

**Photodynamische Therapie mit Verteporfin
und intravitrealem Triamcinolonacetonid zur Behandlung
der subfovealen neovaskulären altersabhängigen
Makuladegeneration**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Ioannis Tzamichas
aus Thessaloniki**

2009

**Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

- 1. Gutachter: Herr Privatdozent Dr. med. T. Böker**
- 2. Gutachter: Herr Professor Dr. med. F. Holz**

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.10.2009

**Aus Augenklinik, Klinikum Dortmund
Direktor Herr Privatdozent Dr. med. Thorsten Böker**

Meiner Mutter und meiner Ehefrau

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1. Zielsetzung und Fragestellung	9
1.2. Stand des Wissens	12
1.2.1. Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration	12
1.2.1.1. Definition	12
1.2.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren	13
1.2.1.3. Pathophysiologie und Pathogenese	15
1.2.1.4. Klinische Symptomatik	20
1.2.1.5. Klassifikation	20
1.2.2. Diagnostik der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration	22
1.2.2.1. Visus	22
1.2.2.2. Biomikroskopie	23
1.2.2.3. Fluoreszenzangiographie	23
1.2.2.4. Indocyaningrünangiographie	24
1.2.2.5. Optische Kohärenztomographie	25
1.2.3. Natürlicher Verlauf und Therapie der subfovealen neovaskulären AMD	26
1.2.3.1. Natürlicher Verlauf	26
1.2.3.2. Photodynamische Therapie	27
1.2.3.3. Intravitreale medikamentöse Therapie	30
1.2.3.4. Sonstige Therapieoptionen	32
2. Materialien und Methoden	36
2.1. Patienten	36
2.2. Behandlung	37
2.2.1. Photodynamische Therapie	37
2.2.2. Intravitreales Triamcinolonacetonid	38

2.3. Datenerhebung und Analyse	40
2.3.1. Ausgangsbefunde	40
2.3.1.1. Demographische Daten	41
2.3.1.2. Ophthalmologische Befunde	41
2.3.1.3. Nachbeobachtung	43
2.3.2. Nebenwirkungen und Komplikationen	44
2.3.3. Statistik	46
3. Ergebnisse	47
4. Diskussion	62
5. Zusammenfassung	70
6. Anhang	72
7. Literaturverzeichnis	73
8. Danksagung	95

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
BVA	Berufsverband der Augenärzte
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
DA	Disc Area
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
ECM	Extrazelluläre Matrix
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
GLD	Größter Linearer Durchmesser
ICG	Indocyaningrün
LDL	Low-density lipoprotein
MAR	Minimum Angle of Resolution
MMP	Matrix-Metallproteinase
MPS	Macular Photocoagulation Study
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PEDF	Pigment Epithelial Derived Factor
RG	Retinologische Gesellschaft
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SLO	Scanning Laser Ophthalmoscope

TAP	Treatment of AMD with Photodynamic therapy
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	Verteporfin In Photodynamic therapy

1. Einleitung

1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Eine nicht durch Gläser korrigierbare Sehbehinderung führt unabhängig von ihrer Ursache zu einem messbaren Verlust der Lebensqualität, und zwar in einem Ausmaß ähnlich dem eines Schlaganfalls. Dieser Verlust wirkt sich mehr auf die psychische als auf die physische Lebensqualität aus, und verkürzt die Lebenserwartung. (Schrader, 2006)

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Ursache für eine Blindheit im Sinne des Gesetzes in den westlichen Industrienationen und steht an dritter Stelle für eine Blindheit in der Welt (Congdon et al., 2004; Klein et al., 1992; Mitchell et al., 1995; The European Eye Study Group, 2006; Vingerling et al., 1995). Ein visueller Schaden wird ungefähr zweimal häufiger durch die neovaskuläre AMD im Vergleich zu der geographischen Atrophie verursacht (Owen et al., 2003; The European Eye Study Group, 2006). In der Gruppe der über 80jährigen ist die Prävalenz der neovaskulären AMD durchschnittlich bis 9,5% (Congdon et al., 2004; Friedman et al., 2004; Klein et al., 1992; Mitchell et al., 1995; The European Eye Study Group, 2006; Vingerling et al., 1995).

Die Pathogenese der neovaskulären AMD ist kompliziert und multifaktoriell. Eine erhöhte Ausschüttung von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (Schlingemann, 2004; Tobe et al., 1998) mit Dysbalance von proangiogenen und antiangiogenen Wachstums-faktoren (Miller et al., 2003; Zarbin, 2004), eine subklinische chronische Entzündung (Charbel Issa et al., 2005; Hageman et al., 2001; Hutchinson et al., 1993; Seregard et al., 1994), Hypoxie (Zarbin, 2004) und oxidativer Stress (Miller et al., 2003; Zarbin, 2004) spielen in der Pathogenese eine wesentliche Rolle.

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), der Berufsverband der Augenärzte (BVA) und die Retinologische Gesellschaft (RG) empfahlen bis Mai 2007 bei subfovealer Lage einer vorwiegend klassischen CNV sowie einer okkulten CNV mit einer Läsionsgröße unter 4 Papillenflächen und nachgewiesener Progression infolge einer AMD die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin als Standardtherapie.

Bei diesen Indikationen konnten VEGF-Inhibitoren intravitreal, insbesondere bei Therapieversagern eine sinnvolle alternative sein. Für eine subfoveal gelegene minimal klassische CNV wurden eine PDT mit Verteporfin oder Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab, intravitreal empfohlen. Diese Empfehlungen wurden in April 2006 veröffentlicht und waren durch die Anmerkung ergänzt, dass die Behandlung mit einer Kombinationstherapie (PDT und intravitreales Triamcinolonacetonid) eventuell eine sinnvolle Ergänzung sein konnte. (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2006)

Erst im Jahr 2006 war eine selektive anti-VEGF Therapie der neovaskulären AMD mit Pegaptanib (Product monograph Macugen[®], 2006) und im Januar 2007 mit Ranibizumab (Produktmonographie Lucentis[®], 2007) zugelassen. Bevacizumab (Avastin[®], Roche) ist als off-label Behandlung seit Ende 2005 verfügbar (Maier et al., 2007; Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2006; Ziemssen et al., 2006).

Seit Juni 2007 stellt Ranibizumab für die verschiedenen untersuchten Typen der exsudativen AMD (Visus größer/gleich 0,05 bei überwiegend klassischer CNV, minimal klassischer CNV, okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression) die Therapie der ersten Wahl dar. Das fehlende Ansprechen einer Therapie mit Ranibizumab kann den Einsatz der PDT oder die intraokulare Therapie mit Pegaptanib sinnvoll erscheinen lassen (zweiter Wahl Therapie). (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2007).

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Ihre Effektivität konnte in den TAP- und VIP-Studien gezeigt werden. (TAP Study Group, 2001; VIP Study Group, 2001)

Wiederholungsbehandlungen bei Rezidiven und eine teilweise reduzierte Visusprognose in Hinblick auf die Visuserholung beeinträchtigen jedoch den Therapieerfolg (Kaiser, 2006). Im Jahr 2003 berichteten Schmidt-Erfurth et al. über den angiogenetischen Effekt der PDT-Behandlung. Die photodynamische Therapie mit dem Ziel die CNV (chorioidale Neovaskularisation) zu okkludieren, erhöht die Expression von Wachstumsfaktoren VEGF und deren Rezeptoren, daneben kommt es zur Zunahme ödematöser und entzündlicher Reaktionen. (Adamis et al., 2005; Gollnick et al., 2003; Oh et al., 1999; Otani et al., 1999 ; Tatar et al., 2006a, 2006b)

Kortikosteroide haben antiproliferative, antiinflammatorische, angiostatische und antiödematöse Wirkung (Ciulla et al., 2001; Jonas et al., 2004; Nauck et al., 1998; Penfold et al., 2000; Wang et al., 2002). Triamcinolonacetonid ist ein synthetisches Glukokortikoid, das in Form einer kristallinen Suspension nach intravitrealer Applikation eine Depotwirkung gewährleistet.

Aufgrund dieser Befunde wäre eine Kombinationstherapie der PDT mit Triamcinolonacetonid bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration sinnvoll. Bei der intravitrealen Triamcinolonacetonid-Injektion liegt ein Komplikationsspektrum vor, das zumeist gut beherrschbar ist (Jaissle et al., 2004). Aus diesem Grund hat die Kombinationstherapie der PDT mit Triamcinolonacetonid eine breite Anwendung bei der Therapie der neovaskulären AMD in den letzten Jahren gefunden (Kaiser, 2005).

Trotz der breiten Anwendung der Kombinationstherapie bei der Behandlung der neovaskulären AMD (Kaiser, 2005) wurden jedoch nur einige Fallserien (Augustin und Schmidt-Erfurth, 2006a, 2006b; Chan et al., 2006; Rechtman et al., 2004; Ruiz-Moreno et al., 2006; Spaide et al., 2003; Spaide et al., 2005) mit größerer oder kleinerer Patientenzahl und inhomogener Zusammensetzung von unterschiedlichen Subtypen der neovaskulären AMD publiziert. In diesen Fallserien konnte eine Visusstabilisierung und/oder eine Visusbesserung erzielt werden. Zusätzlich waren bei der Kombinationstherapie weniger PDT-Behandlungen als durch eine PDT-Monotherapie bis zum Therapieerfolg nötig.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden die folgenden prospektiven, randomisierten Studien begonnen, deren erste Resultate aktuell noch nicht veröffentlicht sind: VisIT-Studie, VISTA-Studie, Retina-Studie (Kanada), NEI-Studie (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2005a; Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2006).

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es die Behandlungsmodalität Photodynamische Therapie (PDT) in Kombination mit intravitrealem Triamcinolonacetonid bei der Therapie der subfovealen neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration klinisch zu evaluieren.

Es wurden hierzu folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Wirksamkeit hinsichtlich verschiedener funktioneller Parameter (Verlauf, Verbesserung, Anstieg, Stabilisierung und Verschlechterung des Visus nach 12 Monaten).
- Analyse der funktionellen Verläufe bei Untergruppen von CNV-Läsionstypen (überwiegend klassisch, minimal klassisch, okkult).
- Bestimmung der Anzahl der PDT-Behandlungen, die im Intervall von 12 Monaten nötig waren.
- Bestimmung des Einflusses der Läsionsgröße (GLD) auf das funktionelle Ergebnis

1.2. Stand des Wissens

1.2.1. Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration

1.2.1.1. Definition der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration

Die Assoziation einer altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) mit einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) wird als neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration bezeichnet. Die erste Monographie zur altersabhängigen Makuladegeneration erschien durch Junius und Kuhnt im Jahr 1926 (Junius und Kuhnt, 1926). Als chorioidale Neovaskularisation werden neu gebildete pathologische Gefäße unter der Netzhaut bezeichnet. Im Jahr 1928 wurde die chorioidale Neovaskularisation als Form der Angiogenese im Auge von Holloway und Verhoeff histologisch beschrieben und 1967 wurde die Assoziation zur altersabhängigen Makuladegeneration erstmals von Gass hergestellt (Gass, 1967; Holloway und Verhoeff, 1928).

Bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) unterscheidet man ein Frühstadium, das man als altersabhängige Makulopathie bezeichnet und ein Spätstadium, die altersabhängige Makuladegeneration. Bei der AMD wird zwischen der exsudativen und nicht exsudativen Form unterschieden. Generell liegt die untere Altersgrenze beim 50ten Lebensjahr. Die nicht exsudative Form, auch als geographische Atrophie bezeichnet, ist durch scharf abgegrenztes rundes oder ovales Areal von Hypo- oder Hyperpigmentierung als Zeichen des Fehlens von retinalem Pigmentepithel (Durchmesser mindestens 175 µm), bessere Sichtbarkeit der

chorioidalen Gefäße charakterisiert (Bird et al., 1995). Wenn pathologische chorioidale Kapillaren durch die Bruch´sche Membran einwachsen und unter oder über das retinale Pigmentepithel proliferieren resultiert die exsudative neovaskuläre Form, die mit einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) assoziiert ist (Bird et al., 1995; Dobberstein et al., 1998).

1.2.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Epidemiologie

Die AMD ist die häufigste Ursache für eine Blindheit im Sinne des Gesetzes in den westlichen Industrienationen und steht an dritter Stelle für eine Blindheit in der Welt (Congdon et al., 2004; Klein et al., 1992; Mitchell et al., 1995; The European Eye Study Group, 2006; Vingerling et al., 1995). Ein visueller Schaden wird ungefähr 2mal häufiger durch die neovaskuläre AMD im Vergleich zu der geographischen Atrophie verursacht (Owen et al., 2003; The European Eye Study Group, 2006).

Insgesamt schwankt die Prävalenz der späten AMD in der Altersgruppe der über 55jährigen zwischen 2% und 3,3% und steigt mit dem Alter sehr stark. In der Gruppe der 55- bis 64jährigen für beide Geschlechtsgruppen wird einer Prävalenz durchschnittlich zwischen 0,2% und 0,6% angegeben. Bei den über 80jährigen wird eine Prävalenz der späten AMD im Durchschnitt bis 14% angegeben. Wenn man die neovaskuläre Form getrennt betrachtet, besteht in der Gruppe der 55- bis 64jährigen für beide Geschlechtsgruppen eine Prävalenz zwischen 0,14% und 0,4%. In der Gruppe der über 80jährigen im Durchschnitt bis 9,5%. (Congdon et al., 2004; Friedman et al., 2004; Klein et al., 1992; Mitchell et al., 1995; The European Eye Study Group, 2006; Vingerling et al., 1995) Gleichzeitig zeigt diese Gruppe einen Unterschied zwischen Männern und Frauen sowohl für insgesamt die späte AMD als auch für die neovaskuläre Form. Bei 16,4% der Frauen und 11,9% der Männer zeigt sich eine späte AMD. Darunter tritt die neovaskuläre AMD bei 11% der Frauen und 8,3% der Männer auf. Vor allem in den höheren Altersgruppen ist die Prävalenz der CNV assoziierten AMD bis zu 1,9mal größer im Vergleich zu der geographischen Atrophie. (Friedman et al., 2004; The European Eye Study Group, 2006) Für Farbige werden niedrigere Raten für die späte

AMD angegeben und die Prävalenz steigt mit dem Alter nicht so stark. Im Durchschnitt 0,68% für die Gruppe der 55- bis 64jährigen und 2,44% für die Gruppe der über 80jährigen. Farbige Frauen werden im höheren Lebensalter bis zu 2mal häufiger betroffen. In Deutschland errechnet sich für das Jahr 2001 eine Zahl von 710.000 Personen mit einer späten AMD und 485.000 mit einer neovaskulären AMD. Für das Jahr 2020 werden 700.000 und für das Jahr 2050 1,1 Mio. Menschen mit neovaskulärer AMD erwartet (Schrader, 2006). Man erwartet in den USA, dass die Zahl der Patienten mit einer späten altersabhängigen Makuladegeneration von 1,75 Mio. im Jahr 2000 sich um 50% auf 2,95 Mio. im Jahr 2020 erhöhen wird (Friedman, 2004; Schrader, 2006). In der Europäischen Union rechnet man zurzeit mit 2,5 Mio. Menschen mit einer späten AMD, davon sind 1,1 Mio. bilateral betroffen (The European Eye Study Group, 2006). Schätzungen gehen von einer jährlichen Inzidenz von 50.000 neuen Behandlungsfällen in Deutschland und 153.000 Fällen in den USA (Schrader, 2006).

Risikofaktoren

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine genetisch komplexe Erkrankung. Personen mit einem Verwandten ersten Grades, der selbst eine AMD entwickelt hat, haben ein über 4fach erhöhtes Risiko an einer AMD zu erkranken. In molekulargenetischen Studien ist im Komplementfaktor-H-(CFH-)Gen ein hoch signifikantes Risikoallel identifiziert. Das relative Risiko für die Entwicklung einer AMD wird auf 2,4 - 4,6 für heterozygote Träger des Risikoallels geschätzt und auf 3,3 - 7,4 für Homozygote. (Scholl et al., 2005)

Das zunehmende Alter ist der wichtigste Risikofaktor, der sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz und die Progression der AMD begünstigt. (Congdon et al., 2004; Friedman et al., 2004; Klein et al., 1992; Mitchell et al., 1995; The European Eye Study Group, 2006; Vingerling et al., 1995)

Klinische Studien fanden eine Assoziation zwischen großen, multiplen, weichen, konfluierenden Drusen und der Summe großer Drusen mit fokalen Hyperpigmentierungen mit der exsudativen Form der AMD (Bressler et al., 1990).

Rauchen konnte als klarer Risikofaktor für eine neovaskuläre AMD identifiziert werden. Es besteht ein etwa 2fach höheres Risiko für die Entstehung einer neovaskuläre AMD

bei Rauchern. (Christen et al., 1996; Khan, 2006; Seddon et al., 1996; Seddon et al., 2006; Thornton et al., 2005) Arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie wurden in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko belegt (AREDS Group, 2000; Dasch et al., 2005).

Es konnte in zwei Studien gezeigt werden, dass eine höhere Zufuhr von Ω -3-Fettsäuren und Fisch mit einem niedrigeren Risiko für eine neovaskuläre AMD verbunden ist (Seddon et al., 2001; Seddon et al., 2006). Hinsichtlich des protektiven Effekts auf das Fortschreiten einer nicht exsudativen AMD in eine AMD mit CNV wurde die Supplementierung von hohen Dosen an Zink, Vitamin C, Vit. E und β -Karatol in der AREDS-Studie (Age-Related Eye Disease Study) untersucht. Hier konnte ein positiver Effekt für Patienten mit vielen mittleren Drusen, großen Drusen ($>125 \mu\text{m}$) oder nicht zentralen Arealen mit geographischer Atrophie gefunden werden. (AREDS Group, 2001) Raucher und langjährige Ex-Raucher sollten in keinem Fall mit hohen Dosen von β -Karatol behandelt werden, da ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms besteht (Albanes et al., 1996; Omenn et al., 1996).

1.2.1.3. Pathophysiologie und Pathogenese der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration

Bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem der physiologische Alterungsprozess der Makula kombiniert mit zusätzlichen pathologischen Ereignissen zu einer Einsprossung neu gebildeter proliferierender chorioidaler Kapillaren durch die Bruch'sche Membran unter oder über das retinale Pigmentepithel führt. Die genauen Induktoren sind nicht eindeutig geklärt (Bird et al., 1995; Dobberstein et al., 1998). Wesentliche pathologische Ereignisse sind die Alterung des retinalen Pigmentepithels (RPE), der oxidative Stress, Hypoxie, hydrodynamische Veränderungen im Bereich der Bruch'schen Membran, hämodynamische Veränderungen im chorioidalen Blutfluss, eine subklinische chronische Entzündung, abnorme Absonderung einer extrazellulären Matrix (ECM) von den Pigmentepithelzellen und eine erhöhte Ausschüttung und Dysbalance von proangiogenen und antiangiogenen Wachstumsfaktoren (Fauser et al., 2003; Miller et al., 2003; Zarkin, 2004).

Die Pigmentepithelzelle phagozytiert eine Vielzahl von Membranscheibchen, die von den Photorezeptorenaußensegmenten abgesondert werden. Dieses lipidreiche Material wird in den Lysosomen des RPE abgebaut und dann entweder dem Photorezeptor wieder zugeführt oder es diffundiert zur Aderhaut und wird über das Blut abtransportiert. In einem altersabhängigen Prozess werden immer mehr unverdaute Außensegmente in Form von Lipofuszin in der Zelle abgelagert. Diese vermehrte Lipofuszinakkumulation erhöht den oxidativen Stress und beeinträchtigt die Stoffwechselfunktion der Pigmentepithelzelle. Zusätzlich wird übermäßig abnorme extrazelluläre Matrix (Kollagen, Membranfragmente und andere Basalmembranbestandteile) produziert und in der Bruch'schen Membran abgelagert. Durch dieses abgelagerte Material wird die Bruch'sche Membran verdickt und der Diffusionswiderstand nimmt zu. (Miller et al., 2003; Pauleikhoff und Holz, 1996; Ramrattan et al., 1994; Zarbin, 2004). Außerdem hat man eine ungenügende Funktion in der Aktivität der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) beobachtet, die ECM Proteinen, inklusiv Kollagen und Elastin katabolisieren (Guo et al., 1999). Peroxydierte Lipiden finden sich vermehrt in der Bruch'schen Membran der Makula als in der Netzhauyperipherie und ihre Menge steigt exponentiell mit dem Alter (Pauleikhoff et al., 1994; Spaide et al., 1999). Die elastische Schicht der Bruch'schen Membran zeigt die höchste Porösität und die innere kollagene Schicht zeigt die niedrigste Porösität. Mit dem Alter nimmt die Porösität der elastischen Schicht zu und verliert teilweise ihre Barrierfunktion gegen das mögliche Wachstum einer chorioidalen Neovaskularisation im subretinalen Raum. Die mögliche Akkumulation von abnormer extrazellulären Matrix, das sich im hohen Alter als amorphes Material zwischen dem retinalen Pigmentepithel sowie dessen Basalmembran auch als basal laminar deposit bezeichnet, sowie außerhalb der Basalmembran in der Bruch'schen Membran, dort als basal linear deposit benannt, reduziert noch weiter die funktionelle Porösität der inneren kollagenen Schicht. Basal linear deposit ist spezifischer für die altersabhängige Makuladegeneration als das basal laminar deposit (Curcio und Millican, 1994). Dadurch kann die Diffusion großer und kleiner Moleküle im hohen Alter zwischen der Choriokapillaris und dem RPE beeinträchtigt werden (Moore und Clover, 1994; Zarbin, 2004).

Der chorioidale Blutfluss, die Gefäßdichte und das Gefäßlumen der Chorioidea nehmen im Alter ab. Die Dicke der Chorioidea nimmt von 200 µm bei der Geburt auf 90 µm im

90ten Lebensalter ab (Ramrattan et al., 1994; Zarbin, 2004). Bevor sich eine CNV ausbildet bestehen Drusen als Zeichen einer altersabhängigen Makulopathie. Hierbei handelt es sich um Ablagerungen von abnormem, eiweiß-, lipidhaltigem, amorphem Material, welches sich zwischen retinalem Pigmentepithel und der Bruch'schen Membran anreichert. Man unterscheidet zwischen weichen (größeren und unscharf begrenzten, teilweise konfluierenden) und harten (scharf begrenzten und kleineren) Drusen (Pauleikhoff et al., 1990; Pauleikhoff et al., 1994). Zusätzlich zu den Drusen bestehen Atrophien oder Verklumpungen des RPE, ohne dass zunächst eine Exsudation vorliegt. Weiche Drusen können miteinander konfluieren, zeigen oft eine breite Basis und sind charakterisiert durch ein schwach anfärbbares amorphes Material, ebenfalls auf der Außenseite der Basalmembran des RPE lokalisiert. Eine lokale Ansammlung von basal linear deposit manifestiert sich klinisch als Drusenformation (Bressler et al., 1994; Curcio und Millican, 1994). Klinische Studien fanden eine Assoziation zwischen großen, multiplen, weichen, konfluierenden Drusen mit der exsudativen Form der AMD (Bressler et al., 1998).

