

Aus dem Department für Augenheilkunde Tübingen
Universitäts-Augenklinik
Schwerpunkt: Erkrankungen des vorderen und hinteren
Augenabschnittes
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K.-U. Bartz-Schmidt

**Intravitreale Bevacizumab-Therapie des zystoiden
Makulaödems bei vaskulären retinalen Erkrankungen:
Ergebnisse und prognostische Faktoren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Anastasia Dimopoulou

aus
Köln

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Szurman

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. G. Weidle

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Diabetische Retinopathie (DR)	1
1.1.1 Definition des Diabetes mellitus (DM)	1
1.1.2 Definition und Einteilung der diabetischen Retinopathie sowie des diabetischen Makulaödems (MÖ)	1
1.1.3 Pathogenese der diabetischen Retinopathie und des diabetischen MÖs	2
1.1.4 Therapie des diabetischen MÖs	4
1.2 Venöse Gefäßverschlüsse	6
1.2.1 Einteilung und Pathogenese der venösen Gefäßverschlüsse	6
1.2.2 Epidemiologie der venösen Gefäßverschlüsse	7
1.2.3 Therapie des sekundären MÖs nach venösen Gefäßverschlüssen	7
1.3 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	9
1.3.1 Familie und Rezeptoren	9
1.3.2 Funktionen von VEGF	10
1.3.3 VEGF bei okulären Erkrankungen	10
1.4 Anti-VEGF	12
1.4.1 Pagaptanib (Macugen)	12
1.4.2 Bevacizumab (Avastin)	13
1.4.3 Ranibizumab (Lucentis)	15
1.5 Fragestellung	16
2. Material und Methoden	17
2.1 Studienpopulation	17
2.1.1 Patientenklientel	17
2.1.2 Einschusskriterien	17
2.1.3 Ausschlusskriterien	17
2.2 Studienparameter	18
2.3 Statistische Auswertung	20
2.4 Darstellung	20
2.5 Maßstäbe des therapeutischen Erfolges	21

2.5.1 Sehschärfe Prüfung	22
2.5.2 Messung der zentralen Netzhautdicke mittels OCT	22
2.5.3 Fluoreszenz - Angiographie	23
2.6 Limitierung	24
2.7 Methoden	24
2.7.1 Aufklärung.....	24
2.7.2 Durchführung der intravitrealen Injektion	25
3. Ergebnisse	28
3.1 Venenastverschlüsse (VAV)	32
3.1.1 VAV (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 3 und 6 Monaten).....	33
3.1.2 Prognostische Faktoren VAV (0, 3 und 6 Monate).....	35
3.1.2.1 Ausgangssehschärfe	36
3.1.2.2 Ischämisches MÖ	38
3.1.2.3 Subfoveale Blutung.....	40
3.1.2.4 Lebensalter	42
3.1.2.5 Vorbehandlung des MÖs	44
3.1.2.6 Verschlussdauer	46
3.1.3 VAV (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 6 und 12 Monaten).....	48
3.2 Zentralvenenverschlüsse (ZVV)	49
3.2.1 ZVV (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 3 und 6 Monaten).....	51
3.2.2 Prognostische Faktoren ZVV (0, 3 und 6 Monate).....	52
3.2.2.1 Ausgangssehschärfe	54
3.2.2.2 Subfoveale Blutung.....	56
3.2.2.3 Lebensalter	58
3.2.2.4 Verschlussdauer	60
3.2.3 ZVV (Gruppen mit Sehschärfe- und OCT-Untersuchung bei 0, 6 und 12 Monaten).....	62
3.3 Diabetisches MÖ	63

3.3.1 Diabetisches MÖ (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 1,5 und 3 Monaten).....	65
3.3.2 Diabetisches MÖ (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 6 und 12 Monaten).....	66
4. Diskussion	68
4.1 MÖ im Rahmen eines VAV	68
4.2 MÖ im Rahmen eines ZVV	74
4.3 MÖ im Rahmen einer DR.....	80
5. Zusammenfassung.....	83
6. Literatur.....	84
7. Abkürzungen	107
8. Danksagung.....	109

1. Einleitung

1.1 Diabetische Retinopathie (DR)

1.1.1 Definition des Diabetes mellitus (DM)

Diabetes mellitus (DM) ist ein Sammelbegriff für heterogene Stoffwechselstörungen, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder eine Kombination aus beidem. Es gibt den Typ-1- und den Typ-2-DM. Der Typ-1-DM entsteht durch eine Zerstörung speziell der Betazellen der Langerhans-Inseln des Pankreas und führt so zu einem absoluten Insulinmangel. Der Typ-2-DM kann sich von einer überwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken (1). Patienten mit DM und unkontrollierter Hyperglykämie haben ein erhöhtes Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen wie Retinopathie und Nephropathie sowie für makrovaskuläre Komplikationen wie koronare Herzerkrankung, Schlaganfall und arterielle periphere Verschlusskrankheit (2).

1.1.2 Definition und Einteilung der DR sowie des diabetischen Makulaödems (MÖ)

Die diabetische Retinopathie (DR) ist eine Mikroangiopathie, verursacht durch die diabetische Stoffwechsellage. Die gegenwärtig meist verbreitete Stadieneinteilung der klinischen DR beruht auf einer vereinfachten Einteilung der „Early Treatment Diabetic Retinopathy“ (ETDR) Studie. Grundsätzlich wird abhängig von der Abwesenheit oder Vorliegen von Neovaskularisationen eine nicht proliferative (NPDR) bzw. proliferative DR (PDR) unterschieden. Der Hauptgrund für eine Visusverschlechterung sowohl bei den proliferativen als auch bei den nicht proliferativen Formen ist die Entwicklung eines diabetischen MÖs als Folge einer Störung der inneren Blut-Retina-Schranke (3). Das langfristig bestehende MÖ führt zu permanenten zystoiden Veränderungen der

Strukturen innerhalb der avaskulären Zone der Makula und dadurch zu permanenter Visusreduktion.

Als MÖ wird eine Verdickung der neurosensorischen Netzhaut bezeichnet, die sich innerhalb eines 1 Papillendurchmessers vom Zentrum der Makula befindet (4). Entsprechend des klinischen Bildes lässt sich das diabetische MÖ in verschiedene Typen (fokales, diffuses, ischämisches MÖ) unterteilen. Jedoch erfolgt eine solche Einteilung in der klinischen Praxis keinen strengen wissenschaftlichen Kriterien, da häufig Mischformen vorliegen (5). Durch Einführung der optischen Kohärenztomographie (OCT) kann jedoch in den letzten Jahren die Höhe des MÖs objektiv gemessen werden.

Eine besondere Form des diabetischen MÖs ist nach der ETDR-Studie das so genannte „klinisch signifikante MÖ“, welches klinisch festgestellt wird. Das klinisch signifikante Makulaödem beschreibt die folgenden drei Situationen:

- a. Verdickung der Netzhaut $\leq 500\mu\text{m}$ vom Zentrum der avaskulären Zone.
- b. harte Exsudate $\leq 500\mu\text{m}$ vom Zentrum der avaskulären Zone mit begleitender Verdickung der neurosensorischen Netzhaut
- c. Verdickung der neurosensorischen Netzhaut (mindestens $1500\mu\text{m}$ Durchmesser) in $\leq 1500\mu\text{m}$ vom Zentrum der avaskulären Zone entfernt (4).

1.1.3 Pathogenese der DR und des diabetischen MÖs

Der genaue Pathomechanismus der DR ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. Die wesentliche Rolle in der Pathogenese spielt jedoch die Hyperglykämie, die zu einer Mikroangiopathie führt. Folgende Mechanismen werden diskutiert:

Der erste Mechanismus ist der sogenannte „Polyol Pathway“. Während der Phase der erhöhten intrazellulären Glucosekonzentration wird Glucose durch das Enzym „Aldolase Reductase“ in Sorbitol umgewandelt. Die erhöhte intrazelluläre Sorbitol-Konzentration führt zur Störung des osmotischen Gleichgewichts der Zellen (6). Dieser Mechanismus scheint einen apoptotischen Prozess der Perizyten auszulösen. Normale Perizyten stabilisieren Gefäße und kontrollieren die endotheliale Proliferation (7). Der

Verlust oder die Schädigung der Perizyten scheint daher eine wesentliche Rolle im Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke zu spielen.

Der zweite Mechanismus wird durch die intrazelluläre Produktion von langlebigen glykosylierten Proteinen, den sogenannten „AGE precursors“, erklärt. Man geht davon aus, dass die chronische Interaktion zwischen AGE precursors und deren Rezeptoren einen pro-inflammatorischen sowie einen pro-atherosklerotischen Prozess in vaskulärem Gewebe induziert (8,9). In vitro, ist diese Interaktion mit oxidativem Stress und mit Aktivierung des nuclear-Faktors- κ B, einem wichtigen spezifischen Transkriptionsfaktor, verbunden. Dadurch erklärt sich eine Überexpression von pro-inflammatorischen Zytokinen, Lymphozyten-adhäsions-Molekülen (zB V-CAM-1), vasoaktiven Mediatoren und pro-koagulativen -Faktoren (9). Daraus entstehende Folgen können Störung der retinalen Hämodynamik und/oder Schädigung der Endothelzellen sein. Hans-Peter Hammes zeigte tierexperimentell, dass die pharmakologische Hemmung der AGEs spätere strukturelle Veränderungen bei Maus-Modellen für DR verhindert (10). In einer anderen Studie an Mäusen stellte sich heraus, dass die Interaktion zwischen AGEs und deren Rezeptoren (RAGE) zu einer retinalen Leukostasis und zu einer Blut-retina-Schranke Störung führen können (11).

Der dritte Mechanismus erklärt den Schaden durch die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC), die durch die Produktion der Diacylglycerole, eines Zwischenprodukts bei der Biosynthese von Triglyceriden, im Falle der Hyperglykämie stattfindet. Die Aktivierung der PKC- β und PKC- δ bewirkt interessanterweise auch die Freisetzung des Vascular-Endothelial-Growth-Factors (VEGF) (6), der die Gefäßpermeabilität erhöht und dadurch zur Entwicklung des Makulaödems beiträgt. Tatsächlich konnte George King tierexperimentell bei diabetischen Mäusen einen positiven Effekt einer PKC-Hemmung bei frühen retinalen sowie bei Nierenveränderungen zeigen (12-14).

Brownlee schlägt einen Mechanismus vor, der die obengenannten Mechanismen vereinigt. Während der Hyperglykämie findet die Produktion von reaktiven Sauerstoff-Radikalen (ROS) durch Verschiebung des oxidativen Gleichgewichts statt. Brownlee vertritt die Ansicht, dass diese ROS für die Aktivierung der drei obengenannten Mechanismen verantwortlich sind (6).

Außer der Hyperglykämie kann auch die intensivierete Insulin-Therapie durch Steigerung der retinalen VEGF Expression zu einer transienten Störung der Blut-Retina-Schranke führen (15). Tatsächlich kommt es unter einer intensivierten Insulin-Therapie nicht selten zu einer Verschlechterung der DR. Auch werden häufigere Hypoglykämien für die Verschlechterung einer DR diskutiert. Außerdem bewirkt Insulin die vermehrte Freisetzung anderer Mediatoren wie des Insulin-like Growth-Factors 1 (IGF-1) (16), die zusätzlich zu einer Verschlechterung der DR beitragen können.

Nicht zuletzt wurde an Tiermodellen mit DR gezeigt, dass die Adhäsion von Leukozyten im retinalen kapillären Endothel ein wichtiges Ereignis ist. Zudem scheint auch bei Patienten mit DM eine verstärkte Adhäsion von Neutrophilen und Monozyten im vaskulären Endothel vorzuliegen (17,18). Pathologische Konsequenzen sind die Erhöhung der vaskulären Permeabilität, eine Schädigung der Endothelzellen sowie die Störung der kapillären Perfusion (19-21).

1.1.4 Therapie des diabetischen MÖs

Als wichtigste Säule der Therapie der DR gilt eine gute Einstellung des Blutzuckers. Sowohl der "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) als auch die "UK Prospective Diabetes Study" (UKPDS) zeigten, dass die intensive Kontrolle der Blut-Glukosekonzentration einen Schutz gegen die Progression der DR und diabetischen Makulopathie bei Typ 1 bzw. 2 DM darstellt (22,23). Die DCCT-Studie ergab, dass die intensivierete Insulintherapie bei Patienten mit Typ 1 DM kombiniert mit einem HbA1-Wert $\leq 7\%$ das Risiko für die Entwicklung einer Retinopathie um 76% reduzierte. Zusätzlich wurde die Progression der DR bei Patienten, die bei Beginn der Studie eine milde diabetische Retinopathie zeigten, auf 54% reduziert. Die UKPD-Studie prüfte zusätzlich den Effekt einer guten Blutdruck Einstellung bei Typ 2 DM Patienten und konnte so zeigen, dass dies die Sehschärfeminderung und die Progression der mikrovaskulären Erkrankung verlangsamt (24). Auch konnten Studien einen positiven Effekt auf die DR durch Absenken des erhöhten Lipidprofils (insbesondere Triglyceride

und der LDL) demonstrieren (25-27). Daher ist die Kontrolle und gute Einstellung des Lipid-Profiles bei Diabetes-Patienten von immenser Bedeutung. Der Goldstandard der Behandlung des klinisch signifikanten diabetischen MÖs aus augenärztlicher Sicht ist die fokale Laserkoagulation (LK). Dies stützt sich auf die Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie, der Early Treatment Diabetic Retinopathie Study (ETDRS). Diese Studie zeigte, dass bei Augen mit einem klinisch signifikantem MÖ eine fokale LK die Gefahr einer signifikanten Visusverschlechterung innerhalb der folgenden 3 Jahre im Vergleich zum Spontanverlauf um die Hälfte vermindert (4,28-31). Wie bei den meisten ärztlichen Eingriffen, bestehen auch bei der Durchführung der fokalen LK Risiken. Hier sollte besonders die Gefahr der Entwicklung einer zentralen Lasernarbe durch das Treffen der Foveola erwähnt werden. Außerdem besteht die Gefahr einen parazentralen Gesichtsfelddefekt, eine chorioidale Neovaskularisation (32), eine epimakuläre Gliose oder eine subretinale Fibrose zu induzieren (33).

Als vielversprechende Therapieoption erscheint auch die intravitreale Injektion von Kortikosteroiden wie beispielsweise das kristalline Depot-Steroid Triamcinolon. Studien konnten tatsächlich durch die intravitreale Applikation von Triamcinolon in bis zu 92% der Fälle (34) eine gewisse anatomische und funktionelle Verbesserung zeigen, allerdings je nach Studienkriterium in sehr variablem Ausmaß. In einer großen prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie zeigte immerhin mehr als die Hälfte der untersuchten Augen einen Visusanstieg von 5 Zeilen (35). Die Halbjahres-Ergebnisse einer anderen Studie ergaben jedoch keine signifikante Änderung der Sehschärfe trotz einer transienten Reduktion der Foveahöhe (36). Der Therapieeffekt und die injizierte Triamcinolon-Dosis scheinen hierbei in Zusammenhang zu stehen (37). Allerdings bestehen bei der intravitrealen Applikation von Kortikosteroiden Risiken, insbesondere die Entwicklung eines Sekundärglaukoms, einer Kortikosteroid-induzierten Katarakt oder einer infektiösen Endophthalmitis.

1.2 Venöse Gefäßverschlüsse

1.2.1 Einteilung und Pathogenese der venösen Gefäßverschlüsse

Der retinale Venenverschluss ist nach der diabetischen Retinopathie die häufigste vaskuläre Erkrankung des Auges. Je nach Ausdehnung unterteilt man die Venenverschlüsse klinisch in den kompletten Zentralvenenverschluss (ZVV), den Hemi-Zentralvenenverschluss (Hemi-ZVV) und den Venenastverschluss (VAV). Bei Patienten mit einem Hemi-ZVV besteht eine anatomische Besonderheit, denn hier trennt sich die Zentralvene noch innerhalb des Sehnervs in zwei Venenstämme auf. Diese Variation kommt nur bei ca. 20,5% aller Menschen vor (38).

Eine wesentliche Unterteilung für den Schweregrad von Venenverschlüssen berücksichtigt den Ischämiegrad. Demzufolge werden die Verschlüsse in `ischämisch` und `nicht ischämisch` gegliedert, abhängig von der Ausdehnung der ischämischen Netzhautareale (39,40). Hier hat die Fluoreszenzangiographie die größte Aussagekraft, jedoch ist eine einmalige Einschätzung des Schweregrades nicht ausreichend, da ein zunächst nicht-ischämischer Verschluss im Laufe der Erkrankungen auch ischämisch werden kann (40).

Zu den Risikofaktoren eines Venenverschlusses gehören multiple Erkrankungen. Circa 75% der Patienten mit einem ZVV leiden unter kardiovaskulären Erkrankungen, 55% unter arterieller Hypertonie und 35% unter DM (41-43). Auch ein erhöhter intraokulärer Druck stellt einen wichtigen Risikofaktor für einen ZVV dar (44). Circa 50% der Patienten mit einem VAV leiden unter arterieller Hypertonie, häufig besteht ein DM oder eine Erhöhung der Blutfette (45).

Obwohl der retinale Venenverschluss eine der häufigsten vaskulären Erkrankungen des Auges darstellt, ist die Pathogenese noch immer nicht genau geklärt. Pathophysiologisch entsteht der ZVV durch eine Thrombosierung der V. centralis retinae im Bereich der Lamina cribrosa (46). Der VAV entsteht durch eine Thrombosierung, die in der Regel an einer Kreuzungsstelle von Arterie und Vene auftritt (47-49). Die Arteriosklerose scheint ein bedeutender Faktor in der

Pathogenese des venösen Verschlusses zu sein. Die Arterien und ihre korrespondierenden Venen werden im Bereich der lamina cribrosa sowie in den gemeinsamen Kreuzungstellen an der Netzhaut von einer gemeinsamen bindegewebigen Hülle (Adventitia) umgeben. Demzufolge scheint die Behinderung des venösen Blutstroms von der atherosklerotischen benachbarten Arterie auszugehen. In der Folge kommt es durch einen ungleichmäßigen Blutfluss zusätzlich auch zu venösen Gefäßwandveränderungen, die ihrerseits wieder zu Strömungsturbulenzen und zum klinischen Bild des venösen Verschlusses führen. Die Blutungen und das typische extrazelluläre MÖ sind die Folgen der Schrankenstörung, die durch ein Ungleichgewicht zwischen zunächst ungehinderter arterieller Zufuhr bei gleichzeitig vermindertem venösen Abfluss entstehen. Ein Hauptgrund einer chronischen Sehverschlechterung nach einem retinalen Venenverschluss stellt daher neben ischämischen Veränderungen das MÖ dar (50).

1.2.2 Epidemiologie der venösen Gefäßverschlüsse

Die Prävalenz eines retinalen Venenverschlusses beträgt zwischen 0,3 und 1,6% (51-53), die Inzidenz liegt innerhalb von 5 Jahren bei 0,8% (53), innerhalb von 10 Jahren bei 1,7% (51). Beide Augen sind dabei gleich häufig befallen. Laut Literatur entwickelt sich häufiger ein VAV als ein ZVV (52). Am häufigsten wird ein Venenverschluss zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr festgestellt (54). In diesem Alter sind Männer und Frauen gleichermaßen betroffen, wobei die vor dem 50. Lebensjahr betroffenen Patienten häufiger männlich sind (55,56). Das Risiko eines erneuten Venenverschlusses am betroffenen Auge liegt bei 2% (54,57), während es bei 5-12% innerhalb der ersten 5 Jahre auch am Partnerauge zu einem Venenverschluss kommt (54).

1.2.3 Therapie des sekundären MÖs nach venösen Gefäßverschlüssen

Die Grid-LK gilt als Goldstandard in der Therapie des persistierenden, perfundierten MÖs nach einem VAV. Die kontrollierte, randomisierte Studie „Branch Vein Occlusion Study“ (BRVO) zeigte bereits 1984 eine signifikante Visusverbesserung durch eine Grid-Laserkoagulation gegenüber dem

Spontanverlauf (39). Diesem positiven Effekt muss jedoch die mögliche iatrogene Induktion eines parazentralen Skotoms gegenüber gestellt werden. Die Central Retinal Vein Occlusion Study Group von 1995 (CRVO) konnte dagegen bei einem perfundierten MÖ nach einem ZVV durch eine Grid-Laserkoagulation keinen positiven Effekt auf die Sehschärfe aufzeigen (58).

Inzwischen gibt es verschiedene operative Möglichkeiten als Therapieansatz nach venösen Verschlüssen wie die arteriovenöse Dekompression, die radiäre Optikusneurotomie, das ILM-Peeling, die Injektion von Gewebe-Plasminogenaktivator in retinalen Venen oder die Induktion einer chorioretinalen Venen-Anastomose. Die Wirksamkeit dieser operativen Eingriffe ist jedoch limitiert, teilweise sind sie auch mit einem beträchtlichen Komplikationsspektrum behaftet (59).

Ein anderer Ansatz zur Therapie des sekundären Makulaödems nach venösen Gefäßverschlüssen stellt die intravitreale Applikation des Depot-Kortikosteroids Triamcinolon dar. Tatsächlich deuteten zahlreiche Studien eine gute Wirksamkeit beim persistierenden Makulaödem nach einem VAV und ZVV an. Die SCORE-VAV Studie verglich bei VAV den Effekt einer intravitrealen Triamcinolon-Injektion versus der Grid-LK. Sie ergab, dass die Grid-LK nach 3 Jahren im Vergleich zur intravitrealen Triamcinolon-Injektion einen signifikant höheren Visusanstieg bewirkt. Auch in der Grid-LK-Gruppe zeigte, jedoch im ersten Jahr weniger als 1/3 der Augen einen Sehschärfegewinn von 3 oder mehreren Zeilen und circa die Hälfte der Augen hatten zu diesem Zeitpunkt weiterhin ein MÖ (60). Dies verdeutlicht, dass neue, verbesserte Therapieoptionen notwendig sind. Für ZVV zeigte die aktuell publizierte SCORE-ZVV Studie einen Vorteil der intravitrealen Triamcinolon-Applikation gegenüber dem Spontanverlauf. Diese Studie ergab, dass durch die Therapie mit Triamcinolon (1 mg oder 4 mg) die Wahrscheinlichkeit 3 oder mehr Zeilen zu gewinnen 5-fach größer ist verglichen mit dem Spontanverlauf. Bis jetzt ist die SCORE Studie die einzige multizentrische, randomisierte, prospektive Studie, die einen positiven Effekt einer Therapie des MÖs im Rahmen eines ZVV zeigen konnte (61). Allerdings unter Inkaufnahme des bekannten Komplikationsspektrums, insbesondere unter 4 mg Triamcinolon. Auch hier ist

daher eine wirkungsvolle und gleichzeitig komplikationsärmere Therapiealternative wünschenswert.

Eleganter als therapeutischer Ansatz erscheint daher das direkte Eingreifen in die pathogenetische Kaskade des MÖs, bei der es zu Konformitätsveränderungen der „Tight junctions“ des retinalen Gefäßendothels und zu einer Zunahme der Gefäßpermeabilität kommt. Hierbei wird dem VEGF eine Schlüsselrolle als Mediator zugeschrieben. Tatsächlich konnten bei Patienten nach venösen retinalen Verschlüssen erhöhte intravitreale VEGF-Spiegel gemessen werden, positiv korreliert mit dem Ausmaß des MÖs (62).

1.3 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

1.3.1 Familie und Rezeptoren

VEGF-A, hier einfach als VEGF bezeichnet, ist der am besten untersuchte Repräsentant der VEGF-Platelet-Derived-Growth-Factor Supergen-Familie. Zu dieser Familie gehören außerdem VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (ein viral codiertes Protein) und der Placental Growth Factor (PlGF). Alle diese Faktoren weisen wesentliche Übereinstimmungen mit VEGF-A auf (63-66). VEGF wird in seiner aktiven Form entweder als Homodimer mit 40-45 kDa oder als Heterodimer synthetisiert. Das VEGF-A-Gen, das über 8 Exone codiert, die von 7 Introns unterbrochen sind (67,68), ist auf dem Chromosom 6 (6p21,3) lokalisiert (68).

