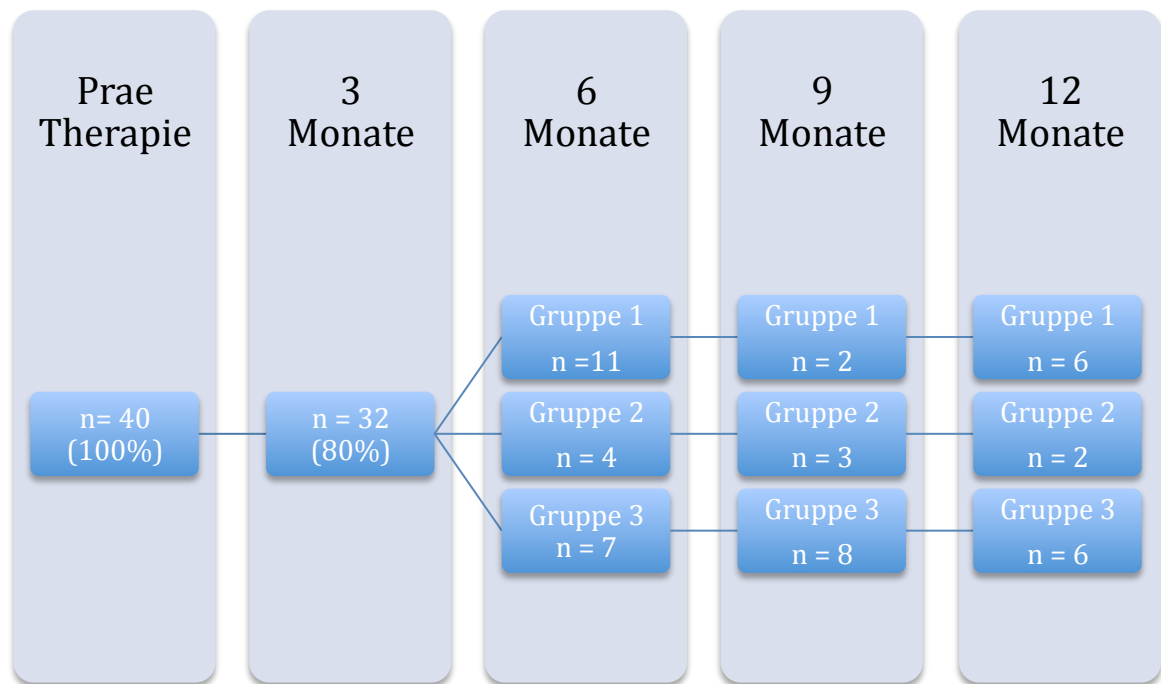
Wichtig ist, dass im klinischen Alltag und in Einzelfällen als „Heilversuch“ auch Patienten mit PDT und Anti-VEGF Therapie behandelt wurden, deren Erkrankungen auch außerhalb der empfohlenen Behandlungsrichtlinien lagen. So fehlen in dieser Arbeit Beschränkungen bezüglich der Größengrenze oder der Komposition der Läsion.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die Indikation zur Therapie von PDT und Anti-VEGF im Rahmen des klinischen Alltags nicht nur nach eng vorgegebenen Studienkriterien gestellt, sondern im Einzelfall auch variiert werden konnte. Auch dieses Ergebnis fließt in das Gesamtergebnis ein.

In vorliegender Arbeit wurden die Ergebnisse der Untergruppen zumeist getrennt voneinander ausgewertet um bezüglich der Therapie den Visusverlauf, die Entwicklung der GLD, Leckage-Fläche und den Verlauf der Netzhautdicke im OCT deutlich zu machen.

### **2.1.2. Kontrollverlauf**

Die Patienten wurden nach drei Monaten erstmals zur Nachuntersuchung gesehen. Zu diesem Zeitpunkt wurde über das weitere Vorgehen entschieden: erneute Behandlung oder Beobachtung und abwartendes Verhalten bis zur nächsten Kontrolluntersuchung. Grafik 3 zeigt die Anzahl der Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt zur Kontrolluntersuchung in der Universitätsklinik Regensburg erschienen. Die Einteilung der Gruppen ist in Punkt 2.1.1. erklärt.



Grafik 3 : n = Zahl der untersuchten Patienten, zum jeweiligen Zeitpunkt

## 2.2. Methode

### 2.2.1. Diagnostik und Behandlungsmethode

Vor der Behandlung erhielten alle Patienten eine umfassende ophthalmologische Untersuchung. Anamnestisch wurde das Augenmerk besonders auf Nikotingebrauch, Hypertonie, Diabetes Mellitus und das Vorhandensein von Metamorphopsien gelegt.

Die Befunderhebung bestand aus ophthalmologischer Anamnese, Refraktions-, Visus- und Tensiomessung, sowie einer Untersuchung des vorderen Augenabschnittes und der Netzhaut. An weiterführender Diagnostik war eine Fluoreszenzangiographie (FLA) mit dem Heidelberg Angiograph (HRA; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) obligat. Zum Ablauf der FLA siehe Kapitel 1.2.1..

Nach gestellter Diagnose, die eine Behandlung mit PDT und Anti-VEGF indizierte, wurde der größte lineare Durchmesser (GLD) der CNV bestimmt, sowie deren Fläche. Dies geschah über das Bildprogramm Heidelberg Eyeexplorer Version 1.6.1.0., anhand der FLA Aufnahmen der frühen und mittleren Phase. Folgende Module sind für die Auswertung verwendet worden: HRA Aquisitionmodul Version 4.0.2.0., Bildanzeigemodul 4.0.0.0. (HRA viewer) und Fundus Aufnahmemodul 2.5.1.1..

Die Dicke der Netzhaut ist anhand der optischen Kohärenztomographie (OCT) ermittelt worden. Hierfür wurde das Stratus OCT, Version 4.0.0.1. (0056) verwendet. Alle Patienten wurden zunächst mit einer photodynamischen Therapie behandelt. Die Größe des Behandlungsspots wurde anhand der ausgemessenen GLD der CNV bestimmt. Einen Tag später folgte die Therapie mit Avastin®.

### **2.2.2. Patientenaufklärung**

Da sich der Farbstoff Verteporfin im ganzen Körper verteilt und erst nach 24 h weitgehend abgebaut ist, sind die behandelten Patienten in dieser Zeit stark lichtempfindlich. Um phototoxische Nebenwirkungen zu vermeiden, ergeben sich daraus einige wichtige Verhaltensregeln für die ersten 48 h nach PDT, über die der behandelnde Arzt ausführlich aufklärt:

Augen und Haut mussten zur Vermeidung von Photosensibilisierungsreaktionen vor direkter Sonneneinstrahlung und starker Innenbeleuchtung, besonders Halogenlicht, geschützt werden. Deshalb sollte der Patient lange Kleidung tragen und erhielt nach der PDT eine stark getönte Sonnenbrille ausgehändigt. Außerdem wurde der Behandelte mit einem Armband ausgestattet, das im Notfall dem Eigenschutz und der Information des betroffenen Arztes dienen sollte.

Für die intravitreale Eingabe von Avastin®/Lucentis® mussten die Patienten einige Tage vor dem Eingriff Antibiotika-haltige Augentropfen anwenden, um das Risiko einer Entzündung zu minimieren. Die Patienten wurde über mögliche Risiken wie Entzündung, Blutungen, eine Sehverschlechterung bis hin zum Sehverlust, eine Netzhautablösung und eine mögliche beschleunigte Ausbildung eines „grauen Stars“ aufgeklärt.

Die Indikation für eine erneute Behandlung mit PDT und Avastin® wurde jeweils anhand der Befunde der ophtalmologischen und angiographischen Untersuchungen bei den Kontrollterminen gestellt. Diese fand in der Regel in Dreimonatsintervallen statt. Eine wiederholte Durchführung der Behandlung wurde anhand des FLA-Bildes indiziert, wenn dieses weiterhin deutlich progrediente Leckage und/oder eine Vergrößerung der CNV zeigte. Bei stabiler Befundlage mit lediglich „Narbenstaining“ in der FLA wurde der weitere Verlauf abgewartet und der Patient nach weiteren drei Monaten kontrolliert.

### **2.2.3. Auswertung und Statistik**

Die anhand von Akten- und Bildmaterial gesammelten Befunde wurden mit Hilfe eines dafür erstellten Evaluationsbogens retrospektiv analysiert und ausgewertet. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf dem Ausgangsvisus und Größe der CNV, aber auch der Augeninnendruck und der Grad der Linsentrübung wurden erfasst. Daneben wurde der Verlauf des Visus, der GLD, die Fläche der CNV und die zentrale Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$  dokumentiert, sowie die weiteren Behandlungen mit PDT und Avastin®, PDT und Lucentis® und Lucentis®. Die jeweiligen Werte wurden in Excel - Tabellen notiert und anschließend mit dem Programm Microsoft® Excel® 2008 für Mac, Version 12.2.8. (101117) bearbeitet und ausgewertet. Als statistisches Verfahren wurde der t-test zum Vergleich von Gruppen auf signifikante Tendenzen eingesetzt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ( $p < 0,05$ ) spricht man von einem signifikantem Unterschied.

Bei jedem Kontrolltermin wurde das subjektive Empfinden des Patienten, besonders aber sein Visus, dessen Entwicklung, das Ausmaß der Exsudation und die Größe der CNV angegeben. Aussagen über die letzten beiden Punkte wurden anhand der FLA-Aufnahmen erhoben, alle anderen Angaben entstammen den Aufzeichnungen der Akten.

Sämtliche Sehschärfewerte und -verläufe wurden für die statistische Auswertung logarithmisch (logMAR= logarithm of Minimal Angle of Resolution) umgerechnet, aber zur klaren Darstellung dieser Arbeit im klinisch gebräuchlichen Dezimalsystem wiedergegeben. Durch die logarithmische Umrechnung wird eine Berechnung von Visusmittelwerten möglich (vgl. Anhang Visusumrechnungstabelle).

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Allgemeine Befunde und Anamnese**

#### **3.1.1. Anzahl der Erstbehandlungen**

Insgesamt wurden die Daten von 40 Augen erfasst und ausgewertet, die im Zeitraum von August 2006 bis Februar 2007 an der Augenklinik des Universitätsklinikums mit PDT in Kombination mit anti - VEGF behandelt wurden. Die Erstbehandlungen mit PDT und Avastin® verteilten sich über einen Studienzeitraum von sieben Monaten.

#### **3.1.2. Patienten**

Es wurden 23 Frauen (57,5 %) und 17 Männer (42,5 %) behandelt. Die Patienten waren durchschnittlich 75,25 Jahre alt (Min.: 58, Max.: 93). Alle Patienten waren bei Ersttherapie bereits über 50 Jahre alt.

#### **3.1.3. Anamnese:**

55 % der Patienten litten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung an einem manifesten Hypertonus (RR> 140/90 mmHg), 15 % waren an Diabetes mellitus erkrankt. Der Anteil der Raucher lag bei 20 % (Tabelle 2). 50 % der Raucher gaben an 11-20 Zigaretten/d zu rauchen, 25 % rauchten täglich 6-10 Zigaretten, 12,5 % rauchten 0-5 Zigaretten/d und 12,5 % machten keine Angaben zum täglichen Nikotinabusus. 55 % der untersuchten Patienten waren Nichtraucher und 25 % machten keine Angaben zu ihren Nikotingewohnheiten.

	Häufigkeit	Prozent %
k.A. zum Nikotinkonsum	10	25
Raucher	8	20
Nichtraucher	22	55
Hypertonie	22	55
Diabetes mellitus	6	15
Katarakt	28	70

Tabelle 2: Angaben zur Anamnese

70 % (n = 28) der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine Katarakt auf. Nach der Behandlung mit PDT und Avastin® wurde bei 35 % der Patienten eine Katarakt vermerkt. Diese Zahlen spiegeln lediglich die nicht standardisierte Dokumentation durch unterschiedliche Untersucher in den Akten wieder. Dass diese Therapie eine positive Auswirkung auf die Katarakt haben sollte ist äußerst zweifelhaft.

### 3.1.4. Beschwerden

92,5 % der Patienten litten an einer plötzlichen oder langsam fortschreitenden Visusminderung, 47,5 % der Patienten bemerkten einen der wichtigsten Indikatoren für eine Erkrankung der Makula: Metamorphopsien (als einzige Beschwerde oder zusätzlich zum Visusverlust). Zu weiteren Beschwerden wie Zentralskotom und Photopsien konnten den Akten keine Angaben entnommen werden.

Das Diagramm 1 gibt das Zeitintervall zwischen Auftreten der Sehbeschwerden und Vorstellung beim Augenarzt oder in der Augenklinik wieder. 60 % der Patienten suchten innerhalb von weniger als drei Monaten nach Beschwerdebeginn einen Arzt auf, 35 % sogar innerhalb eines Monats.

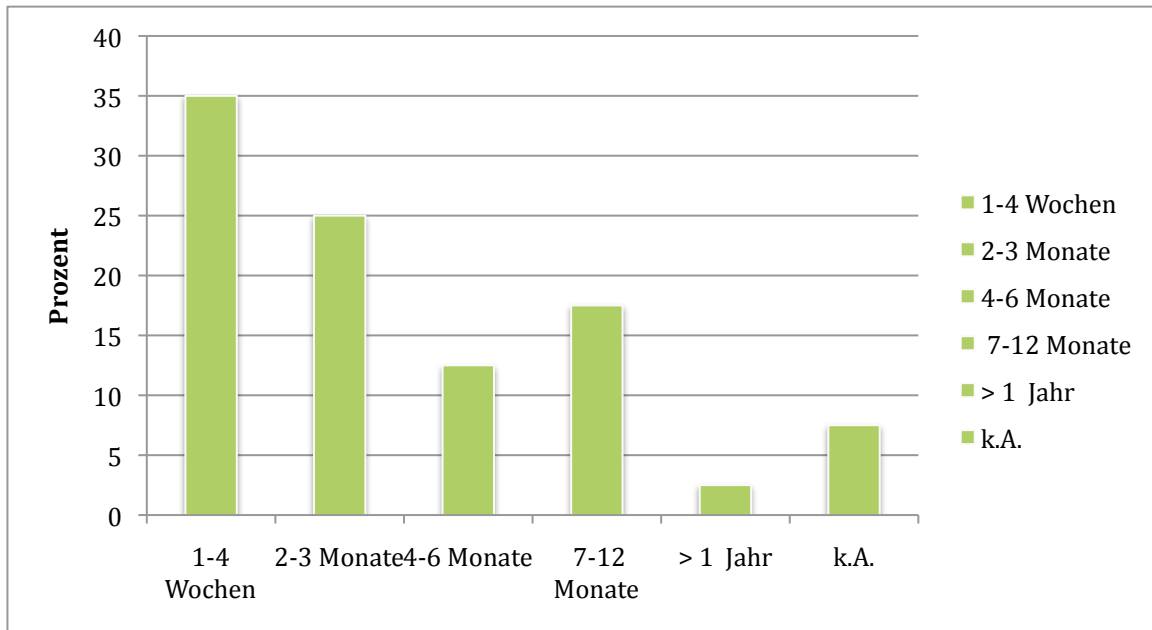


Diagramm 1: Zeitpunkt des Beschwerdebeginns

## 3.2. Spezielle Ausgangsbefunde

### 3.2.1. Subtypen der CNV:

Insgesamt hatten 55 % der Patienten eine klassische CNV und 35 % der Patienten eine okkulte CNV. Bei 10 % der Patienten wurde eine klassische CNV mit okkultem Anteil diagnostiziert (Diagramm 2). Diese wurden wegen der geringen Patientenzahl zusammen mit den Patienten der klassischen CNV ausgewertet.