Letztendlich steht im Alterungsprozess eine vertikale Ausdehnung der Bruch'schen Membran mit Permeabilitätsstörung und Hypoxie, die zusätzlich mit der Abnahme des chorioidalen Blutflusses und der Lipofuszinansammlung in den retinalen Pigmentepithelzellen zu einem Pimentepithel- und Choriokapillarisschaden führt (Zarbin, 2004). Ein beschädigtes RPE fungiert dabei als die wahrscheinlichste Quelle stimulierender Faktoren für die Entstehung einer lokalen subklinischen chronischen Entzündung im Bereich des funktionellen Komplexes aus Photorezeptoren, RPE, Bruch'scher Membran und Choriokapillaris. Hageman et al. berichteten im Jahr 2001 über die Rolle des Immunsystems in der Drusenentstehung. Eine initiale lokale Schädigung von RPE-Zellen führt zur Freisetzung von Chemokinen, die chorioidale dendritische Zellen anziehen und aktivieren. Nach Rekrutierung der dendritischen Zellen (DC) senden diese Fortsetze in den Läsionsbereich aus. Unter deren Einfluss können immunmodulierende Moleküle freigesetzt werden, womöglich um einen DC-bedingten Schaden zu begrenzen. Durch deren konsekutive Anlagerung entsteht langsam eine größere Druse. Der vorerwähnte Zustand der lokalen chronischen Entzündung wird durch die dendritischen Zellen unterhalten und verstärkt. Die lokale Aktivierung des Komplementsystems, inflammatorische Zytokine und/oder immunstimulierender Ereignisse führt

dabei zur weiteren RPE-Zelldysfunktion, welche wiederum den Zustand der chronischen Entzündung weiter verstärkt. (Charbel Issa et al., 2005; Hageman et al., 2001)

Immunhistochemische Untersuchungen bei exzidierten subretinalen neovaskulären Membranen haben den Nachweis von Entzündungszellen wie Leukozyten, Makrophagen bewiesen (Hutchinson et al., 1993; Seregard et al., 1994). Aktivierte Makrophagen und andere Entzündungszellen können einen Zellschaden und Bruch'schen Membranschaden verursachen und dadurch die Entwicklung einer chorioidalen Neovaskularisation im subretinalen Raum begünstigen. Der Entzündungs- und Wachstumsfaktor TNF- α , wird von aktivierten Makrophagen und Monozyten sezerniert und fördert die Hochregulation des vaskulären endothelialen Faktors (VEGF) in der Pigmentepithelzelle. Außerdem werden Matrix-Metallproteinasen (MMP-2 und MMP-9) durch TNF- α vermehrt sezerniert und dadurch wird die Entwicklung einer CNV gefördert. (Adamis und Shima, 2005; Oh et al., 1999; Otani et al., 1999)

Für die neovaskuläre AMD wurde der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) als zentraler Mediator bei der Angiogenese und der Hyperpermeabilität identifiziert (Adamis und Shima, 2005; Ferrara, 1995; Ladewig et al., 2006). Bereits im Jahr 1948 postulierte Michaelson einen "Faktor X" als Induktor von retinalen Neovaskularisationen. Allerdings gelang es erst in den 70er Jahren, Moleküle mit Eigenschaften wie die der hypothetischen Substanz von Michaelson zu identifizieren. (Michaelson, 1948) Insbesondere die Arbeiten von Folkman öffneten nicht nur in der Tumorthherapie die Tür für das tiefere Verständnis pathophysiologischer Vorgänge als Voraussetzung für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. Senger isolierte im Jahr 1983 das Protein VPF (Vascular Permeability Faktor), das während der Angiogenese eine Gefäßleckage verursacht. Ferrara identifizierte im Jahr 1989 das Protein VEGF, das als Mediator eine Proliferation von Endothelzellen verursacht. Im gleichen Jahr stellte Connolly fest, dass es sich bei VPF und VEGF um das gleiche Protein handelt. (Connolly et al., 1989; Ferrara und Henzel, 1989; Folkman, 1971; Senger et al., 1983)

VEGF wird in mehreren Isoformen gebildet, die aus alternativem Exon-Splicing des VEGF-Gens entstehen. Die bekannten VEGF-Isoformen sind VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ und VEGF₂₀₆, wobei sich die Isoformnummer auf die Anzahl der Aminosäuren bezieht, die das exprimierte VEGF-Protein besitzt. Diese

Unterformen unterscheiden sich im Expressionsmuster und in der Funktion sowohl in physiologischen als auch in pathologischen Prozessen. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die Gabe von VEGF ins Auge von Primaten chorioidale Neovaskularisationen induziert (Spilsbury et al., 2000) und mittels VEGF-Inhibition das Wachstum laserinduzierter neovaskulärer Membranen gehemmt werden kann (Krzystolik et al., 2002). Die Ausschüttung wird durch Hypoxie getriggert. Eine intakte regelrechte anatomische Architektur des funktionellen Komplexes aus Photorezeptoren, RPE, Bruch'scher Membran und Choriokapillaris kann eine CNV Entstehung verhindern bzw. hemmen. Es wurde beschrieben, dass VEGF die Sekretion von Matrix-Metallproteinasen (MMP-2 und MMP-9) stimuliert, die wiederum eine CNV fördern (Tobe et al., 1998). Dass VEGF tatsächlich beim Vorliegen einer CNV verstärkt exprimiert ist, konnte in histologischen Untersuchungen nach chirurgischer CNV Extraktion gezeigt werden (Schlingemann, 2004).

Außerdem gehört VEGF zu den wichtigsten Zytokinen die vom RPE freigesetzt werden und für den Erhalt der Endothelzellen der Choriokapillaris Gefäße zuständig sind. Ein weiteres Zytokin, Angiopoetin 1 ist offensichtlich für den Erhalt von reifen Gefäßen und deren Interaktion mit umgebenden Stützzellen verantwortlich. Angiopoetin 2 ist ein Antagonist von Angiopoetin 1 an Ihrem Rezeptor Tie-Ang2 und erlaubt Gefäßneubildung in Gegenwart von VEGF. Das RPE sezerniert aber auch Faktoren wie der Pigment Epithelial Derived Factor (PEDF), die das Endothelwachstum verhindern und sogar Endothelzellen durch programmierten Zelltod eliminieren können. Durch Hypoxie wird die VEGF Expression stimuliert, während die von PEDF inhibiert wird (Miller et al., 2003). Die PEDF Konzentration ist in Augen mit neovaskulärer AMD erniedrigt, während VEGF in Augen mit CNV vermehrt exprimiert wird (Holekamp et al., 2002). Andere Wachstumsfaktoren, die eine Rolle bei der Ausbildung der CNV spielen sind FGF-2 (basic fibroblast growth factor), TGF- β (transforming growth factor β) und TNF (tumor necrosis factor) (Ambati et al., 2003; Holz et al., 2004). Es konnte gezeigt werden, dass die molekularen Bestandteile von Drusen, peroxidierte Lipide der Bruch'schen Membran und generell ECM molekulare Bestandteile die Produktion von angiogenetischen Faktoren stimulieren können. Durch die Ausschüttung von VEGF kommt es durch die damit verbundene Hochregulation von Plasminogen-Aktivatoren und Matrix-Metallproteinasen zu einem Aufweichen der extrazellulären Matrix. Dieser Vorgang

unterstützt dann die der VEGF Wirkung entsprechenden Prozesse, wie Endothelproliferation, Endothelmigration und Endothelüberleben. (Zarbin, 2004)

Wenn zusätzlich zum Alterungsprozess der Makula Hypoxie, Entzündung, pathologische Veränderungen der extrazellulären Matrix auftreten, resultiert eine Dysbalance zwischen proangiogenetischen und angiogenetischen Faktoren, die zur Ausbildung einer CNV führen kann (Miller et al., 2003; Zarbin, 2004).

1.2.1.4. Klinische Symptomatik

Subjektive Beschwerden, die häufig am ersten betroffenen Auge nur zufällig bemerkt werden, äußern sich in der Wahrnehmung von Metamorphopsien, vor allem beim Lesen. Mit Weiterbestehen der Exsudation fallen zunehmend zentrale Skotome mit daraus resultierenden Problemen beim Lesen, Gesichter Erkennen, der Kontrastwahrnehmung und einem Visusabfall auf. Klinisch zeigen sich bei der binokularen Funduskopie Drusen und ein Makulaödem, welches teilweise mit intraretinalen und subretinalen Blutungen oder aber auch mit harten Exsudaten einhergehen kann. Der Verdacht auf eine CNV kann in manchen Fällen bei der Fundusuntersuchung durch das Vorhandensein einer gräulichen Verdickung und subretinalem Blut im Bereich der Makula erhärtet werden. Letztlich erlaubt aber nur die Fluoreszenzangiographie die sichere Diagnose einer CNV. Durch die Angiographie kann die Neovaskularisation weiter differenziert werden.

1.2.1.5. Klassifikation der neovaskulären AMD

Die Einteilung der neovaskulären AMD geht im Wesentlichen auf das Einteilungsprinzip von Bird (Bird et al., 1995) und der Macular Photocoagulation Study (MPS Group, 1991a, 1991b) zurück. Hierbei handelt es sich um die ersten kontrollierten prospektiven Therapiestudien, die sich mit der CNV befassten. Grundlage dieser Klassifikation ist die anatomische Lage der verschiedenen Pathologien im Verhältnis zum retinalen Pigmentepithel und die unterschiedlichen fluoreszenzangiographischen Eigenschaften der verschiedenen Membrantypen bedingt durch eine Verminderung bzw. Blockade

sowohl durch das retinale Pigmentepithel als auch durch die Qualität und Quantität vorhandener subretinaler und /oder subpigmentepithelialer Flüssigkeit.

- Klassische CNV

Fluoreszenzangiographisches Muster einer CNV mit einer gut abgrenzbaren, deutlich sichtbaren Hyperfluoreszenz in der Frühphase des Angiogramms, gefolgt von einer Leckage in der Mittel- und Spätphase, die über die in der Frühphase bestehenden Grenzen hinausgeht und diese verwischt.

- Okkulte CNV unterteilt in Typ I und Typ II

Typ I (fibrovaskuläre RPE-Abhebung): Irreguläre Erhebung des RPE mit unregelmäßiger Hyperfluoreszenz nach 1-2 min, die Grenzen sind scharf oder unscharf begrenzt, es besteht eine persistierende Hyperfluoreszenz nach 5 und 10 min.

Typ II (Leckage in der Spätphase mit unklarer Herkunft): Die Ursache der späten Hyperfluoreszenz kann in der Frühphase nicht eindeutig abgegrenzt oder zugeordnet werden. Die Leckage entspricht nicht klassischen Anteilen oder einer RPE-Abhebung.

Außerdem wird die Lage der chorioidalen Neovaskularisation zu dem avaskulären Zentrum der Fovea angegeben.

- Subfoveale CNV: Die CNV erfasst das avaskuläre Zentrum der Fovea.

- Juxtafoveale CNV: Die CNV reicht minimal 1 µm bis maximal 199 µm an das avaskuläre Zentrum der Fovea heran.

- Extrafoveale CNV: Die CNV liegt 200 µm oder mehr vom avaskulären Zentrum der Fovea entfernt.

Zusätzlich wurde in der vorliegenden Arbeit die folgende Klassifizierung, die sowohl in den TAP- und VIP- Studien (TAP Study Group, 1999; TAP Study Group 2001; VIP Study Group, 2001) als auch nach den Richtlinien der DOG verwendet wird (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2005a; Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2006).

Als Läsion wird die Gesamtheit der neovaskulären Veränderung bezeichnet. Sie kann aus allen möglichen Läsionsbestandteilen bestehen. Diese können eine CNV mit klassischem und/oder okkultem Anteil und Strukturen, die die Identifizierung der CNV-Grenzen erschweren und/oder verdecken wie Blut, RPE-Verklumpungen, Narbe, Fibrose, seröse RPE-Abhebung sein.

- Überwiegend klassische CNV: Der klassische Anteil der Läsion beträgt mehr als 50% der Läsion.
- Minimal klassische CNV: Der klassische Anteil der CNV an der Gesamtfläche der Läsion beträgt zwischen 1 und 49%.
- Okkulte CNV ohne klassische CNV: Der CNV Anteil ist rein okkult. Es können aber auch andere Läsionsbestandteile wie z.B. Blut vorhanden sein.

Histologisch weisen chorioidale Neovaskularisationen, die als klassisch eingestuft werden eine subretinale Lokalisation der CNV auf. Demgegenüber zeigt sich bei chorioidalen Membranen, die angiographisch als okkult eingeordnet werden, eine subpigmentepitheliale Lage. Insbesondere klassische (subretinale) CNV zeigen häufig Mischbilder mit variablen okkulten (subpigmentepithelialen) CNV-Anteilen (Hermans et al., 2003).

1.2.2. Diagnostik der neovaskulären AMD

1.2.2.1. Visus

Die Prüfung der Sehschärfe für die Ferne mittels EinzeLOPTOTYPEN ist die wichtigste funktionelle Untersuchung beim Vorliegen einer neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. In der Regel ist beim Auftreten von Symptomen, die vom Patienten bemerkt werden, bereits eine Visusverschlechterung festzustellen, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Beim Befall des ersten Auges ist die Sehschärfe zum Zeitpunkt der augenärztlichen Erstuntersuchung meist schon deutlich reduziert, während beim Auftreten von Symptomen am zweiten Auge häufig noch ein besserer Visus feststellbar ist. Durch die Prüfung der Sehschärfe für die Nähe mittels EinzeLOPTOTYPEN stellt man ebenfalls einen Visusabfall fest. Außerdem ist die Lesefähigkeit des betroffenen Auges stark herabgesetzt. Eine weitere Möglichkeit, eine Aussage über die visuelle Funktion vor und nach der Therapie wie auch im natürlichen Verlauf zu erhalten, stellt die Prüfung des Kontrast-Sehvermögens mittels Pelly-Robson-Charts dar. Metamorphopsien können mittels des Amsler-Netztes erfasst werden.

1.2.2.2. Biomikroskopie

Bei der Biomikroskopie handelt es sich um die binokulare stereoskopische Fundusuntersuchung. Sie ist essenziell um eine dreidimensionale Vorstellung von der Ausdehnung der exsudativen Makulopathie und dem bestehenden Netzhautödem oder einer eventuell vorhandenen Pigmentepithelabhebung zu bekommen. Sie dient auch immer dazu, eine bessere Interpretation der zweidimensionalen Fluoreszenz-Angiographie zu ermöglichen. Grundsätzlich kann die binokulare Ophthalmoskopie mittels Spaltlampe und entsprechenden Lupensystemen (z.B. 78 D Volk-USA, 90 D Volk-USA) oder mittels eines indirekten Ophthalmoskops (z.B. nach Foerster) durchgeführt werden. Um bei der indirekten Technik eine der Kontaktglas- oder Spaltlampenuntersuchung vergleichbare Auflösung und dreidimensionale Darstellung der Makularegion zu erhalten, sind hier spezielle Lupensysteme (z.B. Macula Plus 5.5, Volk-USA) erforderlich.

1.2.2.3. Fluoreszenzangiographie

Die Grundlage der fluoreszenzangiographischen Untersuchungstechnik ist die Eigenschaft bestimmter Stoffe, auf eine Anregung mit elektromagnetischer Strahlung (Licht), die für Anhebung von Elektronen auf ein höheres Energieniveau sorgt, mit der Aussendung von Licht gleicher oder größerer Wellenlänge zu reagieren. Diese Eigenschaft wird als Lumineszenz bezeichnet. Das Prinzip der Fluoreszenzangiographie zur Darstellung der okulären Gefäßsysteme geht auf Flocks und Novotny (Heimann, 2004) zurück. Bei der Fluoreszenzangiographie wird über einen intravenösen Zugang ein fluoreszierender Farbstoff (Natriumfluoreszein) appliziert, der sich über das Gefäßsystem verteilt und dann kurze Zeit später das chorioidale und retinale Gefäßsystem des Auges füllt. Durch Anregung mit Licht der Wellenlänge von 465 nm wird das Natriumfluoreszein zur Fluoreszenz bei 525 nm angeregt. Dieses emittierte Licht wird dann mittels eines speziellen Filters und einer Funduskamera zur Darstellung des Augenhintergrundes detektiert und entweder konventionell auf einen Negativfilm oder digital im zeitlichen Verlauf gespeichert. Die Fluoreszenzangiographie ermöglicht somit eine Darstellung der verschiedenen Gefäßsysteme des Auges (Netzhaut und

Aderhaut) im zeitlichen Ablauf entsprechend ihrer Füllung. Weiterhin können besondere Phänomene wie Leckage (Austritt von Flüssigkeit und somit auch des wasserlöslichen Fluoreszein aus den Gefäßen) oder Blockaden der Fluoreszenz durch vorgelagerte pigmentierte Strukturen dargestellt werden. Die Fluoreszenzangiographie stellt neben der ophthalmologischen klinischen Untersuchung die wichtigste Untersuchung zur Erkennung und Differenzierung einer CNV dar. Die gesamte Einteilung und Klassifikation der CNV beruht weitestgehend auf angiographischen Befunden (Bird et al., 1995; MPS Group, 1991a, 1991b; Verteporfin roundtable participants, 2005).

1.2.2.4. Indocyaningrünangiographie

Die Indocyaningrünangiographie (ICG-Angiographie) ist ein weiteres diagnostisches Instrument zur Darstellung und Differenzierung von vaskulären Pathologien am Augenhintergrund. Vom Prinzip her entspricht sie der Fluoreszenzangiographie mit dem Unterschied, dass die Exzitation und Emission im Infrarotbereich (780-810 nm) liegt (Gelissen, 2004). Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass das Indocyaningrün (ICG) mit einer Bindung von ca. 98% an Plasmaproteine stärker in den Gefäßen persistiert und kein Austritt des Farbstoffs mit Leckage wie beim Natriumfluoreszein entsteht. Durch die zusätzliche Verwendung eines Scanning- Lasersystems erhöht sich die Auflösung. Die größere Wellenlänge ermöglicht ein tieferes Eindringen des Lichts, was wiederum die Darstellung von tiefer gelegenen Schichten als bei der konventionellen Fluoreszenzangiographie erleichtert. Wegen der beschriebenen Unterschiede eignet sich die ICG-Angiographie besonders zur Darstellung der Gefäße der Choriokapillaris und der Chorioidea bzw. von Kurzschlussverbindungen und Anastomosen zwischen retinalen und chorioidalen Gefäßen. Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit okkulte CNV bei einer vorhandenen Abhebung des retinalen Pigmentepithels besser darzustellen. Das ICG ist in Einzelfällen eine sinnvolle Zusatzuntersuchung bei der Differentialdiagnose der CNV, die Basisdiagnostik erfolgt jedoch nach wie vor mittels Fluoreszenzangiographie.

1.2.2.5. Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie ist eine nichtinvasive, wenig zeitaufwendige und seitens der Patienten gut tolerierte Untersuchung. Mit dieser Methode können bei Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration wertvolle Informationen gewonnen werden, die die Befunde einer klinischen Untersuchung oder Fluoreszenzangiographie vor allem im Therapieverlauf ergänzen (Eter et al., 2005; Eter und Spaide, 2005; Krebs et al., 2005; Rogers et al., 2002; Velthoven van et al., 2006). Insbesondere eignet sich diese Untersuchung zur Objektivierung der Befunde bei Verlaufskontrollen. Die Entwicklung dieser Methode geht auf Huang im Jahr 1991 zurück (Huang, 1991) und steht seit 1996 in der klinischen Anwendung zur Verfügung. 1996 wurde die optische Kohärenztomographie (Time-Domain-OCT, Carl Zeiss Meditec AG, Jena,) in der Augenheilkunde eingeführt (Eter et al., 2005). Das technische Prinzip beruht auf der Michelson Interferometrie. Bei der Optischen Kohärenztomographie (OCT) wird ein Infrarotlicht verwendet, und die Darstellung der Netzhaut mit ihren verschiedenen Schichten resultiert letztlich auf deren unterschiedlichen Reflektivitätsmustern. Die Untersuchung mit dem OCT ermöglicht einen optischen Querschnitt von hoher Auflösung ($< 10 \mu\text{m}$) durch die verschiedenen Netzhautschichten zu legen. Somit kann neben der zweidimensionalen Darstellung bei der Angiographie (x- und y-Richtung) eine dritte Ebene (z-Richtung) dargestellt und beurteilt werden. Dadurch ist eine qualitative Darstellung der verschiedenen Netzhautschichten und des vitreoretinalen Interface, als auch eine quantitative Analyse der Netzhautdicke möglich (Schuman, 2004). Seit 2006 stehen auch Hochauflösende-, Hochgeschwindigkeits-OCT-Diagnostikgeräte (Fourier-Domain-OCT) zu Verfügung. Damit ist eine hochauflösende und dreidimensionale Visualisierung intraretinaler Schichten möglich.

1.2.3. Natürlicher Verlauf und Therapie der subfovealen neovaskulären AMD

1.2.3.1. Natürlicher Verlauf

Ein spontanes Sistieren der progressiven Erkrankung ist äußerst selten. Es kommt zur Progression des Krankheitsgeschehens mit nachfolgender Photorezeptordegeneration und Veränderungen im RPE, die umso stärker ausgeprägt sind, je länger die Veränderungen bestehen. Ähnlich wie bei einer Netzhautablösung entsteht durch das Makulaödem eine Abhebung der neurosensorischen Netzhaut. Hier konnte bei Netzhautablösungen tierexperimentell gezeigt werden, dass die Photorezeptordegeneration und die Veränderungen im RPE umso stärker ausgeprägt waren, je länger die Ablösung bestanden hat. (Anderson, 1983)

Studien bei Patienten mit Netzhautablösung und zusätzlicher Makulaablösung zeigten, dass sowohl die Dauer der Makulaablösung als auch der präoperative Visus stark mit der postoperativen visuellen Funktion nach Makulaanlage korreliert sind. So ist das funktionelle Erholungspotential nach Wiederanlage der Makula mit zunehmender Dauer der bestehenden Ablösung umso geringer. (Salicone, 2006)

Von der unbehandelten Kontrollgruppe der MPS-Studie (Macular Photocoagulation Study) existieren Daten über den mittleren Visusverlust bei subfovealen klassischen CNV bei AMD. Hier zeigte sich 3 Monate nach Krankheitsbeginn bereits ein Verlust von im Mittel 2 Visusstufen und nach 2 Jahren im Mittel von 4,3 Visusstufen. 82% der Augen hatten mindestens 2 Visusstufen nach 2 und auch nach 4 Jahren verloren. Die Anzahl der Augen die ≥ 6 Visusstufen verloren hat, erhöhte sich von 37% nach 2 Jahren auf 47% nach 4 Jahren. Die Anzahl der Augen, die am Anfang einen Visus von 0,1 oder schlechter hatte erhöhte sich von 36% auf 88% nach 2 Jahren und auf 89% nach 4 Jahren. (MPS Group, 1993; MPS Group, 1997) Diese Daten zeigen, dass der erhebliche Visusverlust bei subfovealen klassischen Membranen schon in den ersten 2 Jahren stattfindet.