Alternatives Spleißen des codierenden Strangs kann zur Bildung von vier Hauptproteinen und zahlreichen selteneren Spleißvarianten führen, die sich in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden. Die vier dominierenden Isoformen mit 121, 165, 189, 206 Aminosäuren enthalten zwar gemeinsame Signalsequenzen, abhängig von ihren Bildungsdomänen sind sie jedoch mehr oder weniger löslich. VEGF121 ist ein frei diffundierendes Protein. VEGF 165 nimmt über seine Heparin-Bindung eine Zwischenstellung ein. VEGF189 und VEGF206 weisen neben der Heparin- auch eine Heparanbindungsdomäne auf. Zusätzliche Elemente mit basischen Endgruppen bewirken eine überwiegende Sequestration in der extrazellulären Matrix (69). Außerdem kann eine

proteolytische Modifikation der Spleiß-Varianten ihre Bildung an den Rezeptorstrukturen beeinflussen (70).

Die Mitglieder der VEGF-Familie binden mit unterschiedlicher Affinität an drei spezifische Rezeptoren, die zur Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren gehören. VEGF bindet am stärksten an den VEGF-Rezeptor 1 (VEGF-R1 oder Flt-1) und nur wenig schwächer an den VEGF-Rezeptor 2 (VEGF-R2 oder Flk-1). Der VEGF-R2 scheint der wesentliche Vermittler für die mitogenen, angiogenen und permeabilitätssteigernden Effekte zu sein. Hingegen wird der VEGF-R1 mehr oder weniger als inaktiver „Koder“ betrachtet, um die Bindung an den VEGF-R2 und damit die Induktion biologischer Aktivitäten zu verhindern (71,72).

1.3.2 Funktionen von VEGF

In der gesunden Netzhaut ist VEGF auf mRNA und Protein-Niveau im retinalen Kapillarnetz sowie in den Neuronen der inneren Netzhaut nachweisbar (73-76). Die Expression sowohl von VEGF₁₂₁ als auch von VEGF₁₆₅ ist besonders hoch im retinalen Pigmentepithel. Der genaue Grund dieser basalen Expression ist noch nicht klar, jedoch gibt es indirekte Zeichen, dass VEGF bedeutende Aufgaben als Faktor für die trophische Funktion und Fenestrierung der Choriokapillaris wahrnimmt (77). Zudem scheint VEGF ein für das Überleben des Kapillarendothels notwendiger Faktor zu sein (78). Die experimentelle Deaktivierung der VEGF-Sekretion in Tumorzellen ergab eine selektive Eliminierung von Gefäßen mit Perizytenmangel, während Gefäße mit Perizyten intakt blieben. Das deutet darauf hin, dass VEGF und Perizyten eine ergänzende Rolle für das Überleben der Endothelzellen spielen (7). Funktionelle VEGF-Rezeptoren befinden sich auch auf Müller-Zellen (74,79) und auf Ganglienzellen spielt VEGF-A eine neuroprotektive Rolle (80). Auch für die retinale Gefäßentwicklung im Rahmen der Ontogenese konnten neuere Studien die Bedeutung von VEGF zeigen (81-83).

1.3.3 VEGF bei okulären Erkrankungen

Die VEGF-induzierte erhöhte Gefäßpermeabilität scheint für die Entwicklung des Makulaödems sehr wichtig zu sein. In einem Modell für die DR konnte die

Schädigung der inneren Blut-retina-Schranke durch VEGF-Inhibition verhindert und sogar zurückgebildet werden (84). Bei Patienten mit diabetischem MÖ zeigten sich erhöhte VEGF-Konzentrationen im Glaskörper, sogar höher als bei proliferativen Stadien (85). Auch für das Makulaödem bei retinalen venösen Verschlüssen sowie bei Uveitis scheint VEGF kausal. Bei einem Nagetiermodell für die Uveitis konnte durch eine VEGF-Blockade der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke verhindert werden (77). Auch bei Augen mit uveitischem Makulaödem wurden hohe VEGF-Konzentrationen beschrieben (86).

Der VEGF-getriggerte Mechanismus, der die Blut-Retina-Schranke stört, ist sehr komplex. VEGF induziert durch multiple Mechanismen Leckage, unter anderem durch eine Leukozyten-induzierte Endothelschädigung (87), durch die Bildung von Fenestrierungen (88), durch die Auflösung der „Tight-junctions“ (89) und durch Signalübertragungsweg (90). Diese Mechanismen wirken entweder alleine oder im Zusammenspiel. Die VEGF-induzierte erhöhte Gefäßpermeabilität ist von einer basalen VEGF Sekretion abhängig (77).

Zahlreiche Studien beschreiben den Effekt von VEGF in okulären Neovaskularisationen. In Zellkultur produzieren viele retinale Zellen VEGF und die Produktion ist während Hypoxiephasen erhöht (91,92). Unter den Faktoren, die die hypoxischen retinalen Zellen produzieren, ist VEGF der einzige Faktor, der eine mitogene Wirkung auf endotheliale Zellen besitzt.(91) Hingegen ist nach Blockade von VEGF keine mitogene Funktion zu erkennen. Auch klinisch ist bei ischämischer Netzhaut die VEGF Konzentration in der Netzhaut und im Glaskörper erhöht (93-96). In experimentellen Versuchen ist ein Zusammenhang zwischen der VEGF-Konzentration und der Neovaskularisation der Hornhaut (97), der Iris (98), der Netzhaut (81) und der Chorioidea (99) festzustellen. Auch bei Menschen gibt es Untersuchungen, die bei unterschiedlichen neovaskulären pathologischen Prozessen wie der DR (94,95), des venösen Gefäßveschlusses (95,100), der Irisneovaskularisation (95,100,101), der altersbedingten Makuladegeneration (102-104), und der Hornhaut-Neovaskularisation (105) auf eine wesentliche Rolle von VEGF hinweisen.

Zudem deuten zahlreiche Studien an, dass inflammatorische Zellen aktiv zur Störung der Blut-Retina-Schranke beitragen (77). VEGF- Rezeptoren befinden sich auf zahlreichen inflammatorischen Zellen (106-108) und diese Zellen produzieren selbst VEGF.

VEGF und hier insbesondere die Isoform VEGF164 spielen in diabetischen Tiermodellen eine wichtige Rolle, insbesondere hinsichtlich der retinalen Leukostase (durch die ICAM-1 Expression) und der Störung der inneren Blut-Retina-Schranke (109).

1.4 Anti-VEGF

Die intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren hat zu fundamentalen Veränderungen der Behandlungsstrategien in der Augenheilkunde geführt. Wir stehen am Anfang einer Entwicklung hocheffektiver Therapieverfahren, die jetzt schon an die Stelle palliativer und wirkungsärmerer Behandlungen der Vergangenheit getreten sind. Die Weiterentwicklung in diesem Umfeld erfordert auch in Zukunft eine intensive klinisch-wissenschaftliche Begleitung.

Die VEGF-Inhibitoren, die in der Augenheilkunde benutzt werden sind Bevacizumab (Avastin), Ranibizumab (Lucentis) und Pegaptanib (Macugen).

1.4.1 Pagaptanib (Macugen®)

Der erste VEGF-A-Inhibitor zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration ist Pegaptanib. Die Substanz wurde unter dem Handelsnamen Macugen® im Dezember 2004 in den USA durch die US Food and Drug Administration (FDA) und 2006 in Europa durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen. Pegaptanib ist ein Aptamer, welches selektiv und mit hoher Affinität das extrazelluläre VEGF bindet und deaktiviert (VEGF 165). Der Wirkungseffekt der selektiven VEGF-A Inhibition erscheint im klinischen Alltag geringer als die komplette Blockade aller VEGF-Isoformen. Jedoch führt gleichzeitig die höhere Selektivität zu einer geringen Effektivität auf die physiologische Wirkung des VEGFs. Die VISION Studie „VEGF Inhibition Study in Ocular Neovaskularisation“ (110) verhinderte signifikant bei Patienten

mit einer Neovaskularisation im Rahmen einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration durch die intravitreale Injektion von Pegaptanib einen Sehschärfeabfall im Vergleich zu der Sham-Gruppe. Positiv auf die Sehschärfe wirkte sich ein Weiterführen der Therapie auch im zweiten Jahr aus (111). Eine aktuelle Studie zeigte auch beim MÖ im Rahmen von ZVV (112) und VAV eine gute Effektivität einer Pegaptanib-Behandlung hinsichtlich Sehschärfe und Netzhautdicke (113). Starita und Kollegen zeigten in einer Phase-II-Studie, dass Pegaptanib auch im Falle eines diabetischen MÖs zu einer Verbesserung der Sehschärfe und zu einer Reduktion der Foveahöhe führen kann (114). Dies bestätigte auch eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Vergleich zum Spontanverlauf. Zudem war in der mit Pegaptanib behandelten Gruppe seltener eine Nachbehandlung durch fokale LK notwendig (115).

1.4.2 Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab (Avastin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen alle aktiven VEGF-A Isoformen wirksam ist (116). Dieser rekombinante IgG1 Antikörper (149kD) wird aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen (117). Der Antikörper wurde ursprünglich zur Behandlung von Tumorerkrankungen entwickelt und von der FDA 2004 zunächst für das metastasierte Colon-Karzinom zugelassen. In der Augenheilkunde wird Bevacizumab mit großem Erfolg off-label in der Behandlung verschiedener neovaskulärer Erkrankungen eingesetzt (118).

Bevacizumab hat Affinität für die Rezeptoren aller VEGF-A Isoformen. Somit verhindert das Medikament die Interaktion von VEGF und seinen Rezeptoren (Flt-1 und KDR) auf der Oberfläche der Endothelzellen, die zur Proliferation der Endothelzellen und zur Gefäßneubildung führen würde (116). Bevacizumab ist für die intravenöse Verabreichung zugelassen, jedoch wurde dieser Weg in der Augenheilkunde aufgrund der schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen verlassen (119,120). Stattdessen wurde die direkte Injektion in den Glaskörperraum präferiert, durch die eine Depotwirkung bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungsprofil erreicht wird. Interessanterweise konnte nach

intravitrealer Verabreichung eine rasche Penetration in die Netzhaut demonstriert werden (121,122). Die Effektivität von Bevacizumab beim MÖ im Rahmen eines VAV konnte bislang in einigen retrospektiven Auswertungen sowie in kleineren prospektiven Studien gezeigt werden. Eine multizentrische, randomisierte, prospektive Studie ist bislang nicht verfügbar. Die prospektiven Studien von Kreuzer 2008 (123), Jaissle 2009 (124) und Kondo 2009 (125) sowie die retrospektiven Auswertungen von Rabena 2007 (126), Ahmadi 2009 (127), Wu 2008 (128) und Chung 2008 (129) fanden eine gute Wirksamkeit der Bevacizumab-Therapie hinsichtlich Visusverbesserung und Reduktion des MÖs, auch im Langzeitverlauf.

Auch konnten retrospektive und kleinere prospektive Studien eine gute Wirksamkeit von Bevacizumab beim MÖ im Rahmen eines ZVV zeigen. Auch hier ist jedoch noch keine multizentrische prospektive, randomisierte Studie verfügbar. Die prospektiven Studien von Schaal 2007 (130) und Pai 2007 (131) ergaben eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe sowie eine Abnahme des MÖ's nach intravitrealer Bevacizumab-Applikation. Ach und Kollegen vermuteten ein geringes Patientenalter sowie ein geringes MÖ zu Beginn der Therapie als positive prädiktive Faktoren, allerdings anhand eines begrenzten Patientenkollektivs von 32 Patienten (132)

Bezüglich des Effekts von Bevacizumab beim diabetischen MÖ gibt es bis heute wenige prospektive, Studien mit bis zu 1 Jahr Follow-up. Diese konnten einen guten Effekt des Medikamentes auf die Sehschärfe sowie auf die Abnahme des MÖ zeigen (133,134). Auch größere retrospektive Auswertungen demonstrierten eine gute Wirksamkeit von Bevacizumab im Rahmen eines diabetischen MÖs (135).

Allerdings umfassen die bislang verfügbaren Studien zur Bevacizumab-Therapie beim MÖ im Rahmen von venösen Gefäßverschlüssen oder einer DR nur ein geringes Patientenkollektiv. Zudem waren prognostischen Faktoren für die Wirksamkeit der Therapie noch immer nicht ausreichend untersucht und identifiziert.

1.4.3 Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) ist ein weiterer VEGF-Inhibitor, es handelt sich um ein humanisiertes antigenbindendes Fragment (ein Fab-Fragment), welches alle Isoformen von VEGF-A bindet und inaktiviert. Im Grunde genommen stammen Ranibizumab (48kDA) und Bevacizumab vom selben Muttermolekül ab. Ranibizumab wurde aus der MB1.6- Variante des A4.6.1 monoklonalen Antikörpers der Maus, der gegen humanes VEGF-A gerichtet ist, entwickelt (69), um gegenüber dem Vollantikörper eine bessere Penetration der Netzhaut für die Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration erreichen zu können (136-138). Die MARINA Studie, eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie, erreichte durch die Ranibizumab-Therapie bei altersbedingter Makuladegeneration nicht nur erstmals ein Verhindern eines Visusverlusts, sondern sogar eine durchschnittliche Verbesserung der Sehschärfe im ersten Jahr. Diese Verbesserung der Sehschärfe konnte auch im zweiten Jahr erhalten werden (139).

Beim diabetischen MÖ zeigten die Sechsmonatsergebnisse der Read 2 Studie, die den Effekt von Ranibizumab gegen die fokale LK verglich, ein besseres Sehschärfe-Ergebniss bei den Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden (140). Bezüglich den ZVV ergab die aktuelle prospektive, randomisierte, kontrollierte PhaseIII-Studie) von Brown und Kollegen, dass die intravitreale Injektion von 0,3mg oder 0,5mg Ranibizumab nach 6 Monaten zu einem signifikanten Visusanstieg zusammen mit einer Reduktion des MÖs führt (141).

1.5 Fragestellung

Bislang sind für die intravitreale Bevacizumab-Therapie beim MÖ im Rahmen eines venösen Gefäßverschlusses (ZVV und VAV) oder eines diabetischen MÖs noch keine Studien mit größeren Patientenzahlen und längerem Follow-up verfügbar. Retrospektive Studien (126-129,132,142-144) und kleinere prospektive Studien (123-125,130,131,145) deuten jedoch eine gute Wirksamkeit auch im Langzeitverlauf an. Insbesondere die Kenntnis von prognostischen Faktoren für die Entwicklung der Sehschärfe ist noch immer gering. Unsere Studie soll daher prädiktive Faktoren für eine Visusverbesserung und eine Reduktion des MÖs durch eine Bevacizumab-Therapie beim sekundären MÖ im Rahmen von retinalen Gefäßerkrankungen (ZVV, VAV) und DR untersuchen. Aufgrund des großen Patientenkollektivs ist tatsächlich eine detaillierte Analyse von Subgruppen möglich. Daher können mehrere potentielle prädiktive Faktoren wie die makuläre Perfusion, die Zeitdauer des MÖs, das Alter der Patienten, der Ausgangsvisus sowie die Vorbehandlung des MÖs auf ihre Wertigkeit für die klinische Routine analysiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Patientenkollekt

Unsere Datenbankrecherche ergab 210 Augen mit VAV und 203 Augen mit ZVV, bei denen eine intravitreale Avastin Injektion zwischen den Jahren 2005 und 2009 in der Universitäts-Augenklinik in Tübingen sowie in der Universitäts-Augenklinik in Freiburg durchgeführt wurden. Dazu wurden 280 Augen mit diabetischem MÖ ausgewertet, bei denen eine Bevacizumab-Injektion zwischen den Jahren 2005 und 2008 in der Universitäts-Augenklinik Tübingen durchgeführt worden war. Diese Augen wurden retrospektiv ausgewertet. Alle Injektionen wurden von erfahrenen Ärzten der Universitäts-Augenklinik in Tübingen oder Freiburg vorgenommen. Patienten, bei denen intravitreale Injektionen außerhalb dieser Kliniken durchgeführt wurden, blieben in dieser Studie unberücksichtigt.

Die Entscheidung für die Indikation der Injektion blieb den behandelten Ärzten der zwei Universitäts-Kliniken überlassen. Der Median des Patientenalters betrug 71 Jahre für die VAV, 69 für die ZVV und 67 Jahre für die diabetischen MÖ.

2.1.2 Einschlusskriterien

Das Haupteinschlusskriterium war, dass die Patienten eine oder mehrere intravitreale Avastin Injektionen erhalten hatten. Gründe für die Injektion waren: die Existenz eines diffusen Makulaödems im Rahmen eines Venenastverschlusses, eines Zentralvenenverschlusses oder eines DM.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die außerhalb der Universitäts-Augenkliniken Tübingen oder Freiburg eine intravitreale anti-VEGF Therapie erhielten, wurden nicht berücksichtigt. Zusätzlich wurden im Falle der Gefäßverschlüsse alle Patienten ausgeschlossen, bei denen vor Beginn der Bevacizumab-Therapie eine Pars-

plana-Vitrektomie durchgeführt wurde. Außerdem wurden Patienten, die eine Sehverschlechterung im Rahmen einer anderen Augenerkrankung hatten ausgeschlossen. Während des Verlaufs der Gefäßverschlüsse (ZVV und VAV) galt eine Phakoemulsifikation, eine Laserbehandlung und eine Pars-plana-Vitrektomie als Ausschlusskriterium. Im Falle des diabetischen MÖs wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen die intravitreale Bevacizumab-Gabe ohne Existenz eines begleitenden MÖs durchgeführt wurde.

2.2 Studienparameter

Für die Auswertung der Daten wurden 3 Excell-Datenbanken entworfen:

Zwei von den drei Tabellen betrafen Patienten mit einem Gefäßverschluss (VAV und ZVV). Hier wurden folgende Daten notiert:

a) Patientendaten

Zuerst wurden die Daten des jeweiligen Patienten einschließlich Patientenummer, Alter, betroffenes Auge und Behandlungszentrum erfasst. Zudem wurde hier erfasst, ob ein Diabetes mellitus, ein Glaukom oder eine arterielle Hypertonie vorbestanden. Da die Studie anonymisiert ausgewertet wurde, wurde nur die Patientenummer für die Auswertung übernommen.

b) Zeitpunkt und Dauer des Verschlusses

Falls bekannt, wurde hier der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Visusminderung erfasst. Als Dauer des Gefäßverschlusses wurde daher das Intervall zwischen Beginn der Visusminderung und der ersten intravitrealen Bevacizumab-Injektion bezeichnet.

c) Funduskopische und angiographische Kriterien

Ausgewertet wurde zudem die funduskopische Existenz einer subfovealen Blutung oder von harten Exsudaten im Bereich der Fovea. Anhand der Fluoreszenzangiographie wurde festgestellt ob es sich zu Beginn der Therapie um ein ischämisches oder nicht-ischämisches MÖ handelte.

d) Vorbehandlung

Hier wurde dokumentiert ob bei den VAV eine Vorbehandlung mit fokaler LK oder intravitrealer Triamcinolon-Injektion durchgeführt wurde. Bei den ZVV

wurde dokumentiert ob eine Vorbehandlung mit intravitrealer Triamcinolon-Applikation erfolgte.

e) Anzahl der Injektionen und Datum der Injektionen

Hier wurde die Anzahl der intravitrealen Injektionen während der ersten 6- und 12-Monate sowie das genaue Datum der jeweiligen Injektion notiert.

f) Untersuchungsbefunde

Die Patienten wurden bis zu einem Jahr nach der ersten Bevacizumab-Injektion nachuntersucht. Erfasst wurde das Datum der jeweiligen Untersuchung (bei 0, 12, 24, 36 und 48 Wochen (± 2 Wochen)) sowie der beste-korrigierte ETDRS-Visus und die zentrale Netzhautdicke (central retinal thickness, CRT) im OCT am jeweiligen Untersuchungsdatum.

Die dritte Excell-Tabelle enthielt die Daten von den Patienten mit diabetischem MÖ. Hier wurden folgende Daten notiert:

a) Patientendaten

Zuerst wurden die Daten des jeweiligen Patienten einschließlich Patientenummer, Alter und betroffenes Auge erfasst. Zudem wurde hier erfasst, welcher Diabetes-Typ bestand (Typ 1 oder Typ 2), die Dauer des bestehenden DM, ob der Patient insulinpflichtig war und ob eine arterielle Hypertonie bestand. Da die Studie vollständig anonymisiert ausgewertet und veröffentlicht wurde, wurde auch in dem Fall nur die Patientenummer für die Auswertung übernommen.

b) Dauer des DM

Dieser Abschnitt erfasst die Dauer zwischen der Erstdiagnose des DM und der ersten Bevacizumab-Injektion.

c) Vorbehandlung

Hier wurde dokumentiert ob es eine Vorbehandlung durch fokale oder panretinale LK, intravitreale Triamcinolon-Injektion und Pars-plana-Vitrektomie bestand. Notiert wurde zusätzlich ob eine Pseudophakie, Aphakie oder Phakie bestand.

d) Procedere im Verlauf

In dem Abschnitt wurde dokumentiert ob während des Verlaufs eine LK (fokal oder panretinal), eine Pars-plana-Vitrektomie, ein zyklodestruktiver Eingriff oder eine Phakoemulsifikation durchgeführt wurden.

e) Anzahl der Injektionen und Datum der Injektionen.

Hier wurden Anzahl der intravitrealen Injektionen im 12-Monatsverlauf sowie das genaue Datum der jeweiligen Injektion notiert.

f) Untersuchungsbefunde

Das Follow-up wurde bis zu einem Jahr nach der ersten Bevacizumab-Injektion ausgewertet. Erfasst wurden das Datum der jeweiligen Untersuchung (bei 0, 6, 12, 24, 36 und 48 Wochen (± 2 Wochen)) sowie der best-korrigierte ETDRS-Visus und die CRT im OCT am jeweiligen Untersuchungsdatum.

2.3 Statistische Auswertung

Entsprechend dem Skalenniveau und den Verteilungsvoraussetzungen wurden kontinuierliche Daten mit dem t-Test oder mit dem Wilcoxon-Test für abhängige oder unabhängige Daten ausgewertet. Zum Vergleich kategoriemer Daten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Vor dem Hintergrund der Analyse unterschiedlicher Fragestellungen wurde das Signifikanzniveau $\alpha=0,01$ gewählt. Um die prognostischen Faktoren bezüglich des Sehschärfegewinns zu untersuchen wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt.

Zielgrößen in unserer Studie waren Veränderungen der Sehschärfe- und der CRT nach der intravitrealen Gabe von Bevacizumab.

Der erzielte Visusgewinn in Zeilen wurde für jede Subgruppe als Median der Differenz des Ausgangs- und Endvisus ermittelt (z.B. entspricht eine mediane Differenz von -0,1 LogMar einem Visusanstieg von 1 Zeile). Entsprechend wurde die Abnahme der medianen CRT für jede Subgruppe als Median der Differenz der initialen und finalen CRT ermittelt (z.B. entspricht eine mediane Differenz von -100 μm einer Reduktion der CRT um 100 μm).

2.4 Darstellung

Bei der graphischen Darstellung kommt in dieser Arbeit insbesondere die Boxplot-Graphik zur Anwendung (Abb. 1).

Die x-Achse der Graphik gibt den Zeitpunkt der entsprechenden Ergebnisse, die y-Achse gibt das untersuchte Merkmal an. Zwischen den Axen befindet sich ein Boxplot. Dieser Boxplot ist ein JMP-generiertes Modell der wie folgt zu deuten ist. Als Box wird das durch die 25%- und 75%-Quartile begrenzte Rechteck bezeichnet. Es umfasst 50% der Daten. Durch die Länge der Box ist der Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) abzulesen. Dies ist ein Maß der Streuung, welches durch die Differenz des oberen und unteren Quartils bestimmt ist. Zudem ist der Median als waagerechte Linie in der Box eingezeichnet. Die in der Box dargestellte Raute bezeichnet den Mittelwert mit der Standardabweichung. Unter- und oberhalb der Box befinden sich als senkrechte Linien die "Whiskers". Sie betragen maximal das 1,5-fache des Interquartilsabstands ($1,5 \times \text{IQR}$) und werden immer durch einen Wert aus den Daten bestimmt. Sofern Datenpunkte außerhalb dieses Bereichs liegen, werden diese separat in das Diagramm eingetragen und als Ausreißer bezeichnet.