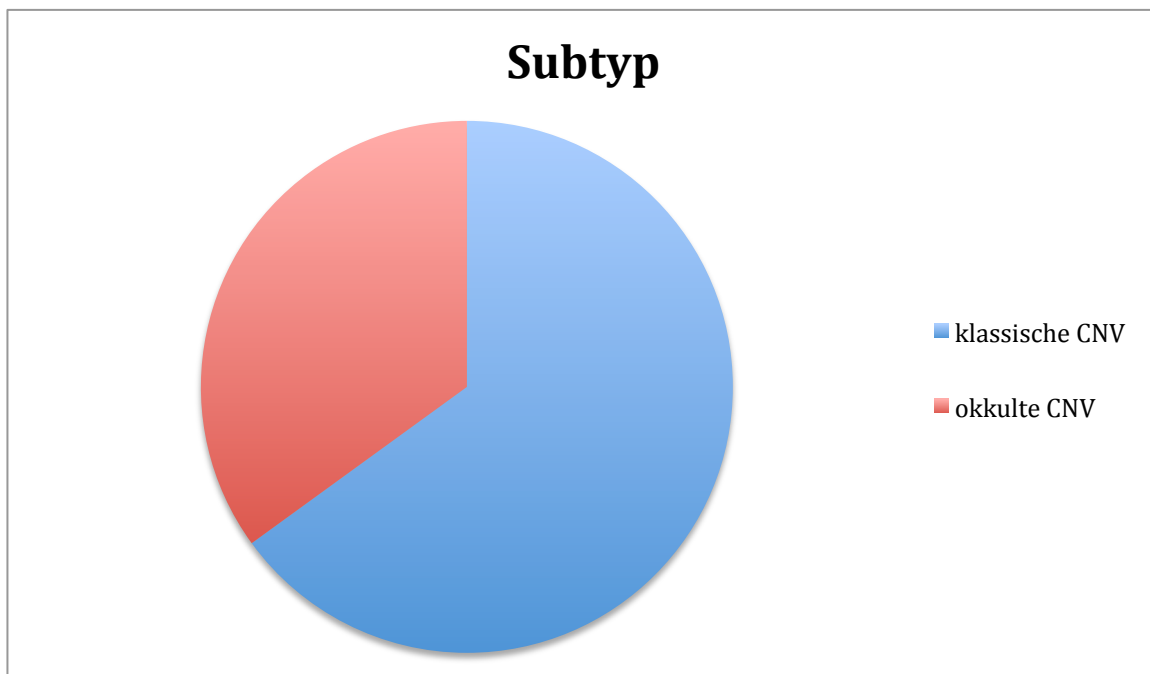


Diagramm 2: Verteilung des Subtyps im Patientenkollektiv

### 3.2.2. Größe der CNV

Die Größe der CNV variierte zwischen 0,94 mm und 5,36 mm, wobei über zwei Drittel der CNVs zwischen 1,05 mm und 3,77 mm groß waren. Durchschnittlich lag die Größe der CNV vor der Behandlung bei 2,9 mm.

### 3.3. Visusverlauf

#### 3.3.1. Allgemeiner Visusverlauf

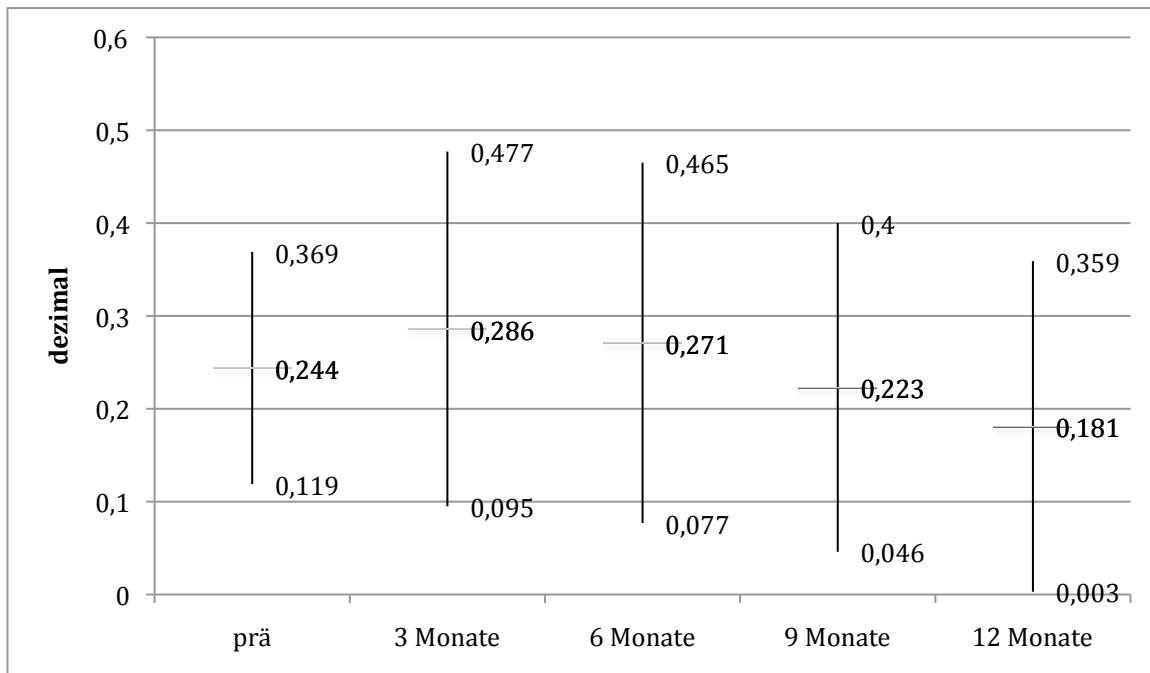


Diagramm 3: Visusverlauf des gesamten Patientenkollektivs +/- Standardabweichung

Das Diagramm 3 zeigt die Visusentwicklung im Kollektiv der AMD-Patienten. Unmittelbar nach der ersten Behandlung wurde ein Anstieg der Sehschärfe von durchschnittlich 0,24 +/- 0,13 (SD) auf durchschnittlich 0,29 +/- 0,48 (SD) nach drei Monaten deutlich. Nach sechs Monaten wurde ein durchschnittlicher Visus von 0,27 +/- 0,19 (SD) gemessen und nach neun Monaten von 0,22 +/- 0,18 (SD). Bei der letzten Untersuchung nach zwölf Monaten wurde eine durchschnittliche Sehschärfe von 0,18 +/- 0,18 (SD) gemessen. Der Wert von 12 Monaten ist signifikant ( $p = 0,01$ ).

### 3.3.2. Visusverlauf in Abhängigkeit der Beschwerdedauer

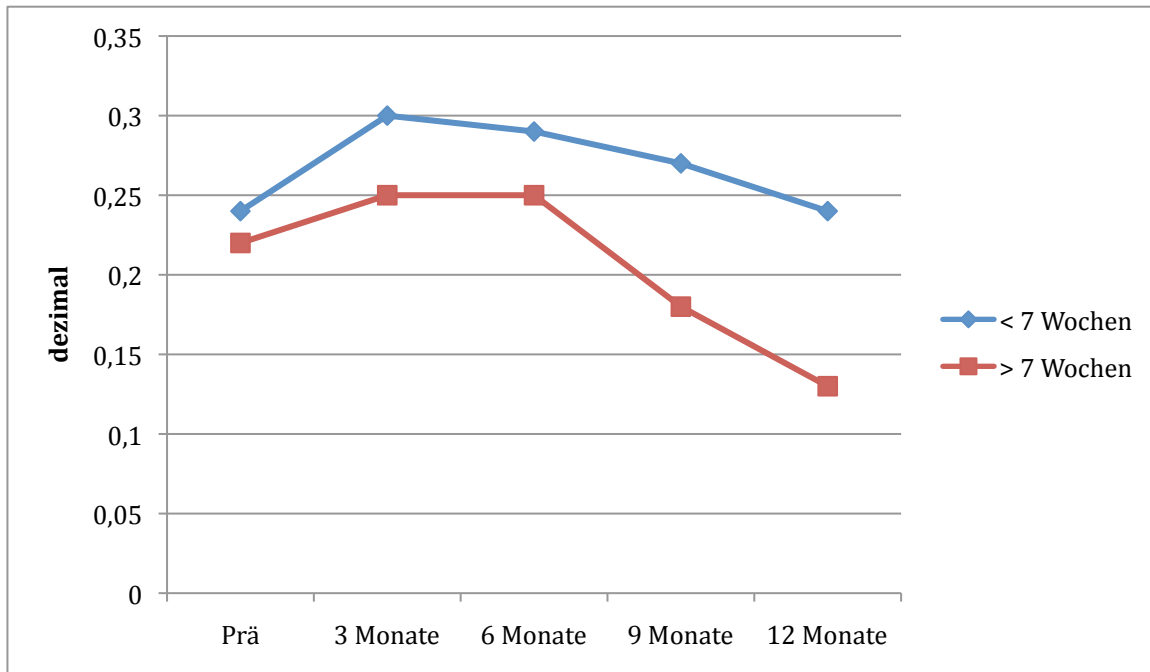


Diagramm 4: Visusverlauf in Abhängigkeit der Beschwerdedauer

Im Diagramm 4 wird die Visusentwicklung in Abhängigkeit der Beschwerdedauer angezeigt. Um die Daten anschließend besser vergleichen zu können, wurde eine Wartezeit von sieben Wochen ausgewählt. Bei Patienten, die eine Beschwerdedauer von weniger als sieben Wochen hatten lag der Ausgangsvisus bei 0,24. Nach drei Monaten konnte er auf 0,30 verbessert werden. Nach sechs Monaten lag der Visus bei 0,29, nach neun Monaten bei 0,27 und nach zwölf Monaten wurde durchschnittlich ein Visus von 0,24 gemessen.

Bei Patienten, die eine Beschwerdedauer von mehr als sieben Wochen hatten lag der Ausgangsvisus bei 0,22. Er wurde nach drei Monaten auf 0,25 verbessert und lag nach sechs Monaten konstant bei 0,25. Nach neun Monaten wurde ein Visus von 0,18 dokumentiert und nach zwölf Monaten von 0,13.

### 3.3.3. Visusverlauf in Abhängigkeit der Komposition der CNV

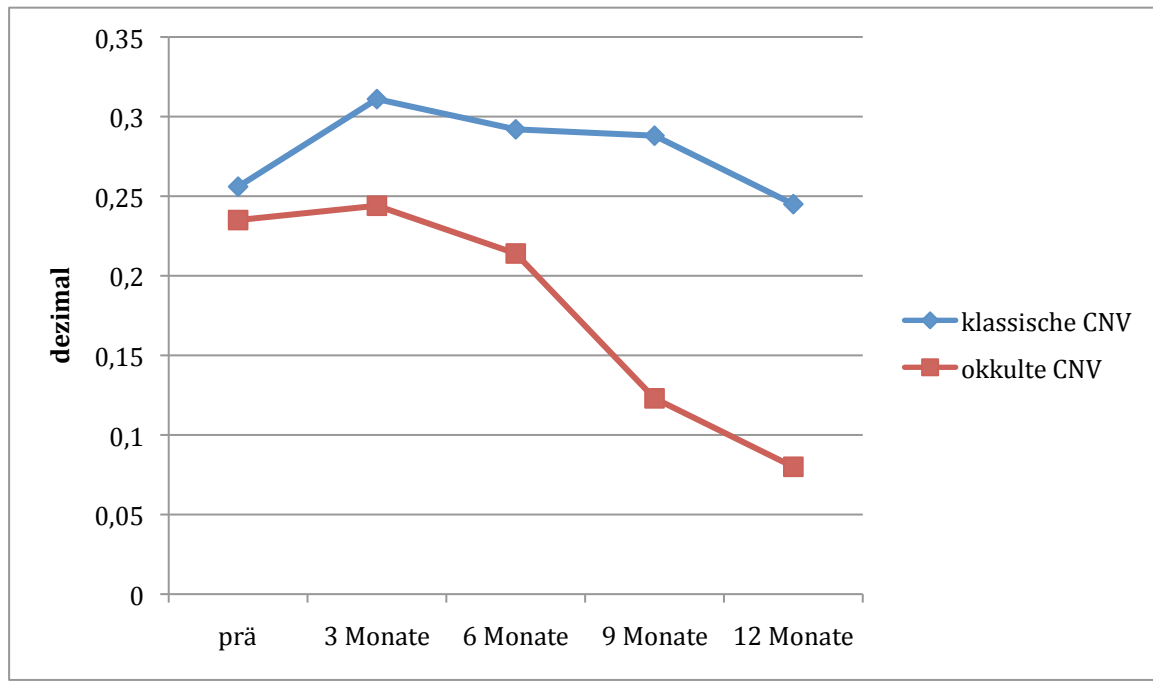


Diagramm 5: Visusverlauf unterteilt nach Komposition

Unabhängig vom Subtyp der CNV zeigte sich in jeder der beiden Gruppen zunächst ein Anstieg der Sehschärfe: bei Patienten mit klassischer CNV von durchschnittlich 0,26 auf 0,31 und bei Patienten mit okkulten CNV von durchschnittlich 0,23 auf 0,24 am ersten Kontrolltermin nach drei Monaten. Bei Patienten mit okkulten CNV fiel der Visus sechs Monate nach der Behandlung auf 0,21, neun Monate danach auf 0,12 und zwölf Monate nach dem Behandlungsbeginn sogar auf durchschnittlich 0,08. Bei Patienten mit klassischer CNV wurde nach sechs Monaten ein Visus von durchschnittlich 0,29, nach neun Monaten von 0,28 und nach zwölf Monaten von 0,25 gemessen. Der Wert nach zwölf Monaten lag bei Patienten mit klassischer CNV nur um 0,01 niedriger als vor der Behandlung und war somit fast stabil, bei Patienten mit okkulten CNV fiel er deutlich um 0,16 ab. Die Werte von neun ( $p = 0,02$ ) und 12 Monaten ( $p = 0,02$ ) sind signifikant.

### 3.3.4. Visusverlauf in Abhängigkeit der Therapie

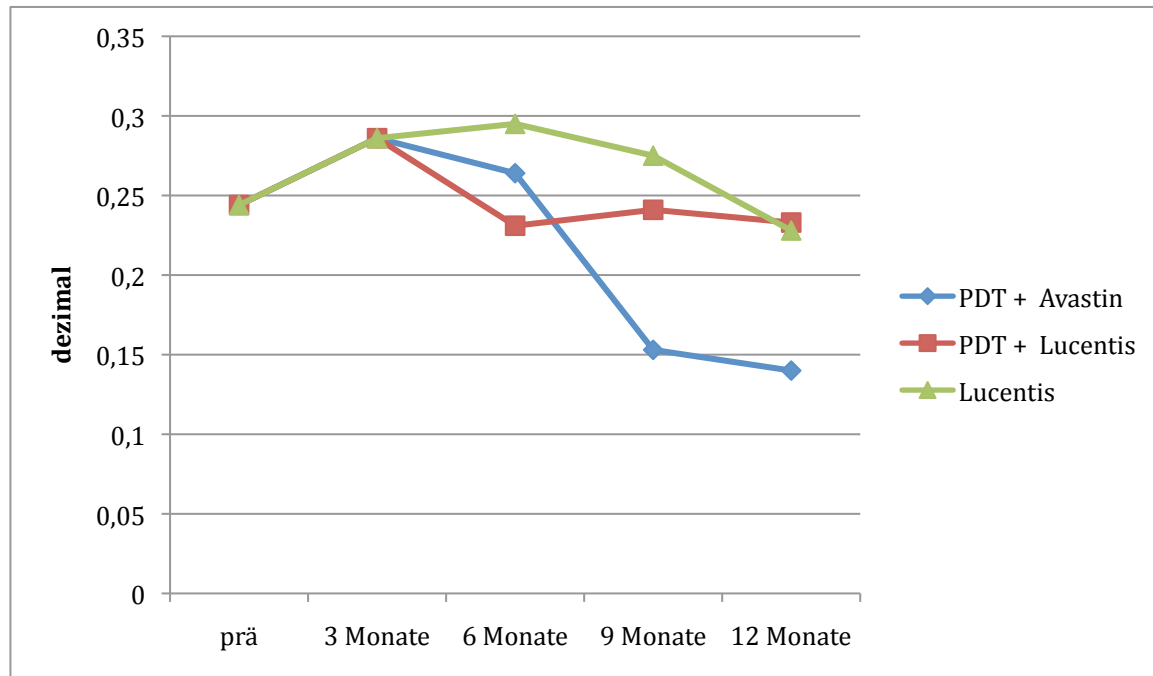


Diagramm 6 : Visusverlauf unterteilt in Therapie

Der Verlauf der Sehschärfe war in allen drei Subgruppen unterschiedlich. Der Visus (in den ersten 3 Monaten wurden alle drei Gruppen zusammen gewertet, da die erste Behandlung bei allen gleich gewesen war) verbesserte sich zunächst von durchschnittlich 0,24 auf 0,29. In Gruppe 1 (PDT und Avastin®) konnte der Erfolg der Visusverbesserung nicht gehalten werden. Nach sechs Monaten wurden Visuswerte von durchschnittlich 0,26 gemessen, nach neun Monaten wurde aber der Ausgangswert bereits unterschritten und betrug 0,15, nach zwölf Monaten 0,14. In der Gruppe 2 (PDT und Lucentis®) stabilisierte sich der Visus annähernd. Die Sehschärfe betrug nach sechs Monaten 0,23, nach neun Monaten 0,24 und nach zwölf Monaten durchschnittlich 0,23. In Gruppe 3 (Lucentis®) konnte zunächst eine weitere Verbesserung der Sehschärfe und dann ein Abfall auf den Ausgangswert beobachtet werden: nach sechs Monaten wurde ein Durchschnittswert von 0,3, nach neun Monaten von 0,28 und nach zwölf Monaten von 0,22 ermittelt. Die Verschlechterung der Gruppe 1 nach 12 Monaten war signifikant ( $p = 0,02$ ), ebenso wie der Wert nach 12 Monaten bei Gruppe 2 ( $p = 0,02$ ).