In der TAP-Studie zeigte sich bei unbehandelten Augen mit einem klassischen CNV-Anteil ein mittlerer Visusverlust von 3,5 Visusstufen nach 1 Jahr und 3,9 Visusstufen nach 2 Jahren. 24% der Augen verloren ≥ 6 Visusstufen nach 1 Jahr und 30% nach 2

Jahren. Außerdem hatten 48% der Augen einen Visus $\leq 0,1$ nach einem Jahr und 55% der Augen nach 2 Jahren. (TAP Study Group, 1999; TAP Study Group, 2001). In der VIP-Studie hatten 33% der unbehandelten Augen mit okkulten CNV-Membranen ohne klassischen Anteil einen Visus $\leq 0,1$ nach 1 Jahr und 45% der Augen nach 2 Jahren (VIP Study Group, 2001).

60% der unbehandelten okkulten CNV-Membranen ohne klassischen Anteil zeigten eine Konversion zu klassischen CNV-Membranen im ersten oder zweiten Jahr (TAP Study Group, 2001). Diese Augen hatten nach 2 Jahren durchschnittlich einen Visus von 0,1. Im Vergleich hatten die Augen ohne Konversion einen durchschnittlichen Visus von 0,16. Bei den minimal klassischen CNV konvertierten 40% in einem Zeitraum von 24 Monaten in eine überwiegend klassische CNV, wobei etwa die Hälfte dieser Konversionen innerhalb von 6 Monaten auftrat. (TAP Study Group, 2001)

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass die überwiegend klassischen CNV-Membranen einen aggressiveren und protrahierteren Verlauf mit stärkerer Funktionseinbuße zeigen als die minimal klassischen und okkulten. Diese Daten legen nahe, dass Patienten in jedem Fall relativ engmaschig untersucht werden sollten, um die Konversion in eine überwiegend klassische Läsion rechtzeitig zu erfassen. (Pauleikhoff, 2005) Außerdem stellte man fest, dass 42% der Patienten mit neovaskulärer AMD im ersten Auge, eine neovaskuläre AMD auch im zweiten Auge in einem Zeitraum von 5 Jahren entwickelten. (MPS Group, 1997)

Als Endstadium tritt bei der AMD häufig ein fibrotischer Umbau zu einer fibrovaskulären Narbenplatte auf, die sehr prominent, von Exsudaten durchsetzt und unter Umständen sogar verkalkt sein kann und auch als Junius-Kuhns Makulopathie bezeichnet wird. Zu diesem Zeitpunkt ist der zentrale Visus in der Regel schon seit längerem auf Tafelvisus abgefallen und keine zentrale Fixation vorhanden. Das Sehen wird dann vom Auflösungsvermögen der peripheren Netzhaut bestimmt.

1.2.3.2. Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin (Visudyne[®], Novartis Ophthalmics) handelt es sich um ein kombiniertes Therapieverfahren, bei dem der liposomal verkapselte Photosensibilisator Verteporfin, ein Benzoporphyrin

(benzoporphyrin derivative monoacidring) durch einen speziellen Laser der Wellenlänge 698 nm mit niedriger Energie aktiviert wird. Durch diese Aktivierung entstehen durch eine Typ II-Reaktion freie Radikale und Singletsauerstoff, was zur Zerstörung von Endothelien und letztlich zur Thrombose der Gefäße führt. Der Photosensibilisator alleine hat keine Potenz, und auch der Laser für sich ohne Photosensibilisator hat kein Wirkpotential (Miller et al., 1995; Schmidt-Erfurth, 1998). Das Verteporfin wird intravenös appliziert, und nach einem Intervall reichert es sich in den neovaskulären Endothelien der CNV an. Mehrere Faktoren spielen bei dieser Anreicherung eine Rolle. Zum einen kommt es durch die langsame intravenöse Applikation des Farbstoffes und das Intervall zwischen Infusion und Beleuchtung durch den Laser zu einer Ansammlung des Verteporfins in der langsam perfundierten CNV und gleichzeitig zu einem wash-out-Phänomen in den Netzhaut- und Aderhautgefäßen, so dass dort weniger Photosensibilisator vorhanden ist und wenig Wirkung bzw. wenig Nebenwirkung entfaltet wird (Haimovici et al., 1997; Schmidt-Erfurth und Hasan, 2000). Ein weiterer Grund für die Anreicherung und damit auch für die angenommene CNV-Selektivität ist die postulierte hohe Affinität des liposomal verkapselten Verteporfins zu den in neovaskulären Endothelien verstärkt exprimierten LDL-Rezeptoren, die das Medikament besonders gut binden können (Pauleikhoff et al., 1994). Nachdem sich der Farbstoff in der CNV angereichert hat, wird unter Sicht (Kontaktglas und Spaltlampe) der Laserstrahl genau auf das Areal der CNV gerichtet und aktiviert dort den Photosensibilisator. Die aktivierte Substanz löst biochemische Prozesse zur Schädigung der endothelialen Auskleidung der CNV aus. Hierdurch kommt es in den folgenden Tagen zu einer Photothrombose und zu einem Verschluss der CNV. Typischerweise kommt es in den folgenden Monaten zu erneuten Gefäßeinsprossungen in das ursprüngliche Kapillarnetz und zur Rekanalisation der CNV, weshalb eine mehrfache Behandlung in der Regel notwendig ist (Schmidt-Erfurth, 1998; Schmidt-Erfurth und Hasan, 2000; Schmidt-Erfurth et al., 2002). Das Behandlungsprinzip der PDT besitzt somit eine hohe Selektivität und wenig Nebenwirkungen. bedingt sein. In der Regel sind im ersten Jahr ca. 3-4 Behandlungen notwendig und auch in den folgenden Jahren können weitere Behandlungen erforderlich werden (Kaiser, 2006; TAP Study Group, 2001; VIP Study Group, 2001). Zugelassen ist die PDT in Deutschland als zweiter Wahl Therapie für die Behandlung von subfovealen überwiegend klassischen CNV aufgrund von

altersabhängiger feuchten AMD mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,1 bei der ersten Indikationsstellung und subfovealen okkulten CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchten Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm sowie Verschlechterung mit Hämorrhagie bei CNV oder Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafel oder Zunahme der Läsion um mindestens 10%. Auszuschließen von der Therapie mit PDT sind subfoveale okkulte CNV-Läsionen ohne klassischen Anteil bei denen eine Läsionsgröße größer 4 Papillenflächen und ein Visus größer oder gleich 0,4 vorliegen. (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2005a; Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2006).

Durch die PDT-Behandlung wird eine Stabilisierung des Visus der Patienten erzielt. Als Stabilisierung wird die Vermeidung eines Visusverlustes von 3 oder mehr Visusstufen bezeichnet. (TAP Study Group, 2001; VIP Study Group, 2001)

Der Effekt einer PDT Behandlung muss nach etwa zwei bis drei Monaten durch eine fluoreszenzangiographische Verlaufskontrolle beurteilt werden, um über eine Fortsetzung der PDT zu entscheiden. Bei weiterhin bestehender bzw. erneuter rascher Anfärbung der CNV mit Leckage und/oder Größenzunahme bzw. weiterem Visusverlust ist eine erneute PDT oder ggfs. eine intravitreale medikamentöse Therapie sinnvoll, wohingegen bei ausbleibender Leckage zunächst auf eine erneute PDT verzichtet werden kann. Die PDT stellt im Vergleich mit den anderen Behandlungsverfahren das komplikationsärmste Verfahren dar und ist zudem das Verfahren, mit dem am längsten Erfahrungen in klinischen Studien und im klinischen Alltag gewonnen wurde. Ferner wird in Deutschland die Finanzierung dieser Therapie im System der gesetzlichen Krankenkassen für subfoveale vorwiegend klassische CNV übernommen. Das fehlende Ansprechen einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis[®], Novartis Ophthalmics) kann den Einsatz der PDT sinnvoll erscheinen lassen (zweiter Wahl Therapie). (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2007).

1.2.3.3. Intravitreale medikamentöse Therapie

- Pegaptanib (Macugen[®], Pfizer Ophthalmics) ist ein Oligokukleotid-Aptamer mit einem Molekulargewicht von 49 kDa, der wie ein Antikörper wirkt und spezifisch eine VEGF-Unterform (VEGF-165) bindet und neutralisiert. (Product monograph Macugen[®], 2006) Es werden 0,3 mg des Aptamers intravitreal via Pars plana appliziert. Nach intravitrealer Applikation hemmt Pegaptanib das Wachstum neuer Blutgefäße und deren Hyperpermeabilität, die zum Fortschreiten der neovaskulären AMD-Erkrankung und zum Verlust des Sehvermögens führt. Da seine Wirkung mit der Zeit im Glaskörper und in der Netzhaut durch natürlichen Abbau nachlässt, ist eine wiederholte Applikation alle 6 Wochen notwendig. Pegaptanib ist für die Behandlung verschiedener Subtypen der neovaskulären AMD seit 2006 in Deutschland zugelassen. Die Wirksamkeit des Medikaments wurde in der VISION-Studie untersucht (The VISION Group, 2004). Durch die Therapie ist eine Stabilisierung des Visus bei allen angiographischen Subtypen (überwiegend klassisch, minimal klassisch, okkult) erzielt worden. Als Stabilisierung wurde die Vermeidung eines Visusverlustes von 3 oder mehr Visusstufen bezeichnet. Eine sehr geringe Anzahl der Patienten zeigte einen Visusgewinn (The VISION Group, 2004). Eine Subgruppenanalyse der VISION-Studie (Gonzales, 2005) zeigte dass Patienten mit einer CNV-Läsion unter 2 Papillenflächen und einem Ausgangsvisus > 0,4 eher von der Behandlung profitieren, sodass eine frühe Therapie vom Vorteil wäre. (Maier et al., 2007; Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2005a; Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2006). Das fehlende Ansprechen einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis[®], Novartis Ophthalmics) kann den Einsatz der intravitrealen Therapie mit Pegaptanib (Macugen[®], Pfizer Ophthalmics) sinnvoll erscheinen lassen (zweiter Wahl Therapie). (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2007).

- Ranibizumab (Lucentis[®], Novartis Ophthalmics) ist ein rekombinant hergestelltes, humanisiertes monoklonales Antikörperfragment mit einem Molekulargewicht von 48 kDa, das alle VEGF-A Isoformen neutralisiert. (Produktmonographie Lucentis[®], 2007) Nach intravitrealer Applikation via Pars plana hemmt Ranibizumab das Wachstum neuer Blutgefäße und deren Hyperpermeabilität, die zum Fortschreiten der neovaskulären AMD-Erkrankung und zum Verlust des Sehvermögens führt. Das Medikament ist seit

Januar 2007 in Deutschland für die Therapie der neovaskulären AMD zugelassen. Die empfohlene Dosis für Lucentis ist 0,5 mg (0,05 ml). In den ersten drei Monaten sollte Lucentis monatlich injiziert werden. In der nachfolgenden Erhaltungsphase sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls der Patient einen Sehverlust von mehr als 5 Buchstaben aufweist (ETDRS oder äquivalent eine Snellen-Linie), sollte Lucentis verabreicht werden. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten. (Fachinformation Lucentis[®], 2007; Produktmonographie Lucentis[®], 2007) Die Wirksamkeit des Medikaments wurde in der ANCHOR-Studie (The ANCHOR Study Group, 2006) und MARINA-Studie (The MARINA Study Group, 2006) untersucht. Durch die Therapie ist eine sehr gute Stabilisierung des Visus bei allen angiographischen Subtypen (überwiegend klassisch, minimal klassisch, okkult) erzielt worden. Als Stabilisierung wurde die Vermeidung eines Visusverlustes von 3 oder mehr Visusstufen bezeichnet. Zusätzlich hatten zwischen ca. 30-40% der Patienten einen Visusgewinn ≥ 3 Visusstufen. In beiden Studien wurde Ranibizumab monatlich intravitreal injiziert. Die Durchschnittliche Summe der Injektionen betrug 11 Injektionen im Zeitraum von 12 Monaten für die ANCHOR-Studie und 22 Injektionen im Zeitraum von 24 Monaten für die MARINA-Studie. Die Ergebnisse von 12 Monaten einer 2jährigen noch nicht abgeschlossenen Studie (PIER-Studie) bei der für den Zeitraum von 3 Monaten die Patienten 1mal Ranibizumab intravitreal erhielten und danach der Abstand der Injektionen 3 Monate betrug zeigte eine verminderte Effektivität. Nach einer anfänglichen Verbesserung des Visus (in Folge der monatlichen Verabreichung) verschlechterte sich die Sehschärfe der Patienten bei der 3monatlichen Gabe von Ranibizumab wieder und ging nach 12 Monaten bis auf Ausgangsniveau zurück. Allerdings zeigte sich eine sehr gute Visusstabilisierung. Insgesamt erhielten die Patienten im Durchschnitt 6 von 6 möglichen Behandlungen. (Fachinformation Lucentis[®], 2007; Produktmonographie Lucentis[®], 2007)

Ranibizumab stellt für die verschiedenen untersuchten Typen der exsudativen AMD (Visus größer/gleich 0,05 bei überwiegend klassischer CNV, minimal klassischer CNV, okkult CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression) die Therapie der ersten Wahl dar. (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2007).

Ranibizumab hatte in Bezug auf die funktionellen Stabilisierungseffekte (ca. 95 % bei allen Typen) als auch in Bezug auf die Möglichkeit einer Visusbesserung (ca. 30% bei

allen Typen) die besten Ergebnisse. Die oben genannten Ergebnisse wurden allerdings in Studien gewonnen, die eine 4-wöchentliche Applikation von Ranibizumab über einen Zeitraum von 2 Jahren (24 intravitreale Applikationen) vorsahen. Da zudem bei diesen Studienpatienten auch im 3. Jahr noch in ca 40% der Patienten weitere Injektionen benötigten, muss bei Therapiebeginn Patient und behandelndem Arzt die eventuelle Notwendigkeit einer lang dauernden Injektionstherapie bewusst sein. Dies sowie das fehlende Ansprechen einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis[®], Novartis Ophthalmics) kann den Einsatz der PDT oder die intraokulare Therapie mit Pegaptanib sinnvoll erscheinen lassen (zweiter Wahl Therapie). (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2007).

1.2.3.4. Sonstige Therapieoptionen

- Bevacizumab (Avastin[®], Roche) ist ein vollständiger, humanisierter monoklonaler Antikörper mit einem Molekulargewicht von 148 kDa, der alle Isoformen von VEGF-A bindet (Maier et al., 2007; Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2006; Ziemssen et al., 2006). Bei der intravitrealen Behandlung der neovaskulären AMD mit Bevacizumab handelt es sich um eine off-label Behandlung. Bevacizumab war das erste Anti-VEGF-Medikament, das von der FDA im Jahr 2004 zugelassen wurde und zwar für die Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms. Es ist dem Ranibizumab verwandt, weil die Bindungsdomäne des Antikörpers ursprünglich aus demselben monoklonalen Mausantikörper entwickelt wurde. Bevacizumab hat durch das höhere Molekulargewicht und die zweifache Bindungsdomäne ca. eine doppelte Halbwertszeit im Vergleich zu Ranibizumab (Beer et al., 2006; Maier et al., 2007; Ziemssen et al., 2006). Der erste Bericht über einen mit Bevacizumab behandelten Patienten wurde von Rosenfeld in der Juli/August-Ausgabe der Zeitschrift "Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging" publiziert (Rosenfeld et al., 2005). Die bisherigen Erfahrungen beschränken sich auf die Beschreibung des therapeutischen Effektes und der Sicherheit bei Fallserien. In allen diesen Fallserien konnte bei allen angiographischen Subtypen nach intravitrealer Applikation von 1,25 mg Bevacizumab eine sehr gute Visusstabilisierung und ein mittlerer Visusanstieg von ca. 3 Visusstufen erzielt werden (Aisenbrey et al., 2007; Avery et al., 2006; Ladewig et al., 2006; Rich et al., 2006; Spaide et al., 2006;

Yoganathan et al., 2006). Die bisherige Datenlage zeigte keine relevanten okulären oder systemischen Komplikationen (Fung et al., 2006).

Bevacizumab stellt trotz des Status einer off-label Anwendung und dem Fehlen von Phase III Studienergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit die intravitreale Injektion von Bevacizumab eine rationale und inzwischen durch zahlreiche Berichte untermauerte Behandlungsalternative dar (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2007).

Kombinierte therapeutische Optionen

Für alle Anti-VEGF-Therapien existieren gegenwärtig keine Daten darüber, wie oft und wie lange die intravitrealen Injektionen durchgeführt werden müssen. Zudem ist es zum aktuellen Zeitpunkt unklar, ob bei klinisch stabilisierter Situation (fibrovaskuläre CNV ohne subretinale Flüssigkeit, keine Leckage in der Fluoreszenzangiographie) die Injektionstherapie beendet werden kann, ohne dass es zu einem erneuten CNV-Wachstum kommt. (Gonzales, 2005; The ANCHOR Study Group, 2006; The MARINA Study Group, 2006; The VISION Group, 2004) Außerdem haben die periodischen intraokularen Injektionen ein kumulatives Endophthalmitis Risiko von 0,3% bis 1,0% (Fung et al., 2006; Jaisle et al., 2004; The ANCHOR Study Group, 2006; The MARINA Study Group, 2006; The VISION Group, 2004). Durch eine PDT mit dem Ziel die CNV zu okkludieren wird zunächst eine Entzündung und eine erhöhte Expression von VEGF bedingt und dadurch der angiogenetische Reiz sogar erhöht (Adamis et al., 2005; Gollnick et al., 2003; Oh et al., 1999; Otani et al., 1999; Tatar et al., 2006a, 2006b). Eine Kombination aus PDT sowie antiphlogistischen, antiexsudativen und antiangiogenetischen Wirkstoffen könnte möglicherweise die Entwicklung und Progredienz der Erkrankung am effektivsten beeinflussen. (Maier et al., 2007) Bei allen Kombinatiostherapien existieren aktuell keine prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien.

- PDT und intravitreales Triamcinolonacetonid

Trotz der breiten Anwendung dieser Kombinationstherapie bei der Behandlung der neovaskulären AMD (Kaiser, 2005) wurden jedoch nur einige Fallserien (Augustin und Schmidt-Erfurth, 2006a, 2006b; Chan et al., 2006; Rechtman et al., 2004; Ruiz-Moreno et al., 2006; Spaide et al., 2003; Spaide et al., 2005) mit größeren oder kleiner Patientenanzahl und inhomogener Zusammensetzung von unterschiedlichen Subtypen der neovaskulären AMD publiziert. In diesen Fallserien konnte eine Visusstabilisierung und/oder eine Visusbesserung erzielt werden. Zusätzlich waren bei der Kombinationstherapie weniger PDT-Behandlungen als durch eine PDT-Monotherapie bis zum Therapieerfolg nötig. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden die folgenden prospektiven, randomisierten Studien begonnen, deren erste Resultate aktuell noch nicht veröffentlicht sind: VisIT-Studie, VISTA-Studie, Retina-Studie (Kanada), NEI-Studie. (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2005a; Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2006) Bei der intravitrealen Triamcinolonacetonid-Injektion besteht ein Komplikationsspektrum vor, das zumeist gut beherrschbar ist. Als besondere Nebenwirkungen von intravitrealem Triamcinolonacetonid wurden ein steroidbedingter Druckerhöhung, ein Kortikosteroidglaukom sowie ein kataraktogener Effekt beschrieben. (Jaissle et al., 2004)

- PDT und intravitreales Ranibizumab (Lucentis[®], Novartis Ophthalmics)

In der PROTECT-Studie (Phase II) (Schmidt-Erfurth et al., 2006) erhielten 32 Patienten zu Beginn der Studie die PDT eine Stunde vor der intravitrealen Injektion mit Ranibizumab, und dann falls nötig im dritten, sechsten und neunten Monat wiederholt. Ranibizumab (0,5 mg) wurde zu Beginn und im ersten, zweiten und dritten Monat injiziert. Erste Ergebnisse dieser Studie zeigen neben der Tatsache, dass die Kombinationsbehandlung aus PDT und intravitrealem Ranibizumab am gleichen Tag ein sehr gutes Sicherheitsprofil besitzt, eine Zunahme der mittleren Sehschärfe nach vier Monaten um 6,9 Buchstaben (EDTRS-Tafel). Darüber hinaus fallen in dieser Studie Patientenverläufe auf, die neben der Kombinationsbehandlung zu Beginn und den weiteren 3 Ranibizumab-Injektionen über das gesamte erste Studienjahr keine weiteren Behandlungen mehr benötigen und dabei den Visusgewinn aufrechterhalten konnten. Um diese Hinweise zu untermauern, wird Anfang dieses Jahres die MONT-BLANC-

Studie starten. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit 250 Patienten, die die Kombination aus PDT mit Verteporfin und intravitrealem Ranibizumab mit der Ranibizumab Monotherapie vergleicht. Dabei werden besonders die Anzahl der notwendigen Behandlungen pro Jahr sowie die Zeit bis zur ersten notwendig gewordenen Wiederbehandlung untersucht. (Lemmen, 2007)

- PDT und intravitreales Bevacizumab (Avastin[®], Roche)

In einer retrospektiven Fallserie konnte eine Visusstabilisierung und eine Visusbesserung erzielt werden. Zusätzlich waren bei der Kombinationstherapie weniger PDT- und Bevacizumab-Behandlungen als durch die entsprechenden Monotherapien in einem Zeitraum von 7 Monaten bis zum Therapieerfolg nötig. Die Sicherheit der Kombinationstherapie wurde auch festgestellt. (Dhalla et al., 2006) Um diese Hinweise zu untermauern, müssen prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien erfolgen.