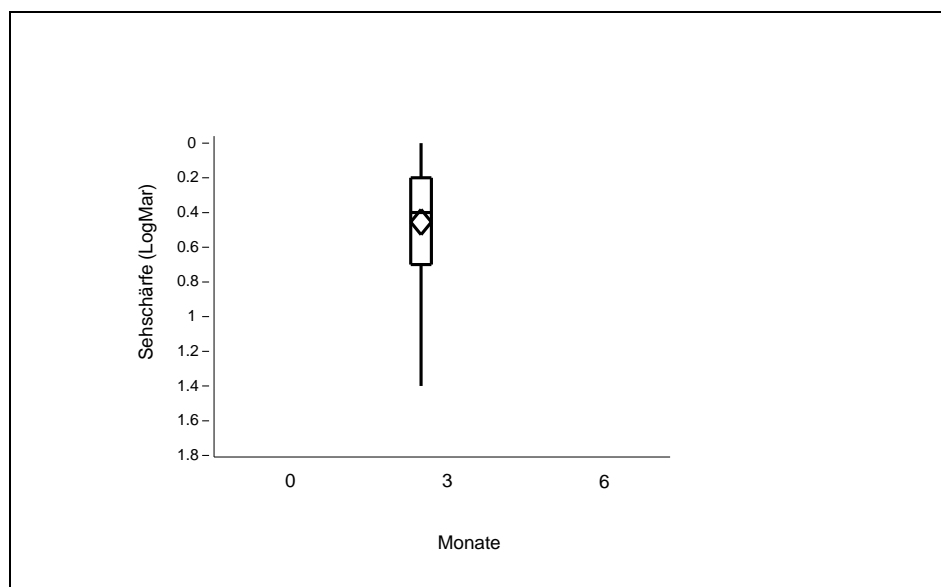


Abbildung 1: Beispiel eines in JMP erstellten Boxplots

2.5 Maßstäbe des therapeutischen Erfolges

Als therapeutischen Erfolg wurde eine funktionelle und/oder anatomische Verbesserung bezeichnet. Als anatomischer Erfolg wurde eine signifikante

Abnahme des MÖs und als funktioneller Erfolg eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe gewertet. Das Kontrollintervall betrug beim MÖ im Rahmen eines Gefäßverschlusses 6 und 12 Monate und beim diabetischen MÖ 3 und 12 Monate.

2.5.1 Sehschärfe Prüfung

Um mit den Visuswerten rechnen zu können, wurden diese in LogMar angegeben. Die Umrechnung erfolgte entsprechend der folgenden Tabelle (Tab. 1).

Tabelle 1: Visusumrechnung: Snellen Äquivalent, ETDRS, LogMar

Snellen-Equivalent	ETDRS (= 1/10 ^{LogMar})	LogMar = log1/ETDRS
20/16	1,25	-0,1
20/20	1	0
20/25	0,8	0,1
20/32	0,63	0,2
20/40	0,5	0,3
20/50	0,4	0,4
20/63	0,32	0,5
20/80	0,25	0,6
20/100	0,2	0,7
20/125	0,16	0,8
20/160	0,12	0,9
20/200	0,1	1
20/250	0,08	1,1
20/320	0,06	1,2
20/400	0,05	1,3
20/500	0,04	1,4
20/630	0,03	1,5
20/800	0,03	1,6
CF (counting fingers)	FZ (Fingerzählen)	1,7
HM (hand movement)	HBW (Handbewegungen)	2
LP (light perception)	LP (Lichtscheinwahrneh	2,3
LP defekt	LP defekt	2,6
NL (nulla lux)	NL (nulla lux)	3

2.5.2 Messung der zentralen Netzhautdicke mittels OCT

Traditionelle Methoden zur Evaluation des Makulaödems wie Spaltlampen-Biomikroskopie, Stereo-Fundusfotografie und Fluoreszenzangiographie sind nicht aussagekräftig, wenn es sich um kleine Veränderungen der Netzhautdicke

handelt (146). Zudem ist nur eine Schätzung und keine Messung der CRT möglich. Die Messung der CRT bei unseren Patienten erfolgte mittels der OCT. Dies ist eine nicht-invasive Methode, die hochauflösende Schnittbilder der Netzhaut und der inneren Aderhautschicht liefert. Das OCT verwendet ein Interferometer (low-coherence interferometry), um ein zweidimensionales Bild der Mikrostrukturen der inneren Gewebe (Netzhaut, RPE und Aderhaut) zu produzieren (147). So können auch feine Veränderungen der Netzhautdicke quantifiziert werden. Bei unseren Patienten wurde das Gerät `Stratus 2` (Carl Zeiss Meditec) für die Messungen benutzt.

2.5.3 Fluoreszenz-Angiographie

Bei 156 Patienten mit VAV und 213 Patienten mit diabetischem MÖ wurde vor der Behandlung eine Fluoreszenz-Angiographie durchgeführt. Mithilfe der Fluoreszenz-Angiografie wird der Blutstrom in den Aderhaut- und Netzhautgefäßen dargestellt. Eine fluoreszierende Substanz (Natrium-Fluorescein) wird in eine periphere Vene injiziert und erreicht kurze Zeit später mit dem Blutstrom die retinalen und chorioidalen Gefäße. Das durch einen Filter eingegrenzte, anregende Licht führt durch Fluoreszenz der Substanz zur Emission von Licht unterschiedlicher Wellenlänge, welches durch einen anderen Filter auf das definierte Emissionsspektrum eingeschränkt und fotografiert bzw. gefilmt werden kann.

Natrium-Fluorescein diffundiert schnell innerhalb der Flüssigkeitskompartimente des Auges, kann jedoch normale Netzhautgefäße und das retinale Pigmentepithel nicht passieren. So kann die Fluoreszenz-Angiographie Störungen der Integrität der Blut-Retina-Schranke aufzeigen, wie das Bestehen eines MÖs (148). Zudem können mit der Fluoreszenz-Angiographie Netzhautareale mit retinale Minderperfusion (Ischämieareale) identifiziert werden. In dieser Studie wurde für die VAV mittels Fluoreszenz-Angiographie festgestellt, ob ein ischämisches oder ein perfundiertes MÖ bestand. Bei den ZVV war aufgrund der meist ausgeprägten retinalen Blutungen die Fluoreszenz der Makula blockiert, weshalb eine Unterteilung in ischämisches oder perfundiertes MÖ nicht möglich war.

2.6 Limitierung

Diese Studie soll den Effekt von Bevacizumab auf das MÖ im Rahmen der zwei häufigsten vaskulären Gefäßerkrankungen (DM und venöse Gefäßverschlüsse) prüfen. Die Abschlussuntersuchung ist auf 6 Monaten oder auf ein Jahr nach Beginn der Therapie festgesetzt. Es ist keine Aussage über Langzeitergebnisse über diesen Zeitraum hinaus möglich.

Aufgrund des retrospektiven Charakters ist die Aussagekraft der Studie jedoch limitiert. Zum einen wurden die intravitrealen Injektionen sowie die Kontrolluntersuchungen von unterschiedlichen Ärzten vorgenommen, was die Aussagekraft der erhobenen Daten einschränkt. Zum anderen ist die Dokumentation teilweise lückenhaft und insbesondere sind die Kontrollabstände nicht standardisiert. Auch limitiert das Fehlen einer Kontrollgruppe die Ergebnisse der Studie. Eine prospektive, randomisierte Studie ist daher wünschenswert um die Effektivität von Bevacizumab bei verschiedenen Subgruppe weiter zu analysieren.

Hauptsächlich überzeugt diese Studie jedoch durch die hohe Anzahl der eingeschlossenen Patienten, was eine Aussage über die Vielzahl der ausgewerteten Einzelfaktoren ermöglicht.

2.7 Methoden

2.7.1 Aufklärung

Vor der intravitrealen Bevacizumab-Injektion findet ein Aufklärungsgespräch durch einen vollapprobierten Arzt statt. Zusätzlich wird dem Patienten (oder den Angehörigen) ein vorgedruckter Aufklärungsbogen ausgehändigt. Dadurch können die Grundinformationen in Ruhe durchgelesen werden und von der Seite des Patienten Fragen gestellt werden. Im persönlichen Gespräch werden dann spezielle Risiken angesprochen und Fragen beantwortet. Dies ist insbesondere wichtig, da es sich bei der intravitrealen Bevacizumab-Injektion um eine Off-Label-Behandlung handelt. Bei der Patienten-Aufklärung wird über die Gefahr von Komplikationen informiert. Solche Komplikationen sind Schmerzen, eine Bindehaut oder Glaskörperblutung, eine Verletzung der Linse,

die Entwicklung einer Netzhautablösung, eine Verletzung der Aderhaut mit Blutung oder eine Endophthalmitis. Auch wird über die Gefahr einer dauerhaften Minderung der Sehschärfe oder auch des Verlusts des Auges aufgeklärt. Erwähnt werden auch Unverträglichkeitsreaktionen, die durch das Bevacizumab selbst oder durch die verwendeten Betäubungs- und Desinfektionsmittel induziert werden können. Alle Patienten werden darüber aufgeklärt, dass die intravitreale Injektion sehr häufig wiederholt erfolgen muß, um den Therapieerfolg zu stabilisieren. Teilweise kann die Behandlung jedoch auch keinen therapeutischen Effekt erbringen. Wichtig ist auch die Beachtung der absoluten Kontraindikationen (Schwangerschaft, akute okuläre Entzündung, akuter Herzinfarkt oder Schlaganfall von weniger als 6 Monaten, instabile Angina pectoris/pAVK (>III), hypertensive Krise, dekompensierte Niereninsuffizienz, aktive Glomerulonephritis, bekannte Allergie/Unverträglichkeit) und der relativen Kontraindikationen (dysregulierter Blutdruck, neurodegenerative Erkrankungen, respiratorische Insuffizienz, ausgedehnte Wundflächen, aktive intraokuläre Blutungen). All dies ist auch im Aufklärungsbogen aufgeführt. Die Bevacizumab-Injektion wurde bei allen eingeschlossenen Patienten erst durchgeführt, nachdem diese den Aufklärungsbogen unterschrieben hatten.

2.7.2 Durchführung der intravitrealen Injektion

Nach Prüfen der Identität des Patienten, der geplanten Augenseite der Injektion und des Vorliegens der schriftlichen Einverständnisses, erhält das für die Injektion anstehende Auge mindestens sechs Tropfen eines Lokalanästhetikums (Conjucain[®]), in einem Abstand von zirka zwei Minuten. Danach kommt der Patient in den Operationssaal, welcher die Hygienstandards und räumlichen Ausstattungen nach Abschnitt C §6.4 und §5 gemäß der gesetzlichen Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen bei ambulanten Operationen und bei sonstigen stationersetzenden Leistungen gemäß §15 des Vertrags nach §115b Abs. 1 SGB V erfüllt.

Der Operationstisch wird vor Beginn der Injektion vorbereitet, worauf folgendes Material vorzufinden ist: 5 Mullkompressen 10x10 cm, 1 Augenkompresse 7,0 x

8,5 cm, 1 Copolymer-andschuh (Größe L puderfrei) auf Papierträger, 1 Inzisionsfolie 15 x 27 cm, 1 Lochtuch 75 x 90 cm mit Klebeblatt (☉ 6 x 80 cm), 1 wasserfeste Unterlage 80 x 80 cm, 1 Mikro-Kolibri-Pinzette (alternativ auch Spreizpinzette nach Gills), 1 Zirkel nach Castroviejo (alternativ Abstandmesser 3,5 mm), 1 gebogene Augenschere 10,5 cm und 1 Injektionskanüle 30 Gauge. Zwei von den fünf Mullkompressen werden mit steriler NaCl-Lösung befeuchtet und sind für die Reinigung der Lidhaut nach der Injektion bestimmt.

Gemäß den notwendigen Hygiene-Anforderungen trägt der Operateur Schutzkleidung, Kopfhaube und Mundschutz. Eine chirurgische Händedesinfektion findet parallel zur Vorbereitung des Tisches statt. Sterile Handschuhe liegen bereit.

Zunächst ist die Bindehaut einschließlich des oberen und dem unteren Fornix mit Povidon-Jod (5% Lösung) oder mit Octenidin (im Falle einer Jod-Allergie), auszuspülen. Anschließend wird die Lidhaut zweimal mit einem in 10% Povidon-Iod-Lösung getränkten Wattetupfer desinfiziert. Der Kopf des Patienten wird mit dem sterilen Lochtuch abgedeckt, wobei das Loch den desinfizierten Bereich des Auges offen läßt. Dieser wird mit der sterilen Klebefolie abgedeckt und mit der Folienschere lidkantenparallel eingeschnitten.

Als nächstes steht die Vorbereitung von Bevacizumab an. Da die Bevacizumab-Einmalspritze nicht steril ist, spannt der Operateur die Öffnung des Copolymer-Handschuhs und die unsterile Operationsschwester läßt die Einmalspritze mit der Öffnung nach unten in einen Finger des Handschuhs fallen. Die sterile Injektionskanüle (30 Gauge, Microlance 3, 0,3 x 13 mm, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) wird nun von außen auf die Spritze aufgesetzt, so dass das ausgespannte Copolymer an der Öffnung der Spritze einreißt. Die Vorbereitung des Medikamentes ist abgeschlossen, nachdem die Luft innerhalb der Kanüle (Totraum) entfernt ist. Erst dann wird der Lidsperrer eingesetzt. Entsprechend des präferierten inferio-temporalen Eingangs in den Glaskörperraum via Pars-plana wird der Patient aufgefordert nach links bzw. rechts oben zu schauen. Die Pars-plana wird mit Hilfe des Zirkels in 3,5 mm Limbusabstand, lokalisiert. Bei hochmyopen Augen ein Limbusabstand von 3,5 bis 4 mm gewählt, um eine Verletzung der Linse zu vermeiden. Die Kanüle wird mit einem schrägen

Stichkanal durch die Sklera im Glaskörperraum ca. 7mm in Richtung des hinteren Pols vorgeschoben. Dann erfolgt die langsame Eingabe des Wirkstoffs. Danach wird die Nadel noch für zirka 5 Sekunden im Auge belassen, bis die Verteilung des Wirkstoffs im Glaskörperraum erfolgt ist. Beim Herausziehen wird die Sklera an der Einstichstelle mit der Kolibri-Pinzette gefaßt, um Austritt vom Wirkstoff und Glaskörper zu vermeiden. Nach der Injektion wird das Bestehen einer Sehfunktion geprüft (mindestens Erkennen von Handbewegungen soll möglich sein). Zum Abschluss des operativen Eingriffs werden antibiotische Augentropfen appliziert (Ofloxacin) und der Augenverband (oder bei einer Oculus-ultimus-Situation ein Uhrglasverband) angebracht, der für mindestens 2 Stunden auf dem Auge verbleiben soll. Bevor der Patient die Klinik verläßt erhält er ein Rezept für Ofloxacin Augentropfen, die er als Nachbehandlung 3 x täglich für 4 Tage tropfen soll.

3. Ergebnisse

Die Datenbankrecherche erwies sich als erfolgreich, denn sie ergab 210 Augen mit VAV (Tab. 2), 203 Augen mit ZVV (Tab. 3) und 280 Augen mit diabetischem MÖ (Tab. 4), die unsere Einschlusskriterien erfüllten. Bezüglich der Sehschärfe beendeten bei den Augen mit VAA oder ZVV jeweils 140 Augen die 6-Monats-Kontrolle und 71 bzw. 54 Augen die 12-Monatskontrolle. Bezüglich der CRT waren dies 79 bzw. 71 Augen (6-Monatskontrolle) und 55 bzw. 30 Augen (12-Monats-Kontrolle). Bei den Augen mit diabetischem MÖ beendeten 115 Augen (Sehschärfe) bzw. 52 Augen (CRT) die 3 Monatskontrolle und 71 Augen (Sehschärfe) bzw. 25 Augen (CRT) die 12 Monatskontrolle. Die Charakteristiken der jeweiligen Subgruppen sind in den Tabellen 2-4 notiert.

Tabelle 2: Venenastverschlüsse.

	Gesamte Gruppe	Gruppe mit Sehschärfe in 0-3-6 Mo	Gruppe mit OCT in 0-3-6 Mo	Gruppe mit Sehschärfe in 0-6-12 Mo	Gruppe mit OCT in 0-6-12 Mo
Augen	210	140	79	71	55
Männlich/weiblich	103(49%) / 107(51%)	71(51%) / 69(49%)	41(52%) / 38(48%)	40(56%) / 31(44%)	29(53%) / 26(47%)
Seite (R/L)	98(47%) / 112(53%)	69(49%) / 71(51%)	31(39%) / 48(61%)	32(45%) / 39(55%)	21(38%) / 34(62%)
Alter (min-max)	71(44;89)	70 (44,87)	70(45;84)	70(44;82)	70(46;83)
Hypertonus	129(61%)	93(66%)	46(58%)	44(62%)	32(58%)
Diabetes mellitus	23(11%)	15(11%)	8(10%)	6(8%)	3(5%)
Glaukom	16(8%)	10(7%)	3(4%)	3(4%)	2(4%)
Verschlussdauer in Mo (min-max)	8,4(0.2;163), un=21	9(0.2; 163), un=10	8.40(0.2;163)	7.6(3;75)	8,8(0.2;75)
Vorbehandlung	30(14%), un=1	17(12%)	14(18%)	10(14%)	10(18%)
Subfoveale Blutung	51(24%), un=2	39 (28%), un=12	18(23%), un=6	19(27%), un=4	10(18%), un=4
Makulaischämie	46(22%), un=54	31(22%), un=28	15(19%), un=13	11(15%), un=10	7(13%), un=6

OCT: optical coherence tomography; R: rechtes Auge; L: linkes Auge; Mo: Monate; un: unbekannt.

Tabelle 3: Zentralvenenverschlüsse.

	Gesamte Gruppe	Gruppe mit Sehschärfe in 0-3-6 Mo	Gruppe mit OCT in 0-3-6 Mo	Gruppe mit Sehschärfe in 0-6-12 Mo	Gruppe mit OCT in 0-6-12 Mo
Augen	203	140	71	54	30
Männlich/weiblich	126(62%) / 77(38%)	82(59%) / 58(41%)	42(59%) / 29(41%)	26(48%) / 28(52%)	15(50%) / 15(50%)
Seite (R/L)	102(50%) / 101(50%)	62(44%) / 78(56%)	30(42%) / 41(58%)	20(37%) / 34(63%)	12(40%) / 18(60%)
Alter (min-max)	69 (20;89)	69 (20;87)	66 (20;85)	66 (35;87)	66.5(36;84)
Hypertonus	108(53%), un=3	80(57%), un=2	39 (55%)	32 (59%)	15(50%)
Diabetes mellitus	30(15%), un=3	20(14%), un= 2	11 (15%)	9 (17%)	7 (23%)
Glaukom	33(16%), un=5	20(14%), un=4	13 (18%)	7 (13%), un=1	5 (17%)
Verschluss Dauer in Mo (min-max)	2,4(0;86)	2,4(0.1; 85.8)	2,4 (0;46.7)	3 (0.1;85.8)	3,7 (0.1;44.1)
Vorbehandlung	11(5%)	9(6%)	6 (8%)	6 (11%)	4 (13%)
Subfoveale Blutung	72(35%), un=53	59 (42%), un=26	32 (45%), un=8	22(41%), un=4	12 (40%)

OCT: optical coherence tomography; R: rechtes Auge; L: linkes Auge; Mo: Monate; un: unbekannt.

Tabelle 4: Diabetisches MÖ.

	Gesamte Gruppe	Gruppe mit Sehschärfe in 0-1,5-3 Mo	Gruppe mit OCT in 0-1,5-3 Mo	Gruppe mit Sehschärfe in 0-6-12 Mo	Gruppe mit OCT in 0-6-12 Mo
Augen	280	115	52	71	25
Männlich/weiblich	152(54%) / 128(46%)	62(54%) / 53(46%)	30(58%) / 22(42%)	35(49%) / 36(51%)	13(52%) / 12(48%)
Seite (R/L)	139(50%) / 141(50%)	58(50%)/57(50%)	26(50%) / 26(50%)	36(51%) / 35(49%)	12(48%) / 13(52%)
Alter (min-max)	67 (26;86)	65 (26,85)	65,5 (45;81)	66 (40;82)	66(50;75)
Hypertonus	205(73%)	89(77%)	45 (87%)	52 (73%)	21(84%)
Diabetes mellitus 1/2	22(8%)/245(88%), un=13	7(6%)/106(92%), un= 2	5(10%)/47(90%)	5(7%)/64(90%), un=2	3(12%)/21(84%), un=1
Dauer des DM in Jahre (min- max)	16,7(72,1; 0,7) un=30	16,35(0,7;72), un=5	16,2 (0,7;72.1), un=2	16,3 (1,3;49.1) un=6	9,55 (3.4;49.1), un=3
Insulin	214(76%)	84(73%)	37 (71%)	57 (80%)	22 (88%)
Vorbehandlung fokale Laserkoagulation	132(47%)	55(48%)	25 (48%)	35 (49%)	17 (68%)

OCT: Optische Kohärenztomographie; R: rechtes Auge; L: linkes Auge; Mo: Monate; un: unbekannt.

3.1 Venenastverschlüsse (VAV)

Abbildung 2 und 3 zeigen den Anstieg der Sehschärfe (Abb. 2) sowie die Reduktion der CRT (Abb. 3) im 12-Monatsverlauf für alle untersuchten Augen. Der retrospektive Charakter der Untersuchung erklärt die abnehmende Zahl der eingeschlossenen Augen im Verlauf, da nicht bei jedem Patienten alle Verlaufsuntersuchungen bis zur 12-Monatskontrolle erfolgten. Zudem wurde nicht bei jeder Kontrolluntersuchung die CRT gemessen.

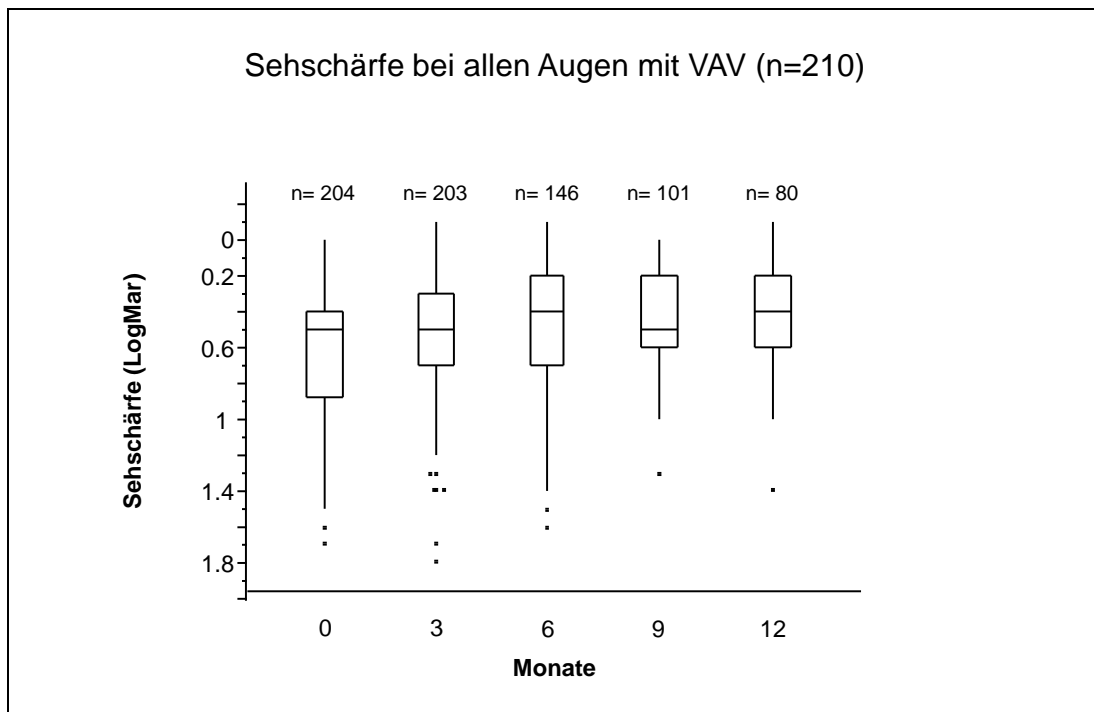


Abbildung 2: Verlauf der Sehschärfe bei allen Augen mit VAV

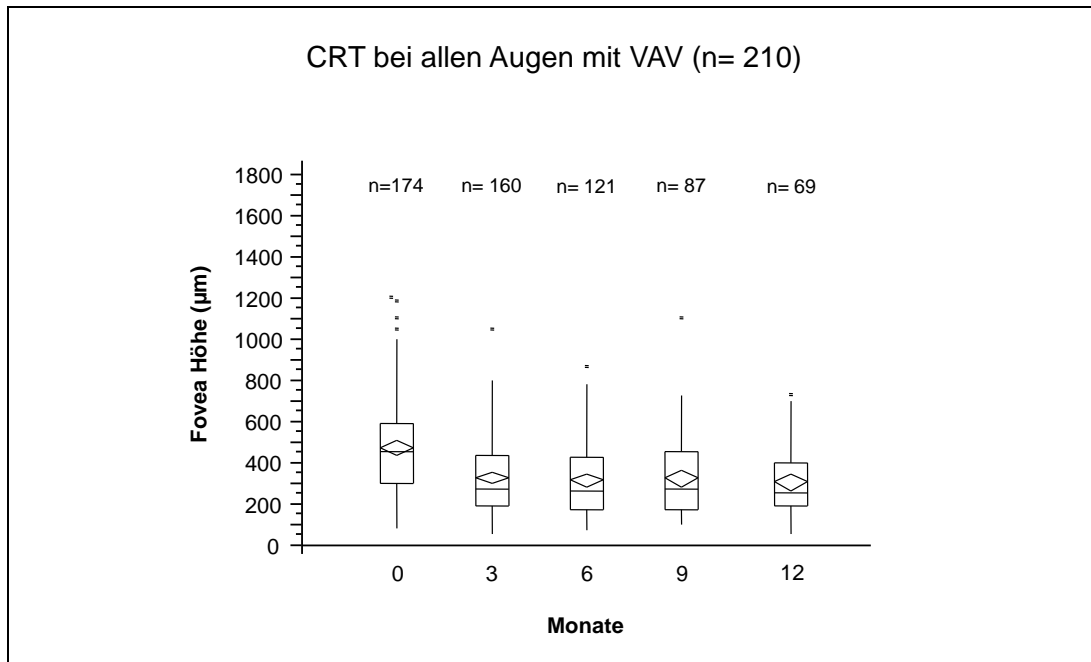


Abbildung 3: Verlauf der CRT bei allen Augen mit VAV.