## 3.4. Größe der CNV

### 3.4.1. Entwicklung der GLD

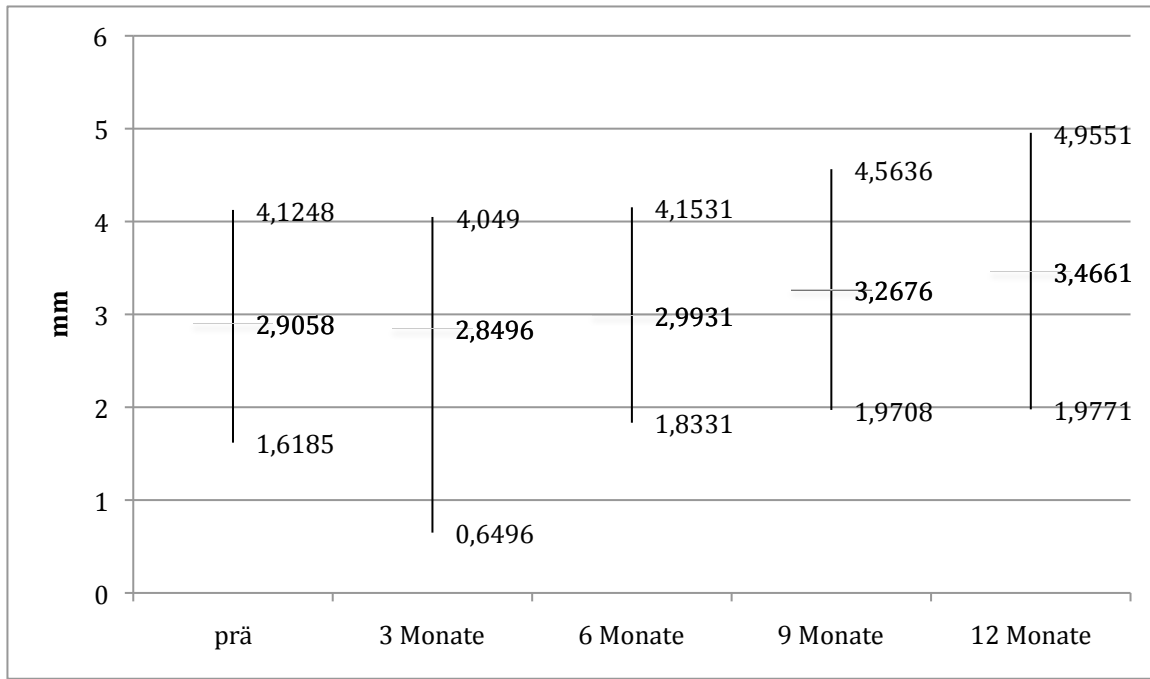


Diagramm 7 : Durchschnittliche Größe der CNV in mm innerhalb des Patientenkollektivs zu den verschiedenen Zeitpunkten der Kontrolluntersuchungen, +/- Standardabweichung

Das Diagramm 7 zeigt die Entwicklung der GLD. Es wird die Entwicklung des Gesamtkollektivs dargestellt, unabhängig von ihrer Therapie. Die angegebenen Größenwerte stellen den durchschnittlichen Durchmesser der CNV aller Patienten in mm dar. Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach drei Monaten ging der lineare Durchmesser der CNV im Durchschnitt vom Ausgangswert von ca. 2,90 mm +/- 1,21 mm um 0,06 mm +/- 1,2 mm leicht zurück. Im gesamten Kontrollverlauf danach nahm die Größe der CNV dagegen kontinuierlich zu. Nach sechs Monaten betrug der durchschnittliche lineare Durchmesser 2,99 mm, +/- 1,16 mm nach neun Monaten 3,26 mm +/- 1,3 mm und nach zwölf Monaten 3,46 mm +/- 1,49 mm. Alle Werte waren nicht signifikant.

Das folgende Diagramm zeigt die Entwicklungsunterschiede zwischen den einzelnen Therapieformen. Da alle Patienten zunächst die gleiche Behandlung erhalten haben sind die ersten Datenauswertungen für alle Patienten gleich.

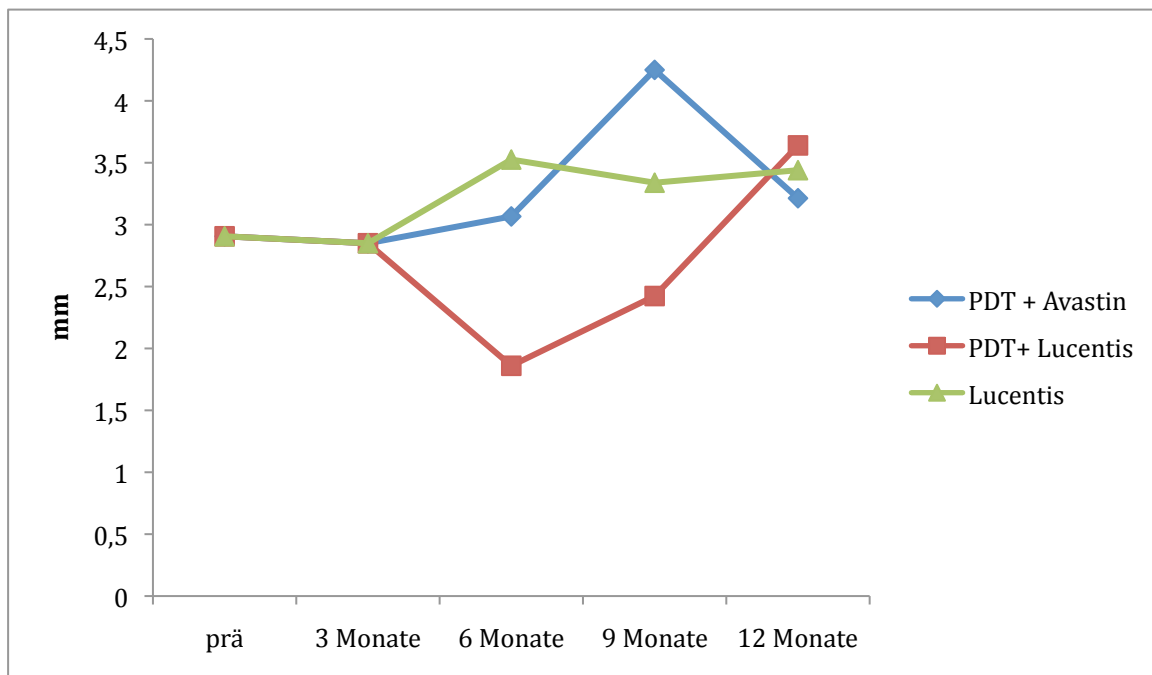


Diagramm 8: Entwicklung der GLD, unterteilt in unterschiedliche Therapie

Nach der Aufteilung der Therapiearten wurde ein deutlicher Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen erkennbar. In der Gruppe 1 (PDT und Avastin®) stieg der durchschnittliche lineare Durchmesser von 2,84 mm nach drei Monaten auf 3,07 mm nach sechs Monaten an. Nach neun Monaten war ein deutlicher Zuwachs des Durchmessers von 1,18 mm auf 4,25 mm festzustellen. Nach zwölf Monaten verringerte sich der lineare Durchmesser auf durchschnittlich 3,21 mm (Abb. 8). In der Gruppe 2 (PDT und Lucentis®) lag der GLD nach drei Monaten bei 2,84 mm und sank nach sechs Monaten um durchschnittlich 0,98 mm auf 1,86 mm. Nach neun Monaten betrug der Durchmesser 2,42 mm und nach 12 Monaten 3,64 mm. In der Gruppe 3 (Lucentis®) nahm der Durchmesser von 2,84 mm nach drei Monaten auf 3,52 mm nach sechs Monaten zu. Nach neun und zwölf Monaten stabilisierte sich der Wert. Sämtliche Werte waren nicht signifikant.

### 3.4.2. Visusverlauf in Abhängigkeit der Ausgangs-GLD

Um den Visusverlauf in Abhängigkeit der Ausgangs-GLD darstellen zu können wurden die Patienten verschiedenen Gruppen zugeteilt. Je nachdem wie groß ihre GLD zu Beginn der Behandlung war wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 3).

	Anzahl der Patienten	mm
Gruppe 1	7	0,01 - 1,49
Gruppe 2	14	1,5 – 2,99
Gruppe 3	14	3,0 – 4,49
Gruppe 4	4	> 4,5

Tabelle 3: Anzahl der Patienten eingeteilt nach Größe der CNV in mm

Im folgenden Diagramm wird der Verlauf des Visus in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit dargestellt.

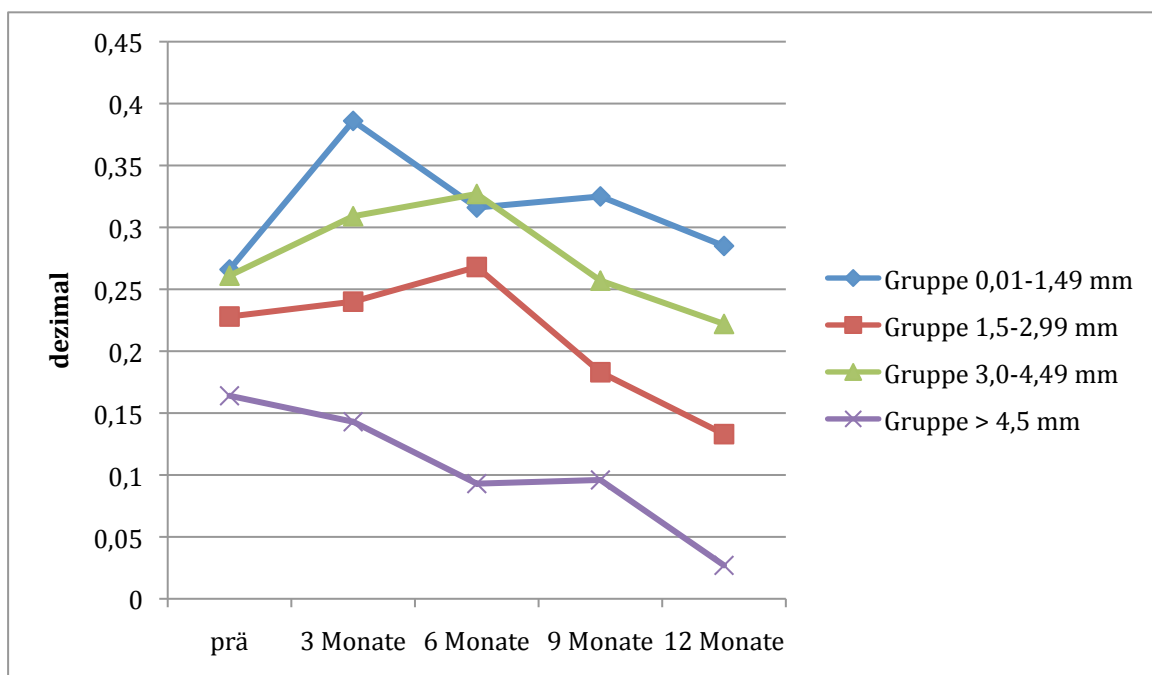


Diagramm 9: Visusverlauf in Abhängigkeit der ursprünglichen Größe der CNV, Einteilung in vier Gruppen

Das Diagramm 9 zeigt die Visusentwicklung der AMD-Patienten abhängig von der Größe der CNV vor der Behandlung. Es ist zu erkennen, dass die Ausgangsgröße der CNV vor der Behandlung sowohl den Ausgangsvisus, wie auch den Verlauf des Visus beeinflusste. Vor allem in der vierten Gruppe (CNV > 4,5 mm) ist zu keinem Kontrollzeitpunkt eine Verbesserung des Visus erkennbar. Die Sehschärfe sank kontinuierlich von einem Anfangswert von 0,16 auf 0,14 nach drei Monaten. Nach sechs Monaten betrug der Visus noch 0,09, ebenso nach neun Monaten. Nach zwölf Monaten konnte nur noch ein Wert von 0,03 gemessen werden. In der Gruppe eins (CNV von 0,01-1,49 mm) lag der Ausgangsvisus bei 0,27. Nach drei Monaten stieg er auf 0,38, nach sechs Monaten lag er bei 0,32, nach neun Monaten ebenfalls bei 0,32 und nach zwölf Monaten bei 0,29. Und damit höher als der Ausgangsvisus von 0,27. In der zweiten Gruppe (CNV von 1,5 -2,99 mm) lag der Ausgangsvisus bei 0,23. Bei der ersten Kontrolluntersuchung konnte eine Steigerung des Visus auf 0,24 und nach sechs Monaten auf 0,27 ermittelt werden. Nach neun Monaten wurde eine Sehschärfe von durchschnittlich 0,18 festgestellt und nach zwölf Monaten von 0,13. In der dritten Gruppe (CNV von 3,0 bis 4,49 mm) lag der durchschnittliche Ausgangsvisus bei 0,26. Auch in dieser Gruppe wurde zunächst eine Verbesserung der durchschnittlichen Sehschärfe gemessen. Nach drei Monaten lag der Wert bei 0,31 und nach sechs Monaten bei 0,33. Nach neun Monaten wurde ein durchschnittlicher Visus von 0,26 und nach zwölf Monaten von 0,22 ermittelt.

### **3.4.3. Entwicklung der Leakage-Fläche**

Als „area of leakage“ wird die gesamte Fläche des Leakage, also des Austritts von Fluoreszein in der Angiographie, bezeichnet. Im nächsten Diagramm wird die Entwicklung der Fläche dargestellt, unabhängig von der Art der Therapie. Die angegebenen Größenwerte stellen die durchschnittliche Fläche aller Patienten in mm<sup>2</sup> dar.