Chirurgische Therapieoptionen

Bei der chirurgischen Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration können prinzipiell zwei Ansätze unterschieden werden:

- Alleinige chirurgische Entfernung der CNV (Pars plana Vitrektomie und CNV Extraktion)
- Verfahren, bei denen die Fovea auf nicht erkranktes RPE verschoben wird (Makulatranslokation)

Bei der reinen chirurgischen CNV-Extraktion via Pars plana Vitrektomie kann in den meisten Fällen die CNV gut entfernt werden, der damit verbundene Defekt des RPE ist aber meist deutlich größer als das ursprüngliche CNV-Areal. In verschiedenen Studien zeigt sich ein Visus von schlechter als 0,1 in 80-90% der Fälle. Dieses Verfahren hat eine beträchtliche Nebenwirkungsrate durch den subretinalen chirurgischen Eingriff (90% Kataraktentstehung, bis 20% Netzhautablösung). Die chirurgische CNV-Extraktion bleibt somit dem Stabilisierungsversuch im Einzelfall vorbehalten. (Walter, 2002)

Die Verfahren der Makulatranslokation gehen letztlich auf erste Vorschläge von Machemer und Steinhorst zurück (Machemer und Steinhorst, 1993a, 1993b). Es existieren verschiedene Abwandlungen der Technik, so z.B. die 360° Makula-

translokation (Aisenbrey et al., 2002; Toth et al., 2001) oder die limitierte Makulatranslokation (De Juan et al., 1998). Das Verfahren der 360°-Makulatranslokation hat sich durchgesetzt. Durch eine Vitrektomie wird die periphere Netzhaut mittels 360°-Retinotomie mobilisiert und die Makula auf einen intakten Untergrund außerhalb des Erkrankungsareals verlagert, wobei die Verlagerungsstrecke entscheidend von der Ausdehnung dieses Areals abhängig ist. Anschließend wird die Netzhaut mittels einer Silikonöltamponade wieder angelegt. Die Photorezeptoren des Foveabereichs liegen auf einer noch nicht pathologisch veränderten Region des RPE und können somit eine bessere Versorgung erfahren. Ein wesentliches Problem sind die Nebenwirkungen und Komplikationen, die es beispielsweise erforderlich machen auch eine Operation der Augenmuskeln durchzuführen, um so durch die Gegenrotation des Bulbus ein verkipptes Doppeltsehen zu vermeiden (Eckardt et al., 1999; Fricke und Neugebauer, 2002). Auf Grund der hohen chirurgischen Anforderungen und der damit verbundenen hohen Komplikations- und Nebenwirkungsrate wie proliferative Vitreoretinopathie mit Netzhautablösung und zystoides Makulaödem, ist die Makulatranslokation im Wesentlichen als Therapieversuch bei einzigen Augen und kurzer Anamnese indiziert. Das Verfahren bietet allerdings trotz der erheblichen Risiken in 30-50% der Fälle eine Visusverbesserung (Aisenbrey et al., 2002; Gelisken und Bartz-Schmidt, 2002).

2. Materialien und Methoden

2.1. Patienten

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Krankenakten und Operationsberichten aller Patienten, die durch photodynamische Therapie und intravitreales Triamcinolon-acetonid in der Augenklinik Dortmund, Klinikum Dortmund (Direktor: Privatdozent Dr. med. Thorsten Böker) zwischen Januar 2004 und Juni 2006 bei neovaskulärer AMD behandelt wurden. In dieser retrospektiven Arbeit waren alle Untersuchungen und Behandlungen bei allen Patienten auf der Grundlage der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und der Richtlinien für die Gute Klinische Praxis der Europäischen Union durchgeführt. Die Einschlusskriterien waren:

- Subfoveale Lage der CNV-Membran
- Überwiegend klassische CNV mit bestkorrigiertem Visus $\geq 0,1$ bei der ersten Indikationsstellung
- Okkulte CNV ohne klassischen Anteil und einer Läsionsgröße von max. 5400 μm sowie Verschlechterung mit Hämorrhagie bei CNV oder Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder Verlust von 1 Visusstufe oder Zunahme der Läsion um mindestens 10%. Die Läsionsfläche sollte ≤ 4 MPS DA (Macular Photocoagulation Study Disc Areas), 1 MPS DA nach TAP- und VIP-Studien: 2,54 mm^2 (TAP Study Group, 1999; TAP Study Group 2001; TAP and VIP Study Groups, 2003; VIP Study Group, 2001).
- minimal klassische CNV mit bestkorrigiertem Visus $\geq 0,1$ bei der ersten Indikationsstellung
- Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten
- Keine Behandlung bei neovaskulären AMD in der Vorgeschichte

Die Behandlung, die Visusprüfung sowie die Fluoreszenzangiographien erfolgten standardisiert.

2.2. Behandlung

2.2.1. Photodynamische Therapie

Die Indikation zur Erstbehandlung mittels PDT wurde bei einer angiographisch gesicherten aktiven CNV und visuellen Symptomen (Visusabfall oder Metamorphopsien) auf Grund einer neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration gestellt. Die photodynamische Therapie wurde mit dem Medikament Verteporfin (Visudyne[®] Novartis Ophthalmics) und den für die AMD etablierten Standardparametern über einen an der Spaltlampe adaptierten Diodenlaser (Zeiss, Jena, Deutschland) und ein Kontaktglas (Area centralis, Volk, USA) wie folgt durchgeführt.

In einer Glukoselösung wurde den Patienten eine Verteporfindosis von 6 mg/m^2 Körperoberfläche verabreicht. Diese Lösung wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten über einen venösen Zugang infundiert. Nach einer weiteren Wartezeit von 5 Minuten wurde das, bereits in der Angiographie festgelegte, zu behandelnde Areal beleuchtet.

Dazu wurde das behandelnde Auge mittels Tropfanästhesie lokal betäubt um im Anschluss ein Kontaktglas aufsetzen zu können. Zur Beleuchtung wurde ein Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 692 nm verwendet. In einem Bestrahlungszeitraum von 83 Sekunden mit einer Beleuchtungsintensität von 600 mW/cm^2 wurde eine Lichtdosis von 50 J/cm^2 verabreicht. Abschließend wurden beide Augen mittels einer Lichtschutzbrille vom Umgebungslicht abgeschirmt, so dass eine unerwünschte Aktivierung des Farbstoffes während der Abbauphase durch Fremdlicht, und damit die Provokation von unerwünschten Nebenwirkungen vor allem auch am nicht betroffenen Partnerauge weitgehend vermieden werden kann. Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft oder Stillzeit sowie die bekannten Kontraindikationen für die PDT wie dekompensierte Leberfunktionsstörung, Porphyrie, Photosensibilität oder Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten. Die Patienten gaben nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Behandlung. Beim Vorliegen einer angiographisch aktiven CNV mit Leckage im Zusammenhang mit klinisch sichtbarer Netzhautverdickung im Bereich der Makula oder bei subjektiv zunehmenden Metamorphopsien mit Visusverlust und leichter Leckage in der Angiographie wurde eine erneute PDT durchgeführt. Die Wiederbehandlung erfolgte frühestens 10-12 Wochen nach der vorhergehenden PDT mit unveränderten Standardparametern.

2.2.2. Intravitreales Triamcinolonacetonid

Die intravitreale Injektion von Triamcinolonacetonid erfolgte nach den gemeinsamen Richtlinien der Retinologischen Gesellschaft (RG), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschland (BVA). (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2005b) Die Patienten gaben nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Behandlung. Die Patienten sollten nach der Behandlung regelmäßig, inklusiv Augeninnendruckmessung, bis zur nächsten Kontrolle in 2,5 Monaten vom niedergelassenen Augenarzt kontrolliert werden. Die intravitreale Triamcinolonacetonid-Injektion erfolgte 5 Tage vor der photodynamischen Therapie unter sterilen Bedingungen im Operationssaal. Um perioperativ einen möglichst guten Funduseinblick

zu gewährleisten erfolgte bei jedem Patienten eine medikamentöse Mydriasis. Eine topische Anästhesie erfolgte durch mehrere Tropfen eines Lokalanästhetikums und die Antisepsis wurde durch Spülung von bulbärer Bindhaut, Fornices und Karunkel mit einer 5% Povidon-Jod Lösung durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein zweimaliges Abstreichen von Wimpern, Lidern und periorbitaler Haut mit Povidon-Jod 10% getränkten Wattetupfern sowie eine Händedesinfektion, Tragen steriler Handschuhe, Abdecken mit einem sterilen Lochtuch und einsetzen eines sterilen Lidspekulums. Nach Dekantieren des Überstandes einer 40 mg/ml kommerziell gefertigten kristallinen Suspension von Triamcinolonacetonid und erneutem Aufspülen mit Kochsalzlösung wurden 0,2 ml (ca. 20 mg Triamcinolon-acetonid) (Garcia-Arumi et al., 2005) via Pars plana in 3,5 mm Limbusabstand, um eine Verletzung von Linse oder Netzhaut zu vermeiden, intraokular injiziert. Der Einstich erfolgte durch eine 27 gauge Kanüle bei 6 Uhr. Nach Verschieben der Kanüle 6 bis 7 Millimeter Richtung Glaskörpermitte erfolgte die Injektion des Triamcinolonacetonids. Direkt im Anschluss an die intravitreale Injektion wurde eine Prüfung auf Lichtscheinwahrnehmung durchgeführt, um eine Beeinträchtigung der retinalen Perfusion durch einen Augendruckanstieg auszuschließen. Danach wurde eine antibiotische und steroidhaltige Augensalbe appliziert und der Patient wurde aufgefordert eine Kopfhochlage einzuhalten, um das Absetzen der Kristalle auf der Makula zu verhindern. Eine Parazentese der Vorderkammer und das Ablassen von Vorderkammerwasser erfolgten zügig im Fall, dass keine Lichtscheinwahrnehmung bestand. Darauf folgte eine erneute Prüfung auf Lichtscheinwahrnehmung und bei Bedarf eine indirekte Ophthalmoskopie.

Die Inzidenz einer sterilen Endophthalmitis wird in der Literatur nach intravitrealer Triamcinolonacetonid-Injektion mit 0,7–6,7% angegeben, wenn das Konservierungsmittel mitinjiziert wurde (Nelson et al., 2003; Roth et al., 2003; Sutter und Gillies 2003). Typischerweise kommt es innerhalb der ersten 2 postoperativen Tage zu einem Visusabfall auf dem behandelten Auge. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist nur noch Fingerzählen oder die Erkennung von Handbewegung möglich. Es wurden jedoch auch Verläufe ohne Visusminderung beschrieben. Klinisch zeigt sich ein Glaskörperreiz oder eine diffuse weiße Glaskörpertrübung. Diese konnten mit einem milden Vorderkammerreiz, Hypopyon oder einem stark reduzierten Funduseinblick verbunden sein. Bei der Mehrzahl der Patienten ist die Symptomatik schmerzlos und nur in etwa 25% der

Fälle wird Unbehagen oder Schmerzen beschrieben. Im Gegensatz wurde eine Endophthalmitisrate zwischen 0,1% und 0,87% nach intravitrealer Triamcinolon-acetonid-Injektion beobachtet, wenn das Konservierungsmittel Benzylalkohol entfernt wurde. Die Endophthalmitis wurde im Mittel nach etwa 8 Tage, mit einer Variabilität von 1-15 Tagen beobachtet. Auch bei infektiöser Endophthalmitis können nach intravitrealer Triamcinolonacetonid-Injektion Schmerzen und eine Rötung des Auges fehlen. (Jaissle et al., 2004; Jonas, 2005; Jonas, 2006; Jonas et al., 2006; Moshfeghi et al., 2005a, 2005b) Durch Dekantieren des Überstandes der kommerziell gefertigten kristallinen Suspension von Triamcinolonacetonid und erneutem Aufspülen mit Kochsalzlösung wird eine fast lösungsmittelfreie Aufbereitung erreicht (Garcia-Arumi et al., 2005; Jonas et al., 2001; Morrison et al., 2006).

Die intraokuläre Verweildauer von 20 mg Triamcinolonacetonid beträgt ca. 7-9 Monate (Jonas, 2005,2006; Jonas et al., 2004). Der Vorteil im Vergleich zu einer niedrigeren Dosis ist eine niedrigere Reinjektionsrate. Dadurch wird das kumulative Risiko einer Endophthalmitis vermindert. (Kreissig et al., 2006)

Den Patienten wurde eine Dosis von ca. 20 mg (16-20 mg) Triamcinolonacetonid injiziert (Garcia-Arumi et al., 2005) und aus diesem Grund wurde eine Wirkdauer des Triamcinolonacetonids von 7 Monaten berücksichtigt, wenn eine erneute PDT indiziert war.

2.3. Datenerhebung und Analyse

2.3.1. Ausgangsbefunde

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv bei den eingeschlossenen Patienten das Geschlecht, das Alter, der Visus, die CNV-Form und die Läsionsgröße der CNV bei der Erstuntersuchung erhoben (Tabelle 1). Bei allen Patienten wurde jeweils nur ein Auge durch die Kombinationstherapie behandelt.

Tabelle 1: Merkmale der Ausgangsbefunde kategorisiert nach Geschlecht, Alter, Visus, CNV-Form, Läsionsgröße.

Erfassung und Auswertung der Ausgangsbefunde	
Merkmal	
Geschlecht	Frauen (W) Männer (M)
Alter	in Jahren
Visus	in logMAR (Visusstufen)
CNV-Form	überwiegend klassisch okkult (≤ 4 MPS DA, GLD $\leq 5400 \mu\text{m}$) minimal klassisch
Läsionsgröße (GLD)	in μm

2.3.1.1. Demographische Daten

Als Basisdaten wurden das Alter in Jahren und das Geschlecht aller Patienten erhoben und analysiert.

2.3.1.2. Ophthalmologische Befunde

- Anamnese

Bei allen Patienten erfolgten eine allgemeine und eine augenärztliche Krankheitsanamnese.

- Visuserhebung

Als funktionelles Kriterium diente der Visus. Bei allen Patienten wurde vor der ersten Behandlung und bei jeder Nachuntersuchung eine standardisierte Visusprüfung als bestkorrigierter Fernvisus nach DIN EN ISO 8596, DIN EN ISO 8597 und DIN 58220 durchgeführt. (Bach et al., 1998) Bei 3 von 5 gelesenen Zeichen wurde eine Zeile als gelesen betrachtet.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde der Visusverlauf erfasst und analysiert. Die erhaltenen Visuswerte wurden dann entsprechend in logMAR-Visusstufen umgewandelt (Tabelle 28, Anhang). Als mittlerer Visusverlauf wurde jeweils die Differenz zwischen dem Visus nach 12 Monaten und dem Ausgangsvisus ermittelt.

Sämtliche Daten werden als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum angegeben. Der Mittelwert gibt eine Übersicht über den mittleren Verlauf. Hierdurch ist es möglich, Ergebnisse zu einem definierten Untersuchungszeitpunkt angeben zu können. Diese Ergebnisse können dann mit denen aus anderen Studien verglichen werden, wenn diese ebenfalls feste Endpunkte aufweisen.

Zusätzlich erfolgte folgende Kategorisierung des Visusverlaufes.

■ Visusverbesserung

Als Visusverbesserung wurde gewertet, wenn die Differenz zwischen Ausgangsvisus und Visus nach 12 Monaten mindestens eine Visusstufe oder mehr betrug.

■ Visusstabilisierung

Als Visusstabilisierung wurde gewertet, wenn nach 12 Monaten ein Visusverlust von weniger als 3 Visusstufen bestanden hat (Visusabfall < 3 Visusstufen oder auch Vermeidung eines Visusverlustes von 3 oder mehr Visusstufen). Dieses Kriterium wurde deswegen gewählt, da es in den großen Studien zur Behandlung der neovaskulären AMD häufig verwendet wurde und somit eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet. Dass eine Verschlechterung bis 3 Visusstufen als Stabilisierung gewertet wird, ist mit der Tatsache einer normalerweise sowohl im natürlichen Verlauf, als auch nach einer photodynamischen Therapie auftretenden progressiven Visusverschlechterung erklärt.

■ Starke Visusverschlechterung

Als starke Visusverschlechterung wurde ein Visusabfall von 6 oder mehr Visusstufen gewertet. Dieses Kriterium ist in vielen Studien zur Behandlung der exsudativen AMD bereits etabliert worden. Eine Verschlechterung um 6 oder mehr Visusstufen stellt eine deutliche, subjektiv praktisch immer als Einschränkung und Verschlechterung bemerkte Veränderung dar.

● Biomikroskopie

Eine biomikroskopische Untersuchung der vorderen Augenabschnitte sowie eine biomikroskopische Untersuchung der Makula mittels einer 78-Dioptrien-Lupe (Volk,

USA) erfolgten bei allen Patienten an der Spaltlampe. Darüber hinaus wurde bei allen Patienten eine binokulare indirekte Funduskopie auch der peripheren Netzhaut mit einer 20 Dioptrien Lupe (Volk, USA) durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Augeninnendruckmessung mittels Applanationstonometrie.

- **Fluoreszenzangiographie**

Bei allen Patienten wurde vor der ersten Therapie und bei den jeweiligen Nachuntersuchungen eine Fluoreszenzangiographie mit Natriumfluoreszein und einem digitalen Angiographiesystem (Zeiss Funduskamera FF450, Carl Zeiss Meditec AG) durchgeführt. Es wurden Fundusfarbaufnahmen, rotfreie Leeraufnahmen, Bilder in der arteriellen, arterio-venösen und in der venösen Spätphase aufgenommen. Die Bestimmung der einzelnen Merkmale einer CNV-Läsion erfolgte gemäß der in Kapitel 1.2.1.5 festgelegten Definitionen und Kriterien. Alle Angiographien wurden vor der statistischen Auswertung den Krankenakten entnommen und retrospektiv ausgewertet. Bei der ersten PDT-Indikation wurde der größte lineare Durchmesser (GLD) der CNV-Läsion in μm erfasst. Patienten mit okkulten ohne klassischen Anteil CNV-Läsionen mit einer Läsionsfläche $> 4 \text{ MPS DA}$ ($4 \text{ DA: } 10,16 \text{ mm}^2$) wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

2.3.1.3. Nachbeobachtung und Endbefunde nach 12 Monaten

Die Patienten wurden alle 10 Wochen nachuntersucht. Die Befunderhebung erfolgte wie bei der Erstvorstellung der Patienten. Eine Fluoreszenzangiographie wurde ebenfalls durchgeführt. Beim Vorliegen einer angiographisch aktiven CNV mit Leckage im Zusammenhang mit klinisch sichtbarer Netzhautverdickung im Bereich der Makula oder bei subjektiv zunehmenden Metamorphopsien mit Visusverlust und leichter Leckage in der Angiographie wurde eine erneute PDT durchgeführt. Die Wiederbehandlung erfolgte frühestens 10-12 Wochen nach der vorhergehenden PDT mit unveränderten Standardparametern. Wenn eine erneute PDT indiziert war wurde eine intravitreale Triamcinolonacetamid-Injektion 5 Tage vor der PDT-Behandlung durchgeführt. Die Wirkdauer des Triamcinolonacetamids von 7 Monaten wurde berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv bei den eingeschlossenen Patienten der Visus, die Anzahl der PDT- und Triamcinolonacetonid-Behandlungen nach 12 Monaten erhoben (Tabelle 2).

Tabelle 2: Merkmale der Endbefunde kategorisiert nach Visus, PDT-Anzahl, Anzahl der Triamcinolonacetonid-Injektionen.

Erfassung und Auswertung der Endbefunde	
Merkmal	
Visus	in logMAR (Visusstufen)
PDT	Anzahl
Triamcinolonacetonid-Injektion	Anzahl

2.3.2. Nebenwirkungen und Komplikationen

Als okuläre Komplikationen können bei der photodynamischen Therapie eine intra- und subretinale Blutung, eine Glaskörpereinblutung, ein früher Pigmentepithelriss auftreten (Gelissen et al., 2001; Gelissen et al., 2005; Pece et al., 2001; Schnurrbusch et al., 2005). Die Komplikation der subfovealen Blutung mit einem starken Visusverlust kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,8% bei einer PDT-Sitzung auftreten (Gelissen et al., 2005). Generell tritt ein starker Visusverlust (4 Visusstufen und mehr) innerhalb von 7 Tagen im Mittel bei 2,1 % auf (TAP Study Group 2001) mit einer Inzidenz bis 5% (TAP and VIP Study Groups 2004a, 2004b).

Systemisch können bei 2,2% der Patienten infusionsbedingte Schmerzen meistens als Rückenschmerzen, die aber auch in andere Bereiche ausstrahlen können, auftreten. (TAP Study Group 2001; Schnurrbusch et al., 2005) Außerdem können Photosensibilitätsreaktionen bei 2,2% der Patienten in der Regel 24 Stunden nach der Behandlung auftreten. Bei weniger als 1% der Patienten wurden Übelkeit, allergische Reaktionen, Hypertonie, Atem- und Kreislaufbeschwerden beobachtet. (TAP Study Group 2001)

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden Nebenwirkungen und Komplikationen der PDT nicht untersucht. Allerdings wurde eine subretinale Blutung, intraretinale Blutung und ein Pigmentepithelriss nicht beobachtet.

Als besondere Nebenwirkungen von intravitrealem Triamcinolonacetonid werden in der Literatur ein steroidbedingter Druckanstieg, ein Kortikosteroidglaukom sowie ein kataraktogener Effekt beschrieben. (Jaissle et al., 2004) Nach der Injektion wird ein Druckanstieg über 21 mmHg bei 40-52% beschrieben. In der Regel tritt der Augeninnendruckanstieg 1-2 Monaten nach der Injektion auf, in Einzelfällen jedoch auch schon am ersten postoperativen Tag oder erst 12 Wochen nach dem Eingriff. Eine antiglaukomatöse Therapie ist bei 5,7-28% notwendig. (Jaissle et al., 2004; Jonas, 2005; Jonas, 2006). Unter medikamentöser antiglaukomatöser Therapie kommt es in den meisten Fällen nach 6-8 Monaten zu einer spontanen Normalisierung der Tensiowerte, so dass alle Antiglaukomatosa abgesetzt werden können. Nur in 1-2% ist eine antiglaukomatöse filtrierende Operation erforderlich. (Jaissle et al., 2004; Jonas, 2005; Jonas, 2006) Im Allgemeinen handelt es sich bei dem Triamcinolonacetonid induzierten Steroidglaukom um eine häufige, jedoch therapeutisch gut zu beherrschende, passagere Nebenwirkung. (Jaissle et al., 2004)

Die intravitreale Triamcinolonacetonid Applikation hat einen kataraktogenen Effekt. Bei älteren Patienten wurde nach der intravitrealen Injektion von 25 mg Triamcinolonacetonid zusätzlich zur Entwicklung einer posterioren subkapsulären Katarakt eine Progredienz sowohl der Rinden- als auch der Kerntrübung gefunden. Hier lässt sich vermuten, dass bei der intravitrealen Injektion von Triamcinolonacetonid die Entwicklung der posterioren subkapsulären Katarakt eher steroidinduziert ist, wohingegen die Kern- und Rindentrübung möglicherweise in kausalem Zusammenhang mit der intravitrealen Applikationsweise stehen mag. Eine progrediente Linsentrübung wird bei 23%-50% der Patienten beobachtet. (Jaissle et al., 2004) Letztlich ist eine Kataraktoperation bei 15-20% der älteren Patienten nach einer intravitrealen Triamcinolon-Injektion von ca. 20 mg in einem Zeitraum von 1 Jahr nach der Injektion notwendig. (Jonas et al., 2005)

In der Literatur wurde eine Endophthalmitisrate zwischen 0,1% und 0,87% nach intravitrealer Triamcinolonacetonid-Injektion beobachtet, wenn das Konservierungsmittel Benzylalkohol entfernt wurde. Die Endophthalmitis wurde im Mittel nach etwa 8 Tage, mit einer Variabilität von 1-15 Tagen beobachtet. Auch bei infektiöser Endophthalmitis können nach intravitrealer Triamcinolonacetonid-Injektion Schmerzen und eine Rötung des Auges fehlen. (Jaissle et al., 2004; Jonas, 2005; Jonas, 2006; Jonas et al., 2006 Moshfeghi et al., 2005a, 2005b)

Im Zusammenhang mit der intravitrealen Triamcinolonacetonid-Injektion wurde eine Netzhautablösung oder Glaskörperblutung als Komplikation des Eingriffs nur in Einzelfällen beschrieben. Da es sich bei der intravitrealen Injektion um einen intraokularen Eingriff über die Pars plana in den Glaskörperraum handelt, sind eine Glaskörperinkarzeration mit Glaskörpertraktion und Netzhautablösung, eine proliferative Vitreoretinopathie sowie eine Netzhaut- oder Glaskörperblutung als Komplikationen grundsätzlich möglich und sollten in der Nachsorge bedacht werden. (Jaissle et al., 2004)

Letztlich liegt bei der intravitrealen Triamcinolonacetonid-Injektion ein Komplikationsspektrum vor, das zumeist gut beherrschbar ist, aber in der Praxis auch bedacht und in der Nachsorge berücksichtigt werden muss. (Jaissle et al., 2004)

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden Nebenwirkungen und Komplikationen der intravitrealen Triamcinolonacetonid-Injektion nicht untersucht. Allerdings wurde eine Endophthalmitis oder eine Netzhautablösung nicht beobachtet.