3.1.1 VAV (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 3 und 6 Monaten)

Bei unserem Patientenkollektiv wurde die Sehschärfe bei 140 Augen mit einem VAV (67%) in den Monaten 0, 3 und 6 überprüft (Abb. 4).

Die Abbildung 4 zeigt den Verlauf der Sehschärfe innerhalb der ersten 6 Monate. Der Median der Sehschärfe betrug initial 0,6 LogMar, nach 3 Monaten war er auf 0,5 LogMar angestiegen und lag nach 6 Monaten sogar bei 0,4 LogMar. Dies entsprach einem Anstieg von 2 Zeilen nach 6 Monaten. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen 0 und 3 Monaten ($p=0,0001$), zwischen 0 und 6 Monaten ($p=0,0001$) sowie zwischen 3 und 6 Monaten ($p=0,007$). Bei dieser Gruppe wurden im Median 2 Bevacizumab-Injektionen durchgeführt.

Eine Messung der CRT mittels OCT wurde bei 79 Augen (38%) unseres Patientenkollektivs in den Monaten 0, 3 und 6 durchgeführt (Abb. 5). Der Median der CRT lag bei der Basisuntersuchung bei 425µm, reduzierte sich nach 3 Monaten auf einen Median von 282µm und betrug nach 6 Monaten im Median 257µm. Insgesamt reduzierte sich die CRT in 6 Monaten im Median um

120µm. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen 0 und 3 Monaten sowie zwischen 0 und 6 Monaten ($p = 0,0001$).

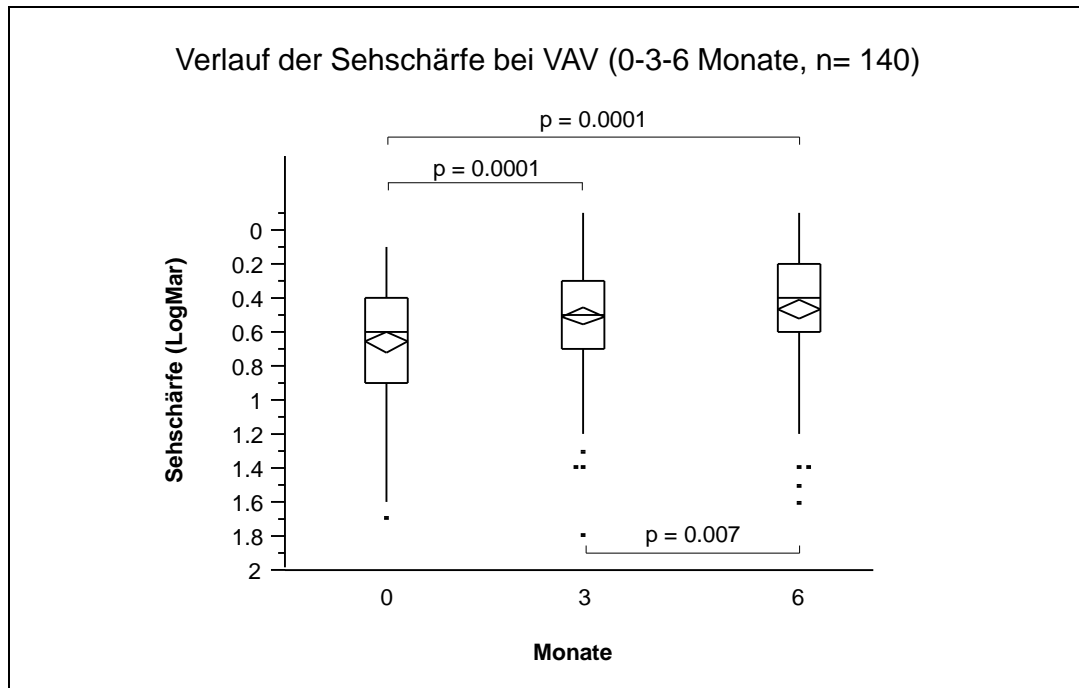


Abbildung 4: Verlauf der Sehschärfe bei VAV (0-3-6 Monatskontrolle).

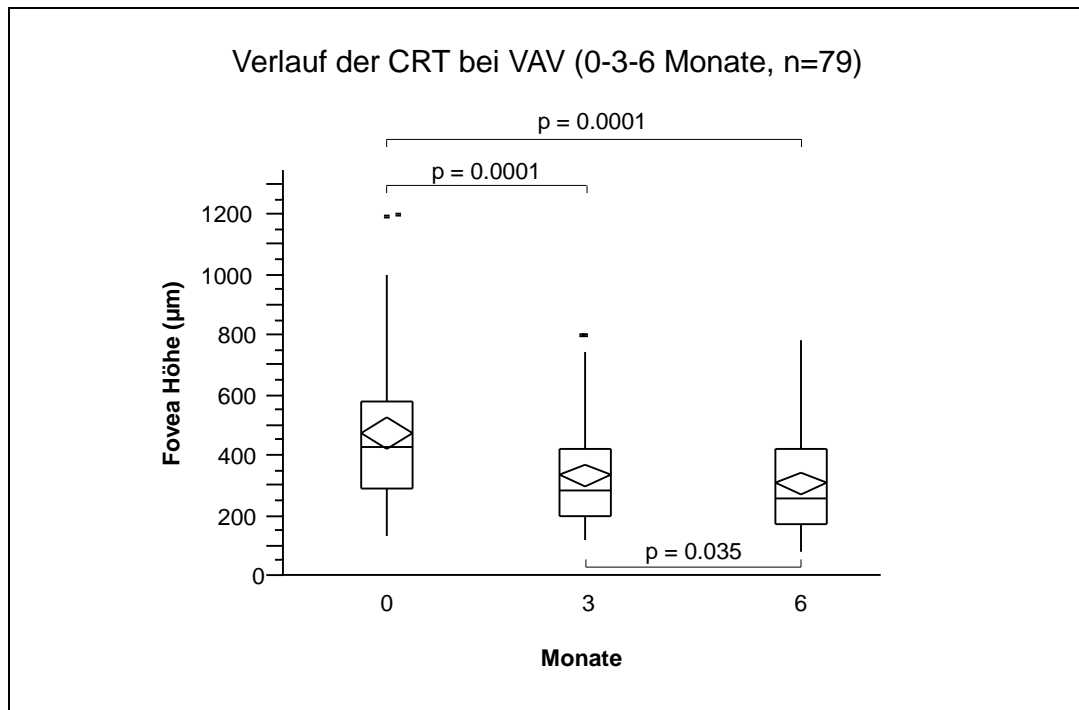


Abbildung 5: Verlauf der CRT bei VAV (0-3-6 Monatskontrolle).

3.1.2 Prognostische Faktoren VAV (0, 3 und 6 Monate)

Als Einflussfaktoren für einen Visusanstieg wurden mit der univariaten Regressionsanalyse die Ausgangssehschärfe, die Verschlussdauer sowie die Existenz einer subfovealen Blutung identifiziert. Als unabhängiger prognostischer Faktor konnte mit der multiplen Regressionsanalyse (Tab. 5) jedoch nur die Ausgangssehschärfe bestätigt werden ($R^2= 0,22$). Abbildung 6 demonstriert die negative Korrelation zwischen Ausgangssehschärfe und Visusanstieg unter Bevacizumab-Therapie ($p < 0,0001$).

Tabelle 5: Multiple lineare Regressionsanalyse (Einschluss aller 7 Variablen).

Einflussvariable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Achsenabschnitt	-0,22	0,19	—	—
Alter	0,00	0,00	-0,00 bis 0,01	0,3145
Geschlecht (m vs. w)	0,01	0,02	-0,04 bis 0,06	0,6556
Ausgangssehschärfe (logMAR)	-0,28	0,07	-0,42 bis -0,14	0,0002
Verschlussdauer (<3 vs. ≥ 3 Monate)	-0,07	0,03	-0,14 bis 0,00	0,0588
Ischämisches MÖ (ja vs. nein)	-0,04	0,02	-0,10 bis 0,02	0,1659
Subfoveale Blutung (ja vs. nein)	0,04	0,03	-0,02 bis 0,10	0,1718
Vorbehandlung (ja vs. nein)	0,01	0,04	-0,06 bis 0,08	0,7640

$R^2=0,22$; m: männlich; w: weiblich;

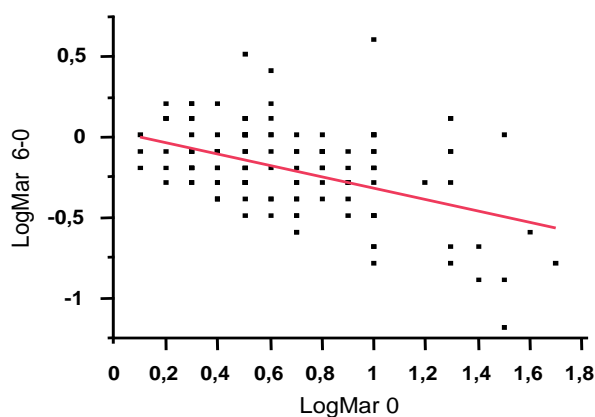


Abbildung 6: Visusveränderung im Verlauf von 6 Monaten.

3.1.2.1 Ausgangssehschärfe

Die univariate Analyse schlechter Ausgangsvisus ($> 0,4$ LogMar) versus guter Ausgangsvisus ($\leq 0,4$ LogMar) bestätigte dieses Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse (Abb. 7). Beide Gruppen zeigten eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe nach 3 und nach 6 Monaten verglichen mit dem Ausgangsvisus. Die Subgruppe mit gutem Ausgangsvisus ($n= 48$) startete mit einer Sehschärfe im Median von $0,3$ LogMar, stabilisierte sich nach 3 Monaten bei $0,3$ LogMar ($p= 0,006$) und stieg nach 6 Monaten auf $0,2$ LogMar ($p= 0,0001$) an. Dagegen startete die Subgruppe mit schlechtem Ausgangsvisus ($n= 92$) mit einer Sehschärfe im Median von $0,8$ LogMar und verbesserte sich nach 3 und nach 6 Monaten auf $0,6$ LogMar ($p= 0,0001$ bzw. $p= 0,0001$).

Der Vergleich des Visusverlaufs der beiden obengenannten Subgruppen, ergibt einen signifikanten Unterschied bezüglich Monat 0 und 3 sowie bezüglich Monat 0 und 6 ($p= 0,0014$ bzw. $p= 0,0045$). Die Gruppe mit guter Ausgangssehschärfe zeigte nur eine Verbesserung des medianen Visus von einer Zeile während die Subgruppe mit schlechtem Ausgangsvisus 2 Zeilen gewann.

Entsprechend zeigte die CRT eine signifikante Reduktion im Verlauf von 6 Monaten (Abb.8). Bei der Subgruppe mit gutem Ausgangsvisus ($n=31$) betrug der Median der CRT initial $345\mu\text{m}$, reduzierte sich nach 3 Monaten auf $250\mu\text{m}$ ($p= 0,001$) und nach 6 Monaten auf $240\mu\text{m}$ ($p= 0,0001$). Bei der Subgruppe mit schlechtem Ausgangsvisus ($n= 48$) ergab sich eine Abnahme der CRT von initial $450\mu\text{m}$ auf $303\mu\text{m}$ nach 3 Monaten ($p= 0,0001$) und auf $265\mu\text{m}$ nach 6 Monaten ($p=0,0001$). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der CRT.

Bei beiden Gruppen wurden im Median 2 intravitreale Bevacizumab-Injektionen appliziert.

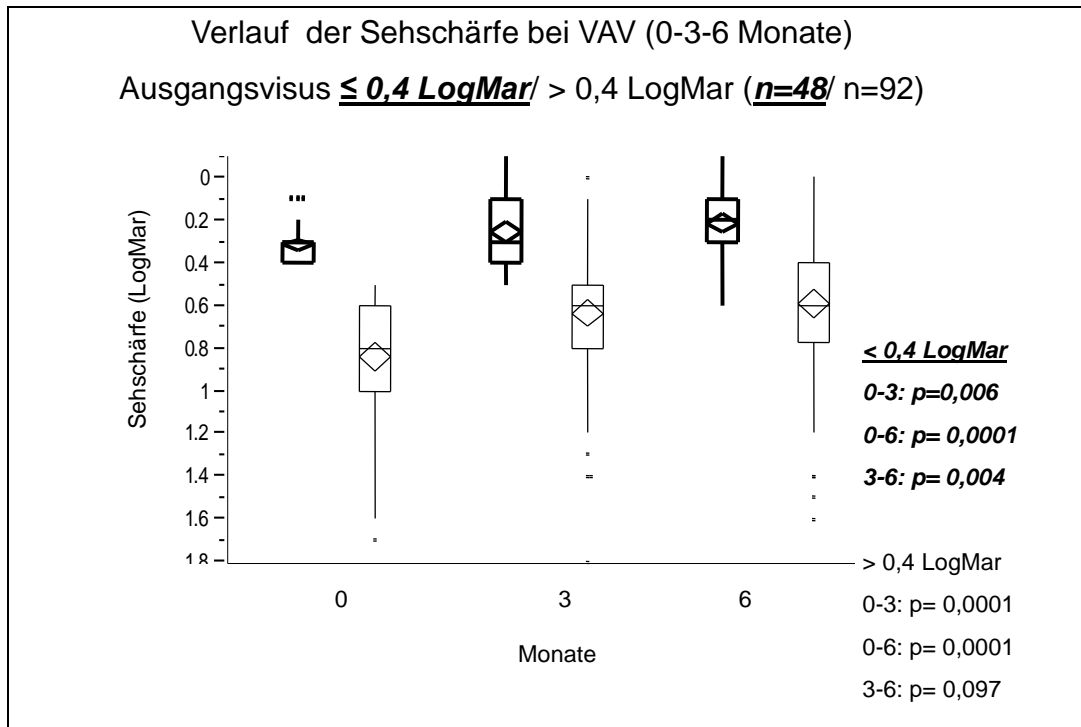


Abbildung 7: Verlauf der Sehschärfe bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Gruppen mit Ausgangsvisus $\leq 0,4 \text{ LogMar}$ / $> 0,4 \text{ LogMar}$.

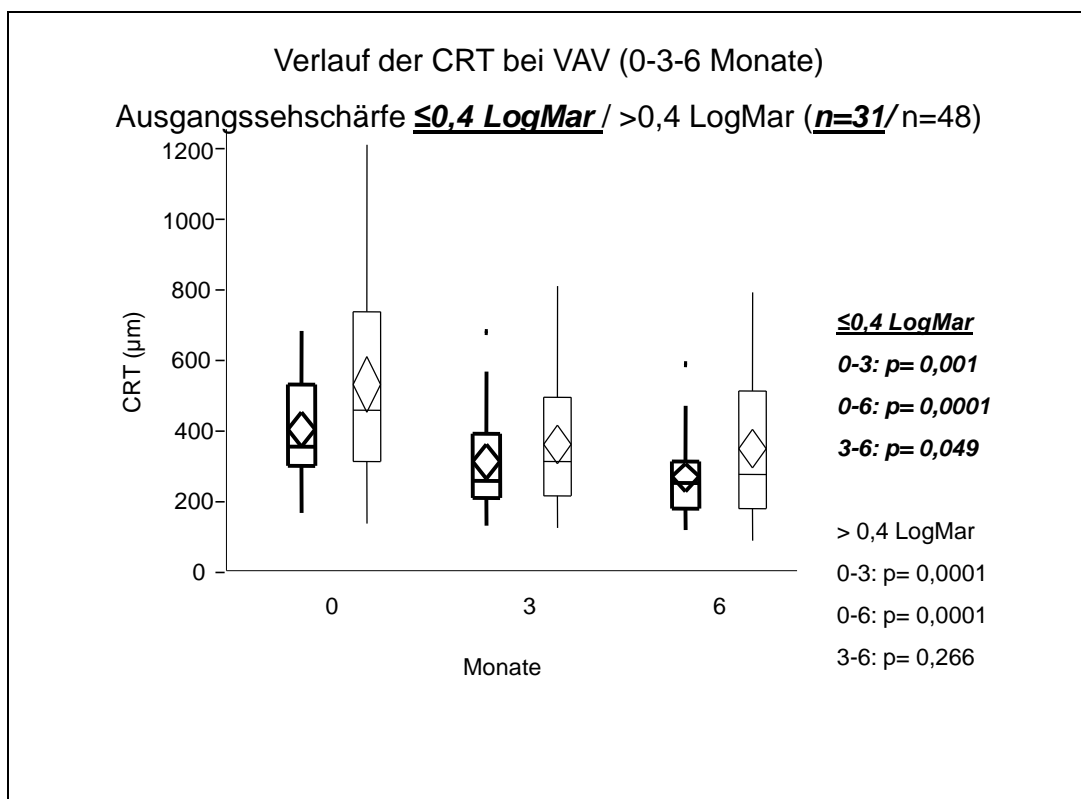


Abbildung 8: Verlauf der CRT bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen mit Ausgangssehstärke $\leq 0,4 \text{ LogMar}$ / $> 0,4 \text{ LogMar}$.

3.1.2.2 Ischämisches MÖ

Die multiple Regressionsanalyse konnte die Existenz einer Makulaischämie nicht als prognostischen Faktor für einen Sehschärfegewinn identifizieren (Tab. 5). Auch bei der univariaten Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Visusanstieg bei ischämischem und nicht-ischämischen MÖ.

Bei 31 Augen mit VAV (22%) bestand ein ischämisches MÖ und 81 Augen (58%) hatten ein perfundiertes MÖ (Abb. 9). Bei der Subgruppe mit ischämischem MÖ stieg die Sehschärfe nach 3 Monaten von 0,8 LogMar auf 0,7 LogMar ($p= 0,001$) und nach 6 Monaten weiter auf 0,6 LogMar ($p= 0,0001$) an. Dies entspricht einem medianen Visusgewinn von 1 Zeile. Auch bei der Subgruppe mit nicht-ischämischem MÖ stieg die Sehschärfe nach 3 Monaten von 0,5 LogMar auf 0,4 LogMar ($p= 0,0001$) und nach 6 Monaten weiter auf 0,3 LogMar ($p= 0,0001$) an. Hier entwickelte sich sogar ein medianer Visusanstieg von 2 Zeilen.

Beide Subgruppen erhielten im Median 2 intravitreale Bevacizumab-Injektionen. Die Ausgangsehschärfe war bei der Subgruppe mit ischämischem MÖ signifikant schlechter als bei der Subgruppe mit nicht-ischämischem MÖ ($p < 0,0001$).

Keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen ergab die Analyse der CRT (ischämisches MÖ $n= 15$ (19%), nicht-ischämisches MÖ $n= 51$ (65%)). Bei beiden Subgruppen zeigte sich jedoch nach 6 Monaten eine deutliche Reduktion der CRT, bei ischämischem MÖ von $490\mu\text{m}$ auf $215\mu\text{m}$ ($p= 0,011$) und bei nicht-ischämischem MÖ von $390\mu\text{m}$ auf $240\mu\text{m}$ ($p= 0,0001$), (Abb. 10).

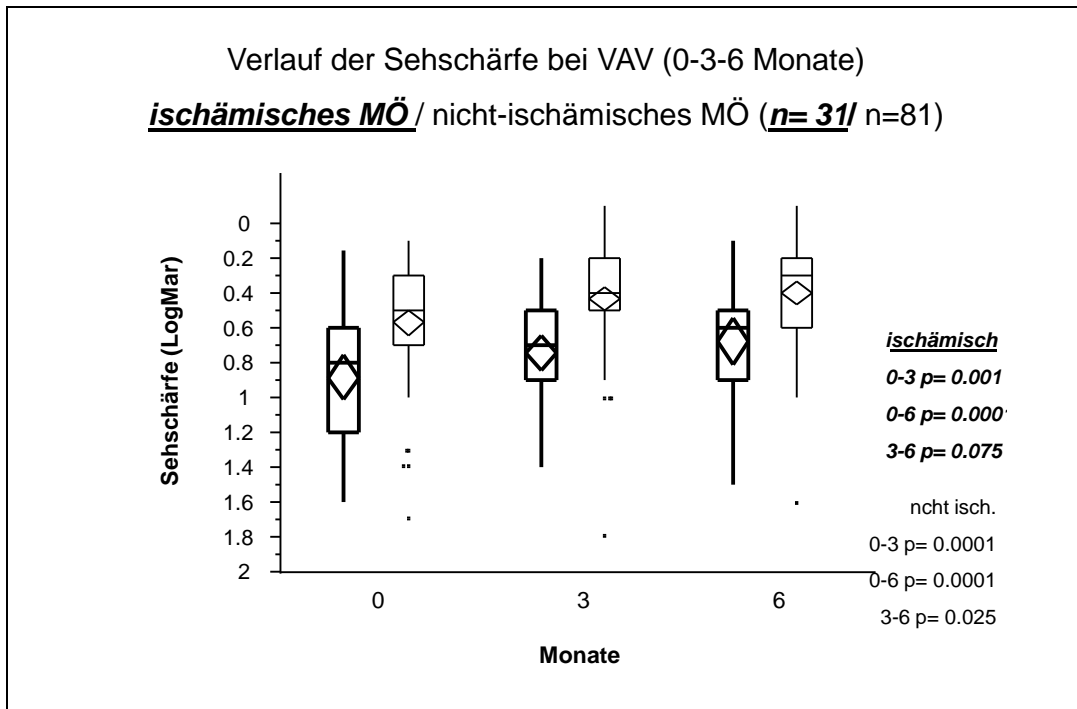


Abbildung 9: Verlauf der Sehschärfe bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen ischämisches/ nicht ischämisches MÖ.

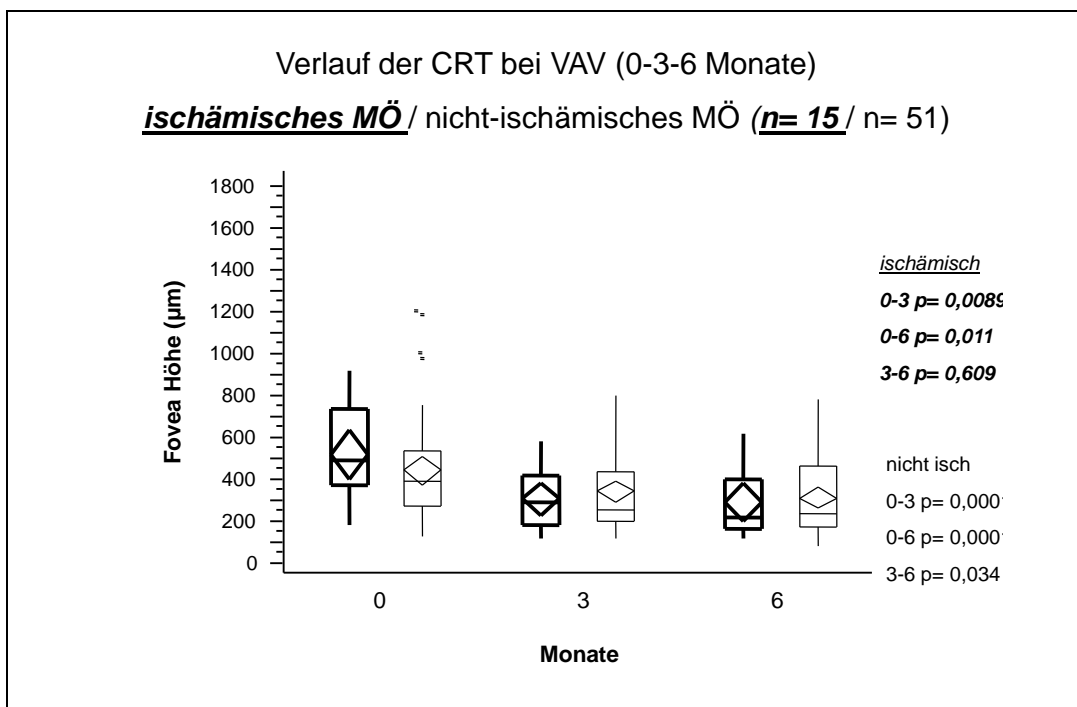


Abbildung 10: Verlauf der CRT bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen ischämisches MÖ / nicht-ischämisches MÖ.