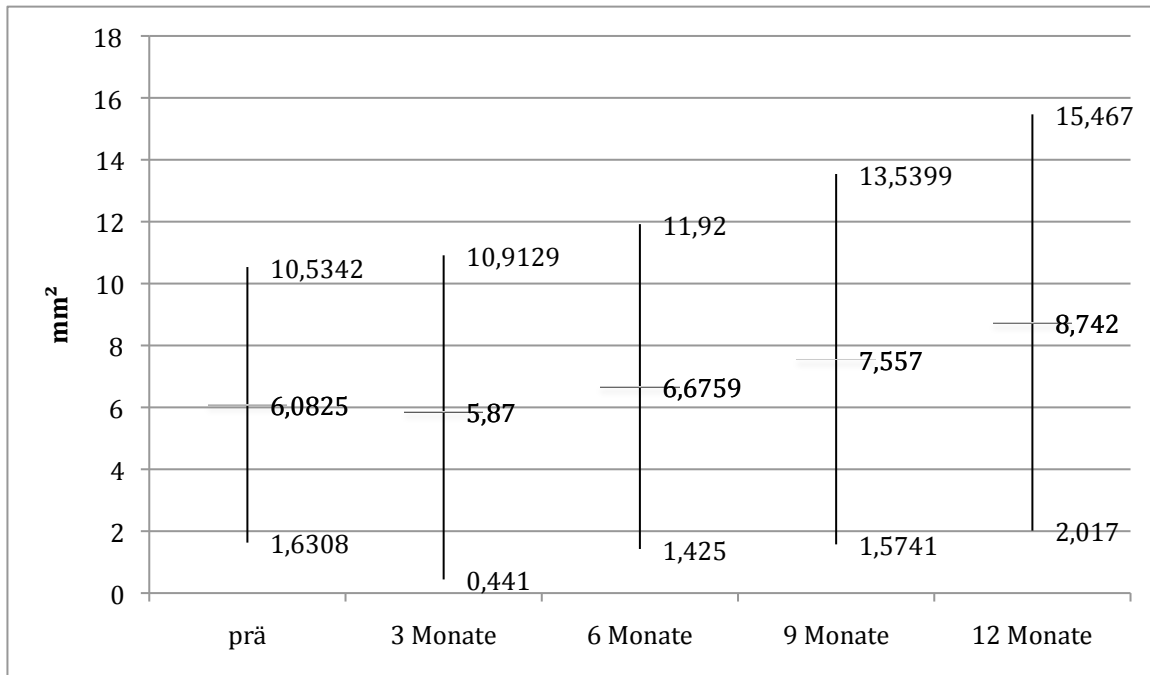


Diagramm 10: Entwicklung der Fläche der CNV aller Patienten, +/- Standardabweichung

In den ersten drei Monaten veränderte sich die Fläche der CNV nur wenig. Der Ausgangswert betrug  $6,08 \text{ mm}^2 \pm 4,45 \text{ mm}^2$ , drei Monate nach der Behandlung wurde durchschnittlich ein Wert von  $5,87 \text{ mm}^2 \pm 5,04 \text{ mm}^2$  gemessen. Nach sechs Monaten war ein leichter Anstieg auf  $6,67 \text{ mm}^2 \pm 5,25 \text{ mm}^2$  zu beobachten. Nach neun Monaten stieg der Wert der Fläche auf  $7,55 \text{ mm}^2 \pm 5,98 \text{ mm}^2$  an und nach zwölf Monaten wurde durchschnittlich eine Fläche von  $8,74 \text{ mm}^2 \pm 6,72 \text{ mm}^2$  gemessen. Insgesamt war ein kontinuierlicher Anstieg der Fläche zu beobachten. Der Anstieg nach 12 Monaten war signifikant ( $p = 0,03$ ).

Das Diagramm 11 zeigt die Entwicklungsunterschiede zwischen den einzelnen Therapieformen. Da alle Patienten zunächst die gleiche Behandlung erhalten haben sind die ersten Datenauswertungen für alle Patienten gleich.

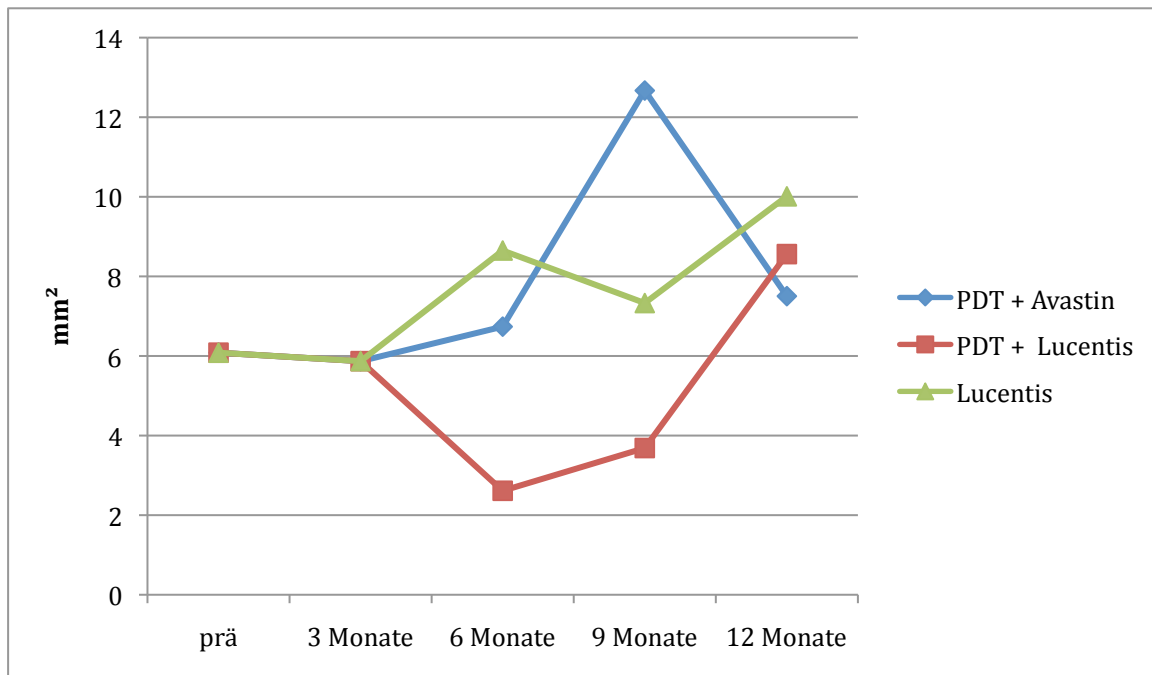


Diagramm 11: Entwicklung der Area abhängig von der Therapie

Durch die Aufteilung in drei Gruppen wurde die unterschiedliche Entwicklung der Fläche des Leckage deutlich. Der durchschnittliche Ausgangswert betrug  $6,08 \text{ mm}^2$ , drei Monate nach der ersten Behandlung lag er bei  $5,83 \text{ mm}^2$ . In der Gruppe 1 (PDT und Avastin®) nahm die Fläche zu und lag sechs Monate nach der Behandlung bei  $6,73 \text{ mm}^2$ , nach neun Monaten war eine deutliche Zunahme der Fläche zu vermessen, sie lag bei  $12,67 \text{ mm}^2$ . Nach zwölf Monaten ist die durchschnittliche Fläche auf  $7,50 \text{ mm}^2$  gesunken, also durchschnittlich  $1,42 \text{ mm}^2$  größer als vor der Therapie. In der Gruppe 2 (PDT und Lucentis®) ist die durchschnittliche Fläche der CNV nach sechs Monaten auf  $2,61 \text{ mm}^2$  gesunken. Ab diesem Zeitpunkt nahm die Fläche der CNV stetig zu. Nach neun Monaten wurde durchschnittlich ein Wert von  $3,68 \text{ mm}^2$  und nach zwölf Monaten von  $8,58 \text{ mm}^2$  gemessen. In der Gruppe 3 (Lucentis®) stieg der Wert nach sechs Monaten auf  $8,65 \text{ mm}^2$ . Nach neun Monaten wurden durchschnittlich  $7,33 \text{ mm}^2$  gemessen und nach zwölf Monaten  $10,01 \text{ mm}^2$ . Also  $3,93 \text{ mm}^2$  mehr als vor dem Behandlungsbeginn. Der Wert der Gruppe 1 nach 12 Monaten war signifikant ( $p = 0,02$ ).

### 3.4.4. Visusverlauf in Abhängigkeit der Ausgangsleckage-Fläche

Um den Verlauf des Visus in Abhängigkeit der Fläche vor der Behandlung darstellen zu können, werden die Patienten je nach Flächengröße ihrer CNV in vier Gruppen eingeteilt:

	Anzahl der Patienten	mm <sup>2</sup>
Gruppe A	18	0,01 – 4,99
Gruppe B	13	5,00 – 9,99
Gruppe C	6	10,0 – 14,99
Gruppe D	2	>15,00

Tabelle 4: Einteilung und Anzahl der Patienten in Abhängigkeit der Ausgangsfläche

Im folgenden Diagramm wird der Verlauf des Visus in Abhängigkeit der ursprünglichen Fläche dargestellt.

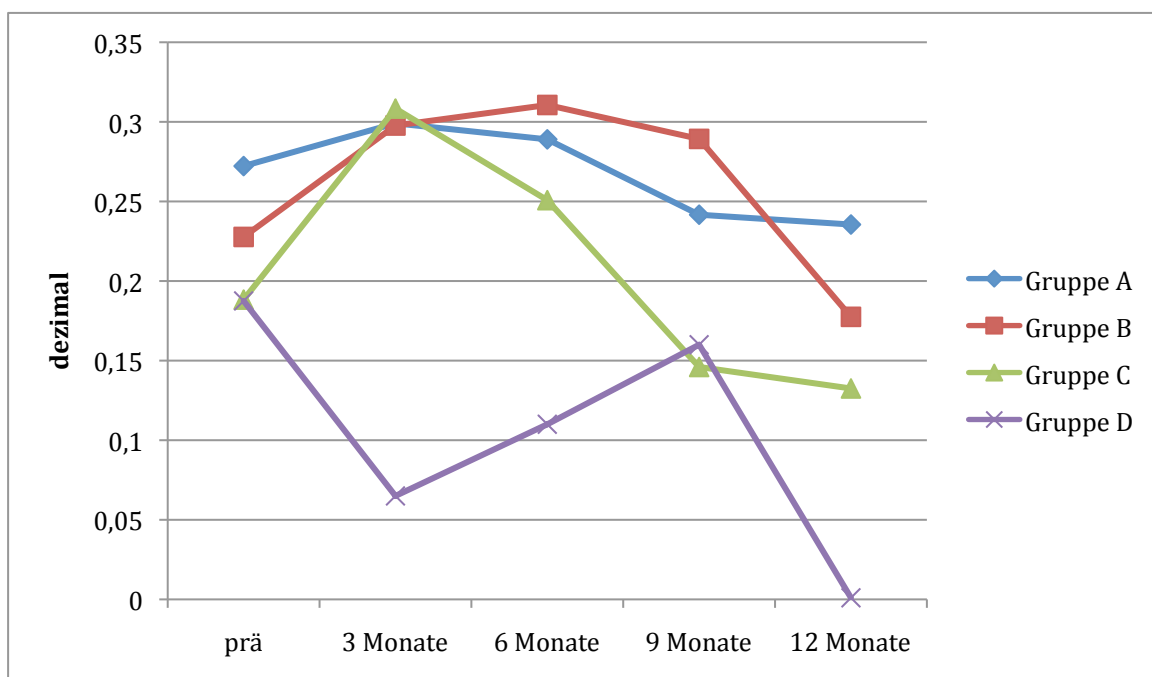


Diagramm 12: Visusverlauf in Abhängigkeit der Ausgangsfläche

Das Diagramm 13 zeigt die Visusentwicklung der AMD – Patienten abhängig von der Fläche der CNV vor dem Behandlungsbeginn. Es ist zu erkennen, dass die Ausgangsfläche der CNV den Visusverlauf beeinflusste. In der ersten Gruppe (0,01 - 4,99 mm<sup>2</sup>) wurde ein Ausgangsvisus von 0,27 dezimal ermittelt. Drei Monate nach der Behandlung stieg der Visus auf 0,29 an. Nach sechs Monaten wurde ein Visus von 0,28 gemessen, nach neun Monaten von 0,24 und nach zwölf Monaten von 0,23. In der zweiten Gruppe (5,0 – 9,99 mm<sup>2</sup>) verlief die Entwicklung des Visus zunächst positiv. Der Ausgangsvisus betrug durchschnittlich 0,23. Nach drei Monaten konnte eine Verbesserung auf 0,29 und nach sechs Monaten auf 0,31 gemessen werden. Nach neun Monaten hatten die Patienten eine durchschnittliche Sehschärfe von 0,28 und nach 12 Monaten fiel der Wert das erste Mal wieder unter den Wert des Ausgangsvisus auf 0,18. In der dritten Gruppe (10,00 – 14,99 mm<sup>2</sup>) stieg der durchschnittliche Visuswert von 0,19 zunächst auf 0,31 nach drei Monaten an. Ab dem sechsten Kontrollmonat fiel die Sehstärke stetig. Nach sechs Monaten wurde ein Visus von durchschnittlich 0,26, nach neun Monaten von 0,15 und nach zwölf Monaten von 0,13 bestimmt. Die schlechteste Entwicklung wurde in der Gruppe 4 (> 15 mm<sup>2</sup>) festgestellt. Der Ausgangsvisus betrug durchschnittlich 0,19. Nach drei Monaten fiel der Wert auf 0,07. In den nächsten beiden Kontrollen konnte eine Verbesserung der Sehschärfe zur letzten Kontrolle festgestellt werden. Nach sechs Monaten wurde ein Visus von 0,11 und nach neun Monaten von 0,16 ermittelt. Nach zwölf Monaten konnte durchschnittlich nur noch eine Sehstärke von 0,001 ermittelt werden.

### **3.5. Entwicklung der Netzhautdicke**

Die Dicke der Netzhaut wurde mit einem optischen Kohärenztomographen ermittelt. In der folgenden Darstellung wird die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke aller Patienten dargestellt. Die angegebenen Größenwerte stellen die durchschnittliche zentrale Netzhautdicke aller Patienten in µm dar.

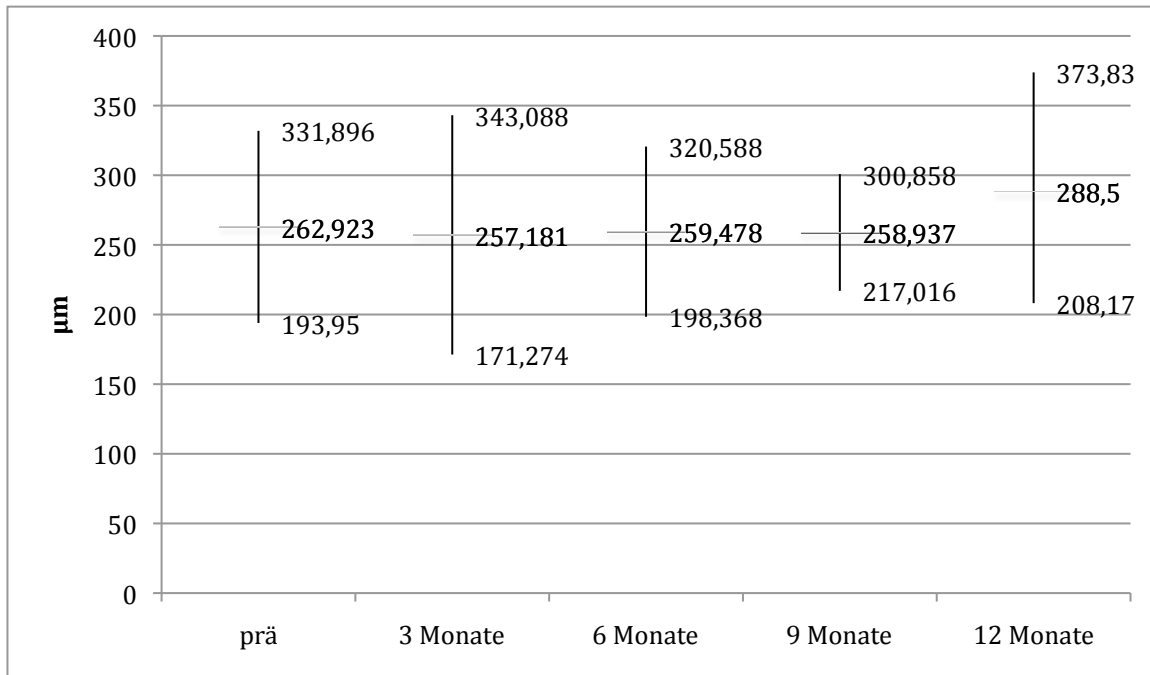


Diagramm 13: Entwicklung der zentralen Netzhautdicke aller Patienten, +/- Standardabweichung

Das Diagramm 13 zeigt die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke. In den ersten neun Monaten nach dem Behandlungsbeginn lag die Netzhautdicke unter dem Ausgangswert von 262,92 µm +/- 68,97 µm. Nach drei Monaten wurde eine Dicke von 257,18 µm +/- 85,9 µm gemessen, nach sechs Monaten von 259,47 µm +/- 61,11 µm und nach neun Monaten von 258,94 µm +/- 41,92 µm. Nach zwölf Monaten konnte eine Zunahme der Netzhautdicke beobachtet werden. Der Wert hierfür betrug 288,5 µm +/- 85,33 µm und war damit durchschnittlich 25,58 µm dicker als vor dem Beginn der Behandlung. Alle Werte waren nicht signifikant.