2.3.3. Statistik

Es erfolgt eine deskriptive Statistik durch Mittelwert und Standardabweichungen des Ausgangs- und Endvisus nach 12 Monaten sowohl bei allen CNV-Läsionen als auch unter Berücksichtigung der Art der CNV-Läsion. Durch den Wilcoxon Rangsummentests wird analysiert, ob die Visusverteilung zu den beiden Zeitpunkten unterschiedlich ist. Zusätzlich erfolgt die Deskription des kategorisierten Visusverlaufes in Abhängigkeit von der Anzahl der PDT-Behandlungen durch absolute und relative Häufigkeiten. Ein Zusammenhang zwischen dem kategorisierten Visusverlauf und der Anzahl der PDT-Behandlungen wird durch Odds Ratios untersucht. Die Auswertung erfolgt für alle CNV-Läsionen und getrennt für die verschiedenen CNV-Subgruppen (überwiegend klassisch, minimal klassisch, okkult). Unterschiede zwischen dem kategorisierten Visusverlauf bei okkulten und minimal klassischen-Läsionen in Bezug auf die überwiegend klassischen Läsionen werden durch Odds- Ratios analysiert. Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen Visusverlauf und GLD bei allen CNV-Läsionen und den Subgruppen der CNV-Läsionen wird der Spearman'sche Korrelationskoeffizient berechnet. P-Werte $<0,05$ werden als statistisch signifikant an-

gegeben. Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Programms Stata 8.2 (Stata Statistical Software, Release 8.2, 2005, College Station, Stata Corporation, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden 101 Augen von 101 Patienten (63 Frauen, 38 Männer) wegen einer neovaskulären AMD mit PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid behandelt. Das durchschnittliche Alter betrug $76,9 \pm 5,6$ Jahre. Der Ausgangsvisus war $0,77 \pm 0,22$ logMAR und der größte lineare Durchmesser der CNV (GLD) betrug 2968 ± 1141 μm .

Die Ausgangsbefunde unterteilt nach CNV- Läsion waren:

53 Augen von 53 Patienten (34 Frauen, 19 Männer) mit überwiegend klassischen CNV- Läsionen. Das durchschnittliche Alter betrug $77,0 \pm 5,9$ Jahre. Der Ausgangsvisus war $0,81 \pm 0,20$ logMAR und der größte lineare Durchmesser der CNV (GLD) betrug 2852 ± 1211 μm . 38 Augen von 38 Patienten (24 Frauen, 14 Männer) mit okkulten CNV- Läsionen. Das durchschnittliche Alter betrug $76,2 \pm 5,1$ Jahre. Der Ausgangsvisus war $0,73 \pm 0,24$ logMAR und der größte lineare Durchmesser der CNV (GLD) betrug 3090 ± 1077 μm . 10 Augen von 10 Patienten (5 Frauen, 5 Männer) mit minimal klassischen CNV- Läsionen. Das durchschnittliche Alter betrug $79,3 \pm 5,2$ Jahre. Der Ausgangsvisus war $0,72 \pm 0,24$ logMAR und der größte lineare Durchmesser der CNV (GLD) betrug 3121 ± 1029 μm .

In der Tabelle 3 werden die Daten aller eingeschlossenen Patienten dargestellt.

Tabelle 3: Merkmale und CNV-assoziierte allgemeine Ausgangsbefunde aller Patienten mit neovaskulärer AMD.

CNV-assoziierte allgemeine Ausgangsbefunde aller Patienten mit neovaskulärer AMD				
Merkmal	CNV-Typ			
	alle n=101	überwiegend klassisch n=53	okkult ≤ 4MPS disc areas n=38	minimal klassisch n=10
Geschlecht				
Frauen	63	34	24	5
Männer	38	19	14	5
Alter *	76,9±5,6	77,0±5,9	76,2±5,1	79,3±5,2
Ausgangsvisus logMAR *	0,16 0,77±0,22	0,16 0,81±0,20	0,2 0,73±0,24	0,2 0,72±0,24
Größter linearer Durchmesser der CNV (GLD) * in µm	2968±1141	2852±1211	3090±1077	3121±1029

* Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

Die Endbefunde nach kombinierter Therapie mit PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid bei allen CNV- Läsionen nach 12 Monaten waren:

Bei allen CNV-Läsionen betrug der Endvisus $0,96 \pm 0,32$ logMAR, die Visusdifferenz zum Ausgangsvisus 1,9 Visusstufen und die mittlere Anzahl der PDT-Behandlungen 1,8. Bei den überwiegend klassischen Läsionen betrug der Endvisus $1,03 \pm 0,34$ logMAR, die Visusdifferenz zum Ausgangsvisus 2,2 Visusstufen und die mittlere Anzahl der PDT-Behandlungen 1,8. Bei den okkulten Läsionen betrug der Endvisus $0,90 \pm 0,39$ logMAR, die Visusdifferenz zum Ausgangsvisus 1,7 Visusstufen und die mittlere Anzahl der PDT-Behandlungen 1,8. Bei den minimal klassischen Läsionen betrug der Endvisus $0,81 \pm 0,23$ logMAR, die Visusdifferenz zum Ausgangsvisus 0,9 Visusstufen und die mittlere Anzahl der PDT-Behandlungen 1,7. (Tabelle 2 und Diagramm 1)

Der kategorisierte Visusverlauf gestaltete sich wie folgt: Bei allen CNV-Läsionen erfolgte ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe bei 18(17,9%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 1,3 PDT-Behandlungen, eine Stabilisierung (Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen) bei 62(61,4%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 1,6 PDT-Behandlungen und eine starke Verschlechterung (Visusverlust ≥ 6 Visusstufen) bei

12(11,9%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 2,3 Behandlungen. Bei den überwiegend klassischen CNV-Läsionen erfolgte ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe bei 8(15,1%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 1,4 PDT-Behandlungen, eine Stabilisierung (Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen) bei 32(60,5%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 1,4 PDT-Behandlungen und eine starke Verschlechterung (Visusverlust ≥ 6 Visusstufen) bei 8(15,1%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 2,0 PDT-Behandlungen. Bei den okkulten CNV-Läsionen erfolgte ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe bei 9(23,7%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 1,4 PDT-Behandlungen, eine Stabilisierung (Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen) bei 22(57,9%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 1,7 PDT-Behandlungen und eine starke Verschlechterung (Visusverlust ≥ 6 Visusstufen) bei 4(10,5%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 2,6 PDT-Behandlungen. Bei den minimal klassischen CNV-Läsionen erfolgte ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe bei 1(10%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 1 PDT-Behandlung, eine Stabilisierung (Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen) bei 8(80%) Patienten mit einer mittleren Anzahl von 1,7 PDT-Behandlungen und eine starke Verschlechterung (Visusverlust ≥ 6 Visusstufen) bei keiner der Patienten.

Alle Daten werden in Tabelle 4 zusammengefasst. In den Diagrammen 2, 3 und 4 werden die Patienten nach dem kategorisierten Visusverlauf, der Art der CNV-Läsion und der mittleren Anzahl der PDT-Behandlungen dargestellt.

Tabelle 4: Merkmale und Endbefunde nach kombinierter Therapie mit PDT und intravitrealem Triamcinolonacetamid unterteilt nach CNV-Typ. Nachbeobachtung 12 Monate.

Endbefunde nach kombinierter Therapie mit PDT und intravitrealem Triamcinolonacetamid unterteilt nach CNV-Typ. Nachbeobachtung 12 Monate.				
Merkmal	CNV-Typ			
	alle n=101	überwiegend klassisch n=53	okkult ≤ 4MPS disc areas n=38	minimal klassisch n=10
Anzahl PDT Behandlungen *	1,8±0,93	1,8±0,97	1,8±0,90	1,7±0,80
Ausgangsvisus logMAR *	0,16 0,77±0,22	0,16 0,81±0,20	0,2 0,73±0,24	0,2 0,72±0,24
Endvisus logMAR *	0,1 0,96±0,32	0,1 1,03±0,34	0,125 0,90±0,39	0,16 0,81±0,23
Visusdifferenz logMAR	0,19	0,22	0,17	0,09
Visusverlauf				
≥ 1 Visusstufe Visusgewinn	18 (17,9 %)	8 (15,1 %)	9 (23,7 %)	1 (10,0 %)
Anzahl PDT **	1,3	1,4	1,4	1
Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen	62 (61,4 %)	32 (60,5 %)	22 (57,9 %)	8 (80,0 %)
Anzahl PDT **	1,6	1,4	1,7	1,7
≥ 6 Visusstufen Verschlechterung	12 (11,9 %)	8 (15,1 %)	4 (10,5 %)	0 (0 %)
Anzahl PDT **	2,3	2,0	2,6	0

* Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung, ** Angaben als Mittelwert

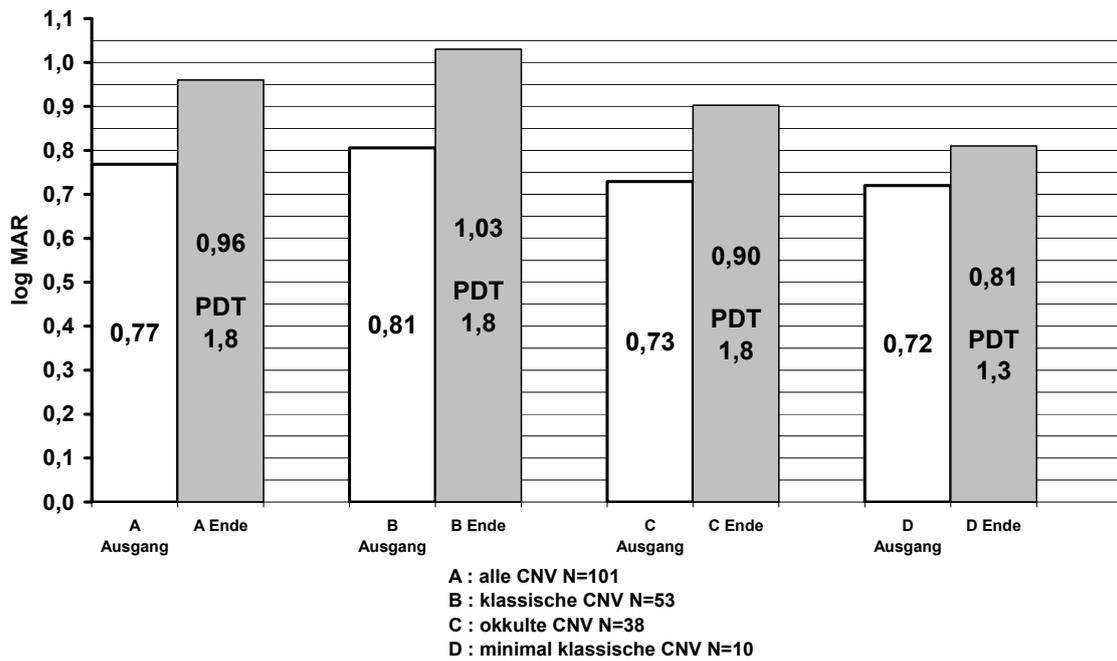


Diagramm 1: Mittlerer Visusverlauf und mittlere Anzahl der PDT-Behandlungen nach 12 Monaten unterteilt nach dem CNV-Läsionstyp.

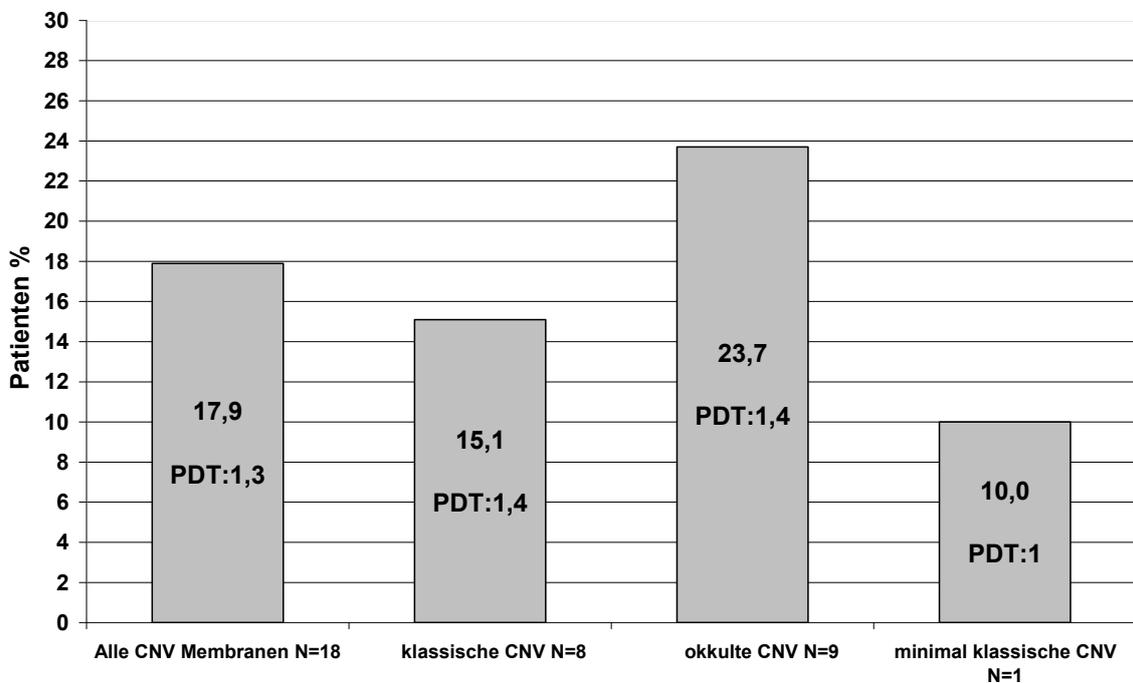


Diagramm 2: Anzahl der Patienten mit Visusgewinn ≥ 1 Visusstufen und mittlere Anzahl der PDT Behandlungen nach 12 Monaten unterteilt nach dem CNV-Läsionstyp.

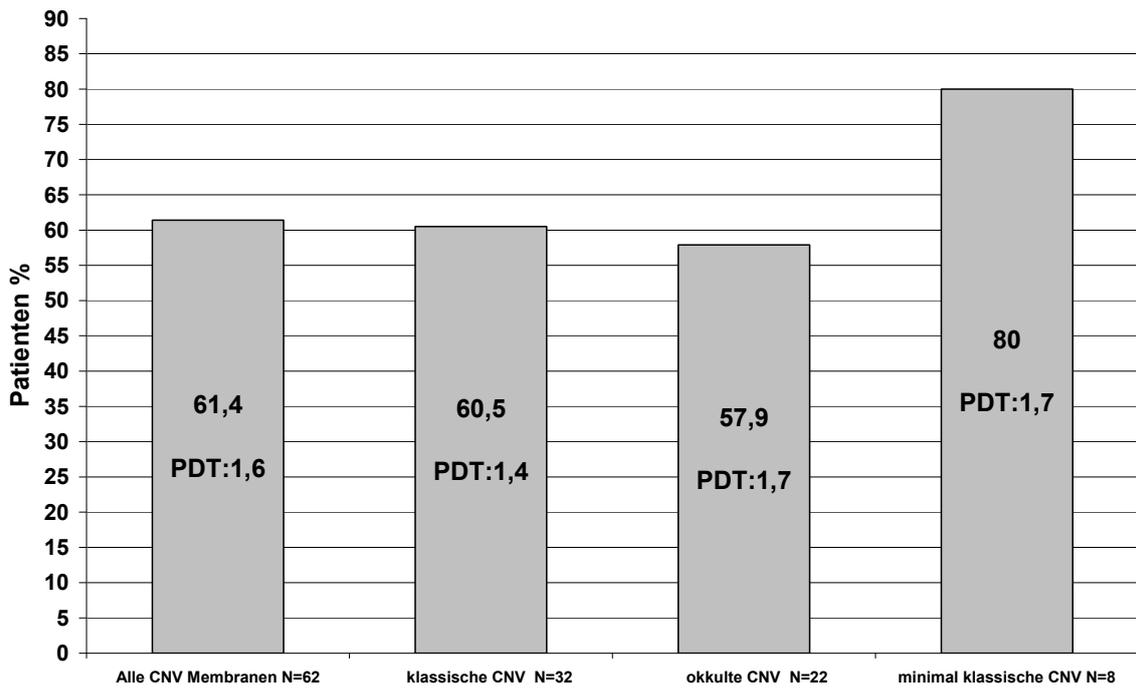


Diagramm 3: Anzahl der Patienten mit Vermeidung eines Visusverlustes ≥ 3 Visusstufen und mittlere Anzahl der PDT-Behandlungen nach 12 Monaten unterteilt nach dem CNV-Läsionstyp.

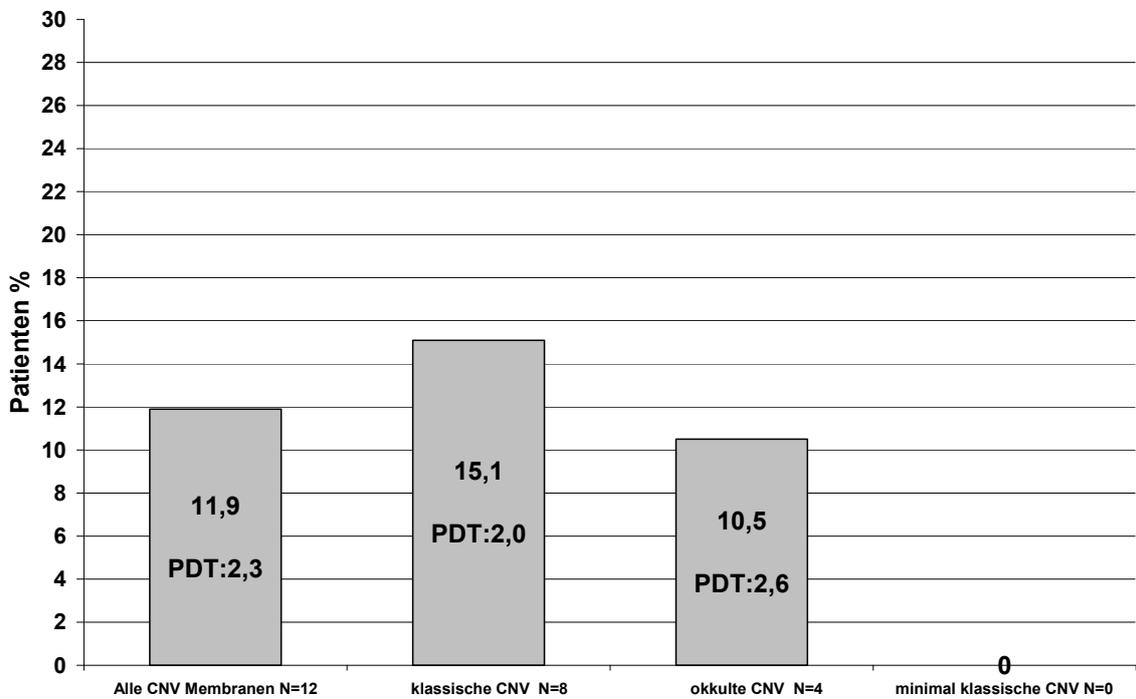


Diagramm 4: Anzahl der Patienten mit Visusverlust ≥ 6 Visusstufen und mittlere Anzahl der PDT-Behandlungen nach 12 Monaten unterteilt nach dem CNV-Läsionstyp.

Die folgende statistische Auswertung (Tabelle 5, 6, 7, 8) zeigt eine deskriptive und vergleichende Analyse des Ausgangs- und Endvisus nach 12 Monaten. Der Endvisus unterscheidet sich signifikant vom Ausgangsvisus ($p=0.000$). Im Durchschnitt war log (MAR) am Ende größer als am Anfang. Dies gilt auch, wenn man die Diagnosegruppen der überwiegend klassischen CNV ($p=0.000$) und okkulten CNV ($p=0,002$) separat betrachtet. Bei den minimal klassischen CNV gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Visus am Anfang und am Ende. Allerdings ist die sehr kleine Fallzahl bei der letzten Gruppe zu beachten.

Tabelle 5: Visus am Anfang und Ende der Therapie, alle CNV (n=101), logMAR

	Mittelwert	SD	Median	Min-Max
Anfang	0,77	0,22	0,8	0,3-1
Ende	0,96	0,32	1	0,3-2

p-Wert des Wilcoxon Rangsummentests für verbundene Stichproben $p= 0,000$

Tabelle 6: Visus am Anfang und Ende der Therapie, überwiegend klassische CNV (n= 53), logMAR

	Mittelwert	SD	Median	Min-Max
Anfang	0,81	0,2	0,8	0,4-1
Ende	1,03	0,34	1	0,4-2

p-Wert des Wilcoxon Rangsummentests für verbundene Stichproben $p= 0,000$

Tabelle 7: Visus am Anfang und Ende der Therapie, okkulte CNV (n= 38), logMAR

	Mittelwert	SD	Median	Min-Max
Anfang	0,73	0,24	0,8	0,3-1
Ende	0,90	0,39	1,0	0,3-1,3

p-Wert des Wilcoxon Rangsummentests für verbundene Stichproben $p= 0,002$

Tabelle 8: Visus am Anfang und Ende der Therapie, minimal klassische CNV (n= 10), log(MAR)

	Mittelwert	SD	Median	Min-Max
Anfang	0,72	0,24	0,6	0,5-1
Ende	0,81	0,23	0,75	0,5-1,3

p-Wert des Wilcoxon Rangsummentests für verbundene Stichproben $p= 0,119$

SD: Standardabweichung

- Es folgt die Deskription des kategorisierten Visusverlaufes und der Anzahl der PDT-Behandlungen bei allen CNV-Läsionen und unterteilt nach CNV-Läsionstyp (Tabelle 9, 10, 11, 12 und Diagramm 5, 6, 7, 8)

Tabelle 9: Visusveränderung in Abhängigkeit von der Anzahl der PDT-Behandlungen (1-4), Anzahl (n) und Anteil (%) der behandelten Augen bei allen CNV-Läsionen (n=101).