3.1.2.3 Subfoveale Blutung

Die Regressionsanalyse konnte die Existenz einer subfovealen Blutung vor Beginn der Bevacizumab-Therapie nicht als prognostischen Faktor für einen Visusanstieg identifizieren (Tab. 5).

Bei den Augen mit subfovealer Blutung $n=39$ (28%) betrug der Ausgangsvisus im Median 0,8 LogMar. Nach 3 und nach 6 Monaten hatte er sich auf 0,5 LogMar verbessert ($p= 0,0005$ bzw. $p< 0,0001$). Bei den Augen ohne subfoveale Blutung $n= 89$ (64%) betrug der Ausgangsvisus im Median 0,5 LogMar. Auch nach 3 Monaten lag er weiterhin bei 0,5 LogMar ($p= 0,0001$) und stieg erst nach 6 Monaten auf 0,4 LogMar ($p= 0,0001$) an (Abb. 11).

Bei Augen ohne subfovealer Blutung entspricht dies einem medianen Visusgewinn von 1 Zeile nach 6 Monaten. Bei Augen mit subfovealer Blutung betrug die mediane Sehschärfenverbesserung nach 6 Monaten dagegen 3 Zeilen und war somit signifikant höher ($p=0,0003$). Im Vergleich zur Subgruppe ohne subfoveale Blutung war die Ausgangssehschärfe bei Augen mit subfovealer Blutung signifikant schlechter ($p= 0,0032$) und die Verschlussdauer signifikant kürzer ($p< 0,0001$). Der Endvisus blieb jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p= 0,7001$). Die Anzahl der intravitrealen Bevacizumab-Injektionen betrug bei Augen mit einer subfovealen Blutung im Median 3 und bei Augen ohne subfoveale Blutung im Median 2.

Bei 18 Augen mit subfovealer Blutung (23%) und bei 55 Augen ohne subfovealer Blutung (70%) waren Angaben zur CRT verfügbar (Abb.12). Bezüglich der Reduktion des MÖs nach 6 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0006$) zwischen den beiden Subgruppen. Bei der Subgruppe mit subfovealer Blutung reduzierte sich die CRT nach 3 Monaten signifikant von einem Median von $614\mu\text{m}$ auf $318\mu\text{m}$ ($p= 0,0027$) und nach 6 Monaten weiter auf $280\mu\text{m}$ ($p= 0,001$). Bei der Subgruppe ohne subfoveale Blutung betrug die initiale mediane CRT dagegen $390\mu\text{m}$ und verringerte sich nach 3 Monaten auf $290\mu\text{m}$ ($p= 0,001$) und nach 6 Monaten auf $240\mu\text{m}$ ($p= 0,0001$). Bei Augen mit oder ohne subfovealer Blutung entspricht dies einer Abnahme der medianen CRT von $336\mu\text{m}$ bzw. $107\mu\text{m}$ nach 6 Monaten.

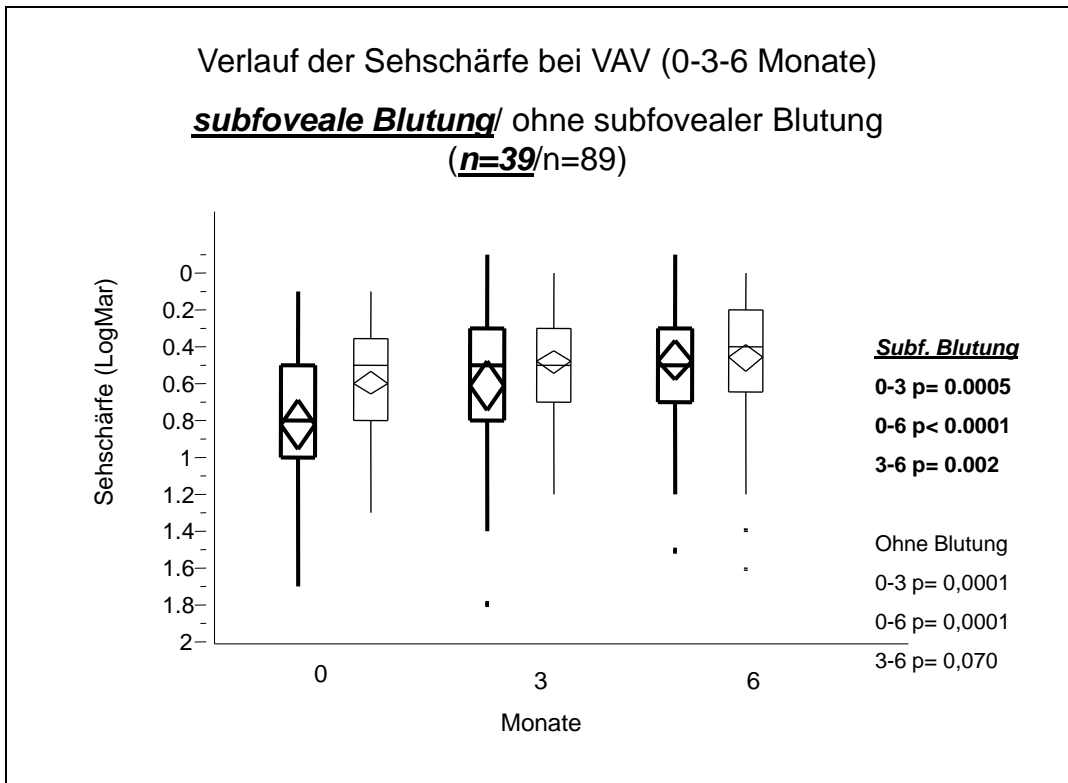


Abbildung 11: Verlauf der Sehschärfe bei VAV(0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen mit subfovealer Blutung/ ohne subfoveale Blutung.

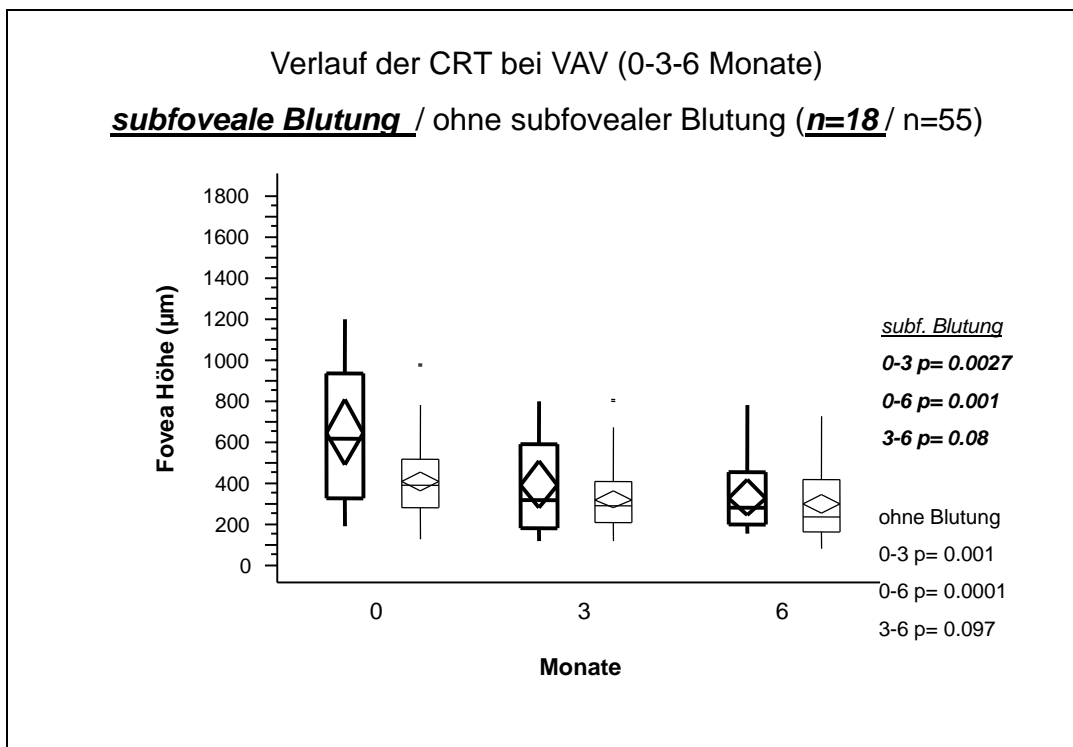


Abbildung 12: Verlauf der CRT bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen mit subfovealer Blutung/ ohne subfoveale Blutung.

3.1.2.4 Lebensalter

Desweiteren erfolgte eine Subgruppenanalyse bei Patienten, die bei der ersten Bevacizumab-Injektion jünger als 60 Jahre bzw. 60 Jahre und älter waren. Das Alter der Patienten zeigte sich in der Regressionsanalyse jedoch nicht als ein prognostischer Faktor für einen Sehschärfegewinn (Tab. 5).

Bei der jüngeren Subgruppe (n=25, 18%) zeigte sich nach 3 Monaten eine Verbesserung der medianen Sehschärfe von 0,5 LogMar auf 0,4 LogMar ($p=0,0001$) und nach 6 Monaten auf 0,3 LogMar ($p=0,0002$) (Abb. 13). Dies entspricht einem medianen Gewinn von 3 Visuszeilen. Bei der älteren Subgruppe (n=115, 82%) verbesserte sich der Median der Sehschärfe von 0,6 LogMar auf 0,5 LogMar nach 3 Monaten ($p=0,0001$) und auf 0,4 LogMar nach 6 Monaten ($p=0,0001$) (Abb. 13). Dies entspricht jedoch nur einem medianen Visusanstieg von 1 Zeile. Die Ausgangs- und Endsehschärfe unterschied sich zwischen den beiden Subgruppen jedoch nicht signifikant ($p=0,9520$ bzw. $p=0,2082$).

Die jüngeren Patienten erhielten im Median 3 intravitreale Injektionen, während die ältere Subgruppe im Median 2 intravitreale Injektionen erhielt.

Bezüglich der CRT (Abb. 14) zeigte sich bei der älteren Subgruppe (n=65, 82%) eine signifikante Reduktion von einem medianen Ausgangswert von 400 μ m auf 290 μ m nach 3 Monaten ($p=0,0001$) und auf 240 μ m ($p=0,0001$) nach 6 Monaten. Bei der jüngeren Subgruppe (n=14; 18%) verringerte sich die CRT signifikant von einem Median von 538 μ m auf 254 μ m nach 3 Monaten ($p=0,01$) und blieb bis 6 Monate stabil ($p=0,021$).

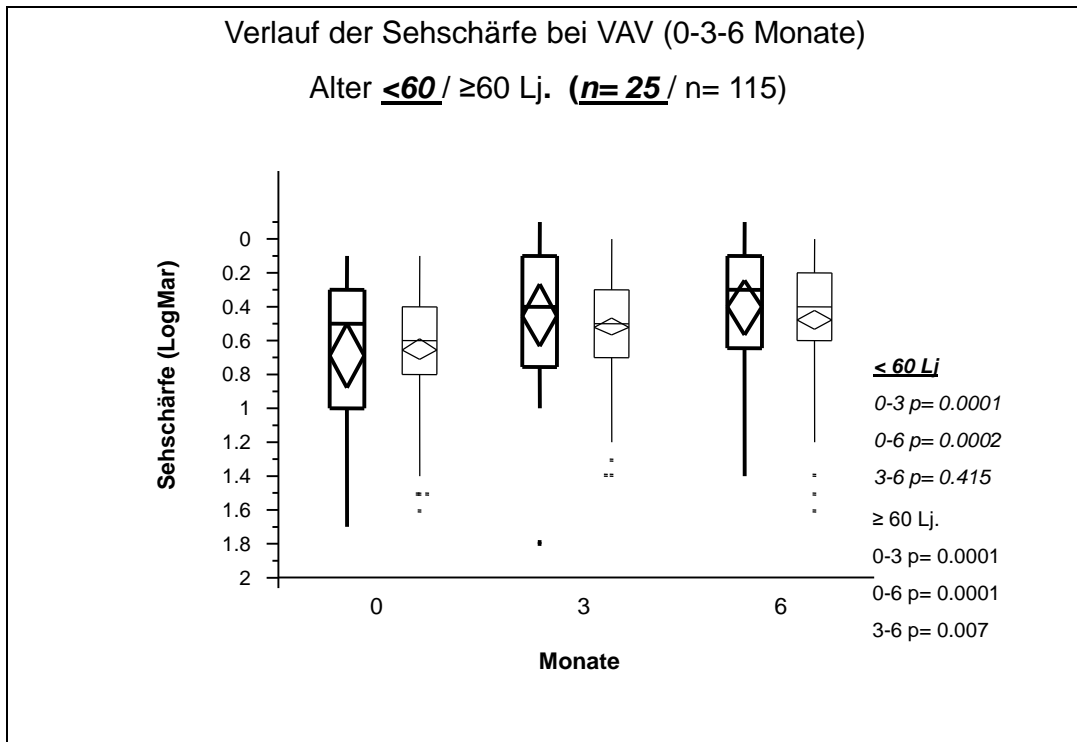


Abbildung 13: Verlauf der Sehschärfe bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen <60/≥60 Jahre.

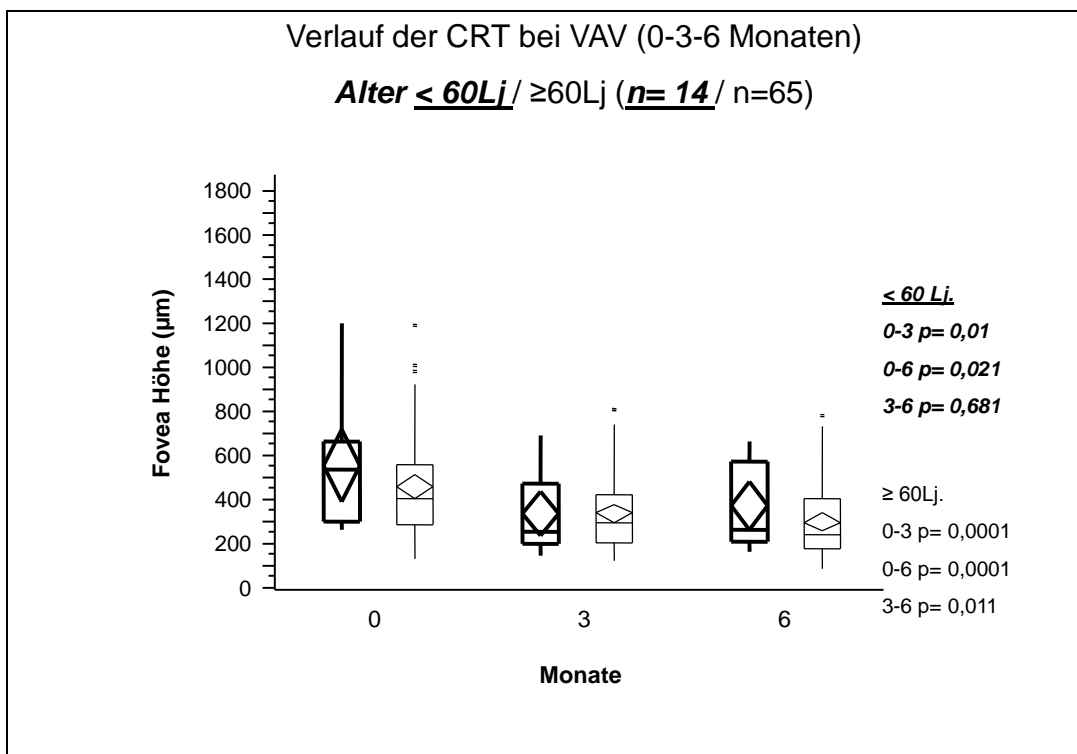


Abbildung 14: Verlauf der CRT bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen <60/≥60 Jahre.

3.1.2.5 Vorbehandlung des MÖs

Die Regressionsanalyse ergab die Vorbehandlung des MÖs nicht als einen prognostischen Faktor für einen Sehschärfegewinn (Tab. 5).

Die Subgruppenanalyse der Augen mit vorbehandeltem MÖ (n= 17, 12%) zeigte keinen signifikanten Visusanstieg im Verlauf von 6 Monaten. Der Ausgangsvisus und der Visus nach 6 Monaten betragen im Median 0,5 LogMar bzw. 0,4 LogMar (p= 0,0499, Abb. 15). Dies entspricht einer medianen Visusverbesserung von 1 Zeile. Auch bezüglich der CRT ergab sich bei der Subgruppe mit vorbehandeltem MÖ (n=14) keine signifikante Reduktion im Verlauf von 6 Monaten (p= 0,091, Abb 16).

Bei Augen, bei denen das MÖ vor der Bevacizumab-Injektion nicht behandelt wurde (n=123, 88%) stellte sich eine signifikante Sehschärfenverbesserung heraus. Der Visus stieg im Median von 0,6 LogMar auf 0,5 LogMar nach 3 Monaten (p= 0,0001) und auf 0,4 LogMar nach 6 Monaten (p= 0,0001) an. Dies entspricht einem medianen Visusanstieg von 2 Zeilen. Dieser Visusanstieg war verbunden mit einer signifikanten Reduktion der CRT (n= 65; 82%). Die CRT verkleinerte sich von einem Median von 450µm auf 273µm nach 3 Monaten (p= 0,0001) und auf 260µm nach 6 Monaten (p= 0,0001, Abb 16).

Beide Subgruppen erhielten im Median 2 intravitreale Bevacizumab-Injektionen.

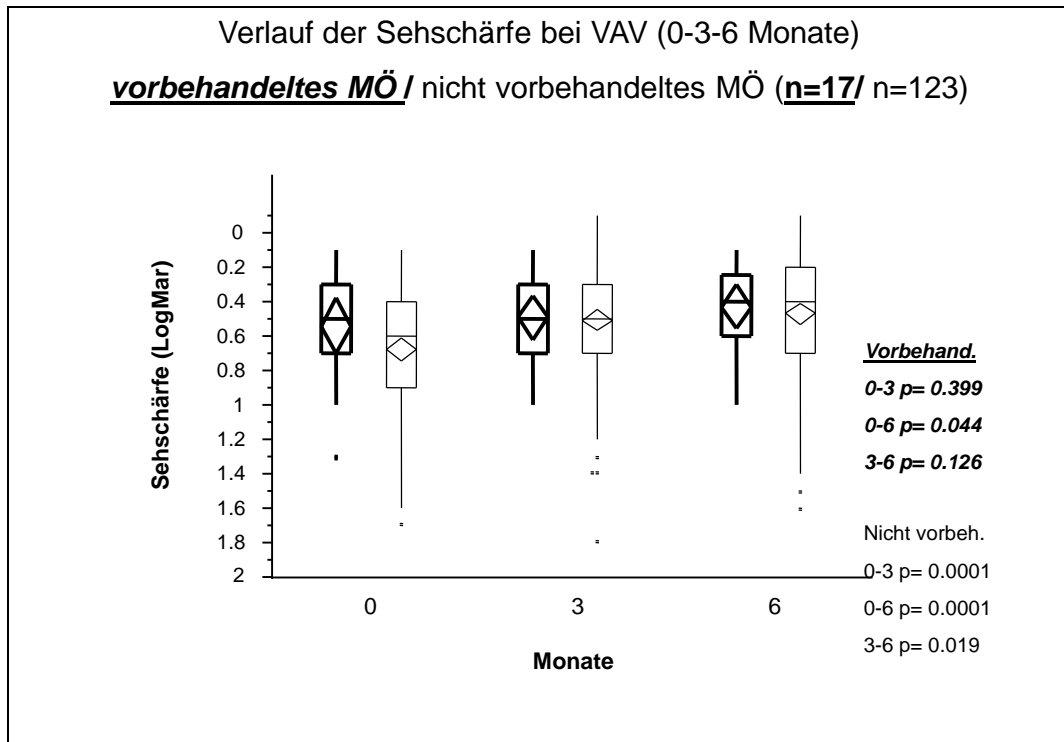


Abbildung 15: Verlauf der Sehschärfe bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen vorbehandeltes MÖ/ nicht vorbehandeltes MÖ

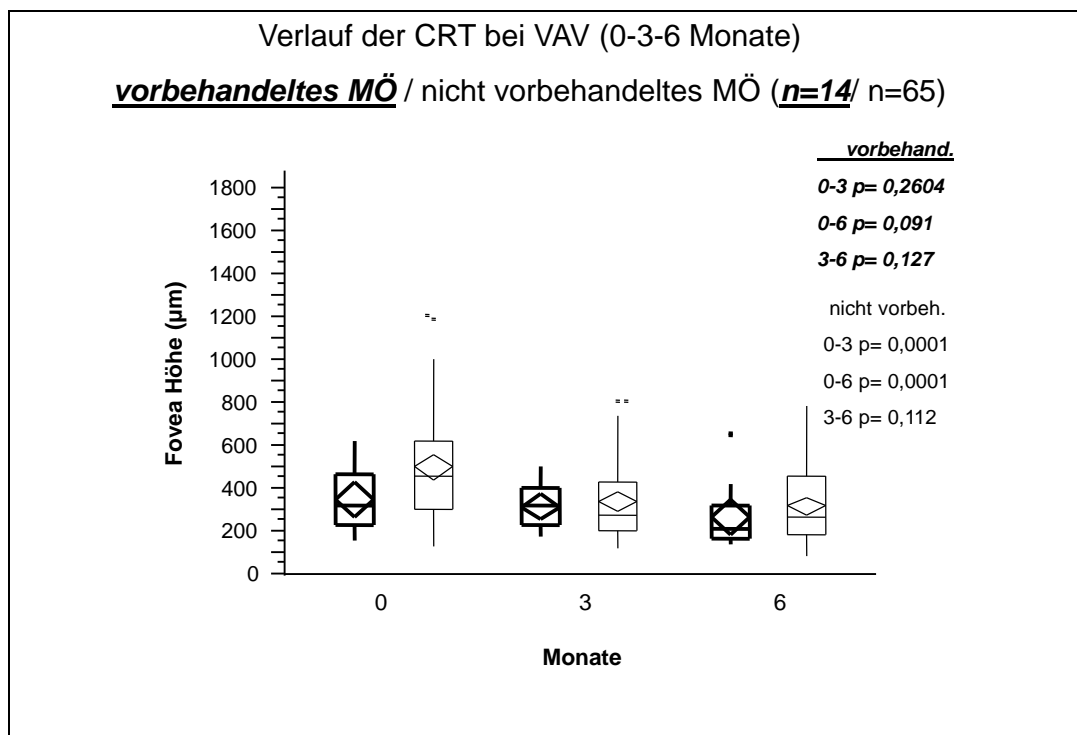


Abbildung 16: Verlauf der CRT bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen vorbehandeltes MÖ/ nicht vorbehandeltes MÖ.

3.1.2.6 Verschlussdauer

Auch die Dauer des Bestehens des VAVs konnte die Regressionsanalyse nicht als prognostischen Faktor für einen Visusanstieg identifizieren ($p=0,058$).

Zur Analyse des Verlaufs von Visus und CRT in Abhängigkeit von der Verschlussdauer wurden 2 Subgruppen gebildet: Augen, bei denen der Verschluss weniger als 3 Monate bestand und Augen, bei denen der Verschluss bereits 3 oder mehr Monate bestand.