Das folgende Diagramm zeigt die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke in Abhängigkeit der Therapie.

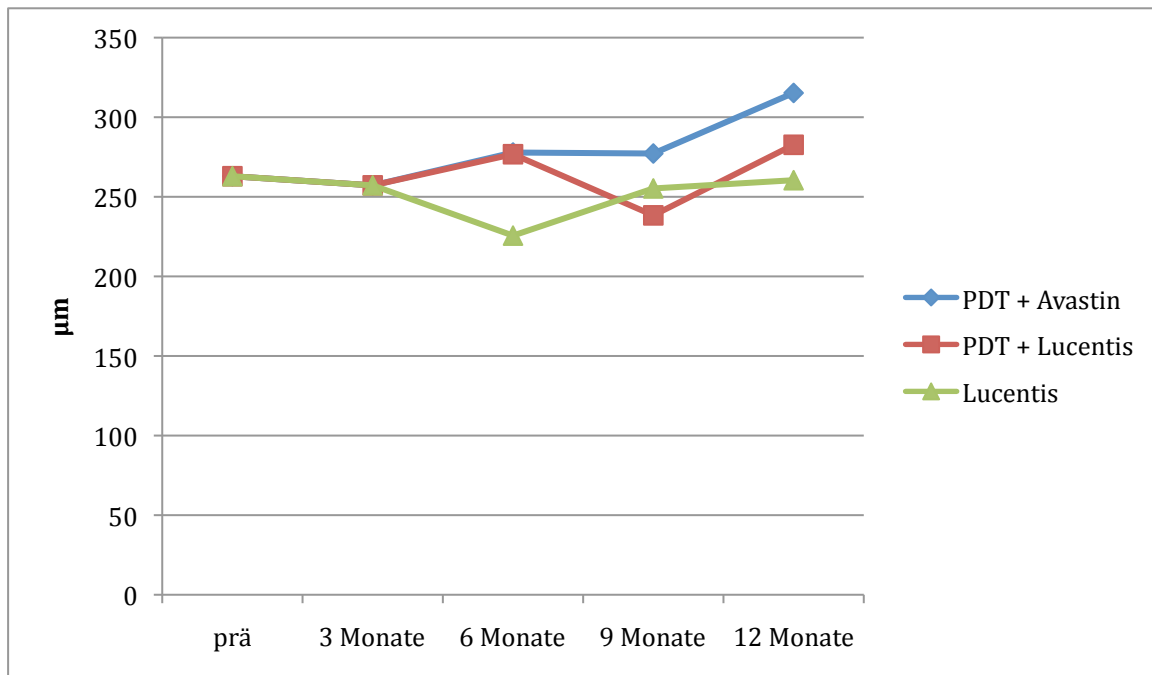


Diagramm 14: Entwicklung der zentralen Netzhautdicke in Abhängigkeit der Therapie

Das Diagramm 14 zeigt, dass die zentrale Netzhautdicke in der Gruppe 1 (PDT und Avastin®) ab dem sechsten Monat nach dem Behandlungsbeginn stetig zunahm. Die Durchschnittswerte der Netzhautdicke lagen vor der Behandlung bei 262,92 µm und nach drei Monaten bei 257,18 µm. Nach sechs Monaten stiegen die Werte in Gruppe 1 auf 277,81 µm, nach neun Monaten auf 277,2 µm und nach zwölf Monaten sogar auf 315,25 µm. In der Gruppe 2 (PDT und Lucentis®) wurden nach sechs Monaten am OCT durchschnittlich Werte von 276,75 µm gemessen, nach neun Monaten von 238,33 µm und nach zwölf Monaten von 282,66 µm, also durchschnittlich fast 20 µm mehr als vor der ersten Behandlung. In der Gruppe 3 (Lucentis®) verringerte sich die Dicke der Netzhaut nach sechs Monaten zunächst auf einen Durchschnittswert von 225,62 µm. Nach neun Monaten blieb der Wert mit 255,25 µm unter dem Ausgangswert, ebenso nach zwölf Monaten. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine durchschnittliche Netzhautdicke von 260,43 µm gemessen. Somit konnten bei Gruppe 3 als einzige der drei Gruppen nach zwölf Monaten Werte unter der Ausgangsdicke gemessen werden. Alle Werte waren nicht signifikant.

### 3.6. Nebenaspekte

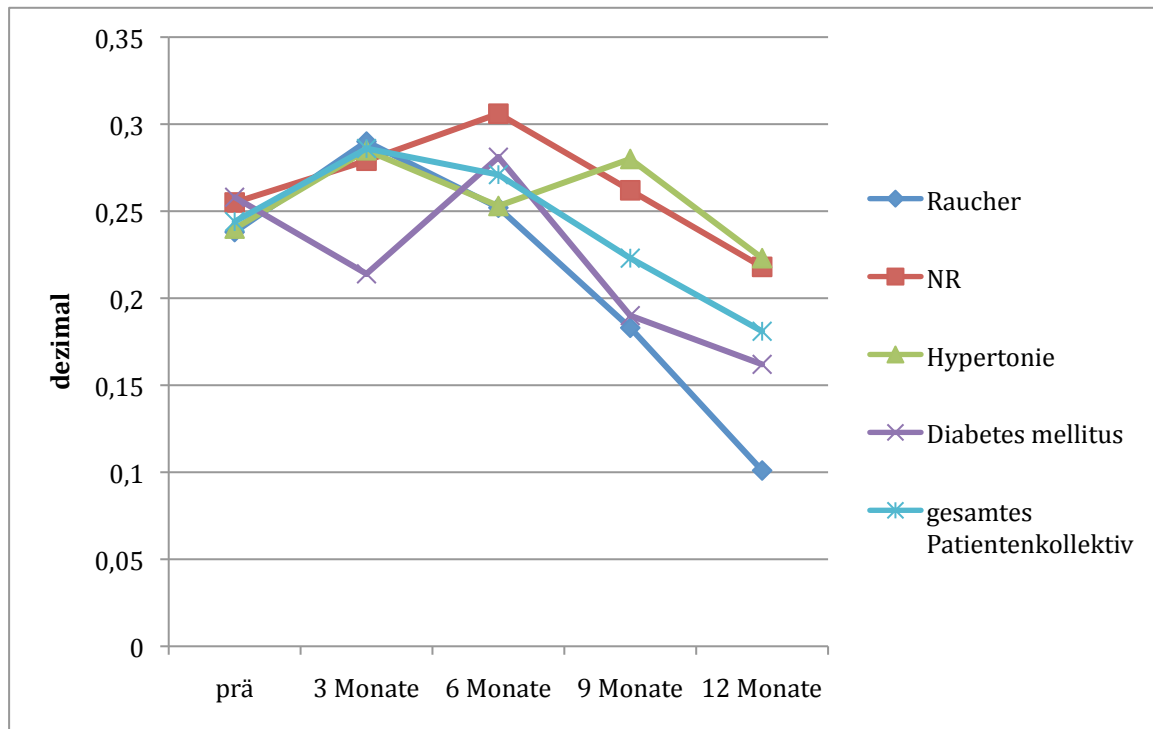


Diagramm 15 Visusverlauf in Abhängigkeit von Risikofaktoren im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv

Obwohl alle Ausgangsvisuswerte in einem ähnlichen Bereich lagen ist die Entwicklung der Sehschärfe von Rauchern, Nichtrauchern, Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv unterschiedlich. Der Visusverlauf der Nichtraucher ist positiver im Vergleich zum allgemeinen Durchschnittswert. Der Visus lag vor der Behandlung durchschnittlich bei 0,26, nach drei Monaten stieg er auf 0,28 und nach sechs Monaten auf 0,31. Nach neun Monaten lag der Visusmittelwert bei 0,26 und nach 12 Monaten auf 0,22. Also höher als im gesamten Durchschnitt, der nach zwölf Monaten bei 0,18 lag. Auch der Verlauf von Patienten mit Hypertonie ist im Vergleich positiv verlaufen. Ihr Ausgangswert lag bei 0,24. Drei Monate nach der Behandlung verbesserte sich der Visus auf 0,29. Nach sechs Monaten wurde eine durchschnittliche Sehschärfe von 0,25 gemessen, nach neun Monaten 0,28 und nach zwölf Monaten 0,22. Der Verlauf der Sehschärfe

bei Rauchern und Patienten mit Diabetes mellitus ist im Vergleich zur gesamten Patientenzahl negativer verlaufen. So fielen die Visuswerte bei Rauchern ab dem sechsten Kontrollmonat kontinuierlich. Der Wert vor Beginn der Therapie lag durchschnittlich bei 0,24. Nach drei Monaten verbesserte sich die Sehschärfe auf 0,29. Nach sechs Monaten wurde ein durchschnittlicher Visus von 0,25 gemessen, nach neun Monaten von 0,18 und nach 12 Monaten von 0,1. Bei Patienten mit Diabetes mellitus lag der Visus vor der Therapie bei 0,26. Nach drei Monaten fiel er auf 0,21 ab. Nach sechs Monaten wurde im Mittel ein Wert von 0,28 gemessen, nach neun Monaten von 0,19 und nach zwölf Monaten von 0,16.

## 4. Diskussion

### 4.1. Allgemeine Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spiegeln einen Teil des klinischen Alltags der Augenklinik der Universität Regensburg aus den Jahren 2006/2007 wieder und sollen mit ausgewählten Studien verglichen werden. Die Daten der retrospektiven Auswertung dienen dabei dem Zweck, Unterschiede hinsichtlich des klinischen Behandlungserfolges (Visusentwicklung, Entwicklung der Leckage und der Netzhautdicke) zwischen den drei Therapieansätzen zur Behandlung der AMD herauszuarbeiten. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in Relation zu großen Studien zu setzen, da es einige Faktoren gibt, die einen Vergleich schwierig machen: es gibt keine Kontrollgruppe, einen kleinen Patientenkreis, Berücksichtigung verschiedener Läsionstypen, Behandlungsmethoden die mit anderen veröffentlichten Studien nicht vergleichbar sind. Gerade der Krankheitsverlauf der unterschiedlichen Lokalisationen und Kompositionen der CNV legt eine Selektion bezüglich der Behandlung nahe. (72) Das dieser Arbeit zugrunde liegende Datenmaterial stammt aus Untersuchungen von Patienten, die in der Augenklinik Regensburg im Rahmen einer Studie mit einer PDT in Kombination mit anti-VEGF-Angiogenesehemmern behandelt wurden. Die Patienten erhielten alle primär eine Behandlung mit PDT und Avastin®, anschließend jedoch erhielten einige Patienten eine erneute PDT mit Avastin®, andere eine PDT mit Lucentis® und andere wiederum eine Monotherapie mit Lucentis®, da zwischenzeitlich Lucentis® zur Behandlung der exsudativen Makuladegeneration zugelassen wurde und die Studie aus diesem Grund offiziell beendet werden musste. Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Patienten jedoch dennoch nach Möglichkeit bis zu einem Jahr nachverfolgt werden. Eine Nachbeobachtung von mindestens sechs Monaten war für diese Arbeit erforderlich. Den Patienten wurde empfohlen, regelmäßig zu den Kontrolluntersuchungen zu erscheinen, das tatsächliche Erscheinen der Patienten konnte allerdings nach Beendigung der Studie nicht beeinflusst werden. Die Anzahl der Patienten, die zu den Kontrolluntersuchungen kamen, sank vor allem nach sechs Monaten stark. Dieser Umstand kann eine negative/positive Selektion dieser Arbeit bedingen, da

Patienten mit einem positiven/negativen Verlauf aufgrund ihres subjektiven Empfindens eine weitere Untersuchung in der Augenklinik nicht mehr für relevant hielten. Fehlende Daten wurden so gut wie möglich durch Kontakt mit dem behandelnden, niedergelassenen Augenarzt ergänzt. Ein Ziel dieser Arbeit war es auch zu dokumentieren, ob die Anwendung von Avastin® im Makulabereich ähnlich gute Ergebnisse erzielt wie das wesentlich teurere Lucentis®.

Insgesamt wurde ein Kollektiv von 40 Augen von 40 Patienten untersucht. Hauptaugenmerk lag vor allem auf der Dokumentation des Visusverlaufs in Abhängigkeit der durchgeführten Therapie. Aber auch die Entwicklung der Größe und der Fläche der CNV, sowie der Netzhautdicke wurden dokumentiert. Gerade nach den aktuellen Richtlinien der DOG ist der Verlauf der OCT-basierten morphologischen Parameter für die Weiterbehandlung sehr entscheidend. (89) Aspekte wie Risikofaktoren und Komposition der CNV wurden ebenfalls berücksichtigt, allerdings wurde keine Vorselektion durchgeführt was zu einem sehr durchmischten Studienkollektiv führte. Da sich der Beobachtungszeitraum nur von mindestens sechs Monaten bis maximal zwölf Monaten erstreckt sind keine Aussagen zu Langzeitverläufen möglich.

23 Patienten waren weiblich, 17 männlich. Mit 57,5 % war der Anteil der Frauen höher als der der Männer. Dieses Ergebnis deckt sich mit Erkenntnissen der Beaver Dam Studie, in der sogar eine doppelt so hohe Auftretenswahrscheinlichkeit einer CNV bei Frauen > 75 beschrieben wird. (46)

## **4.2. Allgemeine Befunde und spezielle Ausgangsbefunde**

Ausschlaggebend für eine Untersuchung beim Augenarzt waren laut Akten nicht unbedingt die anamnestisch wichtigen Metamorphopsien, welche nur bei etwa der Hälfte der Patienten als Beschwerde in der Akte vermerkt sind, sondern der Visusverlust. Allerdings stellten sich nur gut ein Drittel der Patienten mit Beschwerden innerhalb von vier Wochen bei ihrem Augenarzt oder in der Klinik vor. Etwa ein Fünftel der Patienten hielten die Beschwerden erst nach sieben Monaten oder länger für ernst genug um einen Arzt zu konsultieren. Demzufolge ist der

Leidensdruck der durch eine CNV entsteht nicht als übermäßig groß einzuschätzen, vor allem wenn nur ein Auge betroffen ist. Es kann auch von einem abwartenden Verhalten seitens des Patienten ausgegangen werden, der auf eine spontane Besserung der Beschwerden bzw. Heilung hofft. Auch die Annahme, dass es sich bei diesen Beschwerden um altersbedingte physiologische Erscheinungen handelt, muss berücksichtigt werden. Ein früher Behandlungsbeginn scheint ein entscheidendes Kriterium für den Erfolg einer anti-VEGF Therapie zu sein, vor allem bei der Behandlung einer okkulten CNV. (3)

Eine Studie der Universität Melbourne aus dem Jahr 2012 zeigte, dass sich eine Wartezeit von mehr als 7 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome einer CNV und somit der ersten Anti - VEGF- Therapie negativ auf den Visusverlauf auswirkt. Patienten mit einer längeren Wartezeit hatten eine signifikant niedrigere Chance auf eine Visusverbesserung. (57) Das bestätigt auch die Auswertung dieser Arbeit. Patienten, deren Beschwerden innerhalb von sieben Wochen behandelt wurden, hatten einen besseren Verlauf des Visuswertes. In den ersten neun Monaten kam es zu einer Verbesserung des Visus, nach zwölf Monaten lag er beim Ausgangswert. Diese Werte konnten für Patienten, die eine längere Beschwerdedauer als 7 Wochen hatten, nicht erreicht werden. Der Visuswert hielt sich die ersten sechs Monate konstant, fiel dann nach neun Monaten aber bereits unter den Ausgangswert und nach zwölf Monaten noch weiter.

## **4.3. Visusverlauf**

### **4.3.1. Visusverlauf allgemein und in Abhängigkeit der Therapie**

Nach einer initialen Verbesserung des Visuswertes drei und sechs Monaten nach der Erstbehandlung wurde bereits nach neun Monaten der Wert des Ausgangsvisus unterschritten.