Visusveränderung	1 PDT (n=50)		2 PDT (n=28)		3 PDT (n=17)		4 PDT (n=6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gewinn \geq 1	13	26,0	3	10,7	2	11,8	0	0
Stabilisierung	36	72,0	14	50,0	10	58,9	2	33,4
Verlust \geq 6	4	8,0	2	7,1	3	17,7	3	50,0

Diagramm 5: Patienten kategorisiert nach Visusverlauf und Anzahl der PDT-Behandlungen (1-4) bei allen CNV-Läsionen.

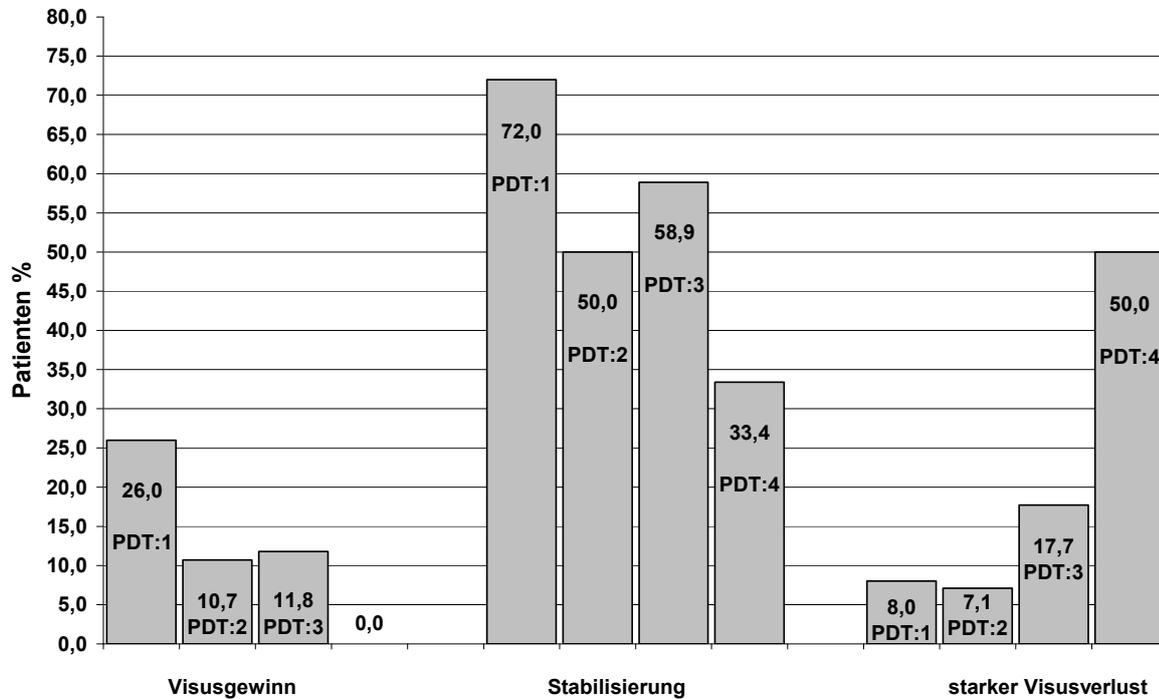


Tabelle 10: Visusveränderung in Abhängigkeit von der Anzahl der PDT-Behandlungen (1-4), Anzahl (n) und Anteil (%) der behandelten Augen bei überwiegend klassischen CNV-Läsionen (n=53).

Visusveränderung	1 PDT (n=29)		2 PDT (n=10)		3 PDT (n=11)		4 PDT (n=3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gewinn ≥ 1	6	20,7	1	10,0	1	9,1	0	0
Stabilisierung	22	75,9	3	30,0	6	54,6	1	33,3
Verlust ≥ 6	3	10,3	2	20,0	2	18,2	1	33,3

Diagramm 6: Patienten kategorisiert nach Visusverlauf und Anzahl der PDT-Behandlungen (1-4) bei überwiegend klassischen CNV-Läsionen.

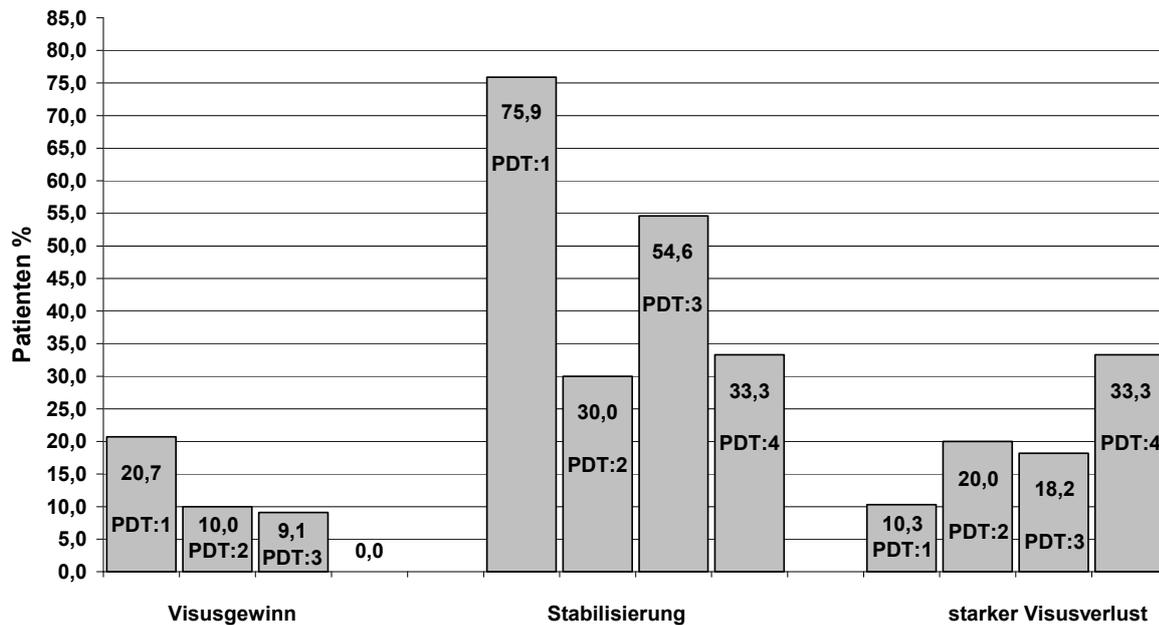
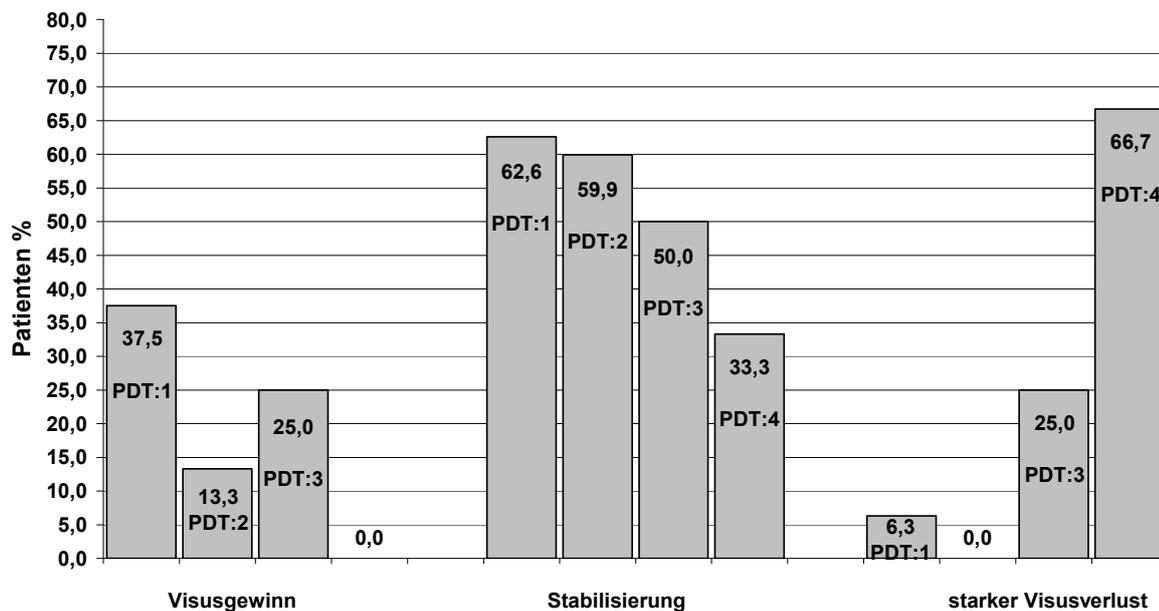


Tabelle 11: Visusveränderung in Abhängigkeit von der Anzahl der PDT-Behandlungen (1-4), Anzahl (n) und Anteil (%) der behandelten Augen bei okkulten CNV-Läsionen (n=38).

Visusveränderung	1 PDT (n=16)		2 PDT (n=15)		3 PDT (n=4)		4 PDT (n=3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gewinn ≥ 1	6	37,5	2	13,3	1	25,0	0	0
Stabilisierung	10	62,6	9	59,9	2	50,0	1	33,3
Verlust ≥ 6	1	6,3	0	0	1	25,0	2	66,7

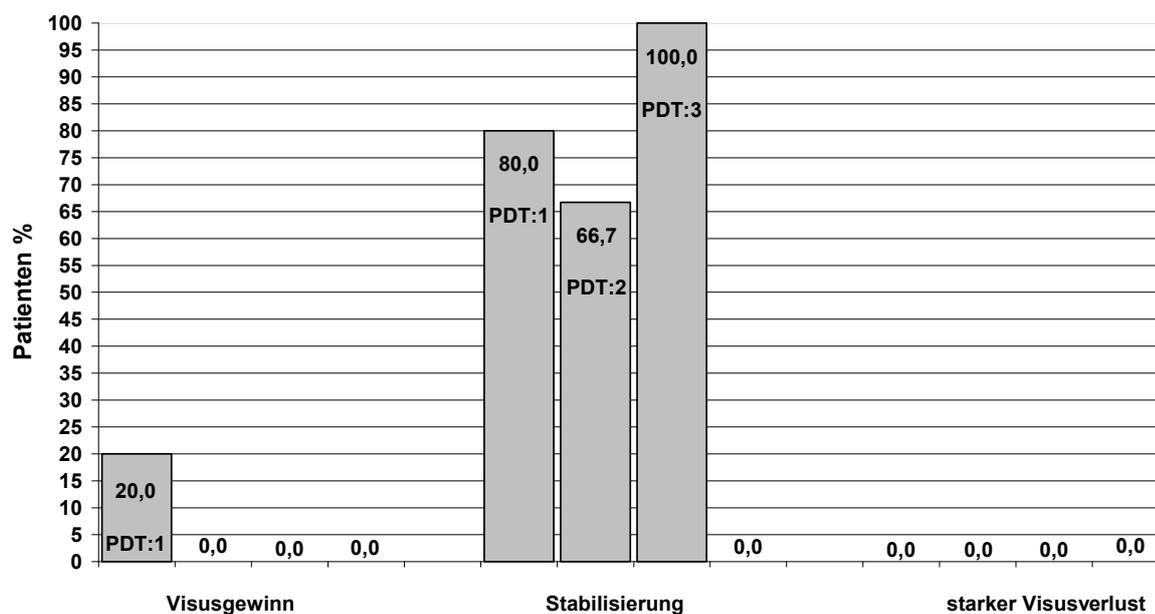
Diagramm 7: Patienten kategorisiert nach Visusverlauf und Anzahl der PDT-Behandlungen (1-4) bei okkulten CNV-Läsionen.



**Tabelle 12: Visusveränderung in Abhängigkeit von der Anzahl der PDT-Behandlungen (1-4)
Anzahl (n) und Anteil (%) der behandelten Augen bei minimal klassischen CNV-Läsionen (n=10).**

Visusveränderung	1 PDT (n=5)		2 PDT (n=3)		3 PDT (n=2)		4 PDT (n=0)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gewinn ≥ 1	1	20,0	0	0	0	0	0	0
Stabilisierung	4	80,0	2	66,7	2	100	0	0
Verlust ≥ 6	0	0	0	0	0	0	0	0

Diagramm 8: Patienten kategorisiert nach Visusverlauf und Anzahl der PDT-Behandlungen (1-4) bei minimal klassischen CNV-Läsionen.



■ Der Zusammenhang zwischen dem kategorisierten Visusverlauf und der Anzahl der PDT-Behandlungen unterteilt nach CNV-Läsionstyp wird in der folgenden statistischen Auswertung dargestellt. Wegen der geringen Fallzahl sind 3 und 4 PDT-Behandlungen in einer Gruppe zusammengefasst. Die minimal klassischen CNV-Läsionen wurden wegen ihrer geringen Anzahl nicht analysiert.

- Visusgewinn ≥ 1 Visusstufe

Tabelle 13: Visusgewinn ≥ 1 Visusstufe in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen Odds Ratios (alle CNV).

Visusveränderung	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall
1 PDT *	1,0	-	-
2 PDT	0,34	0,111	0,09 - 1,37
3-4 PDT	0,27	0,091	0,05 - 1,38

*: Referenzkategorie

Es deutet sich an, dass nach 2 und auch noch 3 oder 4 Behandlungen, die Chance für einen Visusgewinn ≥ 1 Visusstufe niedriger ist als bei 1 Behandlung. Es gibt jedoch zum Signifikanzniveau 0,05 keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 13).

Tabelle 14: Visusgewinn ≥ 1 Visusstufe in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen Odds Ratios (überwiegend klassische CNV).

Visusveränderung	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall
1 PDT *	1,0	-	-
2 PDT	0,43	0,453	0,04 - 4,25
3-4 PDT	0,29	0,265	0,03 - 2,89

*: Referenzkategorie

Bei den überwiegend klassischen CNV-Läsionen hängt die Chance für eine Zunahme ≥ 1 Visusstufe nicht signifikant von der Anzahl der Behandlungen ab (Tabelle 14).

Tabelle 15: Visusgewinn ≥ 1 Visusstufe in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen Odds Ratios (okkulte CNV).

Visusveränderung	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall
1 PDT *	1,0	-	-
2 PDT	0,26	0,131	0,04 - 1,72
3-4 PDT	0,28	0,276	0,02 - 3,27

*: Referenzkategorie

Es deutet sich an, dass nach 2 Behandlungen, die Chance für eine Zunahme ≥ 1 Visusstufe niedriger ist als bei 1 Behandlung. Es gibt jedoch zum Signifikanzniveau 0,05 keinen signifikanten Unterschied. Die Gruppe mit 3-4 PDT zeigt keine Signifikanz, allerdings handelt es sich um eine sehr kleine Fallzahl (Tabelle 15).

- Stabilisierung des Visus (Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen)

Tabelle 16: Stabilisierung des Visus in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen Odds Ratios (alle CNV).

Visusveränderung	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
1 PDT *	1,0	-	-	
2 PDT	0,39	0,054	0,14	- 1,05
3-4 PDT	0,42	0,100	0,14	- 1,21

*: Referenzkategorie

Es deutet sich an, dass nach 2 und auch noch 3 oder 4 Behandlungen, die Chance für eine Stabilisierung niedriger ist als bei 1 Behandlung. Es gibt jedoch zum Signifikanzniveau 0,05 keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 16).

Tabelle 17: Stabilisierung des Visus in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen Odds Ratios (überwiegend klassische CNV).

Visusveränderung	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
1 PDT *	1,0	-	-	
2 PDT	0,13	0,010	0,02	- 0,81
3-4 PDT	0,32	0,094	0,08	- 1,31

*: Referenzkategorie

Bei 2 PDT kommt es signifikant seltener zu einer Stabilisierung als bei 1 Behandlung ($p=0,010$). Bei 3-4 PDT deutet sich die gleiche Tendenz an. Zusätzlich hat die Gruppe mit 3-4 PDT eine kleine Fallzahl (Tabelle 17).

Tabelle 18: Stabilisierung des Visus in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen Odds Ratios (okkulte CNV).

Visusveränderung	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
1 PDT *	1,0	-	-	
2 PDT	0,90	0,883	0,21	- 3,92
3-4 PDT	0,45	0,393	0,07	- 2,95

*: Referenzkategorie

Bei den okkulten CNV-Läsionen hängt die Chance für eine Stabilisierung nicht signifikant von der Anzahl der Behandlungen ab (Tabelle 18).

- Starker Visusverlust (Verlusts ≥ 6 Visusstufen)

Tabelle 19: Risiko eines Verlusts ≥ 6 Visusstufen in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen Odds Ratios (alle CNV).

Visusveränderung	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
1 PDT *	1,0	-	-	
2 PDT	0,88	0,892	0,15	- 5,22
3-4 PDT	4,06	0,038	0,97	- 17,05

*: Referenzkategorie

Bei zweimaliger Behandlung unterscheidet sich das Risiko für einen Verlusts ≥ 6 Visusstufen nicht signifikant von Augen, die einmal behandelt wurden ($p=0,892$).

Die Augen, die 3- oder 4mal behandelt wurden, haben ein signifikant höheres Risiko für einen Verlust ≥ 6 Visusstufen als die Augen die nur einmal behandelt wurden ($p=0,038$). In dieser Gruppe ist das Risiko etwa viermal höher als bei einmaliger Behandlung (Odds Ratio 4,06), (Tabelle 19).

Tabelle 20: Risiko eines Verlusts ≥ 6 Visusstufen in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen Odds Ratios (überwiegend klassische CNV).

Visusveränderung	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
1 PDT *	1,0	-	-	-
2 PDT	2,17	0,437	0,29	15,98
3-4 PDT	2,36	0,331	0,39	14,15

*: Referenzkategorie

Bei den überwiegend klassischen CNV-Läsionen gibt es keinen Hinweis darauf, dass sich mit der Anzahl der Behandlungen das Risiko für einen Verlust ≥ 6 Visusstufen verändert (Tabelle 20).

Tabelle 21: Risiko eines Verlusts ≥ 6 Visusstufen in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen Odds Ratios (okkulte CNV).

Visusveränderung	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
1 PDT *	1,0	-	-	-
2 PDT	0,0	0,333	-	-
3-4 PDT	11,25	0,037	0,64	199,12

*: Referenzkategorie

Bei den okkulten CNV ist bei 3 oder 4 Behandlungen das Risiko für einen Verlust ≥ 6 Visusstufen signifikant größer als bei einer PDT (Tabelle 21).

■ Es folgt die statistische Auswertung des kategorisierten Visusverlaufes bei okkulten und minimal klassischen CNV-Läsionen in Bezug auf die überwiegend klassischen CNV-Läsionen (Tabelle 22, 23, 24, 25,26,27).

Tabelle 22: CNV-Läsion und Visusveränderung, Gewinn ≥ 1 Visusstufe Anzahl (n) und Anteil (%) der Augen.

	Gewinn < 1		Gewinn ≥ 1	
	n	%	n	%
überwiegend klassische CNV (n=53)	45	84,9	8	15,1
okkulte CNV (n=38)	29	76,3	9	23,7
minimal klassische CNV (n=10)	7	70,0	3	30,0

Tabelle 23: Gewinn ≥ 1 Visusstufe in Abhängigkeit von der CNV- Läsion, Odds Ratios.

	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
überwiegend klassische CNV *	1,0	-	-	
okkulte CNV	1,75	0,303	0,60	- 5,10
minimal klassische CNV	2,41	0,259	0,50	- 11,66

*: Referenzkategorie

Tabelle 24: CNV-Läsion und Visusveränderung, Stabilisierung Anzahl (n) und Anteil (%) der Augen.

	keine Stabilisierung		Stabilisierung	
	n	%	n	%
überwiegend klassische CNV (n=53)	21	39,6	32	60,4
okkulte CNV (n=38)	16	42,1	22	57,9
minimal klassische CNV (n=10)	4	40,0	6	60,0

Tabelle 25: Stabilisierung in Abhängigkeit von der CNV- Läsion, Odds Ratios.

	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
überwiegend klassische CNV *	1,0	-	-	
okkulte CNV	0,90	0,813	0,38	- 2,12
minimal klassische CNV	0,98	0,982	0,24	- 3,96

*: Referenzkategorie

Tabelle 26: CNV-Läsion und Visusveränderung, Verlust ≥ 6 Visusstufen Anzahl (n) und Anteil (%) der Augen.

	Verlust < 6		Verlust ≥ 6	
	n	%	n	%
überwiegend klassische CNV (n=53)	45	84,9	8	15,1
okkulte CNV (n=38)	34	89,5	4	10,5
minimal klassische CNV (n=10)	10	100	0	0

Tabelle 27: Verlust ≥ 6 Visusstufen in Abhängigkeit von der CNV- Läsion, Odds Ratios.

	Odds Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
überwiegend klassische CNV *	1,0	-	-	
okkulte CNV	0,66	0,528	0,18	- 0,24
minimal klassische CNV	0	0,192	-	

*: Referenzkategorie

Zusammenfassend zeigt sich zwischen den überwiegend klassischen CNV-Läsionen und den anderen CNV-Läsionen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Visusverlauf. Allerdings ist die kleine Fallzahl der minimal klassischen CNV-Läsionen zu beachten.

■ Korrelation zwischen dem mittleren Visusverlauf und dem größten linearen Durchmesser (GLD) der CNV-Läsionen durch den Spearman Rangkorrelationskoeffizient (Kor):

alle CNV-Läsionen:	Kor = 0,056	p = 0,578
überwiegend klassische CNV-Läsionen:	Kor = 0,066	p = 0,638
okkulte CNV- Läsionen:	Kor = -0,053	p = 0,885
minimal klassische CNV-Läsionen:	Kor = 0,115	p = 0,492

Zwischen dem mittleren Visusverlauf und GLD besteht keine signifikante Korrelation. Das gilt für alle CNV-Läsionsarten.

4. Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es die Behandlungsmodalität photodynamische Therapie (PDT) in Kombination mit intravitrealem Triamcinolonacetonid bei der Therapie der subfovealen neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration klinisch zu evaluieren.