Bezüglich der Sehschärfe zeigten Augen mit kurzer Verschlussdauer ($n=26$, 19%) einen signifikanten Anstieg des medianen Visus von einem Ausgangswert von 0,6 LogMar auf 0,3 LogMar nach 3 und nach 6 Monaten ($p= 0,0001$, Abb. 17). Dies entspricht einem medianen Visusanstieg von 3 Zeilen. Dagegen zeigte sich bei Augen mit länger bestehender Verschlussdauer ($n=104$, 74%) nach 3 Monaten eine Verbesserung der medianen Sehschärfe von 0,6 LogMar auf 0,5 LogMar nach 3 und nach 6 Monaten ($p< 0,0001$, Abb. 17). Dies entspricht nur einem medianen Visugewinn von 1 Zeile. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,007$).

Augen mit einer kürzeren Verschlussdauer erhielten im Median 3 intravitreale Bevacizumab-Injektionen, während dies bei den älteren Verschlüssen im Median nur 2 waren.

Bezüglich der CRT zeigte sowohl die Subgruppe mit kurzer Verschlussdauer ($n= 15$, 19%) als auch die Subgruppe mit längerer Verschlussdauer ($n=60$, 76%) eine signifikante Abnahme nach 6 Monaten (Ausgangswert $614\mu\text{m}$ bzw. $395\mu\text{m}$; CRT nach 6 Monaten $280\mu\text{m}$ ($p= 0,0009$) bzw. $245\mu\text{m}$ ($p< 0,0001$, Abb. 18).

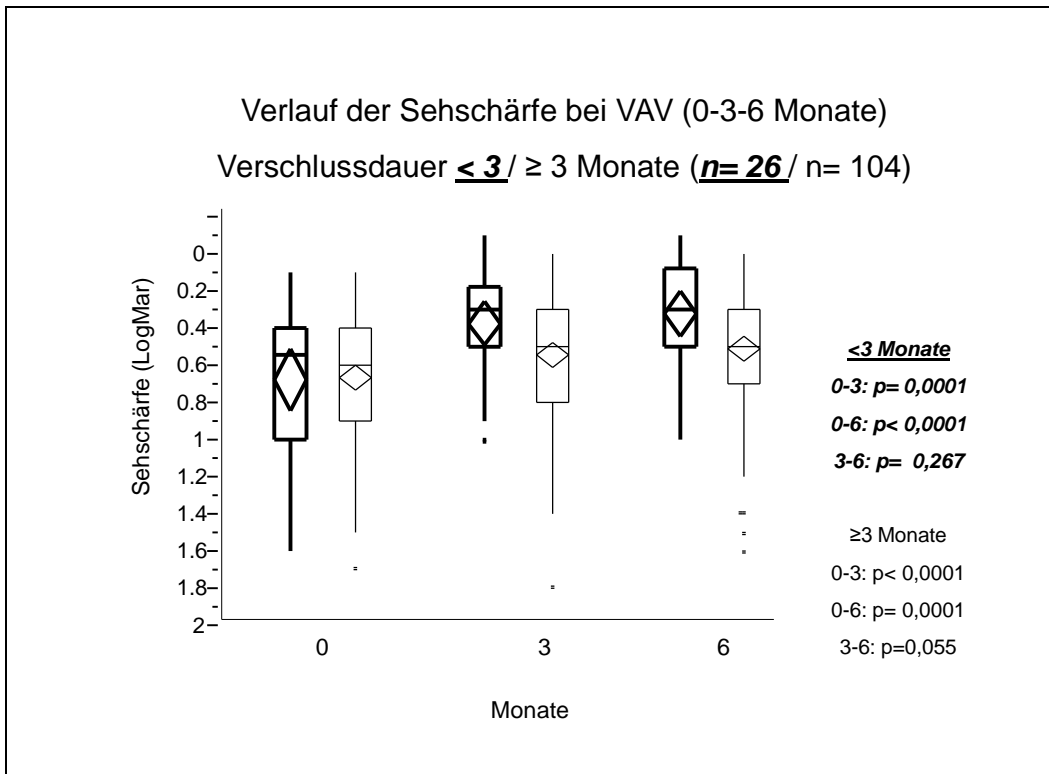


Abbildung 17: Verlauf der Sehschärfe bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen Dauer des VAVs ≤ 3 / ≥ 3 Monate.

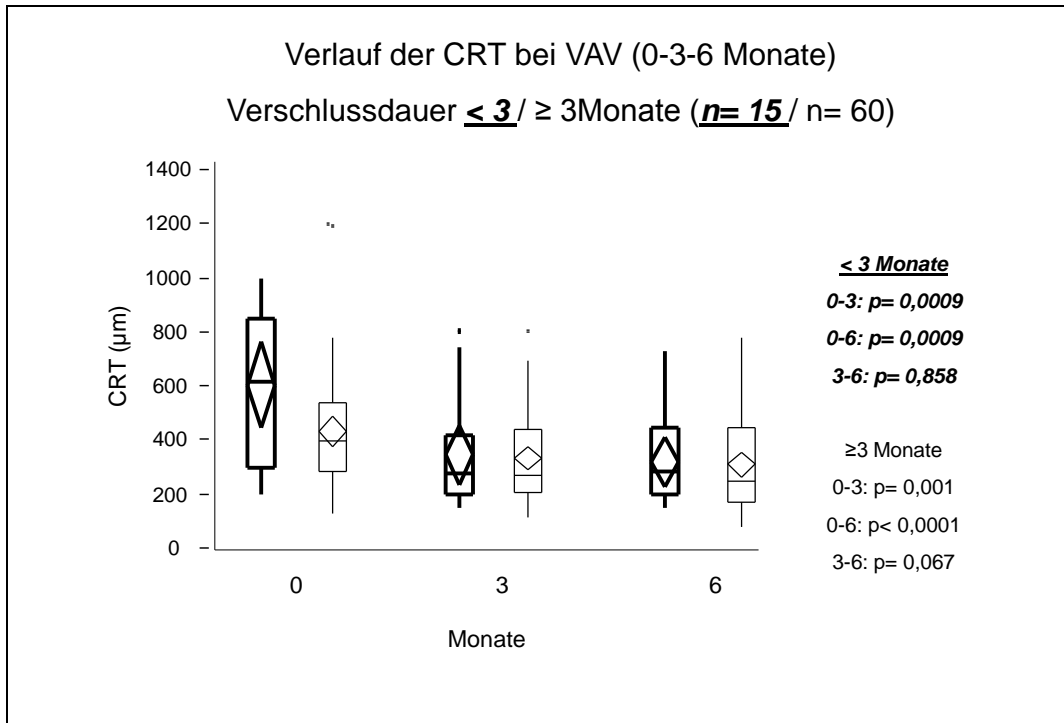


Abbildung 18: Verlauf der CRT bei VAV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen Dauer des VAVs ≤ 3 / ≥ 3 Monate.

3.1.3 VAV (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 6 und 12 Monaten)

Die 12-Monats-Ergebnisse ergaben für die Sehschärfe (n=71) einen Visusanstieg von initial 0,5 LogMar auf 0,3 LogMar nach 6 Monaten und auf 0,4 LogMar nach 12 Monaten (p= 0,0001, Abb. 19). Dies entspricht einem medianen Visusgewinn von 2 Zeilen. Während dieses Zeitraums wurden im Median 4 intravitrealen Bevacizumab-Injektionen appliziert.

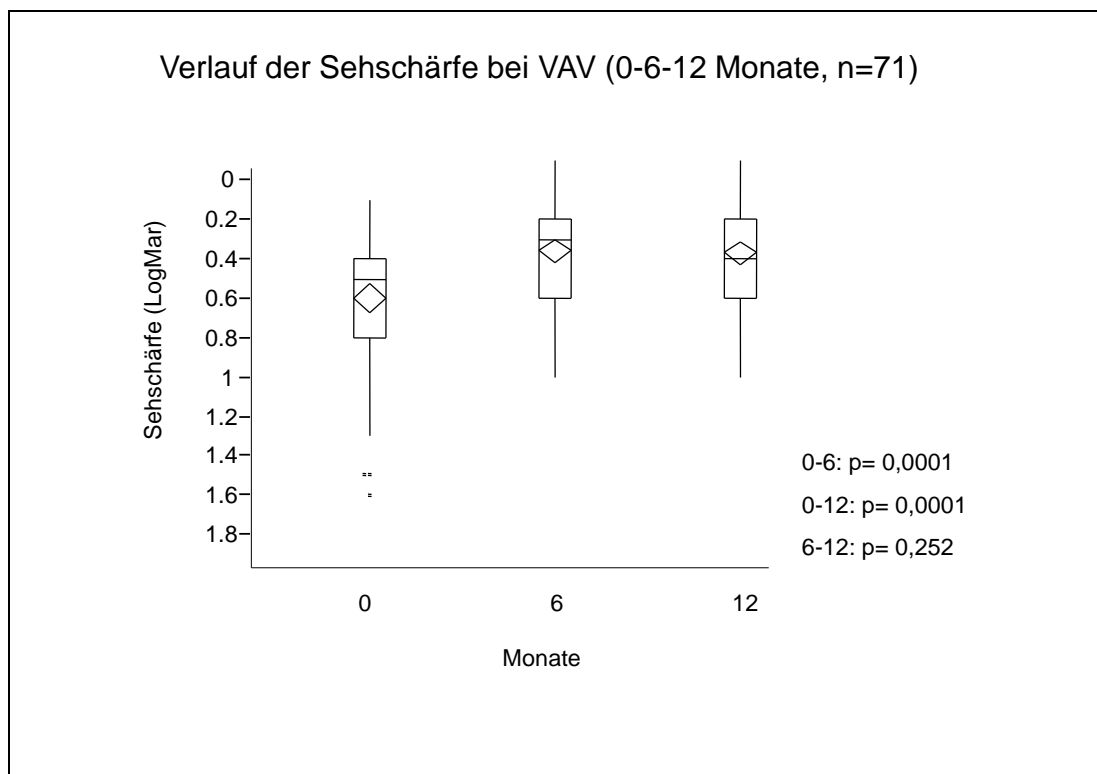


Abbildung 19: Verlauf der Sehschärfe bei VAV (0-6-12 Monatskontrolle).

Auch die CRT (n=55) wies eine signifikante Rückbildung auf, nämlich im Median von 390µm auf 240µm nach 6 Monaten (p=0,0001) und auf 257µm nach 12 Monaten (p= 0,0001, Abb. 20). Der Median der gesamten Abnahme der CRT lag nach 12 Monaten bei 100µm.

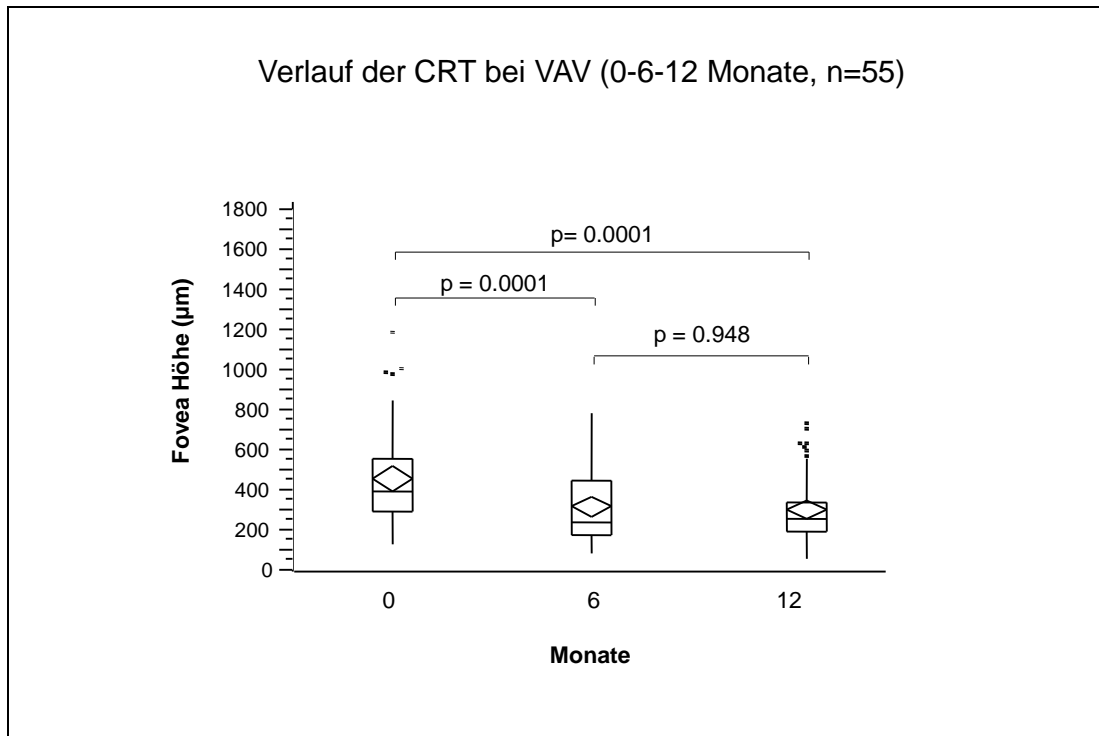


Abbildung 20: Verlauf der CRT bei VAV (0-6-12 Monatskontrolle)

3.2 Zentralvenenverschlüsse (ZVV)

Abbildung 21 und 22 zeigen den Anstieg der Sehschärfe (Abb. 21) sowie die Reduktion der CRT (Abb. 22) im 12-Monatsverlauf für alle untersuchten Augen mit ZVV. Der retrospektive Charakter der Untersuchung erklärt die abnehmende Zahl der eingeschlossenen Augen im Verlauf, da nicht bei jedem Patienten alle Verlaufsuntersuchungen bis zur 12-Monatskontrolle erfolgten. Zudem wurde nicht bei jeder Kontrolluntersuchung die CRT gemessen. Insgesamt wurden 203 Augen untersucht.

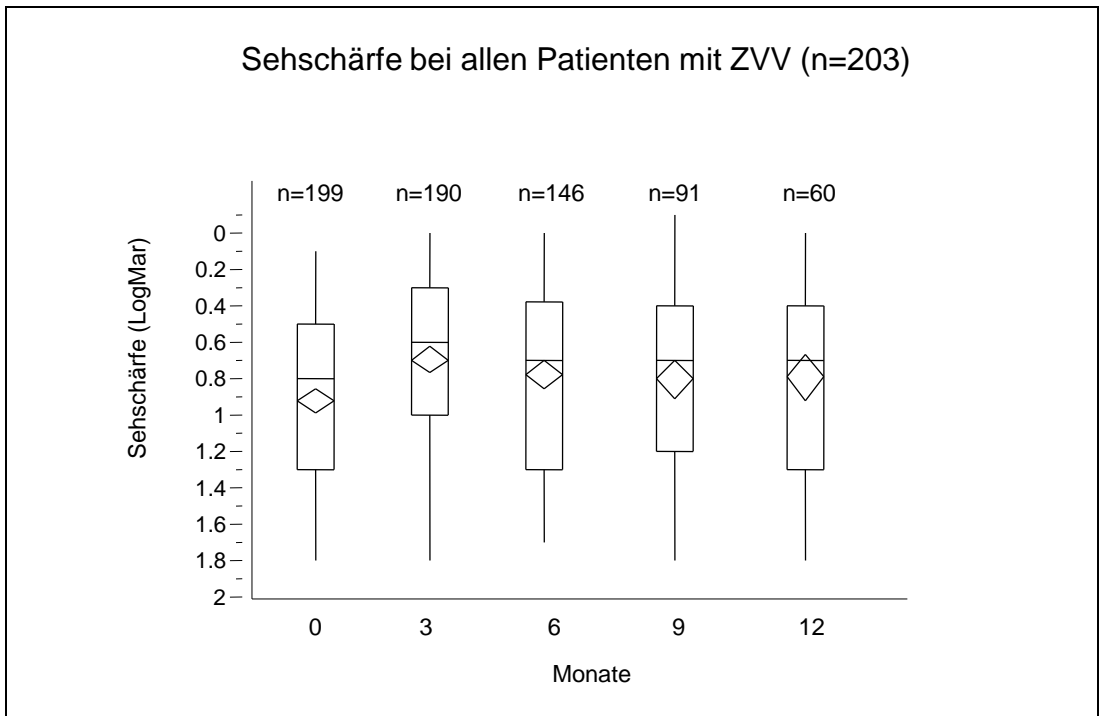


Abbildung 21: Verlauf der Sehschärfe bei allen Augen mit ZVV.

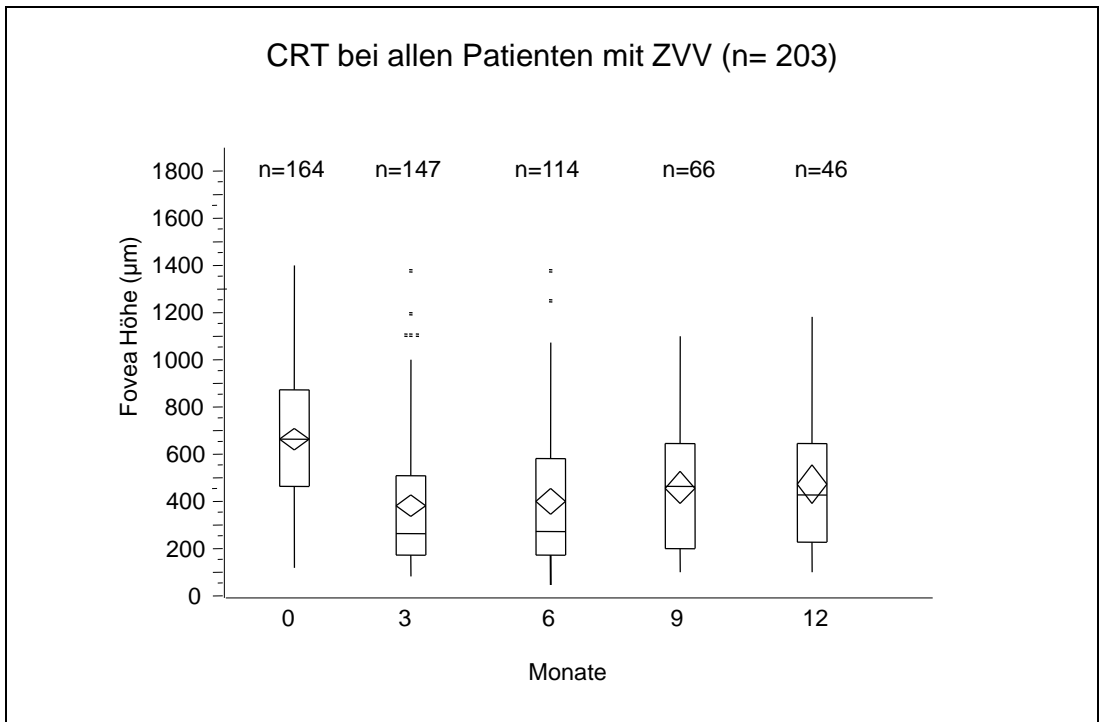


Abbildung 22: Verlauf der CRT bei allen Augen mit ZVV.

3.2.1 ZVV (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 3 und 6 Monaten)

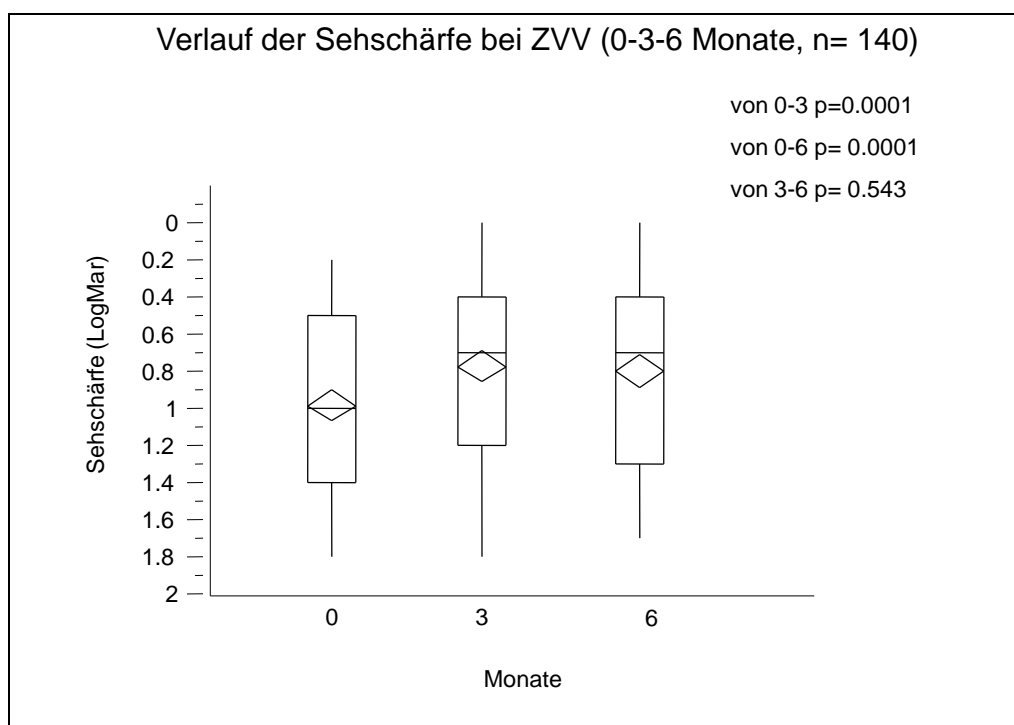


Abbildung 23: Verlauf der Sehschärfe bei ZVV (0-3-6 Monatskontrolle)

Bei insgesamt 140 (69%) der Augen fand eine Prüfung der Sehschärfe in den Monaten 0, 3 und 6 statt (Abb. 23). Der Median der Sehschärfe betrug initial 1,0 LogMar, nach 3 Monaten war er auf 0,7 LogMar angestiegen und stabilisierte sich nach 6 Monaten bei 0,7 LogMar. Dies entspricht einem medianen Visusanstieg von 2 Zeilen nach 6 Monaten. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen 0 und 3 Monaten ($p= 0,0001$) und zwischen 0 und 6 Monaten ($p= 0,0001$). Zwischen 3 und 6 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p= 0,543$). Bei dieser Gruppe wurden im Median 3 Bevacizumab-Injektionen durchgeführt.

Eine Messung der CRT wurde bei 71 Augen (35%) mit ZVV in den Monaten 0, 3 und 6 durchgeführt (Abb. 24). Hier zeigte sich ebenso wie bei der Sehschärfe eine signifikante Befundverbesserung. Der Median der CRT lag bei der Basisuntersuchung bei 700 μ m, reduzierte sich nach 3 Monaten auf einen Median von 283 μ m und betrug nach 6 Monaten im Median 290 μ m. Insgesamt reduzierte sich die CRT in 6 Monaten im Median um 251 μ m. Ein signifikanter

Unterschied zeigte sich zwischen 0 und 3 Monaten sowie zwischen 0 und 6 Monaten ($p= 0,0001$).

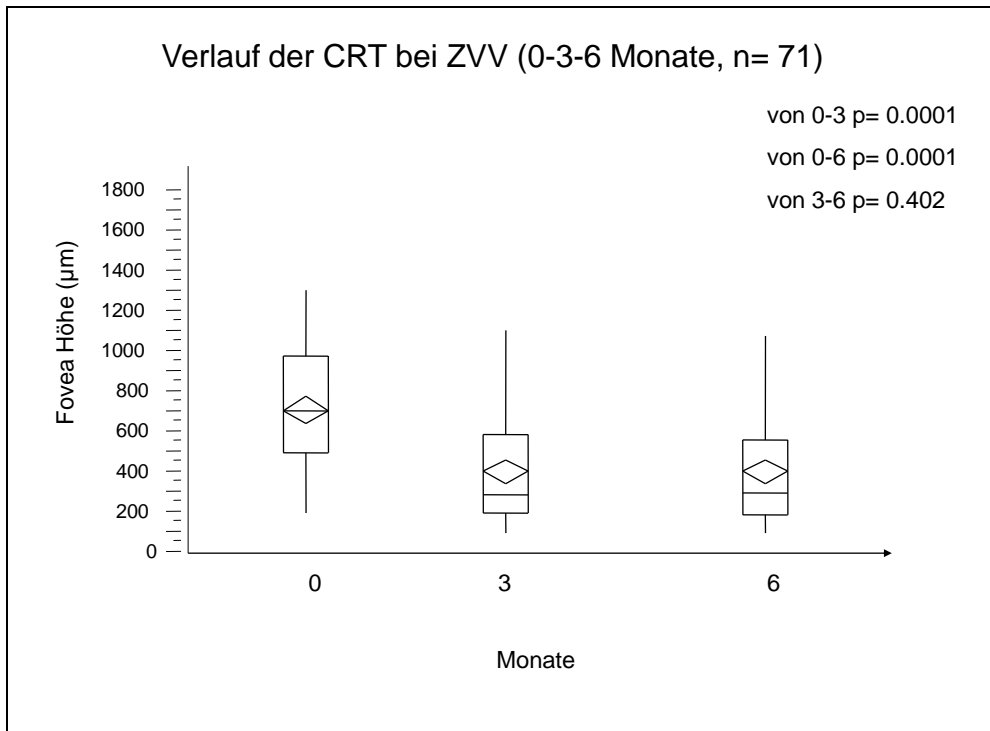


Abbildung 24: Verlauf der CRT bei ZVV (0-3-6 Monatskontrolle)

3.2.2 Prognostische Faktoren ZVV (0, 3 und 6 Monate)

Als Einflussfaktor für einen Visusanstieg wurde mit der univariaten und der multiplen Regressionsanalyse die Ausgangssehschärfe als einziger unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert (Tab. 6). Abbildung 25 demonstriert die negative Korrelation zwischen Ausgangssehschärfe und Visusanstieg unter Bevacizumab-Therapie ($p < 0,0001$).