Vielen anderen Studien zufolge ist der Verlauf des Visus nach einer Behandlung mit Avastin® oder Lucentis® mit oder ohne Kombination einer PDT positiv oder zumindest stabil. (3)(8)(12)(55)(56)(63)(71)(75)(85) Mittlerweile wird eine PDT allerdings nicht mehr als „first-line“ Therapie bei einer neovasculären AMD

empfohlen, siehe auch Kapitel 1.3.3.. Auch für die Injektionsfrequenzen für Lucentis® gelten heute andere Empfehlungen als noch 2006/2007. (89)

Der Verlauf des Visus bei Patienten, die mit PDT und Avastin® behandelt wurden entspricht nicht dem gewünschten und erwarteten Ergebnis. Nach neun und nach zwölf Monaten wurde eine Verschlechterung der Sehkraft dokumentiert. Studien, die einen Beobachtungszeitraum von sechs bzw. neun Monaten hatten, berichten über einen positiven Effekt einer solchen Behandlung. In Regensburg ist der Visusverlauf in den ersten sechs Monaten ebenfalls positiv bzw. konstant.

Ladas et al. behandelte sechs Patienten mit okkulten CNV mit einer Kombinationstherapie aus PDT und Avastin®. Den Patienten wurde 1 Stunde nach PDT Avastin® injiziert. Anhand der OCT- Auswertung wurde nach Bedarf eine erneute Avastin®-Injektion und PDT durchgeführt. Nach neun Monaten konnte eine Verbesserung bzw. Stabilisierung des Visus erreicht werden. (51)

Auch Maier et al. veröffentlichte 2008 eine Studie, bei der 23 Patienten mit klassischer und okkulten CNV zuerst mit einer PDT und 12-24 h später mit einer Avastin®-Injektion behandelt wurden. Der durchschnittliche Visuswert konnte nach einem Monat von 0,16 dezimal (20/125) auf 0,25 (20/80) nach drei Monaten und 0,25 (20/80) nach sechs Monaten verbessert werden. (64)

Costa et al. veröffentlichte 2007 eine prospektive Studie bei der elf Patienten eine Behandlung mit PDT und 1,5 mg Avastin® erhielten. Der durchschnittliche Ausgangsvisus lag bei 1,031 logMar, nach drei Monaten lag er bei 0,882 und nach sechs Monaten bei 0,933. (14) Leider variiert die Anzahl der intravitrealen Injektionen zwischen den einzelnen Studien und Regensburg, was einen direkten Vergleich erschwert.

Anders hingegen sind die Ergebnisse der Gruppe 2. Diese Patienten bekamen erneut eine PDT und ihnen wurde anschließend Lucentis® injiziert. Bei dieser Gruppe kam es zu einer Stabilisierung des Visus was durchaus als positiv zu bewerten ist. Andere Veröffentlichungen kommen ebenfalls zu einem positiven Ergebnis hinsichtlich einer Behandlung mit PDT und Lucentis®.

Maier et al. veröffentlichte 2009 eine Studie mit 28 Patienten, die an klassischer und okkulten CNV litten und mit einer PDT und Lucentis® behandelt wurden. Lucentis® wurde 12-24h nach erfolgter PDT injiziert, nach ein und zwei Monaten erneut. Die Sehschärfe wurde durchschnittlich von 0,25 dezimal (20/80) auf 0,4 (20/50) nach drei Monaten und auf 0,32 (20/63) nach sechs Monaten verbessert. (63)

In einer prospektiven Studie von Wolf-Schnurrbusch et al., die 2011 veröffentlicht wurde, wurden 15 Patienten mit klassischer, okkulter und minimal klassischer CNV bei AMD mit einer PDT und Lucentis® behandelt. Die Patienten erhielten zu Beginn und nach drei Monaten eine PDT. Am selben Tag an dem die erste PDT erfolgte, wurde Lucentis® injiziert, weitere Injektionen folgten nach ein, zwei und drei Monaten. Später, falls nötig, in monatlichen Intervallen. Nach zwölf Monaten konnte eine Visusverbesserung von 10,9 Buchstaben festgestellt werden mit durchschnittlich 1,1 PDT und im Mittel 1,975 Injektionen. (105)

Der Visusverlauf der Gruppe 3 (Patienten wurden nach PDT und Avastin® nur mit Lucentis® weiter behandelt) ist ebenfalls positiv. Nach einer anfänglichen Verbesserung des Visus, die immerhin bis zum neunten Monat dokumentiert werden konnte, sank der Wert der Sehschärfe nach zwölf Monaten minimal unter den Ausgangswert, so dass man von einer Stabilisierung sprechen kann.

2013 veröffentlichte Li et al. eine Studie mit 60 Patienten, von denen 28 mit Avastin® und 32 mit Lucentis® behandelt wurden. Der durchschnittliche Visus konnte von 0,73 logMar auf 0,45 logMar nach sechs Monaten verbessert werden. (56)

Ebenso verbesserte sich der durchschnittliche Visuswert beider Patientengruppen der CATT-Studie, die mit Lucentis® behandelt wurden. In dieser multizentrischen Studie wurden 1208 Patienten mit neovaskulärer AMD mit Avastin® oder Lucentis® behandelt. Sie wurden in vier Gruppen unterteilt und erhielten entweder alle 28 Tage Lucentis® oder Avastin®, oder bekamen Lucentis® oder Avastin® nach Bedarf. Alle vier Therapieschemata verliefen positiv. Die größte Verbesserung der Sehkraft trat in den ersten sechs Monaten ein. So auch bei den in Regensburg dokumentierten Fällen. Nach zwölf Monaten trat bei 94,4 % der CATT-Patienten, die monatlich mit Lucentis® behandelt wurden, keine Visusminderung  $>$  oder  $=$  15 Buchstaben auf, bei den Patienten, die Lucentis® nach Bedarf bekamen, waren es sogar 95,4%. (91) Bei den Patienten in Regensburg konnten solche Ergebnisse nur bei 41,6 % der Patienten dokumentiert werden. Eine mögliche Erklärung könnte die geringere Anzahl von Injektionen in Regensburg sein.

Insgesamt ist der Vergleich zu anderen Studien sehr schwer, wenn nicht sogar unmöglich, da sie sich hinsichtlich des Therapieschemas stark unterscheiden.

Die Auswertung dieser Arbeit kann im besten Falle nur eine Tendenz darstellen, da das Patientenkollektiv zu gering ist um stichhaltige Aussagen zu treffen. Die Beteiligung an einer Nachuntersuchung am Ende des Kontrollzeitraums lag bei zwei

Gruppen (Gruppe 2 und 3) nur noch bei 50 % und bei einer Gruppe (Gruppe 1) sogar nur noch bei 25 %. Über die Umstände des Fernbleibens kann nur spekuliert werden. Das Alter könnte eventuell eine Rolle spielen: der Altersdurchschnitt in der Gruppe 1 lag mit 78 Jahren um sechs Jahre höher als in den Gruppen 2 und 3. Dass der Ausgangsvisus bei der Anzahl der Nachuntersuchungen eine Rolle spielt liegt nahe, konnte aber nicht bestätigt werden.

Diese Arbeit bietet keine Erklärung dafür, warum der Visus über 12 Monate gesehen nicht stabilisiert oder gar verbessert werden konnte. Eine Erklärung könnte die geringe Anzahl an Injektionen/Behandlungen sein. Heute weiß man, dass im ersten Jahr der Behandlung circa sieben bis acht Injektionen nötig sind um den Visusanstieg auch über zwölf Monate zu erhalten. (38) Die Diskrepanz zu anderen Studien ist möglicherweise auch die Folge des ohnehin schon kleinen Patientenkollektivs und der noch geringeren Anzahl an Teilnehmer der Kontrolluntersuchungen. Ein direkter Vergleich war ohnehin schwierig, weil die Daten dieser Arbeit in dezimal angegeben werden und in vielen anderen Studien in Snellen oder logMAR. Außerdem unterscheiden sich die Arbeiten hinsichtlich der Anzahl der intravitrealen Injektionen.

#### **4.3.2. Visusverlauf in Abhängigkeit der Komposition der CNV**

Innerhalb der Untergruppen zeigte sich bereits nach drei Monaten ein deutlicher Unterschied in Bezug auf den Visusverlauf, welcher sich nach sechs Monaten signifikant hervorhob. Die angestrebte Vermeidung bzw. Verzögerung der Visusverschlechterung konnte bei Patienten mit einer okkulten CNV nur in den ersten drei Monaten verwirklicht werden. Bereits nach sechs Monaten sank der Visuswert unter den Anfangswert. Eventuell kommt hier zum Tragen, dass eine PDT gut bei Patienten mit klassischer CNV wirkt und bestenfalls stabilisierend bei Patienten mit minimal klassischer oder okkulten CNV, weil minimal klassische und okkulte Läsionen tiefer liegen als bei der klassischen CNV und so der Erfolg einer PDT limitiert ist. (7)(55)(95)(97)(100)(101)

Bei Patienten mit einer klassischen CNV scheint das Ziel, eine Visusminderung aufzuhalten, zumindest nach zwölf Monaten erreicht zu sein. Nach einer anfänglichen Besserung der Sehschärfe ist der Visus am Ende des Kontrollverlaufs

nach zwölf Monaten annähernd gleich. Es ist also festzustellen, dass sich der Visusverlauf in Hinblick auf den Subtyp für Patienten mit einer klassischen CNV positiver darstellt, als für Patienten mit okkulten CNV, obwohl der Ausgangsvisus beider Subtypen annähernd gleich war. Nicht zu vergessen ist allerdings die Tatsache, dass das Patientenkollektiv dieser Arbeit zu etwa zwei Dritteln aus Patienten mit klassischer CNV bestand und nur ein Drittel eine okkulte CNV aufwies und die Bereitschaft zur Verlaufskontrolle bereits nach sechs Monaten erkennbar nachließ. Wobei sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Fernbleibens in den beiden Gruppen zeigte.

Studien, die ohne vorherige PDT, sondern nur mit Avastin® durchgeführt wurden, kommen allerdings zu dem Ergebnis, dass Avastin® bei allen Kompositionen den gleichen Effekt hat.

So kam Schaal et al 2008 bei seiner Arbeit zu dem Ergebnis, dass eine Avastin®-Therapie bei allen angiographischen Subtypen während eines Nachbeobachtungszeitraums von 37 +/- 13 Wochen im Mittel zu einer Visusstabilisierung führt. (75)

Auch Bashshur et al. berichtete 2007 in seiner prospektiven Studie, dass bei einer Behandlung mit Avastin® kein signifikanter Unterschied zwischen den Läsionstypen in Hinblick auf den Visusverlauf beobachtet wurde. (8)

Die Ergebnisse dieser Arbeit reichen nicht aus um eine fundierte Aussage hinsichtlich des Visusverlaufs in Abhängigkeit der Komposition zu machen, dafür sind die Kompositionstypen zu ungleich einbezogen und der Patientenkreis zu gering.

## **4.4. Größe der CNV**

### **4.4.1. Entwicklung der GLD**

Mit zunehmender Dauer des Kontrollverlaufs vergrößerte sich auch der mittlere Durchmesser der Läsion. Dies verlief kontinuierlich, was bedeutet, dass auch mit zeitweiliger Verbesserung des Visus die GLD kontinuierlich zunahm. Betrachtet man die verschiedenen Gruppen einzeln wird deutlich, dass sich nur in der Gruppe 2 (PDT+Lucentis®) der GLD zunächst verkleinerte, aber im weiteren Verlauf nach

zwölf Monaten den Ausgangswert deutlich überstieg. Bei den anderen beiden Gruppen konnte keine Verkleinerung des GLD festgestellt werden. Durch alle drei Therapiearten wurde eigentlich eine Reduktion des größten linearen Durchmessers (GLD) erwartet und somit auch eine Wachstumshemmung der CNV. Die ausgewerteten Patientendaten zeigen, dass dies nicht der Fall sein muss. VEGF ist für das Wachstum von Blutgefäßen notwendig, aber es ist möglich, dass bereits ausgereifte Blutgefäße nicht wie gewünscht auf eine anti-VEGF Therapie reagieren. (31)

Betrachtete man aber den Visusverlauf in Abhängigkeit der Ausgangsgröße der CNV so wurden deutliche Unterschiede in der Entwicklung sichtbar. So zeigte sich, dass sich die Sehschärfe bei Patienten mit einer durchschnittlichen CNV-Größe von  $> 4,5$  mm stetig verschlechterte, wobei bei Patienten, mit einer geringeren Ausgangsgröße, zumindest in den ersten sechs Monaten nach der ersten Therapie eine Visusverbesserung festgestellt wurde. Die Annahme, dass die Größe der CNV in direktem Zusammenhang mit der Visusentwicklung steht konnte nicht bestätigt werden. Zwar entwickelte sich der Visus der Patientengruppe mit der kleinsten Ausgangs-GLD (0,01-1,49mm) am positivsten und der Visus der Patientengruppe mit der größten Ausgangs-GLD ( $>4,5$ mm) am negativsten, aber bereits bei den Zwischengruppen schnitt die Gruppe mit dem zweit höchsten GLD-Ausgangswert (3,0-4,49mm) besser ab als Gruppe mit dem zweit kleinsten GLD-Ausgangswerten (1,5-2,99mm). Man kann folglich nicht sagen, je größer der Ausgangswert der GLD, desto schlechter der Visusverlauf. Aber anhand der Auswertung kann man davon ausgehen, dass der Verlauf des Visus ab einer bestimmten Größe der Ausgangs-GLD nicht mehr positiv zu beeinflussen ist. Wo dieser Punkt ist, ab dem eine Therapie mit PDT und anti-VEGF-Hemmern nicht mehr zum gewünschten Erfolg führt, konnte in dieser Arbeit nicht geklärt werden.

Eine Studie der American University of Beirut, die 2007 veröffentlicht wurde, dokumentiert eine nur mäßige Reduktion der GLD. In dieser prospektiven Studie wurden 60 Patienten mit Avastin® behandelt und über einen Zeitraum von zwölf Monaten beobachtet. Der Ausgangswert der GLD lag bei 2,693 mm, nach einem Monat bei 2,643 mm, nach drei Monaten bei 2,527 mm und nach zwölf Monaten bei 2,426 mm. In dieser Studie kam man, wie bei dieser Arbeit, zu dem Ergebnis, dass eine negative Korrelation zwischen der Ausgangs-GLD und der Visusentwicklung

besteht. Bei Patienten mit einer GLD, die  $>3,5$  mm lag konnte nach 12 Monaten keine Visusverbesserung beobachtet werden. (8)

#### **4.4.2. Entwicklung der Leckage-Fläche**

Die Entwicklung der Leckage-Fläche verläuft ähnlich der Entwicklung des größten linearen Durchmessers (GLD). Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv so ist eine Vergrößerung der Leckage-Fläche innerhalb von zwölf Monaten zu beobachten. Ein Aufhalten der Größenzunahme des Leckage wurde nicht erreicht. Betrachtet man die Therapieformen einzeln so stellt man fest, dass sich die Leckage-Fläche bei Patienten, welche anschließend mit PDT und Lucentis® behandelt wurden, zunächst verkleinert hat und erst nach zwölf Monaten den Ausgangswert überstieg. Diese Entwicklung der Leckage-Fläche deckt sich mit der Aussage anderer Studien, bei denen allerdings eine Reduktion der Leckage-Fläche von bis zu über zwölf Monate erreicht wurde, nachdem die Patienten mit PDT und Lucentis® behandelt wurden:

So berichtet Wolf-Schnurrbusch et al. in einer 2011 veröffentlichten Studie über eine konstante Reduktion der Leckage-Fläche, bei Patienten, die mit PDT und Lucentis® behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum lag bei 12 Monaten. (105)

Auch Maier et al. berichtet 2009 von einer Reduktion der Leckage-Fläche, nachdem Patienten mit PDT und Lucentis® behandelt wurden. (63)

Bei den Gruppen PDT und Avastin® und Lucentis® konnte keine Verkleinerung der Leckage-Fläche dokumentiert werden.