Es wurden hierzu folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Wirksamkeit hinsichtlich verschiedener funktioneller Parameter (Verlauf, Verbesserung, Anstieg, Stabilisierung und Verschlechterung des Visus nach 12 Monaten).
- Analyse der funktionellen Verläufe bei Untergruppen der CNV-Läsionstypen (überwiegend klassisch, minimal klassisch, okkult) nach 12 Monaten.
- Bestimmung der Anzahl der PDT-Behandlungen, die in dem Intervall von 12 Monaten nötig waren.
- Bestimmung des Einflusses der Läsionsgröße (GLD) auf das funktionelle Ergebnis

Betrachtet man in dieser Arbeit den mittleren Visusverlauf, so zeigt sich ein Verlust von im Mittel 1,9 Visusstufen bei allen CNV-Läsionen nach 12 Monaten, ein Verlust von im Mittel 2,2 Visusstufen bei den überwiegend klassischen CNV-Läsionen nach 12 Monaten, ein Verlust von im Mittel 1,7 Visusstufen bei den okkulten ≤ 4 MPS DA CNV-Läsionen nach 12 Monaten, ein Verlust von im Mittel 0,9 Visusstufen bei den minimal klassischen CNV-Läsionen nach 12 Monaten. Dieser Visusverlust war nur bei den minimal klassischen CNV-Läsionen nicht signifikant. Allerdings hatte die Gruppe der minimal klassischen CNV-Läsionen eine kleine Fallzahl. In der TAP-Studie (TAP Study Group 1999; TAP Study Group 2001) zeigte sich ein Visusverlust von im Mittel 2,2 Visusstufen nach 12 Monaten. In den TAP- und VIP-Studien (TAP Study Group 1999; TAP Study Group 2001; TAP and VIP Study Groups 2003; VIP Study Group 2001) zeigte sich bei den überwiegend klassischen CNV-Läsionen ein Visusverlust von im Mittel 2 Visusstufen nach 12 Monaten, bei den okkulten ≤ 4 MPS DA CNV-Läsionen ein Visusverlust von im Mittel 2,6 Visusstufen nach 12 Monaten und bei den minimal klassischen CNV-Läsionen ein Visusverlust von im Mittel 2,5 Visusstufen nach 12 Monaten. Die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich des mittleren Visusverlaufes sind mit den TAP- und VIP-Studien gut vergleichbar. In der Gruppe der okkulten ≤ 4 MPS DA CNV-Läsionen und minimal klassischen CNV-Läsionen sind die Ergebnisse dieser Arbeit sogar besser.

Der kategorisierte Visusverlauf gestaltete sich in dieser Arbeit wie folgt: Bei allen CNV-Läsionen erfolgte ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe bei 18(17,9%) Patienten, eine Stabilisierung (Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen) bei 62(61,4%) Patienten und eine starke Verschlechterung (Visusverlust ≥ 6 Visusstufen) bei 12(11,9%) Patienten. Bei den überwiegend klassischen CNV-Läsionen erfolgte ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe bei 8(15,1%) Patienten, eine Stabilisierung bei 32(60,5%) Patienten und eine starke Visusverschlechterung bei 8(15,1%) Patienten. Bei den okkulten ≤ 4 MPS DA CNV-Läsionen erfolgte ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe bei 9(23,7%) Patienten, eine Stabilisierung bei 22(57,9%) Patienten und eine starke Visusverschlechterung bei 4(10,5%) Patienten. Bei den minimal klassischen CNV-Läsionen erfolgte ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe bei 1(10%) Patienten, eine Stabilisierung bei 8(80%) Patienten und eine starke Visusverschlechterung bei keiner der Patienten. In der TAP-Studie (TAP Study Group 1999; TAP Study Group 2001)

hatten 16,4% der Patienten ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe, 61,2% der Patienten eine Stabilisierung, und 14,7% der Patienten eine starke Visusverschlechterung nach 12 Monaten. In den TAP- und VIP-Studien (TAP Study Group 1999; TAP Study Group 2001; TAP and VIP Study Groups 2003; VIP Study Group 2001) hatten bei den überwiegend klassischen CNV-Läsionen 9% der Patienten ein Anstieg des Visus ≥ 1 Visusstufe nach 24 Monaten, 67,3% der Patienten eine Stabilisierung nach 12 Monaten und 15,1% der Patienten eine starke Verschlechterung nach 24 Monaten. Bei den okkulten ≤ 4 MPS DA CNV-Läsionen hatten 54% der Patienten eine Stabilisierung nach 12 Monaten, und 18% der Patienten eine starke Verschlechterung nach 12 Monaten. Bei den minimal klassischen CNV-Läsionen hatten 44% der Patienten eine Stabilisierung nach 12 Monaten. Die Ergebnisse dieser Studie sind mit den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studien gut vergleichbar. Bei den okkulten ≤ 4 MPS DA CNV-Läsionen zeigt sich sogar ein besserer Visusverlauf. Bei den minimal klassischen CNV-Läsionen zeigt sich auch ein besserer Visusverlauf, man sollte aber die kleine Fallzahl berücksichtigen. Hinsichtlich der CNV-Läsionsart zeigt sich zwischen den überwiegend klassischen CNV-Membranen und den anderen CNV-Läsionen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Visusverlauf. Allerdings ist die kleine Fallzahl der minimal klassischen CNV-Läsionen zu beachten.

In dieser Arbeit wurde eine mittlere Anzahl von 1,8 PDT-Behandlungen in 12 Monaten bei allen CNV-Läsionen, eine mittlere Anzahl von 1,8 PDT-Behandlungen bei den überwiegend klassischen CNV-Läsionen, eine mittlere Anzahl von 1,8 PDT-Behandlungen bei den okkulten ≤ 4 MPS DA CNV-Läsionen und eine mittlere Anzahl von 1,7 PDT-Behandlungen bei den minimal klassischen CNV-Läsionen durchgeführt.

In der TAP-Studie (TAP Study Group 1999; TAP Study Group 2001) wurden in 12 Monaten 3,4 PDT-Behandlungen und in der VIP-Studie (TAP and VIP Study Groups 2003; VIP Study Group 2001) 3,1 PDT-Behandlungen bei den okkulten ≤ 4 MPS DA CNV-Läsionen durchgeführt. In dieser Arbeit wurden bei der kombinierten Behandlung mit PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid im Vergleich zu den TAP- und VIP-Studien im Mittel fast nur halb so viele PDT-Behandlungen durchgeführt.

Auf Grund der hier dargestellten Ergebnisse lässt sich eine ähnliche und sogar etwas bessere Wirksamkeit der PDT in Kombination mit intravitrealem Triamcinolonacetonid unabhängig von der CNV-Läsionsart bei einer deutlich geringeren Anzahl von PDT-

Behandlungen feststellen wie in den kontrollierten PDT-Zulassungsstudien besteht, auch wenn natürlich die Untersuchungen wegen ihres differierenden Studiendesigns und der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht direkt vergleichbar sind.

In den TAP und VIP-Studien zeigte sich die Läsionsgröße als signifikanter Einflussfaktor in Bezug auf den Visusverlauf nach PDT-Therapie. Kleinere Läsionen hatten unabhängig von der CNV-Läsionsart einen besseren Visusverlauf. (TAP Study Group 1999; TAP Study Group 2001, TAP and VIP Study Groups 2003)

In dieser Arbeit wurde nur der größte lineare Durchmesser (GLD) der CNV-Läsion und nicht die Läsionsfläche mit dem mittleren Visusverlauf korreliert. Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen dem mittleren Visusverlauf und dem größten linearen Durchmesser (GLD) der CNV-Läsion und zwar für alle CNV-Läsionsarten. Eventuell wäre das ein Vorteil der Kombinationstherapie mit PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid im Vergleich zu der PDT-Monotherapie.

In 7 publizierten Studien wurde die Wirksamkeit der Kombinatiostherapie bei der neovaskulären AMD untersucht. Diese Studien haben unterschiedliche Patientenanzahl, teilweise inhomogene Zusammensetzung von CNV-Läsionstypen, unterschiedliche Dosierungen von Triamcinolonacetonid (4 mg, 20 mg, 25 mg) und unterschiedliche zeitliche Abfolge in Bezug auf die intravitreale Injektion (PDT vor oder nach Triamcinolonacetonid). Aus diesem Grund sind die Interpretation der Ergebnisse und der Vergleich zu der vorliegenden Arbeit sehr eingeschränkt.

Rechtman et al. (2004) untersuchten in einer retrospektiven Studie die kombinierte Behandlung von PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid bei 14 Patienten (9 Frauen, 5 Männer) mit einem mittleren Alter von 80,3 Jahren. In dieser Studie wurden 4 mg Triamcinolonacetonid intravitreal in einem Zeitraum von 6 Wochen nach der PDT-Behandlung appliziert. Bei den Patienten handelte es sich um 4 subfoveale überwiegend klassische CNV-Läsionen, 5 subfoveale minimal klassische CNV-Läsionen und 5 subfoveale okkulte CNV-Läsionen. Der mittlere GLD betrug 2580 µm. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 12 Monate, im Median 18 Monaten. Es zeigte sich ein Visusverlust von im Mittel 4 Visusstufen mit einer mittleren Anzahl von 2,6 PDT-Behandlungen nach 12 Monaten. Bei allen CNV-Läsionstypen mit klassischer Komponente war der mittlere Visusverlust 3,2 Visusstufen und bei den okkulten CNV-

Läsionen 5,2 Visusstufen. In der vorliegenden Arbeit sind der Visusverlauf besser und die Anzahl der PDT-Behandlungen niedriger.

Ruiz-Moreno et al. (2006) berichteten in einer prospektiven Fallserie über die kombinierte Behandlung von PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid bei 14 Patienten (10 Frauen, 4 Männer) mit einem mittleren Alter von 76,2 Jahren. In dieser Studie wurden 20 mg Triamcinolonacetonid intravitreal 5 Tage nach der PDT-Behandlung appliziert. Bei den Läsionen handelte es sich um 5 subfoveale überwiegend klassische CNV-Läsionen, 7 subfoveale okkulte CNV-Läsionen und 2 minimal klassische CNV-Läsionen. Der mittlere GLD betrug 2642 µm. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate. Es zeigte sich ein Visusgewinn von im Mittel 0,7 Visusstufen mit einer mittleren Anzahl von 1,6 PDT-Behandlungen nach 12 Monaten. In der vorliegenden Arbeit sind der Visusverlauf schlechter und die Anzahl der PDT-Behandlungen gut vergleichbar.

Chan et al. (2006) berichteten in einer prospektiven Fallserie über die kombinierte Behandlung von PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid bei 24 Patienten mit einem mittleren Alter von 73,9 Jahren und einer doppelten Anzahl von Frauen im Vergleich zu Männern. In dieser Studie wurden 4 mg Triamcinolonacetonid intravitreal 5 Minuten nach der PDT-Behandlung appliziert. Bei den Läsionen handelte es sich um 12 subfoveale überwiegend klassische CNV-Läsionen und 12 subfoveale okkulte CNV-Läsionen. Der mittlere GLD betrug 2640 µm. Die Nachbeobachtungszeit war 12 Monate. Der mittlere Visusverlust betrug bei allen Patienten 0,7 Visusstufen mit einer mittleren Anzahl von 1,5 PDT-Behandlungen nach 12 Monaten. Die überwiegend klassischen Membranen zeigten kaum einen Visusverlust, während die okkulten CNV-Membranen einen Visusverlust von 1,6 Visusstufen zeigten. In der vorliegenden Arbeit ist der Visusverlauf bei den überwiegend klassischen CNV-Läsionen schlechter. Der Visusverlauf bei den okkulten CNV-Läsionen und die Anzahl der PDT-Behandlungen sind gut vergleichbar.

Spaide et al. (2003) berichteten in einer prospektiven Fallserie über die kombinierte Behandlung von PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid bei 12 Patienten mit neovaskulärer AMD und mittleren Alter von 76,2 Jahren. In dieser Studie wurden 4 mg Triamcinolonacetonid intravitreal sofort nach der PDT-Behandlung appliziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate. Es zeigte sich ein Visusgewinn von im Mittel 2,4

Visusstufen mit einer mittleren Anzahl von 1 PDT-Behandlung. In einer weiteren prospektiven Fallserie untersuchten Spaide et al. (2005) die kombinierte Behandlung von PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid bei 13 Patienten mit einem mittleren Alter von 76,2 Jahren. In dieser Studie wurden auch 4 mg Triamcinolonacetonid intravitreal sofort nach der PDT-Behandlung appliziert. Bei den Patienten handelte es sich um 5 subfoveale überwiegend klassische CNV-Läsionen, 4 subfoveale minimal klassische CNV-Läsionen und 4 subfoveale okkulte CNV-Läsionen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate. Es zeigte sich ein Visusgewinn von im Mittel 2,5 Visusstufen mit einer mittleren Anzahl von 1,24 PDT-Behandlungen. In der vorliegenden Arbeit sind der Visusverlauf schlechter und die Anzahl der PDT-Behandlungen gut vergleichbar.

Augustin und Schmidt-Erfurth berichteten (2006a) in einer prospektiven Fallserie über die kombinierte Behandlung von PDT und intravitrealem Triamcinolonacetonid bei 41 Patienten (24 Frauen, 17 Männer) mit einem mittleren Alter von 76,2 Jahren. In dieser Studie wurden 25 mg Triamcinolonacetonid intravitreal 17 Stunden nach der PDT-Behandlung appliziert. Bei allen Patienten bestand eine subfoveale okkulte CNV-Läsion $\leq 5400 \mu\text{m}$, GLD im Median $3600 \mu\text{m}$. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate. Es zeigte sich ein Visusgewinn von im Mittel 1 Visusstufe mit einer mittleren Anzahl von 1,8 PDT-Behandlungen nach 12 Monaten. Diese Ergebnisse bei den okkulten CNV-Läsionen wurden in einer weiteren Arbeit von Augustin und Schmidt-Erfurth (2006b) bei allen CNV-Läsionstypen bestätigt. In dieser prospektiven Fallserie wurden 148 Patienten mit einem mittleren Alter von 76,5 Jahren und einer doppelten Anzahl von Frauen im Vergleich zu Männern untersucht. Es wurden 25 mg Triamcinolonacetonid intravitreal 16 Stunden nach der PDT-Behandlung appliziert. Der mittlere GLD betrug $3553 \mu\text{m}$ und die mittlere Nachbeobachtungszeit war 10,75 Monate. Es zeigte sich ein Visusgewinn von im Mittel 1,14 Visusstufen mit einer mittleren Anzahl von 1,3 PDT-Behandlungen. Die Kombinationsbehandlung zeigte die gleiche Wirkung im Visusverlauf unabhängig von der Läsionsgröße und dem CNV-Läsionstyp. In der vorliegenden Arbeit ist der Visusverlauf schlechter aber es zeigt sich die gleiche Wirkung im Visusverlauf unabhängig von der Läsionsgröße und dem CNV-Läsionstyp. Außerdem ist die Anzahl der PDT-Behandlungen gut vergleichbar.

Eine mögliche Erklärung für die schlechteren funktionellen Ergebnisse einer PDT nach Triamcinolonacetonid-Injektionen kann darin gesehen werden, dass die PDT für den aktiven unbeeinflussten Zustand der CNV validiert ist. Geringere Aktivität und geringeres Ödem nach Triamcinolonacetonid-Injektion könnte somit zu einer veränderten Begleitschädigung von Pigmentepithel und Photorezeptoren führen. Weitere Kombinationsstudien sollten zukünftig vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit, die antiinflammatorische, antiödematöse und antiproliferative Therapie mit Steroiden und/oder VEGF-Blocker der PDT nachschalten.

Ein weiterer Aspekt liegt in dem beobachteten Trend, dass je mehr PDT-Sitzungen erforderlich waren, das funktionelle Ergebnis umso schlechter war. In wie weit hier die Aktivität der Grunderkrankung oder ein schädlicher Effekt wiederholter PDT ursächlich ist, kann aus dieser Arbeit nicht abgeleitet werden. Es gibt jedoch zunehmende Hinweise für den schädigenden Effekt des photooxidativen Mechanismus der PDT. Das Gleichgewicht zwischen VEGF und PEDF ist gestört, so dass ein Überschuss an VEGF entsteht (Grisanti et al., 2004; Schmidt-Erfurth et al., 2005; Tatar et al., 2006a, 2006b)

Ranibizumab wurde im Januar 2007 in der Dosierung von 0,5 mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen. Im Gegensatz zu den amerikanischen Therapieempfehlungen mit monatlicher Gabe von Ranibizumab wird (basierend auf einem mathematischen Modell) in der Fachinformation für die europäische Zulassung eine initiale Aufsättigung von drei Injektionen gefolgt von einer individuellen, visusabhängigen Erhaltungstherapie empfohlen. Seit Juni 2007 stellt Ranibizumab für die verschiedenen untersuchten Typen der exsudativen AMD (Visus größer/gleich 0,05 bei überwiegend klassischer CNV, minimal klassischer CNV, okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression) die Therapie der ersten Wahl dar. Das fehlende Ansprechen einer Therapie mit Ranibizumab kann den Einsatz der PDT oder die intraokulare Therapie mit Pegaptanib sinnvoll erscheinen lassen (zweiter Wahl Therapie). (Stellungnahme RG, DOG, BVA, 2007).

In den Pegaptanib-Zulassungsstudien (ANCHOR-Studie und MARINA-Studie) wurde Ranibizumab in 4-Wochenabständen in den Glaskörper injiziert. In der ANCHOR-Studie zeigten Patienten mit überwiegend klassischen Läsionen nach 12 Monaten einen Visusgewinn von im Mittel 2 Visusstufen. 96,4% der Patienten zeigten eine

Stabilisierung des Visus (Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen) und 40,3% der Patienten zeigten einen Visusgewinn ≥ 3 Visusstufen. (The ANCHOR Study Group, 2006) In der MARINA-Studie zeigten Patienten mit okkulten und minimal klassischen Läsionen nach 12 Monaten einen Visusgewinn von im Mittel ca. 1,5 Visusstufe. 97% der Patienten mit okkulten Läsionen zeigten eine Stabilisierung des Visus (Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen) und 91% der Patienten mit minimal klassischen Läsionen zeigten eine Stabilisierung des Visus (Vermeidung eines Verlustes ≥ 3 Visusstufen). Insgesamt 33,8% der Patienten in der Studie zeigten einen Visusgewinn ≥ 3 Visusstufen. 62,1% der Läsionen war okkult und 37,9 minimal klassisch.

Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in den PDT-Zulassungsstudien sind die Ergebnisse in Bezug auf die Visusstabilisierung und den mittleren Visusverlauf sicher schlechter.

Es lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf die Anzahl der erforderlichen PDT-Behandlungen mit anderen PDT-Studien gut vergleichbar sind. Die Ergebnisse in Bezug auf eine Visusstabilisierung und/oder eine Visusbesserung sind teilweise vergleichbar. Zusammenfassend auf Grund der hier dargestellten Ergebnisse besteht bei der kombinierten photodynamischen Therapie mit Verteporfin und intravitrealem Triamcinolonacetonid zur Behandlung der subfovealen neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration eine ähnliche und sogar etwas bessere Wirksamkeit unabhängig von der CNV-Läsionsart bei einer deutlich geringeren Anzahl von PDT-Behandlungen im Vergleich zu der PDT-Monotherapie.

Die bekannten Nebenwirkungen des intraokularen Triamcinolonacetonids wie Augenninnendrucksteigerungen, Endophthalmitisrisiko und Kataraktprogenz müssen berücksichtigt werden. Die Dosierung und die zeitliche Abfolge (PDT vor oder nach Triamcinolonacetonid) sind noch unklar. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der photodynamischen Therapie mit Verteporfin und intravitrealem Triamcinolonacetonid zur Behandlung der subfovealen neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration werden von den begonnenen prospektiven, randomisierten Vergleichsstudien (VisIT-Studie, VISTA-Studie, Retina-Studie, NEI-Studie) erwartet.

5. Zusammenfassung

Die altersabhängige Makuladegeneration ist die häufigste Ursache für eine Blindheit im Sinne des Gesetzes in den westlichen Industrienationen und steht an dritter Stelle für eine Blindheit in der Welt. Ein visueller Schaden wird ungefähr zweimal häufiger durch die neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration im Vergleich zu der geographischen Atrophie verursacht. Ranibizumab stellt für die verschiedenen untersuchten Typen der exsudativen AMD die Therapie der ersten Wahl dar. Das fehlende Ansprechen einer Therapie mit Ranibizumab kann den Einsatz der PDT oder die intraokulare Therapie mit Pegaptanib sinnvoll erscheinen lassen (zweiter Wahl Therapie).

Die photodynamische Therapie mit dem Ziel die chorioidale Neovaskularisation zu okkludieren, erhöht die Expression von Wachstumsfaktoren, daneben kommt es zur Zunahme ödematöser und entzündlicher Reaktionen. Kortikosteroide haben antiproliferative, antiinflammatorische, angiostatische und antiödematöse Wirkung. Triamcinolonacetonid ist ein synthetisches Glukokortikoid, das in Form einer kristallinen Suspension nach intravitrealer Applikation eine Depotwirkung gewährleistet. Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die Effektivität der photodynamischen Therapie in Kombination mit intravitrealem Triamcinolonacetonid bei der Therapie der subfovealen neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration zu evaluieren. Die Daten von 101 Augen von 101 Patienten (63 Frauen, 38 Männer) mit einer subfovealen neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, durch- schnittlichem Alter von $76,9 \pm 5,6$ Jahren und einem Ausgangsvisus von $0,77 \pm 0,22$ logMAR wurden ausgewertet. Die intravitreale Injektion von ca. 20 mg Triamcinolon-acetonid erfolgte 5 Tage vor der photodynamischen Therapie. Nach 12 Monaten zeigte sich ein mittlerer Visusverlust von 1,9 Visusstufen. Der mittlere Endvisus betrug $0,96 \pm 0,32$ logMAR und es wurden 1,8 PDT-Behandlungen im Mittel durchgeführt. Die Kombinationsbehandlung zeigte eine ähnliche und sogar etwas bessere Wirksamkeit unabhängig von der Läsionsart und dem Läsionstyp der choroidalen Neovaskularisation bei einer deutlich geringeren Anzahl von PDT-Behandlungen im Vergleich zu der PDT-Monotherapie. Die bekannten Nebenwirkungen des intraokularen Triamcinolonacetonids wie Steigerung des

Augeninnendruckes, Endophthalmitisrisiko und Kataraktprogenienz, die in dieser Arbeit nicht untersucht wurden, müssen berücksichtigt werden. Die Dosierung und die zeitliche Abfolge (PDT vor oder nach Triamcinolonacetonid) sind noch unklar. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der photodynamischen Therapie mit Verteporfin und intravitrealem Triamcinolonacetonid zur Behandlung der subfovealen neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration werden von den begonnenen prospektiven, randomisierten Vergleichsstudien erwartet.

6. Anhang

Tabelle 28: Visuseinteilung.

Spalte 1: logarithmische Stufen im Abstand des Faktors 10. Wurzel 10=1,259.

Spalte 2: Aus Spalte 1 durch Rundung entstandene Werte nach EN ISO 8596.