Tabelle 6: Multiple lineare Regressionsanalyse (Einschluss aller 5 Variablen).

Einflussvariable	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	95% Konfidenz- intervall	p- Wert
Achsenabschnitt	-0,11	0,19	—	—
Alter	0,00	0,00	0,00 bis 0,00	0,3284
Geschlecht (m vs. f)	0,06	0,03	0,00 bis 0,12	0,0691
Ausgangssehschärfe [logMar]	-0,26	0,07	-0,40 bis -0,12	0,0004
Verschlussdauer (<3 vs. ≥ 3 Monate)	-0,03	0,03	-0,09 bis - 0,03	0,4094
Subfoveale Blutung (ja vs. nein)	0,03	0,03	-0,03 bis 0,09	0,4230

$R^2=0,18$; m: männlich; w: weiblich.

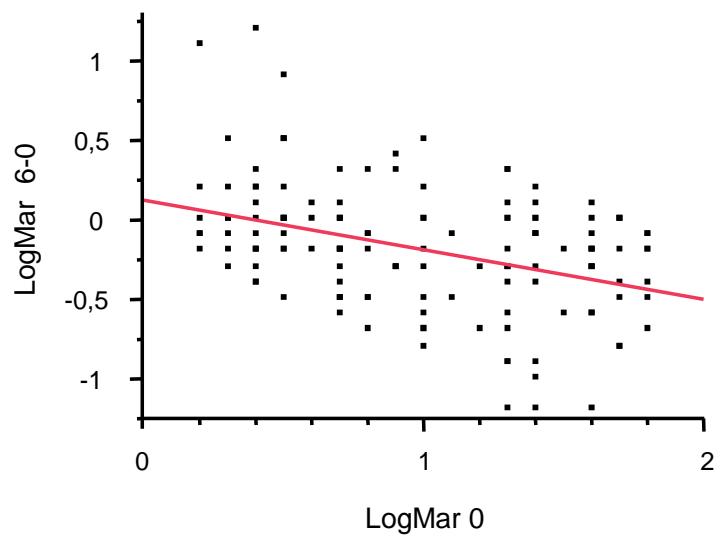


Abbildung 25: Visusveränderung im Verlauf von 6 Monaten

3.2.2.1 Ausgangssehschärfe

Augen mit einer besseren Ausgangssehschärfe (LogMar < 1,0; n= 69) zeigten nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe (p= 0,0092), nicht jedoch nach 6 Monaten. Sie starteten mit einem medianen Ausgangsvisus von 0,5 LogMar, stiegen nach 3 Monaten auf 0,4 LogMar (p= 0,0092) an, sanken nach 6 Monaten jedoch wieder auf 0,5 LogMar (p= 0,140) ab. Entsprechend bestand nach 6 Monaten nur ein Visusgewinn von 1 Zeile. Dagegen zeigten Augen einer schlechteren Ausgangssehschärfe (LogMar ≥ 1,0; n= 71) eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe nach 3 und nach 6 Monaten (p= 0,0001). Sie starteten mit einer Sehschärfe im Median von 1,4 LogMar, verbesserten sich nach 3 Monaten auf 1,1 LogMar (p= 0,0001) und sanken nach 6 Monaten nur leicht auf 1,2 LogMar (p= 0,0001) ab (Abb 26). Dies entspricht einem Visusgewinn von 3 Zeilen. Dennoch war der Visus bei der Subgruppe mit schlechter Ausgangssehschärfe nach 6 Monaten signifikant schlechter als bei der Subgruppe mit besserer Ausgangssehschärfe (p= 0,00001).

Bei beiden Subgruppen wurden im Median 3 intravitreale Bevacizumab-Injektionen appliziert.

Die CRT zeigte bei beiden Subgruppen eine signifikante Reduktion im Verlauf von 6 Monaten (Abb.27). Bei der Subgruppe mit gutem Ausgangsvisus (n=39) betrug der Median der CRT initial 589µm und reduzierte sich nach 6 Monaten auf 280µm (p= 0,0001). Bei der Subgruppe mit schlechtem Ausgangsvisus (n= 30) ergab sich eine Abnahme der CRT von initial 975µm auf 440µm nach 6 Monaten (p=0,0001). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der CRT.

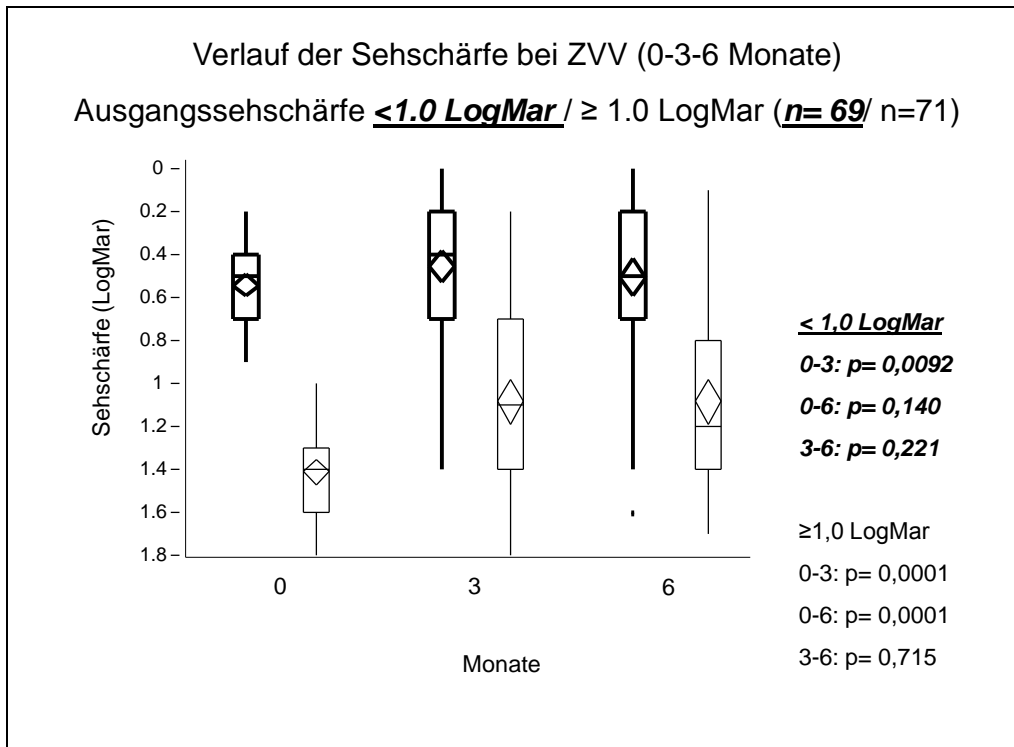


Abbildung 26: Verlauf der Sehschärfe bei ZVV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen Ausgangssehschärfe <1.0 LogMar / ≥ 1.0 LogMar.

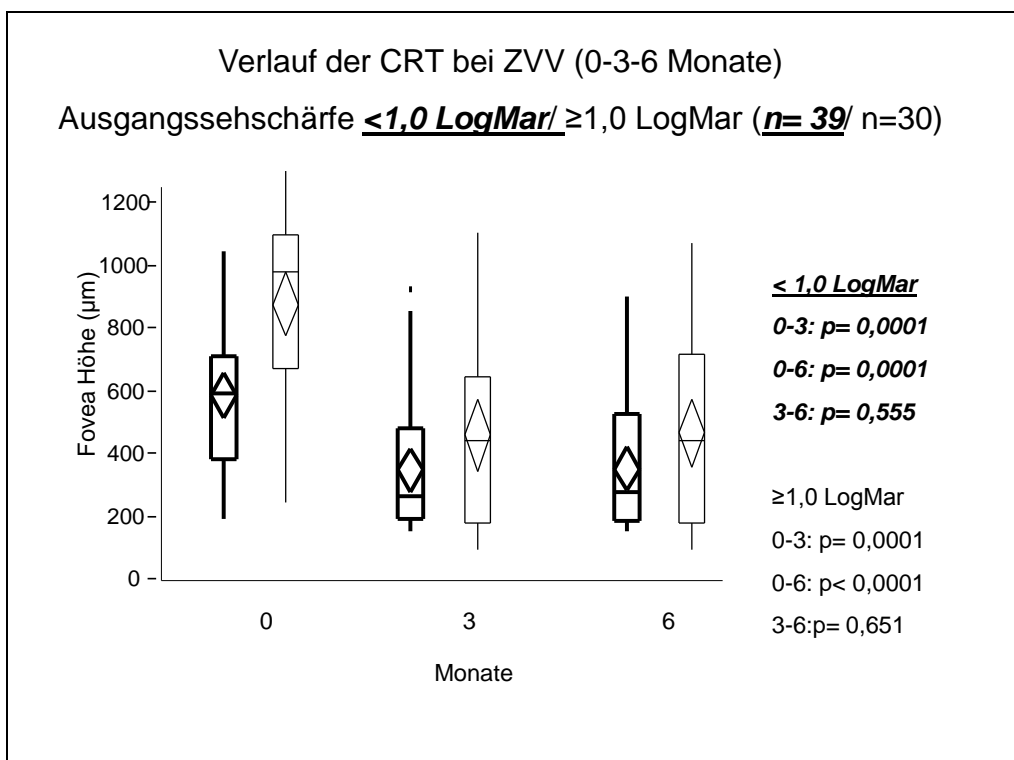


Abbildung 27: Verlauf der CRT bei ZVV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen Ausgangssehschärfe <1.0 LogMar / ≥ 1.0 LogMar.

3.2.2.2 Subfoveale Blutung

Die multiple und univariate Regressionsanalyse konnte die Existenz einer subfovealen Blutung vor Beginn der Bevacizumab-Therapie nicht als prognostischen Faktor für einen Visusanstieg identifizieren (Tab. 6).

Eine subfoveale Blutung bestand bei 59 Augen (42%) vor Beginn der intravitrealen Bevacizumab-Therapie. Bei 55 Augen (39%) Augen zeigte sich keine subfoveale Blutung und bei 26 Augen (19%) war retrospektiv nicht erruierbar, ob eine subfoveale Blutung vorlag oder nicht.

Bei den Augen mit subfovealer Blutung betrug der Ausgangsvisus im Median 1,3 LogMar. Nach 3 und nach 6 Monaten hatte er sich auf 0,9 LogMar verbessert ($p= 0,0001$). Bei den Augen ohne subfoveale Blutung betrug der Ausgangsvisus im Median 0,7 LogMar und stieg hier nach 3 und 6 Monaten auf 0,6 LogMar ($p= 0,0001$ bzw. $p= 0,001$) an (Abb. 28).

Bei beiden Subgruppen entspricht dies einem medianen Visusgewinn von 2 Zeilen nach 6 Monaten. Die Anzahl der intravitrealen Bevacizumab-Injektionen betrug bei Augen mit einer subfovealen Blutung im Median 3 und bei Augen ohne subfoveale Blutung im Median 2.

Bei 32 Augen mit subfovealer Blutung (45%) und bei 31 Augen ohne subfovealer Blutung (44%) waren Angaben zur CRT verfügbar (Abb.29). Bei der Subgruppe mit subfovealer Blutung reduzierte sich die CRT nach 6 Monaten signifikant von einem Median von 750 μ m auf 430 μ m ($p= 0,0001$). Bei der Subgruppe ohne subfoveale Blutung betrug die initiale mediane CRT dagegen 650 μ m und verringerte sich nach 6 Monaten auf 290 μ m ($p= 0,0001$). Bei Augen mit oder ohne subfovealer Blutung entspricht dies einer Abnahme der medianen CRT von 335 μ m bzw. 235 μ m nach 6 Monaten.

Bezüglich der Reduktion des MÖs nach 6 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen.

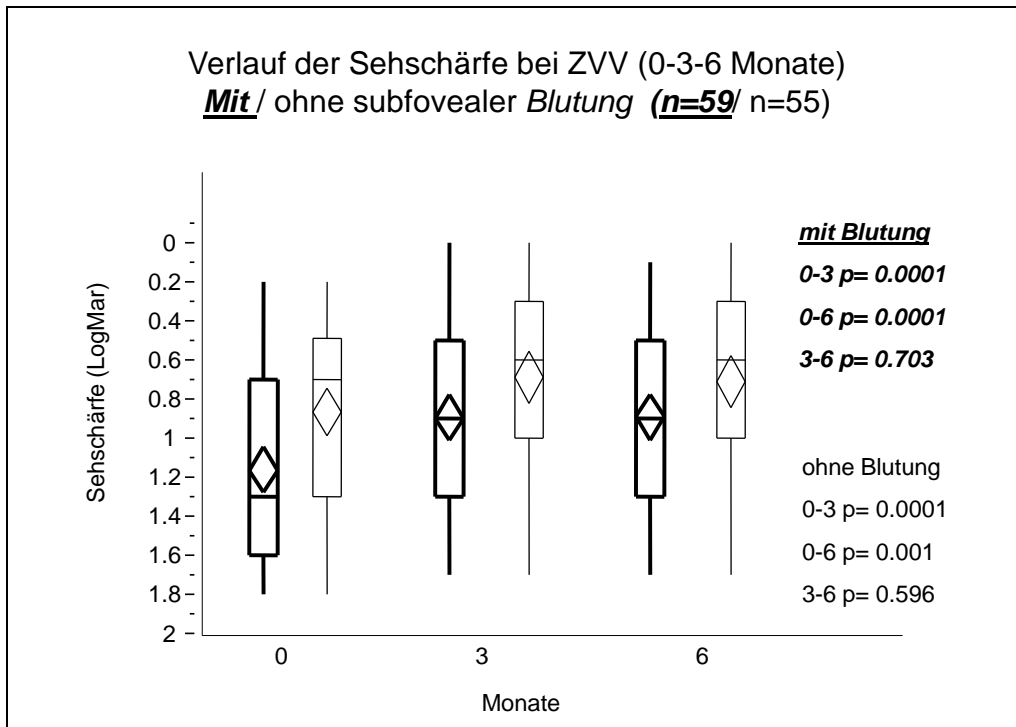


Abbildung 28: Verlauf der Sehschärfe bei ZVV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen mit subfovealer Blutung/ ohne subfovealer Blutung.

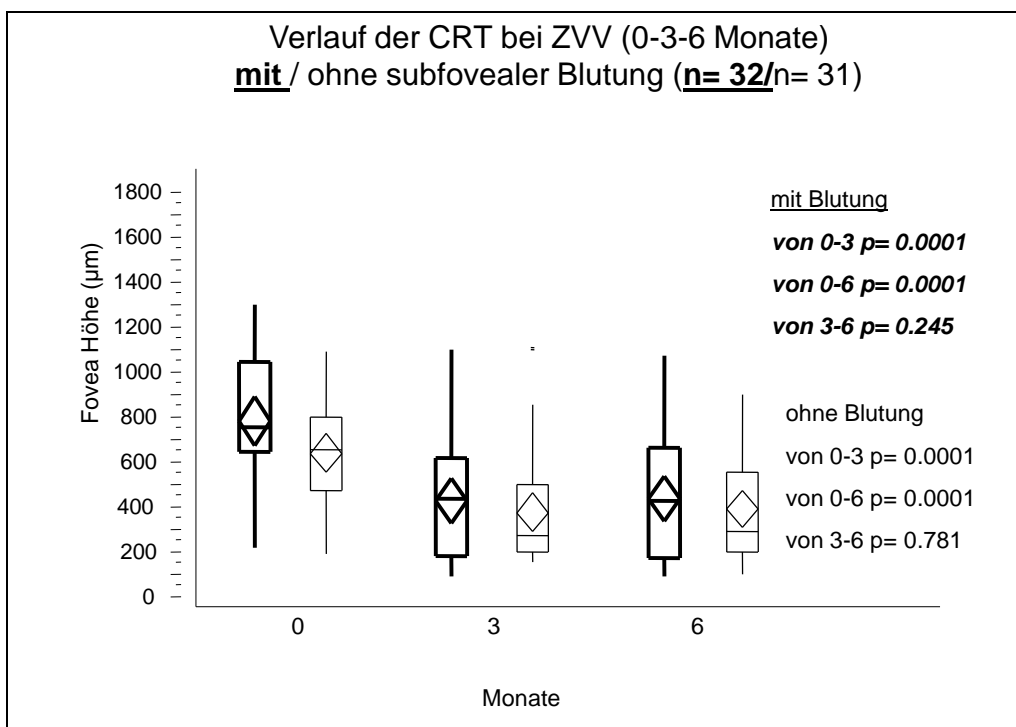


Abbildung 29: Verlauf der CRT bei ZVV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen mit einer subfovealen Blutung/ ohne subfovealer Blutung.

3.2.2.3 Lebensalter

Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse bei Patienten, die bei der ersten Bevacizumab-Injektion jünger als 60 Jahre oder 60 Jahre und älter waren. Die Regressionsanalyse konnte das Alter der Patienten jedoch nicht als prognostischen Faktor für einen Sehschärfegewinn identifizieren (Tab. 6).

Bei der jüngeren Subgruppe (n=30, 21%) zeigte sich nach 3 und nach 6 Monaten eine Verbesserung der medianen Sehschärfe von initial 0,7 LogMar auf 0,5 LogMar ($p= 0,001$) (Abb. 30). Dies entspricht einem medianen Gewinn von 2 Visuszeilen. Bei der älteren Subgruppe (n=110, 79%) verbesserte sich der Median der Sehschärfe von 1,0 LogMar auf 0,7 LogMar nach 3 Monaten ($p= 0,0001$) und auf 0,9 LogMar nach 6 Monaten ($p= 0,0001$) (Abb. 30). Dies entspricht ebenfalls einem medianen Visusanstieg von 2 Zeilen. Die jüngere Subgruppe hatte eine signifikant bessere Ausgangs- und Endsehschärfe ($p= 0,0035$ bzw. $p= 0,0084$) verglichen mit der älteren Subgruppe.

Beide Subgruppen erhielten im Median 3 intravitrealen Bevacizumab-Injektionen. Bezüglich der CRT zeigte sich bei der jüngeren Subgruppe (n= 22; 31%) eine signifikante Reduktion von einem medianen Ausgangswert von 675 μ m auf 242 μ m nach 3 Monaten ($p= 0,0001$) und auf 286 μ m nach 6 Monaten ($p= 0,001$). Auch bei der älteren Subgruppe (n=49, 69%) verringerte sich die CRT signifikant von einem Median von 700 μ m auf 360 μ m nach 3 Monaten ($p= 0,0001$) und auf 290 μ m ($p= 0,0001$) nach 6 Monaten (Abb.31).

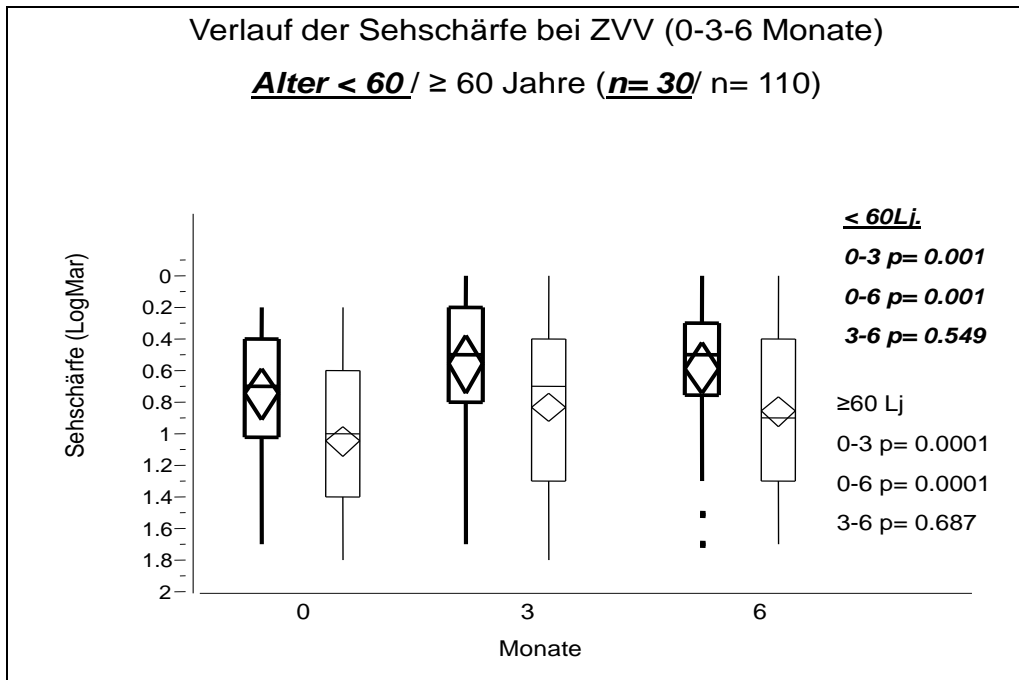


Abbildung 30: Verlauf der Sehschärfe bei ZVV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen < 60/ ≥60 Jahre.

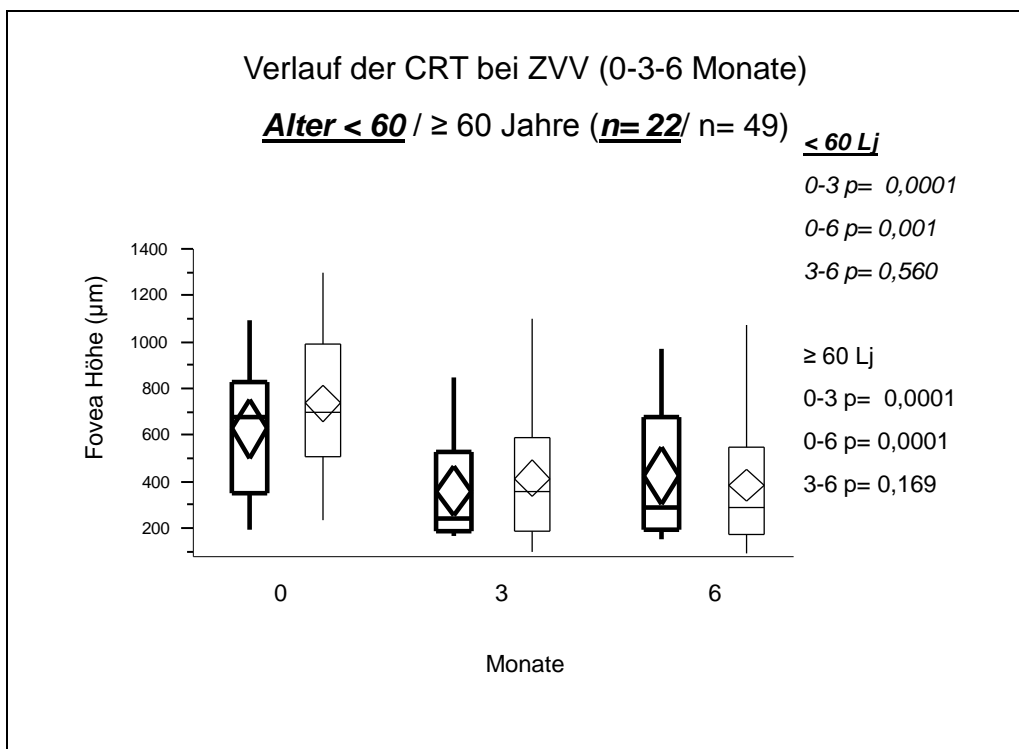


Abbildung 31: Verlauf der CRT bei ZVV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen < 60/ ≥60 Jahre.