Eine anschließende Behandlung nur mit Lucentis® scheint im Vergleich zu den beiden anderen Therapieansätzen zumindest in den ersten 9 Monaten einen positiveren Effekt auf die Entwicklung der Leckage-Fläche zu haben.

#### **4.4.3. Visusverlauf in Abhängigkeit der Ausgangsleckage-Fläche**

Es zeigte sich, dass der Visusverlauf von der Ausgangs-Leckage-Fläche sehr wohl beeinflusst wurde, wobei der Verlauf bei Patienten mit der größten Ausgangs-Leckage-Fläche ( $>15$  mm<sup>2</sup>) auch den schlechtesten Visusverlauf zeigten. Trotzdem ließ sich nicht feststellen, dass Patienten in der Gruppe mit der kleinsten Ausgangs-Leckage-Fläche (0,01-4,99 mm<sup>2</sup>) einen besseren Verlauf der Sehschärfe hatten wie

Patienten mit einem größeren Ausgangswert der Leckage-Fläche (5,00-9,99 mm<sup>2</sup>). Bei Patienten mit einem Ausgangs-Leckage-Fläche von 10,00-14,99 mm<sup>2</sup> hatten zunächst eine Visusverbesserung, aber nach neun Monaten wurde eine deutliche Verschlechterung dokumentiert. Es ist also anzunehmen, dass die Größe der Leckage-Fläche vor dem Behandlungsbeginn einen Effekt auf den Visusverlauf hat. Es ist zu diskutieren, ob der Visusverlauf ab einer bestimmten Anfangs-Leckage-Fläche, wie hier > 15 mm<sup>2</sup>, nur negativ verlaufen kann und ob die Zeitspanne in der sich die Sehschärfe verbessert oder zumindest konstant bleibt abhängig ist von einer bestimmten Ausgangs-Leckage-Fläche.

Eine 2013 veröffentlichte Studie des Department of Ophthalmology in Philadelphia fand ebenfalls heraus, dass die Größe der Leckage-Fläche den Visuverlauf beeinflusst. Dort wurden 1105 Patienten über zwölf Monate lang beobachtet. Eine größere CNV- Ausgangsfläche entsprach auch weniger Verbesserung in Hinblick auf den Visus. (107)

## **4.5. Entwicklung der Netzhautdicke**

Die Entwicklung der Netzhautdicke gibt einen Anhaltspunkt in wie weit die Einsprossung von Aderhautgefäßen durch die Bruch-Membran unter das retinale Pigmentepithel und in den subretinalen Raum fortgeschritten ist. Zunächst zeigen alle drei Therapieansätze eine Stagnation bzw. Reduktion der choroidalen Neovaskularisation. Nach zwölf Monaten steigt der Wert der Netzhautdicke wieder rapide an. Einzeln betrachtet zeigte sich aber, dass der Verlauf der Netzhautdicke bei Patienten, die mit Lucentis® behandelt wurden, konstant blieb. Im Gegensatz dazu nahm die Netzhautdicke bei Patienten, welche mit PDT und Avastin® behandelt wurden zu, was den Schluss nahelegt, dass die choroidale Neovaskularisation bei einer Behandlung mit PDT und Avastin® langfristig nicht aufgehalten werden kann, bei einer Behandlung mit Lucentis® hingegen sind positive Ergebnisse dokumentiert worden. Bei Patienten, die mit PDT und Lucentis® behandelt wurden ist ebenfalls ein Anstieg der Netzhautdicke beschrieben, der allerdings nicht so hoch ausfiel wie bei

der Behandlung mit PDT und Avastin®. Allerdings sind diese Schlussfolgerungen dieser Arbeit aufgrund der sehr geringen Patientenzahl sehr vorsichtig zu betrachten. Eine zweite PDT scheint sich also nicht positiv auf die Entwicklung auszuwirken, hingegen die Anwendung von Lucentis® schon. Diese Aussage deckt sich auch mit dem Visusverlauf in Abhängigkeit der Therapie.

Andere Studien hingegen sagen aus, dass Avastin® und Lucentis® einen äquivalenten Effekt auf die Netzhautdicke besitzen und dass sowohl eine PDT kombiniert mit Avastin® als auch eine PDT in Kombination mit Lucentis® eine Reduktion der Netzhautdicke bewirken. (3)(56)(63)(64)(91)(105)

Li et al. Veröffentlichte 2013 eine Studie, bei der 28 Patienten mit Avastin® und 32 Patienten mit Lucentis® behandelt wurden. Er kam zu dem Ergebnis, dass beide Medikamente einen gleichwertigen Effekt auf die Netzhautdicke haben. (56) Warum diese Erwartungen in Regensburg nicht erfüllt wurden, konnte in dieser Arbeit nicht geklärt werden. Die geringe Patientenzahl und das gemischte Patientenkollektiv wären mögliche Gründe für die Abweichung zu anderen Studien.

## **4.6. Nebenaspekte**

In einigen Studien wurde beschrieben, dass typische Risikofaktoren, welche die Entstehung einer CNV begünstigen, sich nicht negativ auf den Visusverlauf bei einer Therapie mit PDT auswirken. (18)(90)(96) Genannte Risikofaktoren waren Rauchen, Diabetes und Hypertonie. Der Visus von Diabetikern und vor allem der von Rauchern entwickelte sich schlechter als der des durchschnittlichen Patienten. Nur Patienten mit Hypertonie konnten über einen konstanten Visusverlauf berichten. Allerdings ist die Behandlung von Hypertonie für den Patienten oft einfacher zu handhaben, als die Behandlung eines Diabetes, die sich oft nicht nur für den Patienten als kompliziert darstellt. Viele Raucher bleiben unbeeindruckt von ärztlichen Belehrungen wenn es um ihren Nikotinkonsum geht, vor allem im hohen Alter.

## **5. Zusammenfassung**

### **5.1. Ziel**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die klinischen Erfahrungen der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg einer gekoppelten Therapie aus PDT und Avastin® mit einer anschließend aufgesplitteten Therapie aus PDT und Avastin®, PDT und Lucentis® oder einer Monotherapie aus Lucentis®, bei AMD gegenüberzustellen. Die Arbeit sollte den klinischen Erfolg der jeweiligen Therapie bei den unterschiedlichen CNV-Typen darstellen.

### **5.2. Patienten und Methode**

Es wurden die Daten von 40 Patienten der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg, die sich im Zeitraum vom 29.08.2006 bis zum 06.02.2007 eine Kombinationstherapie aus PDT und anti-VEGF-Hemmern erhielten, retrospektiv ausgewertet. Aus den Akten wurden die jeweiligen Aufzeichnungen, die Bilder der Fluoreszenzangiographie (FLA) und der optischen Kohärenztomographie (OCT) ausgewertet und ihr Verlauf evaluiert.

Das Hauptaugenmerk lag vor allem auf dem Verlauf des Visus, dessen Entwicklung in Abhängigkeit verschiedener Gruppen und Kriterien dokumentiert wurde. Außerdem wurden auch die Größe der CNV und die Netzhautdicke behandlungsabhängig untersucht.

Den Patienten wurden regelmäßige Kontrolluntersuchungen nach der Therapie empfohlen, wobei jeweils eine klinische Augenuntersuchung mit Visus-Bestimmung, eine FLA und eine OCT durchgeführt wurden.

### 5.3. Ergebnisse

Im Mittel verbesserte sich der Visus aller 40 Patienten nach sechs Monaten von 0,24 +/- 0,13 auf 0,27 +/- 0,19. Am Ende des Beobachtungszeitraums lag der mittlere Visuswert jedoch nur noch bei 0,18 +/- 0,18.

Bei Patienten mit klassischer CNV verlief der Verlauf des Visus positiv bzw. konstant. Vor Therapiebeginn wurden Werte von durchschnittlich 0,26 gemessen, die nach sechs Monaten auf 0,29 stiegen und nach zwölf Monaten bei 0,28 gemessen wurden. Der Verlauf bei Patienten mit okkulten CNV war nicht zufriedenstellend. Der Ausgangsvisus betrug 0,24, fiel nach sechs Monaten bereits auf einen Wert von 0,21 und nach zwölf Monaten auf 0,08.

Bei Patienten die nach der Initialtherapie mit PDT und Avastin® weiter mit PDT und Avastin® behandelt wurden konnte der Visus nach sechs Monaten von durchschnittlich 0,24 auf 0,26 verbessert werden. Dieser Erfolg konnte nach zwölf Monaten nicht mehr nachgewiesen werden. Hier wurden Werte von durchschnittlich 0,14 gemessen.

Anders war der Verlauf bei der Subgruppe, welche nach der Initialtherapie mit PDT und Lucentis® behandelt wurden. Ihr Visusverlauf war annähernd konstant. Die Visuswerte begannen bei durchschnittlich 0,24, lagen nach sechs Monaten bei 0,23 und nach zwölf Monaten ebenfalls bei durchschnittlich 0,23.

Der Verlauf der Untergruppe, welche nach Initialtherapie eine Monotherapie aus Lucentis® erhielt, verlief zunächst erfolgsversprechend. Von einem durchschnittlichen Visus von 0,24, stieg der Visus nach sechs Monate auf durchschnittliche Werte von 0,3 und fiel erst nach zwölf Monaten auf durchschnittlich 0,22.

Der größte lineare Durchmesser entwickelte sich insgesamt negativ. Lag der Ausgangswert noch bei durchschnittlich 2,84 mm +/- 1,21, so lag er nach sechs Monaten annähernd konstant bei im Mittel bei 2,99 mm +/- 1,16 und nach zwölf Monaten bei durchschnittlich 3,46 mm +/- 1,49. Der Verlauf in den drei Untergruppen war sehr unterschiedlich. In der Gruppe 1, welche nach der Initialbehandlung eine erneute PDT mit Avastin® erhielten, stieg der GLD nach sechs Monaten von 2,84 mm im Schnitt auf 3,07 mm und nach zwölf Monaten auf durchschnittlich 3,21 mm. Die Entwicklung der Gruppe 2 (PDT und Lucentis®) verlief ganz anders. Der Durchmesser verringerte sich zunächst auf 1,86 mm und nahm von da an wieder zu.

Nach zwölf Monaten wurden im Schnitt Werte von 3,64 mm gemessen. Der GLD der Gruppe 3 (Lucentis®) stieg nach sechs Monaten auf 3,52 mm und nach zwölf Monaten auf 3,44 mm.

Die Entwicklung der Leckage-Fläche verlief im Schnitt entsprechend dem GLD, d.h. negativ. Zu Beginn der Therapie wurde eine Fläche von durchschnittlich  $6,08 \text{ mm}^2 \pm 4,45$  gemessen, nach sechs Monaten betrug die Fläche  $6,67 \text{ mm}^2 \pm 5,25$  und nach zwölf Monaten  $8,74 \text{ mm}^2 \pm 6,72 \text{ mm}^2$ .

Lediglich in der Subgruppe 2 (PDT + Lucentis®) konnte zunächst eine Verringerung der Leckage-Fläche erzielt werden. Nach sechs Monaten wurden Werte von  $2,61 \text{ mm}^2$  und nach  $8,58 \text{ mm}^2$ . Sowohl in der Gruppe 1 (PDT + Avastin®), als auch in der Gruppe 3 (Lucentis®) zeigte sich eine Zunahme der Leckage-Fläche. In Gruppe 1 von  $6,73 \text{ mm}^2$  nach sechs Monaten auf  $7,50 \text{ mm}^2$ . In der Gruppe 3 stiegen die Werte von durchschnittlich  $8,65 \text{ mm}^2$  nach sechs Monaten auf  $10,01 \text{ mm}^2$  nach zwölf Monaten.

Die durchschnittliche Dicke der Netzhaut des gesamten Patientenkollektivs konnte sich in den ersten neun Monaten stabilisieren und nahm erst nach zwölf Monaten wieder zu. So betrug sie vor Beginn der Behandlung im Schnitt  $262,92 \mu\text{m}$ , nach sechs Monaten  $259,47 \mu\text{m}$  und stieg nach zwölf Monaten auf  $288,5 \mu\text{m}$ . Betrachtete man die Entwicklung der einzelnen Subgruppen so konnte man feststellen, dass bei Gruppe 3 (Lucentis®) eine Stabilisierung der Netzhautdicke erfolgte. Nach sechs Monaten wurde durchschnittlich ein Wert von  $225,62 \mu\text{m}$  gemessen und nach zwölf Monaten von  $260,43 \mu\text{m}$ . In der Gruppe 2 (PDT + Lucentis®) wurden nach sechs Monaten durchschnittlich Werte von  $276,75 \mu\text{m}$  und nach zwölf Monaten von  $282,66 \mu\text{m}$  ermittelt. In der Gruppe 1 (PDT + Avastin®) wurden nach sechs Monaten Durchschnittswerte von  $277,81 \mu\text{m}$  gemessen und nach zwölf Monaten von  $315,25 \mu\text{m}$ .

## 5.4. Schlussfolgerung

Betrachtet man die Daten dieser Arbeit so scheinen die Ergebnisse, die das Medikament Lucentis® in einer nachgeschalteten Therapie einer CNV bei altersbedingter Makuladegeneration, vor allem in Hinsicht auf die Sehschärfe, besser zu sein. Der erneute Einsatz einer PDT brachte keinen Vorteil für die Patienten,

obwohl zu sagen ist, dass der Verlauf einer nachgeschalteten PDT mit Lucentis® positiver war als bei einer nachgeschalteten PDT mit Avastin®.

Trotzdem sind die Ergebnisse dieser Arbeit mit Vorsicht zu betrachten, da das Patientenkollektiv zu klein ist, keine Kontrollgruppe existiert und die Daten retrospektiv ausgewertet wurden.

Es sind größere, längere und kontrollierte Studien nötig um weiter nach der optimalen Behandlung der neovasculären AMD zu suchen. Es ist auch sinnvoll Patienten nach bestimmten Kriterien im Vorfeld zu selektieren. So könnten z.B. Studien mit einer Selektion der CNV-Größe, des Subtyps oder der Therapiegeschichte besser Patienten herausfiltern, die am wahrscheinlichsten von der Therapie profitieren.