Spalte 3: Logarithmus der Spalte 1; man sieht die Abstufung in 1/10-log-Einheiten.

Spalte 4: "Minimum Angle of Resolution" (MAR) in Bogenminuten = Kehrwert der Sehschärfe.

Spalte 5: Logarithmus der Spalte 4; wie bei log(Visus) erkennt man die 1/10-log-Stufen.

Spalte 6: Snellen-Buchstaben nach der Zuordnung von Ferris et al. (1982)

Spalte 7: Zuordnung nach dem MARAN-Protokoll

1	2	3	4	5	6	7
Visus [10.Wurzel aus 10- Stufen]	Visus [DIN bzw. EN ISO]	log(Visus)	MAR (Lücke ['] des Landoltrings)	log(MAR)	Snellen, 6 m	MARAN (adjusted meter vision)
0,008		-2,1		2,1		Light perception
0,0100		-2,0	100,0	2,0		Hand movements
0,0125		-1,9	79,4	1,9		Finger counting
0,0158		-1,8	63,1	1,8		
0,0199		-1,7	50,1	1,7		
0,0251		-1,6	39,8	1,6		
0,0316		-1,5	31,6	1,5		
0,0398		-1,4	25,1	1,4		
0,0501	0,05	-1,3	20,0	1,3		
0,0631	0,063	-1,2	15,8	1,2		
0,0794	0,08	-1,1	12,6	1,1		
0,1000	0,1	-1,0	10,0	1,0	6/60	
0,1259	0,125	-0,9	7,9	0,9	6/48	
0,1584	0,16	-0,8	6,3	0,8	6/38	
0,1995	0,2	-0,7	5,0	0,7	6/30	
0,2511	0,25	-0,6	4,0	0,6	6/24	
0,3162	0,32	-0,5	3,2	0,5	6/20	
0,3981	0,4	-0,4	2,5	0,4	6/15	
0,5011	0,5	-0,3	2,0	0,3	6/12	
0,6309	0,63	-0,2	1,6	0,2	6/10	
0,7943	0,8	-0,1	1,3	0,1	6/7,5	
1,0000	1,0	0,0	1,0	0,0	6/6	
1,2589	1,25	0,1	0,79	-0,1	6/4,8	
1,5848	1,6	0,2	0,63	-0,2	6/3,75	
1,9952	2,0	0,3	0,50	-0,3	6/3	
2,5118		0,4	0,40	-0,4		

7. Literaturverzeichnis

Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25: 111-118.

Age-related Eye Disease Study Group. Risk factors associated with macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study. Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107: 2224-2232.

Age-related Eye Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417-1436.

Aisenbrey S, Lafaut B, Szurman P, Grisanti S, Fricke J, Neugebauer A, Hilgers RD, Esser P, Walter P, Bartz-Schmidt KU. Makulatranslokation mit 360 Grad Retinotomie zur Behandlung der exsudativen Makuladegeneration. Funktionelle und angiographische Ergebnisse. *Ophthalmologe* 2002; 99:164-170.

Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 941-948.

Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J, Freedman LS, Haapakoski J, Barrett MJ, Pietinen P, Malila N, Tala E, Liippo K, Salomaa ER, Tangrea JA, Teppo L, Askin FB, Taskinen E, Erozan Y, Greenwald P, Huttunen JK. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1560-1570.

Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Lanchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 257-293.

Anderson DH, Stern WH, Fisher SK, Erickson PA, Borgula GA. Retinal detachment in the cat: the pigment epithelial-photoreceptor interface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 906-926.

Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006a; 141: 638-645.

Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006b; 113: 14-22.

Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.

Bach M, Kommerell G. Sehschärfestimmung nach Europäischer Norm: Wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212: 190-195.

Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, Lukas J, Olsen K, Potter M, Reaves A, Rosenfeld P, Schachat AP, Strong HA, Wenkenstern A. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment - TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1253-1268.

Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina* 2006; 26: 871-876.

Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367-374.

Bressler NM, Bressler SB, Seddon JM, Gragoudas VS, Jacobson LP. Drusen characteristics in patients with exudative versus nonexudative age-related macular degeneration. *Retina* 1998; 8: 109-114.

Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, Fine SL, Green WR. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 1994; 14: 130-142.

Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1442-1447.

Bressler SB, Pieramici DJ, Koester JM, Bressler NM. Natural history of minimally classic subfoveal choroidal neovascular lesions in the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Investigation: outcomes potentially relevant to management. TAP report No. 6. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 325-329.

Chan WM, Lai TY, Wong AL, Tong JP, Liu DT, Lam DS. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 337-341.

Charbel Issa P, Scholl HPN, Holz FG, Knolle P, Kurts C. Das Komplementsystem und dessen mögliche Beteiligung an der Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 2005; 102: 1036-1042.

Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *Jama* 1996; 276: 1147-1151.

Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 399-404.

Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC. Causes and prevalence of visual impairment among adults in United States. Eye Diseases Prevalence Research Group. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 477-485.

Connolly DT, Olander JV, Heunelman D, Nelson R, Monsell R, Siegel N, Haymore BL, Leimgruber R, Feder J. Human vascular permeability factor. Isolation from U937 cells. *J Biol Chem* 1989; 264: 20017-20024.

Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 117: 329-339.

Dasch B, Fuhs A, Meister A, Behrens T, Krause K, Pauleikhoff D, Hense HW. Assoziation zwischen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und altersabhängiger Makulopathie (ARM) Ergebnisse der Basisuntersuchung der Münsteraner Altern- und Retina-Studie (MARS). *Ophthalmologie* 2005; 102: 1057-1063.

De Juan E, Jr., Loewenstein A, Bressler NM, Alexander J. Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization II: a preliminary report in humans. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 635-646.

Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mitra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 988-993.

Dobberstein H, Weinberger AWA, Wolf S. Fluoreszenzangiographie bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 1998; 95: 581-596.

Eckardt C, Eckardt U, Conrad HJ. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 313-325.

Eter N, Bindewald A, Roth F, Holz FG. OCT bei altersabhängiger Makuladegeneration. Befunde, Einsatz in der klinischen Routine, Beurteilung des Therapieverlaufs. *Ophthalmologe* 2005a; 101: 794-803.

Eter N, Spaide RF. Comparison of Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography for patients with choroidal neovascularisation after Photodynamic Therapy. *Retina* 2005b; 25: 691-696.

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Lucentis[®], Novartis Ophthalmics, Novartis Pharma GmbH, 2007.

Fauser S, Engelmann K, Krohne TU, Lappas A, Kirchhof B, Jousen AM. Pathogenese der choroidalen Neovaskularisation. *Ophthalmologe* 2003; 100: 300-305.

Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. The trigger for neovascularization in the eye. *Lab Invest* 1995; 72: 615-618

Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 851-858.

Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186.

Fricke J, Neugebauer A. Augenmuskelchirurgische Gegenrotation nach Makulatranslokation. *Ophthalmologe* 2002; 99: 160-163.

Friedman DS. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. The Eye Diseases Prevalence Research Group. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564-572.

Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1344-1349.

Garcia-Arumi J, Boixadera A, Giralt J, Martinez-Castillo V, Gomez-Ulla F, Corcostegui B, Garcia-Arumi E. Comparison of different techniques for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal use. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1112-1114.

Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 573-575.

Gelissen F. Indocyaningrün-Angiographie. In: Heimann H, Kellner U, Foerster MH, eds. *Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes*. Stuttgart: Thieme, 2004: 10-11.

Gelissen F, Bartz-Schmidt KU. Leitthema Makulatranslokation: Visusprognose und Patientenselektion. *Ophthalmologe* 2002; 99: 144-149.

Gelissen F, Inhoffen W, Karim-Zoda, Grisanti S, Partsch M, Voelker M, Bartz-Schmidt KU. Subfoveal hemorrhage after verteporfin photodynamic therapy in treatment of choroidal neovascularization. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 198-203.

Gelissen F, Inhoffen W, Partsch M, Schneider U, Ingrid Kreissig I. Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 518-520.

Gollnick SO, Evans SS, Baumann H, Owczarczak B, Maier P, Vaughan L, Wang WC, Unger E, Henderson BW. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br J Cancer* 2003; 88: 1772-1779.

Gonzales CR. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005; 25: 815-827.

Grisanti S, I Tatar O, Canbek S, Lafaut BA, Gelissen F, Inhoffen W, Szurman P, Aisenbrey S, Oficjalska-Mlynczak J, Bartz-Schmidt KU. Immunohistopathologic Evaluation of choroidal neovascular membranes following verteporfin-photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 914-923.

Guo L, Hussain AA, Limb GA, Marshall J. Age-dependent variation in metalloproteinase activity of isolated human Bruch's membrane and choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2676-2682.

Hageman GS, Luthert PJ, Chong NHV, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 705-732.

Haimovici R, Kramer M, Miller JW, Hasan T, Flotte TJ, Schomacker KT, Gragoudas ES. Localization of lipoprotein-delivered benzoporphyrin derivative in the rabbit eye. *Curr Eye Res* 1997; 16: 83-90.

Heimann H. Fluorescein-Angiographie. In: Heimann H, Kellner U, Foerster MH, eds. Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes. Stuttgart: Thieme, 2004: 1-9.

Hermans P, Lommatzsch A, Bornfeld N, Pauleikhoff D. Angiographisch-histologische Korrelation der späten exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologe 2003; 100: 378-383.

Hoffmann S, Shikun HE, Ehren M, Ryan SJ, Wiedemann P, Hinton DR. MMP-2 and MMP-9 secretion by RPE is stimulated by angiogenic molecules found in choroidal neovascularisations. Retina 2006; 26: 454-461.

Holekamp NM, Bouck N, Volpert O. Pigment epithelium-derived factor is deficient in the vitreous of patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2002; 134: 220-227.

Holloway T, Verhoeff F. Disc-like Degeneration of the Macula with Microscopic Report Concerning a Tumor-like Mass in the Macular Region. Trans Am Ophthalmol Soc 1928; 26: 206-228.

Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. Am J Ophthalmol 2004; 137: 504-510.

Huang D. Optical coherence tomography. Science 1991; 254: 1178-1181.

Hutchinson AK, Grossniklaus HE, Capone A. Giant-cell reaction in surgically excised subretinal neovascular membrane. Arch Ophthalmol 1993; 111: 734-735.

Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. Nebenwirkungen und Komplikationen der intravitrealen Triamcinolonacetamid Therapie. Ophthalmologie 2004; 101:121-128.

Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 645-663.

Jonas JB. Intravitreal Triamcinolone Acetonide: A Change in a Paradigm. *Ophthalmic Res* 2006; 38: 218-245.

Jonas JB, Degenring R, Vossmerbauemer U, Kampeter B. Frequency of cataract surgery after intravitreal injection of high-dosage triamcinolone acetonide. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 462-464.

Jonas JB, Hayler JK, Söfker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 468-471.

Jonas JB, Kreissig I, Kampeter B, Degenring RF. Intravitreales Triamcinolonacetamid zur Behandlung intraokulärer ödematöser und neovaskulärer Erkrankungen. *Ophthalmologie* 2004; 101: 113-120.

Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, Harder B. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 579-580.

Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, Harder B. Follow-up after intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Eye* 2007; 21: 387-394.

Junius P, Kuhnt H. Die scheibenförmige Entartung der Netzhautmitte. *Degeneratio maculae lutae disciformis*. Berlin: Karger, 1926.

Kaiser PK. Verteporfin therapy in combination with triamcinolone: published studies investigating a potential synergistic effect. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 705-713.

Kaiser PK. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension TAP report No. 8. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 1132-1142.

Khan JC. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularization. Br J Ophthalmol 2006; 90: 75-80.

Klein R, Klein BE, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmol 1992; 99: 933-943.

Krebs I, Binder S, Stolba U, Schmid K, Glittenberg C, Brannath W, Goll A. Optical coherence tomography guided retreatment of photodynamic therapy. Br J Ophthalmol 2005; 89: 1184-1187.

Kreissig I, Degenring RF, Jonas JB. Intravitreales Triamcinolonacetamid Komplikation von infektiöser und steriler Endophthalmitis. Ophthalmologe 2006; 103: 30-33.

Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Guadreaux J, Gragoudas ES, Michaud NA, Li W, Connolly E, O'Neill CA, Miller JW. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. Arch Ophthalmol 2002; 120: 338-346.

Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, Helb HM, Scholl HPN, Eter N, Bartz-Schmidt KU, Holz FG. Intravitreales Bevacizumab bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologe 2006; 103: 463-470.

Lemmen KD, 2007: Visudyne® plus Lucentis®, Optimierung durch Kombination? Eine neue Ära in der AMD-Therapie. <http://www.novartis.de/blob;jsessionid=F6nKvDLwPpGKTvg271fS1hVJHL0H8w21DLgDGJFvSWrdnLmIQBL6!2080483938?id=1588313335> (28.02.2007)

Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: I. Experimental studies in the rabbit eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993a; 231: 629-634.

Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993b; 231: 635-641.

Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991a; 109: 1220-1231.

Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991b; 109: 1242-1257.

Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of Subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1200-1209.

Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neo-vascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 741-747.

Maier M, Fischer E, Winkler von Mohrenfels C, Lohmann C. Intravitreale Medikamente bei der altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007; 224: R1-R27.

Mennel S, Peter S, Meyer CH, Thumann G. Effect of photodynamic therapy on the function of the outer blood-retinal barrier in an in vitro model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1015-1021.

Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal disorders. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948; 68:137-180.

Michels S, Ursula Schmidt-Erfurth U. Sequence of Early Vascular Events after Photodynamic Therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, 44: 2147-2154.

Miller DW, Jousseaume AM, Holz FG. Die molekularen Mechanismen der neovaskulären AMD. *Ophthalmologie* 2003; 100: 92-96.

Miller JW, Walsh AW, Kramer M, Hasan T, Michaud N, Flotte TJ, Haimovici R, Gragoudas ES. Photodynamic therapy of experimental choroidal neo-vascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 810-818.

Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102:1450-1460.

Moore DJ, Clover GM. The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 42: 2970-2975.

Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, Bessho K, Davidson MC, Freeman WR. Intravitreal toxicity of the Kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. *Retina* 2006; 26: 339-344.

Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, Kaiser RS, Maturi RK, Sears JE, Scott IU, Belmont J, Beer PM, Quiroz-Mercado H, Mieler WF. Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005a; 36: 24-29.

Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, Kaiser RS, Bakri SJ, Maturi RK, Belmont J, Beer PM, Murray TG, Quiroz-Mercado H, Mieler WF. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2005b; 136: 791-796.

Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology* 1998; 341: 309-315.

Nelson ML, Tennant MTS, Sivalingam A, Regillo CD, Belmont JB, Martidis A. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003; 23: 686-691.

Oh H, Takagi H, Takagi C, Suzuma K, Otani A, Ishida K, Matsumura M, Ogura Y, Honda. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1891-1898.

Okamoto N, Tobe T, Hackett SF, Ozaki H, Viores MA, La Rochelle W, Zack DJ, Campochiaro PA. Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina: a new model of intraretinal and subretinal neovascularization. *Am J Pathol* 1997; 151: 281-291.

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hammar S. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1550-1559.

Otani A, Takagi H, Oh H, Koyama S, Matsumura M, Honda Y. Expressions of angiopoietins and Tie2 in human choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1912-1920

Owen CG, Fletcher AE, Donoghue M, Rudnicka AR. How big is the burden of visual loss caused by age-related macular degeneration in the UK? Br J Ophthalmol 2003; 87: 312-317.

Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration. Natural history and treatment outcomes. Retina 2005; 25: 1065-1084.

Pauleikhoff D, Barondes MJ, Minassian D, Chisholm IH, Bird AC. Drusen as risk factors in age-related macular disease. Am J Ophthalmol 1990; 109: 38-43

Pauleikhoff D, Holz F.G. Die altersabhängige Makuladegeneration: 1. Epidemiologie, Pathogenese und diagnostische Differenzierung. Ophthalmologe 1996; 93: 299-315.

Pauleikhoff D, Sheraidah G, Marshall J, Bird AC, Wessing A. Biochemical and histochemical analysis of age related lipid deposits in Bruch's membrane. Ophthalmologe 1994; 91: 730-734.

Pece A, Introini U, Bottoni F, Brancato R. Acute retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy. Retina 2001; 21: 661-665.

Penfold PL, Wen L, Madigan MC, Gillies MC, King NJC, Provis JM. Triamcinolone acetonide modulates permeability and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression of the ECV304 cell line: implications for macular degeneration. Clin Exp Immunol 2000; 121: 458-465.

Product monograph Macugen[®] (pegaptanib sodium injection). Anti-Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF165 inhibitor) for Age Related Macular Degeneration Pfizer Canada Inc., 2006.

Produktmonographie Lucentis[®]. Lucentis[®] in der Therapie der neovaskulären AMD. Novartis Ophthalmics, Novartis Pharma GmbH, 2007.

Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PGH, de Jong PTVM. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2857-2864.

Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 344-347.

Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, Gonzalez S, Feuer WJ, Lin RC, Lalwani GA, Nguyen JK, Kumar G. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 495-511.

Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB, Puliafito CA. Optical Coherence Tomography Findings Following Photodynamic Therapy of Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 566-576.

Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335.

Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious Endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1279-1282.

Rudolf M, Michels S, Schlotzer-Schrehard U, Schmidt-Erfurth U. Expression angiogener Faktoren durch photodynamische Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004; 221: 1026-1032.

Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Barile S, Zarbin MA. Photodynamic therapy and high-dose intravitreal Triamcinolone to treat exudative age-related macular degeneration: 1-year outcome. *Retina* 2006; 26: 602-612.

Salicone A, Smiddy WE, Venkatraman A, Feuer W. Visual recovery after scleral buckling procedure for retinal detachment. *Ophthalmology* 2006 113: 1734-1742.

Schlingemann RO. Role of growth factors and the wound healing response in age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 91-101.

Schmidt-Erfurth U. Photodynamic therapy. Minimally invasive treatment of choroidal neovascularization. *Ophthalmologie* 1998; 95: 725-731.

Schmidt-Erfurth U. Indocyanine green angiography and retinal sensitivity after photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization. *Semin Ophthalmol* 1999; 14: 35-44.

Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 195-214.

Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlotzer-Schrehard U, Viestenz A, Naumann GOH. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 835-844.

Schmidt-Erfurth U, Niemeyer M, Geitzenauer W, Michels S. Time Course and Morphology of Vascular Effects Associated with Photodynamic Therapy. *Ophthalmology* 2005; 112: 2061-2069.

Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, Stephan Michels S, Beckendorf A, Naumann GOH. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3 and pigment epithelial-derived factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 4473-4480.

Schmidt-Erfurth UM, Gabel P, Hohman T. Preliminary results from an open label, multicenter, phase II study assessing the effects of same day administration of Ranibizumab (Lucentis®) and Verteporfin PDT (PROTECT Study). Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: ARVO E-Abstract 2960.

Schnurrbusch UEK, Jochmann C, Einbock W, Wolf S. Complications after photodynamic therapy. Arch Ophthalmol 2005; 123: 1347-1350.

Scholl HPN, Weber BHF, Nöthen MM, Wienker T, Holz FG. Y402H-Polymorphismus im Komplementfaktor H und altersabhängige Makuladegeneration (AMD). Ophthalmologe 2005; 102: 1029-1035.

Schrader WF. Altersbedingte Makuladegeneration. Sozioökonomische Zeitbombe der alternden Gesellschaft. Ophthalmologe 2006; 103: 742-748.

Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular diseases. Thorofare New Jersey: Slack, 2004.

Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol 2006; 124: 995-1001.

Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willett W. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1191-1199.

Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *Jama* 1996; 276: 1141-1146.

Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.

Seregard S, Algvere PV, Berglin L. Immunohistochemical characterization of surgically removed subfoveal fibrovascular membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 32: 325-329.

Spaide RF, Ho-Spaide WC, Browne RW, Armstrong D. Characterization of peroxidized lipids in Bruch's membrane. *Retina* 1999; 19:141-147.

Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.

Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003; 110: 1517-1525.

Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005; 112: 301-304.

Spilsbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2000; 157: 135-144.

Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 2007; 104: 628-634.

Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschland (BVA). Aktualisiertes Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte. Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 2006; 103: 447-452.

Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschland (BVA). Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte. Stellungnahme zur aktuellen Therapie der neovaskulären AMD. *Ophthalmologie* 2005a; 102: 545-553.

Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschland (BVA). Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen. *Ophthalmologie* 2005b; 102: 553–557.

Sutter FKP, Gillies MC. Pseudoendophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 972-974.

Tatar O, Kaiserling E, Adam A, Gelissen F, Shinoda K, Vo"lker M, Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Consequences of Verteporfin Photodynamic Therapy on Choroidal Neovascular Membranes. *Arch Ophthalmol* 2006b; 124: 815-823.

Tatar O, Adam A, Shinoda K, Stalmans P, Eckardt C, Lüke M, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Expression of VEGF and PEDF in Choroidal Neovascular Membranes Following Verteporfin Photodynamic Therapy. *Am J Ophthalmol* 2006a; 142: 95-104.

The ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.

The European Eye Study Group. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans. The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 529-535.

The MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.

The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation Clinical Trial Group (V.I.S.I.O.N.) Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.

Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005; 19: 935-944.

Tobe T, Okamoto N, Viores MA, Derevjanik NL, Viores SA, Zack DJ, Campochiaro PA. Evolution of neovascularization in mice with overexpression of vascular endothelial growth factor in photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 180-188.

Toth CA, Freedman SF. Macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy impact of technique and surgical experience on visual outcomes. *Retina* 2001; 21: 293-303.

Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329 -1345.

Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198 -207.

Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP Report No. 1. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 407- 418.

Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups. Acute severe Visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: Case reports from randomized clinical trials-TAP and VIP Report No. 3. *Am J Ophthalmol* 2004a; 137: 683-696.

Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Meta-Analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials: Treatment of age-Related macular degeneration with photodynamic therapy and verteporfin in photodynamic therapy study report No. 4. *Retina* 2004b; 24: 1-12.

Velthoven van MEJ, de Smet MD, Schlingemann RO, Magnani M, Verbraak FD. Added value of OCT in evaluating the presence of leakage in patients with age-related macular degeneration treated with PDT. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1119-1123.

Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-Verteporfin In Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 541-560.

Verteporfin roundtable participants. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration and other causes: Update. *Retina* 2005; 25: 119-134.

Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-210.

Walter P. Chirurgische Verfahren zur Behandlung der altersabhängigen Makula degeneration. *Ophthalmologe* 2002; 99: 150-155.

Wang Y, Friedrichs U, Eichler W, Hoffmann S, Wiedemann P. Inhibitory effects of triamcinolone acetonide on bFGF-induced migration and tube formation in choroidal microvascular endothelial cells. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 42-48.

Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 994-998.

Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 598-614.

Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. (Neben-) Wirkungen der VEGF-Inhibition. *Ophthalmologe* 2006; 103: 484-492.

8. Danksagung

Herrn Privatdozent Dr. Thorsten Böker danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung der Dissertationsarbeit.