## 6. Anhang

### 6.1. Abkürzungen

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DOG	Deutsche ophthalmologische Gesellschaft
FLA	Fluoreszenzangiographie
FZ	Fingerzeigen (entspricht Dezimalvisus von 0,01)
GLD	Größter linearer Durchmesser
HBW	Handbewegungen (entspricht Dezimalvisus von 0,005)
HRA	Heidelberg Retinal Angiograph (Heidelberg, Deutschland)
ICGA	Indocyaningrün – Angiographie
LDL	low – density – lipoprotein
LP	Lichtprojektion
mm	Millimeter, $10^{-3}$ m
$\mu$ m	Mikrometer, $10^{-6}$ m
mmHg	Milimeter Quecksilber
MPS	Macular Photocoagulation Study Group
Nd – YAG – Laser	Neodym – dotierter Yttrium – Aluminium – Granat - Laser
nm	Nanometer, $10^{-9}$ m
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PEDF	pigment epithel derived factor
RAP	Retinale angiomatöse Proliferation
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
VEGF	vascular epithel growth factor

## 6.2. Visus – Umrechnungstabelle

logMAR	Dezimal	Snellen
0,0	1,0	20/20
0,1	0,8	20/25
0,2	0,63	20/30
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	20/320
1,3	0,05	20/400
1,4	0,04	20/500
1,5	0,032	20/630
1,6	0,025	20/800
1,7	0,02	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		20/8000
2,5		
2,6		
2,7		
2,8		
2,9		
3,0	0,001 = LP	

## 7. Literaturverzeichnis

1. **Age-Related eye Disease Study Research Group.** (2001) A randomised, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C loss. AREDS report no.8. Arch Ophtalmol 119, S.1417-1436
2. **Age-Related Eye Disease Study Research Group.** (2000) Risk-faktors associated with age-related macular degeneration. A case-controlled study in the Age-Related Disease Study: AREDS report no.3. Ophtalmology 107, S.2224-2232
3. **Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S, K.U. Bartz-Schmidt.** (2007) Intravitral bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol, 245: S.941-948
4. **Allison BA, Pritchard PH, Levy JG.** (1994) Evidence of low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivate. Br J Cancer, S.833-839
5. **Axel-Sieger R, Ehrlich R, Rosenblatt I, Kramer M, Priel E, Yassur Y, Weinberger D.** (2004) Photodynamic therapy for occult choroidal Neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. Arch Ophtalmol 122, S.453-459
6. **Barondes MJ, Pagliarini S, Chisholm ICH, Hamilton AM, Bird AC.** (1991) Controlled trial of laser photocoagulation of pigment epithelial detachments in the elderly: 4 year review. Br J Ophtalmol 76, S.5-7
7. **Barouch FC., Miller JW.** (2004) Anti-vascular endothelial growth factor strategies for the treatment of choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. Intl Ophtalmol Clinics 44, S. 23-32
8. **Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Nouredin BN.** (2008) Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. Am J Ophtalmol 145(2), S. 249-256
9. **Berming J, Tylla H, Jochmann C, Nestler A, Wolf S.** (2002) Angiographic findings in patients with exsudative age-related macular degeneration. Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol 240(3), S. 169-175
10. **Bressler NM.** (2002) Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. J Am Board Fam Pract; 15(2), S. 142-152
11. **Castellarin AA, Nasir MA, Sugino IK, Zarbin MA.** (1998) Clinicopathological correlation of primary and recurrent choroidal neovascularisation following surgical excision in age-related macular degeneration. Br J Ophtalmol, 82(5), S. 480-487

12. **Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K, Kelliher C, Acheson RW, Hickey-Dwywe M.** (2008) Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6- and 9-month results. *Eye* 22, S.82-86
13. **Coscas G, Soubrane G.** (1983) Photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens dans le dégénérescence maculaire par laser à Argon. Résultats de l'étude randomisée de 60 cas. *Bull Mem Soc FR Ophtalmol* 94, S.149-154
14. **Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo Jr.LAS, Cardillo JA, Scott IU.** (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularisation associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study). *Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol* 245, S.1273-1280
15. **Das A, McGuire PG.** (2003) Retinal and choroidal angiogenesis: Pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res* 22(6), S. 721-748.
16. **Dastgheib K, Green W.** (1998) Granulomatous reaction to Bruch's membrane in age-related macula degeneration. *Arch Ophtalmol* 125, S. 635-245
17. **DeWan A, Bracken MB, Hoh J.** (2007) Two genetic pathways for age-related macular degeneration, ScienceDirect, *Current Opinion in Genetics & Development* 17, S.228-233
18. **Essex RW et al.** (2003) Photodynamic Therapy in Practice: A review of the First 12 Month Experience with Verteporfin at the Royal Victorian Eye and Ear Hospital. *Clin Experiment Ophtalmol* 31(6), S.476-481
19. **Eyetech Study Group.** (2003) Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology* 110, 2003, S.979-986
20. **Feeney-Burns L, Ellersieck MR.** (1990) Age-related changes in humans over 90 years old. *AM J Ophtalmol* 109, S. 265-278
21. **Ferrara N, Damico L, Shams N, et al.** (2006) Development of ranicizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as a therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 26(8), S.859-870
22. **Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L.** (1984) Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophtalmol*; 102(11),S. 1640-1642
23. **Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC.** (2000) Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*; 342(7), S. 483-492
24. **Fine SL, Murphy RP.** (1983) Photocoagulation for choroidal neovascularisation, *Ophthalmology* 90(5), S.531-533

25. **Fogelman AM, Berliner JA, Van Lenten BJ, Navab M, Territo M.** (1988) Lipoprotein receptors and endothelial cells. *Semin Thromb Hemost*, S.206-209
26. **Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA.** (1993) Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophtalmol* 115(6), S.786-791
27. **Gass JD.** (1994) Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophtalmol*, 118(3), S.285-298
28. **Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al.** (2005) Preclinical pharmacokinetics of ranicizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophtalmol; Vis Sci* 46(2), S. 726-733
29. **Geffney J, West D, Arnold F, Sattar A, Kumar S.** (1985) Differences in the uptake of modified low-density lipoproteins by tissue cultured endothelial cells. *J Cell Sci*, S.317-325
30. **Grehn F.** (2012) *Augenheilkunde*, 31. Auflage, Springer Verlag, S.255-260
31. **Grunewald M, Avraham I, Dor Y, et al.** (2006) VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell* 124:175-189
32. **Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hope-Ross M, Orlock DR.** (1994) Digital indocyanine-green videoangiographie of occult choroidal neovascularization. *Ophtalmology* 101, S.1727-1737
33. **Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, et al.** (2002) Genetic influence on Early Age-related Maculopathy. *Ophtalmology* 109, S. 730-736
34. **Hansen LL et al.** (2007) *Augenheilkunde systematisch*, 2. Auflage, Bremen:UNI-MED, S.226-232
35. **Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al.** (1995) Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophtalmol*; 113(8), S.1019-1029
36. [Heidelbergengineering.com/germany/produkte/spectralis/bildgebungsverfahren/icg.-angiographie](http://Heidelbergengineering.com/germany/produkte/spectralis/bildgebungsverfahren/icg.-angiographie)
37. **Hermans P, Pauleikhoff D, Bomfeld N.** (2002) Angiographisch – histologische Korrelation der exsudativen AMD. *Ophtalmologe*

38. **Holz FG et al.**(2015) Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 99 (2), S. 220-226
39. **Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC.** (1994) Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 112, S.402-406
40. **Hudson HL, Frambach DA, Loprez PF.** (1995) Relation of the functional and structural fundus changes after submacular surgery for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 79(5), S.417-423
41. **Hughes AE, Orr N, Patterson C, Esfandiary H, Hogg R, et al.** (2007) Neovascular Age-related Macular Degeneration Risk based on CFH, LOC387715/HTRA1, and Smoking. *PLoS Med* 4(12):e355. Doi 10.1371/journal.pmed.0040355
42. **IVAN Study Investigators, Chakravarthy U., Harding SP., Rogers CA., Downes SM., Lotery AJ., Wordsworth S., Reeves BC.** (2012) Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 119: S.1399-1411
43. **Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP.** (1977) The Framingham Eye Study.1. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 106, S. 17-32
44. **Kanski JJ.** (2008) *Klinische Ophthalmologie*, 6. Auflage, Urban und Fischer in Elsevier, S.625-641
45. **Klein RJ et al.** (2005) Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science* 308(5729), S.385-389
46. **Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM.** (1997) The five-year incident and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104, S.7-21
47. **Klein R, Klein BE, Linton KLP.** (1992) Prevalence of age-related maculopathie: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99, S. 933-943
48. **Klein R, Klein BE, Marino EK, et al.** (2003) Early age-related maculopathy in the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 110, S.25-33
49. **Kroll u.a.** (2008) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*, Tieme Verlag, 3. Auflage, S.407-417, S.426-441
50. **La Cour M, Kiilgaard JF, Nissen MH.** (2002) Age-related macular degeneration: Epidemiology and optimal treatment. *Drugs aging*; 19(2), S.101-133

51. **Ladas ID, Kotsolis AI, Papakostas TD, Rouvas AA, Karagiannis DA, Vergodos I.** (2007) Intravitreal Bevacizumab combined with photodynamic therapy for the treatment of occult choroidal neovascularization associated with serous pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Retina* 27, S. 891-896
52. **Ladewig MS, Karl SE, Hamelmann V, Helb H-M, Scholl HPN, Holz FG, Eter N.** (2008) Combined intravitreal bevacizumab und photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Greafes Arch Clin Exp Ophtalmol* 246, S.17-25
53. **Lafault BA, Bartz-Schmitd KU, Vanden Broecke C, et al.** (2000) *Br J Ophtalmol*;84(3), S.239-243
54. **Lang GK et al.** (2008) *Augenheilkunde*, 4. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag, S.337-341
55. **Lazic R, Gabric N, MD, PhD.** (2007) Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *American Academy of Ophtalmology*, S.1179-1185
56. **Li J, Zhang H, Sun P, Gu F, Liu ZL.** (2013) Bevacizumab vs ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *International journal of ophtalmology*, VOL 6 (2), S. 169-173
57. **Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, Chauhan DS, Baird PN, Robman LD, Hageman G, Guymer RH.** (2012) Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *American journal of opgtalmology*; VOL: 153 (4), S.678-686
58. **Lim JI, Aaberg TM, Capone A, Jr., Sternberg P, Jr..** (1997) Indocyanine green angiography-guided photocoagulation of choroidal neovascularisation associated with retinal pigment epithelial detachment. *Am J Ophtalmol* 123(4), S. 524-532
59. **Macular Photocoagulation Study G.** (1982) Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. *Arch Ophtalmol* 100, S.912-918
60. **Macular Photocoagulation Study G.** (1986) Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Arch Ophtalmol* 104, S.694-701
61. **Macular Photocuagulation Study G.** (1990) Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophtalmol* 108, S.816-824

62. **Macular Photocoagulation Study Group.** (1993) Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularisation. *Arch Ophthalmol* 111(9), S. 1189-1899
63. **Maier MM, Feucht N, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Kook P, Fegert C, Lohmann C.** (2009) Photodynamische Therapie mit Verteporfin kombiniert mit intravitrealer Injektion von Ranibizumab zur Behandlung okkultter und klassischer choroidaler Neovaskularisation bei AMD. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, VOL 226 (6), S.496-502
64. **Maier M, Haas K, Feucht N, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Clos A, Lohmann C.** (2008) Photodynamische Therapie kombiniert mit intravitrealer Injektion von Bevacizumab zur Behandlung okkultter und klassischer choroidaler Neovaskularisation bei AMD. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, VOL 225(7), S.653-659
65. **Marshall J, Clover G, Rothery S.** (1984) Some new findings on retinal irradiation by Krypton and Argon lasers. *Doc opthalmol* 36, S. 21-37
66. **Miller H, Miller B, Ryan SJ.** (1986) The role of retinal pigment epithelium the involution of subretinal neovascularisation. *Invest Ophthalmol* 27, S.1644-1652
67. **Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al.** (1999) Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 117, S. 1161-1173
68. **Mitchell P, Friedman DS, O'Coloman BJ.** (1995) Prevalence of age-related maculopathy in Australia, *Ophthalmology* 102, S.1450-1460
69. **Moorfields Macular Study G.** (1983) Treatment of senile disciform macular degeneration: A single-blind randomized trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 60, S.754-752
70. **Ng EW, Adamis AP.** (2005) Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 40, S.352-368
71. **Ormerod LD, Puklin JE, Frank RN.** (1994) Longterm outcomes after surgical removal of advanced subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 101(7), S.1201-1210
72. **Pauleikhoff D.** (2005) Neovascular age-related macular degeneration. Natural history and treatment outcomes. *Retina* 25, S. 1065-1084

73. **Produktmonograph Lucentis.** (2007) Lucentis in der Therapie der neovaskulären AMD, 1. Auflage, S.8-19
74. **Sachsenweger M et al.** (2003) Augenheilkunde, 2.Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag, S.274-277
75. **Schaal KB, Engler C, Schütt F, Scheuerle A, Dithmar S.** (2008) Intravitreale Anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab bei neovaskulärer AMD. Der Ophthalmologe, S.1-5.
76. **Scheider A, Gundisch O, Kampik A.** (1999) Surgical extraction of subfoveal choroidal new vessels and submacular haemorrhage in age-related macular degeneration: results of a prospective study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 237(1), S.10-15
77. **Scheider A, Kaboth A, Neuhauser L.** (1992) Detection of subretinal neovascular membranes with indocyanine green and an infrared scanning laser ophthalmoscope. Am J Ophthalmol 113, S.45-51
78. **Schmidt-Erfurth U, Hasan T.** (2000) Mechanism of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol, S.195-214
79. **Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Schomacker K, Flotte T, Birngruber R.** (1995) In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivate and photothrombosis in experimental cornea neovascularisation. Laser Surg Med, S.178-188
80. **Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al.** (1999) Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 stud. Arch ophthalmol, 117, S.1177-1187
81. **Scholl HPN, Weber BHF, Nöthen MM, Wienker T, Holz FG.** (2005) Y402H-Polymorphismus im Komplementfaktor H und altersabhängige Makuladegeneration (AMD). Ophthalmologe 102, S.1029-1035
82. **Schütt F, Davies S, Kopitz J, Holz FG, Bolton ME.** (2000) Photodamage to human RPE-cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. Invest Ophthalmol 41, S. 2303-2308
83. **Schütt F, Überle B, Schnolzer M, Holz FG, Kopitz J.** (2002) Proteome analysis of lipofuscin in human retinal pigment epithelial cells, FEBS Letters 258, S.217-221
84. **Slakter JS, Yannuzzi LA, Sorenson JA, Guyer DR, Ho AC, Orlock DA.** (1994) A pilot study of indocyanine green videoangiography-guided laser photocoagulation

of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 112, S.465-472

85. **Smith BT, Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Mitra RA.** (2008) Intravitreal injection of bevacizumab combined with verteporfon photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration, Retina, The journal of retinal and vitreous diseases 28 (5), S. 675-681

86. **Sorenson JA, Yannuzzi LA, Slakter JS, Guyer DR, Ho AC, Orlock DA.** (1994) A pilot study of digital indocyanine green videoangiography for recurrent occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 112, S.473-479

87. **Soubrane G, Coscas G, Francais C, Koenig F.** (1990) Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration: natural history and early laser treatment. Ophthalmology 97, S.649-657

88. **Staugenhi G, Orzalesi N, La Capria A, Aschero M.** (1998) Laser treatment of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascular membranes. Ophthalmology 105, S.2297-2305

89. **Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA.** (Dezember 2012) Die Anti-VEGF-Therapie bei neovasculären altersabhängigen Makuladegenerationen: Therapeutische Strategien

90. **Thalhammer T.** (2006) Photodynamische Therapie am Augenhintergrund bei Patienten mit choroidaler Neovaskularisation verschiedener Genese. Dissertation, Universität Regensburg

91. **The CATT-Research Group.** (2011) Ranibizumab and Bevacizumab for Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med, 364: 1897-1908

92. **Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS.** (1994) Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. Ophthalmology 101(8), S. 1384-1396

93. **Thomas MA, Grand MG, Williams DF, Lee CM, Peson SR, Lowe MA.** (1992) Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. Ophthalmology, 99(6), S.952-968

94. **Thomas MA, Kaplan HJ.** (1991) Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. Am J Ophthalmol, 111(1), S.1-7

95. **Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study group.** (1999) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin, Arch Ophthalmol 117, S.1329-1345
96. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.** (2002) Verteporfin (Visudyne®) Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. Impact of Baseline Lesion Composition on One- and Two-Year Vision Outcomes – TAP Report 3, Arch Ophthalmol, (in press)
97. **Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study group, Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.** (2003) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment-TAP and VIP report No.2, Arch Ophthalmol 121, S. 1253-1268
98. **Vingerling JR, Dielmans I, Bots ML, Hofman A, de Jong PT.** (1995) Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis, The Rotterdam Study. Am J Epidemiol 142(4), S. 404-409
99. **Vingerling JR, Hofman R, Grobbee DE, de Jong PT.** (1995) The Prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study, Ophthalmology 102, S.205-210
100. **Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.** (2001) Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult and no classic choroidal neovascularization – Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) report 2, Arch Ophthalmol 131, S.541-560
101. **Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group.** (2005) Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial, Arch Ophthalmol 123, S.448-457
102. **Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Köfer K, Wedrich A, Groselj-Strele A, El-Shabrawi Y, Schmut O, Haas A.** (2007) Association of the HTRA1-625G>A promoter gene polymorphism with exudative age-related macular degeneration in a Central European population. Molecular vision 13, S.1274-1279

103. **Weinberger AWA, Knabben H, Solbach U, Wolf S.** (1999) Indocyanine green guided laser photocoagulation in patients with occult choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 83(2), S.168-172
104. **Witmer AM, Vrensen GFJM, van Noorden CJF, Schlingemann RO.** (2003) Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 22(1), S.1-29
105. **Wolf-Schnurrbusch UE, Brinkmann CK, Berger L, Wolf S.** (2011) Effects of combination therapy with verteporfin photodynamic therapy and ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*, VOL 89 (6), S.585-590
106. **Yang CS, Cheng CY, Lee FL, et al.** (2001) Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand*; 79(3), S.266-270
107. **Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Daniel E, Kleib N, Pieramici D, Wells J, Martin DF.** (2013) Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, VOL 120 (1), S. 122-129