3.2.2.4 Verschlussdauer

Auch die Dauer des Bestehens des ZVVs konnte die Regressionsanalyse nicht als prognostischen Faktor für einen Visusanstieg identifizieren ($p=0,4094$).

Zur Analyse des Verlaufs von Visus und CRT in Abhängigkeit von der Verschlussdauer wurden 2 Subgruppen gebildet: Augen, bei denen der Verschluss weniger als 3 Monate bestand und Augen, bei denen der Verschluss bereits 3 oder mehr Monate bestand.

Bezüglich der Sehschärfe zeigten Augen sowohl mit kurzer ($n=76$, 54%) als auch mit längerer ($n= 54$; 39%) Verschlussdauer einen signifikanten Anstieg des medianen Visus von einem Ausgangswert von 1,0 LogMar auf 0,7 LogMar nach 3 und nach 6 Monaten ($p= 0,0001$, Abb. 32). Dies entspricht einem medianen Visusanstieg von 2 Zeilen nach 6 Monaten bei beiden Subgruppen.

Beide Subgruppen erhielten im Median 3 intravitreale Bevacizumab-Injektionen.

Bezüglich der CRT zeigte sowohl die Subgruppe mit kurzer Verschlussdauer ($n= 38$, 54%) als auch die Subgruppe mit längerer Verschlussdauer ($n=30$, 42%) eine signifikante Abnahme nach 6 Monaten (Ausgangswert $690\mu\text{m}$ bzw. $700\mu\text{m}$; CRT nach 6 Monaten $240\mu\text{m}$ ($p< 0,0001$) bzw. $380\mu\text{m}$ ($p< 0,0001$, Abb. 33). Der Median der gesamten Abnahme der CRT zwischen den beiden Subgruppen blieb ohne signifikanten Unterschied.

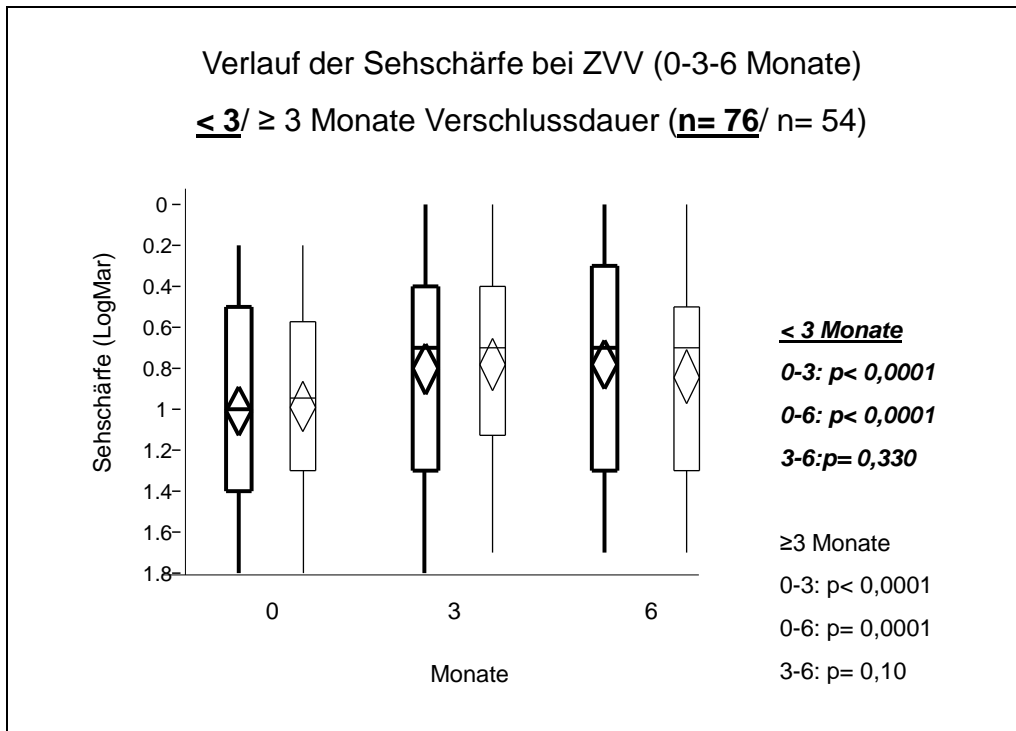


Abbildung 32: Verlauf der Sehschärfe bei ZVV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen Dauer des ZVVs <3/ ≥3 Monate.

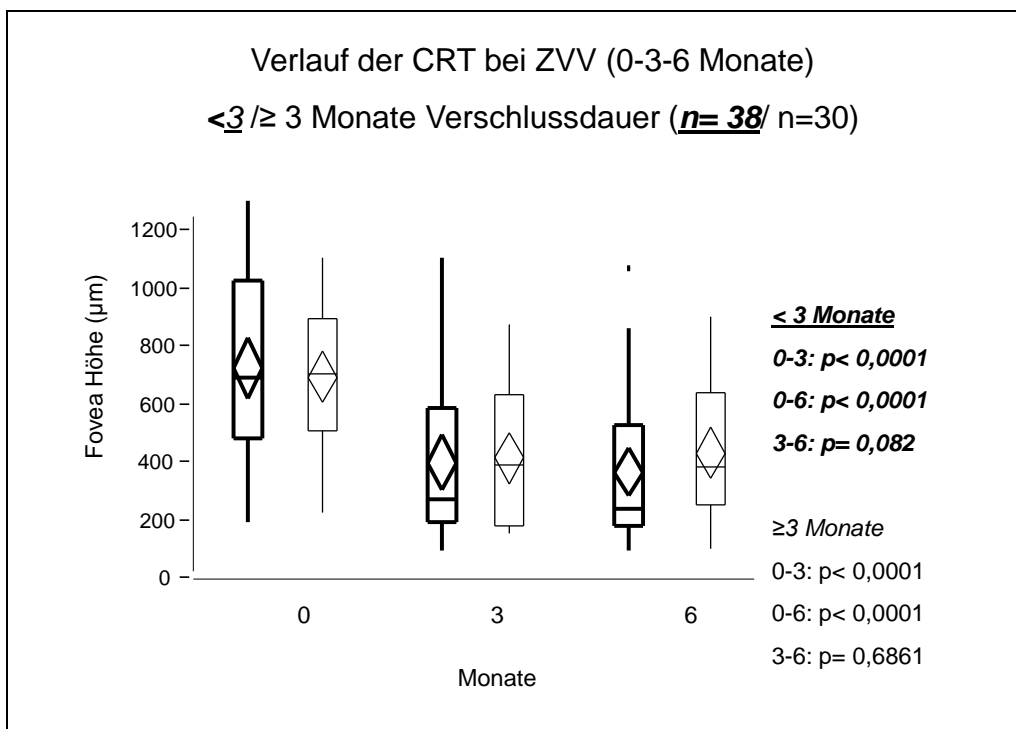


Abbildung 33: Verlauf der CRT bei ZVV (0-3-6 Monate). Vergleich der Subgruppen Dauer des ZVVs <3/ ≥3 Monate.

3.2.3 ZVV (Gruppen mit Sehschärfe- und OCT-Untersuchung bei 0, 6 und 12 Monaten)

Die 12-Monats-Ergebnisse ergaben für die Sehschärfe (n=54, 27%) einen signifikanten Visusanstieg von initial 0,8 LogMar auf 0,7 LogMar nach 6 Monaten ($p= 0,0001$). Bis zur 12 Monatskontrolle stabilisierte sich der Visus bei 0,7 LogMar ($p= 0,023$), unterschied sich jedoch nicht signifikant vom Ausgangsvisus (Abb. 34).

Während dieses Zeitraums wurden im Median 5,5 intravitrealen Bevacizumab-Injektionen appliziert.

Für 30 Augen (15%) lagen Werte zur CRT für die Monate 0, 6 und 12 vor. Hier zeigte sich eine signifikante Rückbildung im Median von 700 μ m auf 394 μ m nach 6 Monaten ($p < 0,0001$) und auf 430 μ m nach 12 Monaten ($p= 0,002$, Abb. 35). Der Median der gesamten Abnahme des MÖs lag nach 12 Monaten bei 310 μ m.

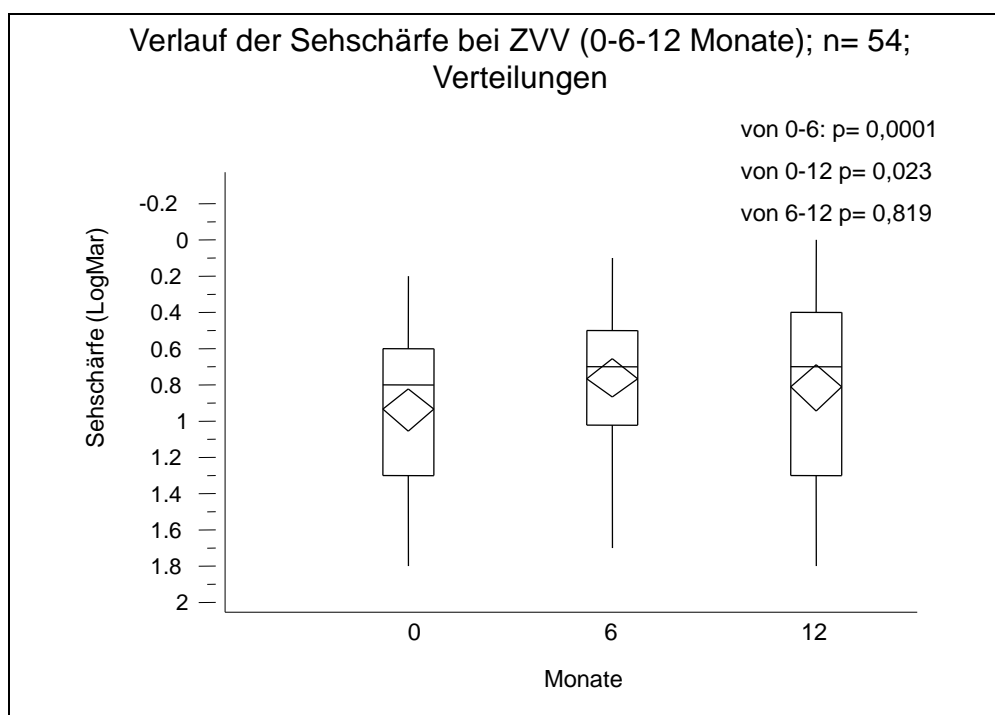


Abbildung 34: Verlauf der Sehschärfe bei ZVV (0-6-12 Monatskontrolle)

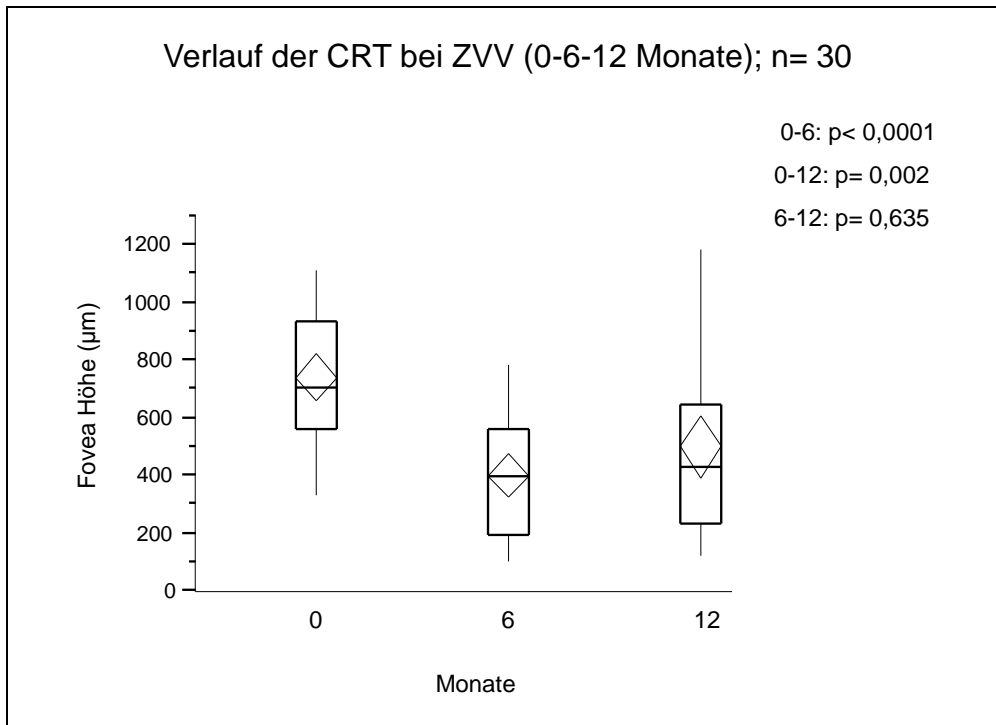


Abbildung 35: Verlauf der der CRT bei ZVV (0-6-12 Monatskontrolle)

3.3 Diabetisches MÖ

Abbildung 36 und 37 zeigen den Verlauf von Sehschärfe (Abb. 36) und CRT (Abb. 37) im 12-Monatsverlauf für alle untersuchten Augen mit diabetischem MÖ. Der retrospektive Charakter der Untersuchung erklärt die abnehmende Zahl der eingeschlossenen Augen im Verlauf, da nicht bei jedem Patienten alle Verlaufsuntersuchungen bis zur 12-Monatskontrolle erfolgten. Zudem wurde nicht bei jeder Kontrolluntersuchung die CRT gemessen.

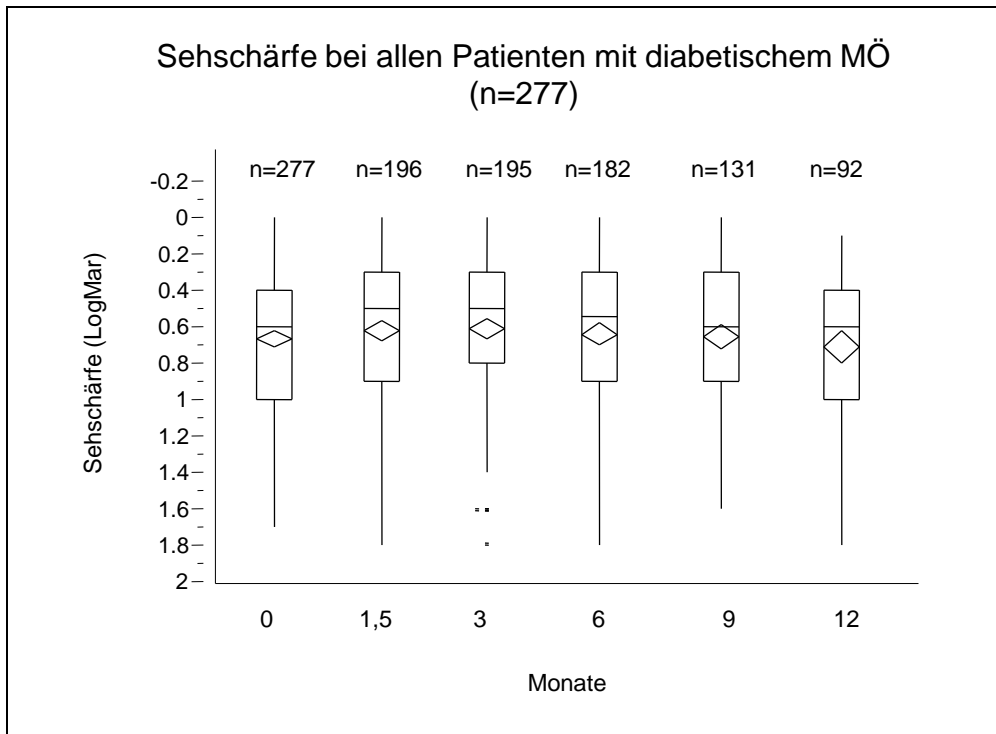


Abbildung 36: Verlauf der Sehschärfe bei allen Augen mit diabetischem MÖ.

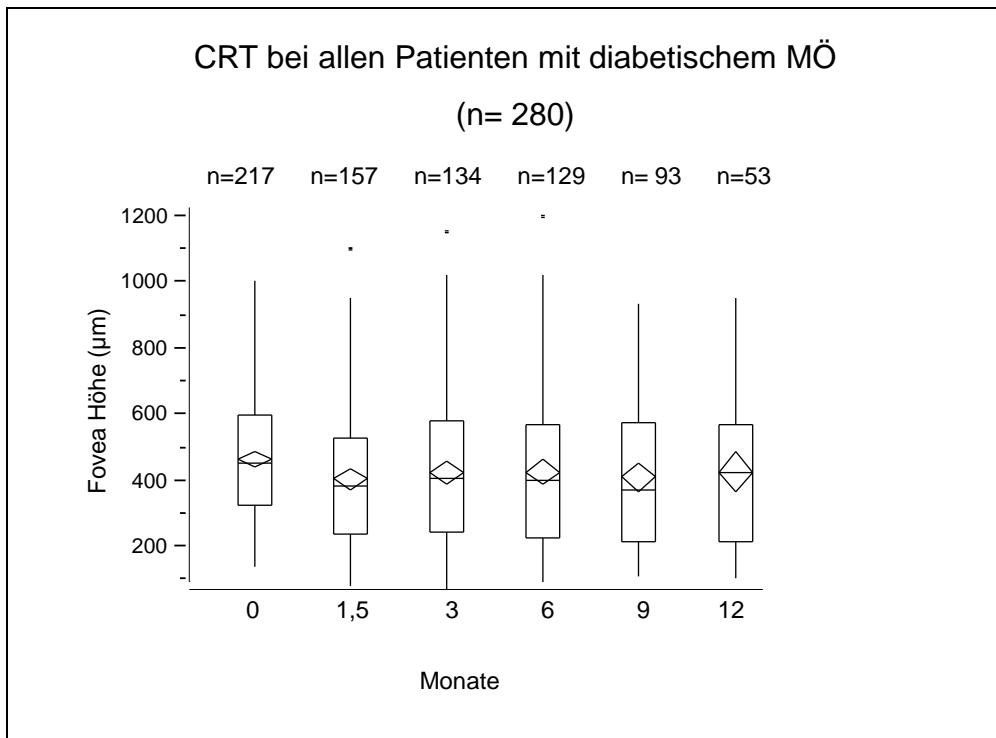


Abbildung 37: Verlauf der CRT bei allen Augen mit diabetischem MÖ.

3.3.1 Diabetisches MÖ (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 1,5 und 3 Monaten)

Bei unserem Patientenkollektiv wurde die Sehschärfe bei 115 Augen mit einem diabetischen MÖ (41%) in den Monaten 0, 1,5 und 3 überprüft. Bei dieser Subgruppe wurde zur Identifizierung von prognostischen Faktoren für einen Sehschärfegewinn eine Regressionsanalyse durchgeführt (Tab. 7). Als einziger unabhängiger prognostischer Faktor für einen Visusanstieg wurde mit der multiplen Regressionsanalyse die Ausgangssehschärfe identifiziert. Abbildung 38 demonstriert die negative Korrelation zwischen Ausgangssehschärfe und Visusanstieg unter Bevacizumab-Therapie ($p < 0,0004$).

Tabelle 7: Multiple lineare Regressionsanalyse (Einschluss aller 5 Variablen)

Einflussvariable	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	95% Konfidenz- intervall	p- Wert
Achsenabschnitt	0,05	0,16	—	—
Alter	0,00	0,00	0,00 bis 0,00	0,4231
Geschlecht (m vs. f)	0,03	0,03	-0,03 bis 0,09	0,2678
Ausgangssehschärfe [logMar]	-0,29	0,08	-0,45 bis 0,03	0,0002
Dauer des Diabetes mellitus	-0,00	0,00	0,00 bis 0,00	0,5638
Insulinpflichtig ja=1/ nein=2	-0,00	0,03	0,00 bis 0,06	0,9921

R²= 0,13; m: männlich; w: weiblich.

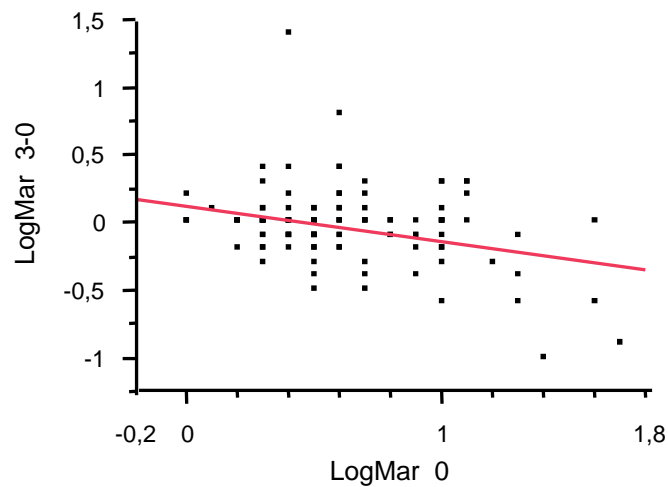


Abbildung 38: Visusverbesserung beim diabetischen MÖ im Verlauf von 3 Monaten.

Bei dieser Subgruppe (n= 115) konnte durch die Bevacizumab-Therapie jedoch weder für die Sehschärfe noch für die CRT eine signifikante Beeinflussung erreicht werden. Der Median des Visus betrug initial sowie nach 1,5 und nach 3 Monaten 0,5 LogMar (p= 0,071 bzw. p= 0,117).

Die Subgruppe erhielt im Median 1 intravitreale Bevacizumab-Injektion.

Bezüglich der CRT (n= 52; 19%) lag die mediane CRT initial bei 465µm und reduzierte sich nicht signifikant nach 1,5 Monaten auf 381µm (p= 0,030) und nach 3 Monaten auf 403µm (p= 0,029).

3.3.2 Diabetisches MÖ (Gruppen mit Sehschärfe und OCT-Untersuchung bei 0, 6 und 12 Monaten)

Von unserem Patientenkollektiv mit diabetischem MÖ wurden in den Monaten 0, 6 und 12 bei 71 Augen (25%) eine Visusprüfung und bei 25 Augen (9%) eine OCT-Messung durchgeführt.

Auch hier zeigte sich bezüglich der Sehschärfe keine signifikante Veränderung, weder nach 6 noch nach 12 Monaten ($p= 0,763$ bzw. $p= 0,516$). Der Median des Visus betrug über den gesamten Verlauf 0,6 LogMar.

Die Subgruppe hatte im Median 3 intravitrealen Bevacizumab-Injektionen erhalten.

Bezüglich der medianen CRT lag die initiale CRT bei $530\mu\text{m}$ und reduzierte sich nach 12 Monaten nicht signifikant auf $390\mu\text{m}$ ($p= 0,0123$).

4. Diskussion

4.1 MÖ im Rahmen eines VAV

In unserer retrospektiven Studie kristallisiert sich der anatomische und funktionelle Langzeiteffekt der intravitrealen Bevacizumab-Therapie beim MÖ heraus, welches im Rahmen der drei wichtigsten vaskulären retinalen Erkrankungen, VAV, ZVV und DM, besteht.

Im Mittelpunkt der durchgeführten Untersuchung steht zunächst der VAV. Frühere prospektive Studien zeigen eine Verbesserung der Sehschärfe von 3 ETDRS-Zeilen durch die Bevacizumab-Therapie, in Kombination mit einer Abnahme des MÖs 6 Monate (123,130) sowie ein Jahr nach Beginn der Therapie (124,149). Vergleichbar demonstriert unsere Studie 6 Monaten sowie ein Jahr nach Beginn der Therapie eine signifikante Sehschärfeverbesserung von 2 Zeilen. Auch korreliert die Sehschärfeverbesserung mit einer signifikanten Abnahme des MÖs von 100µm nach einem Jahr.

Eine wichtige Frage ist zu beantworten: ist die Bevacizumab-Therapie besser als die fokale LK, welche bis heute durch die BRVO-Studie als 'Gold-Standard' gilt? Die BRVO-Studie zeigt, dass Patienten mit einem persistierenden MÖ von mehr als 3 Monaten und einer Sehschärfe zwischen 0,3 und 1,0 LogMar von einer fokalen LK profitieren. 63% der mit einer fokalen LK behandelten Patienten zeigen nach 3 Jahren einen Sehschärfegewinn von 2 oder mehr Zeilen während bei den Patienten mit Spontanverlauf nur 36% denselben Visusgewinn erlangen (39). Bei unserer Studie kann bei insgesamt 59% der Augen ein Sehschärfegewinn von 2 oder mehr Zeilen nach einem Jahr festgestellt werden. Bei der Subgruppe mit schlechterer Ausgangssehstärke (0,3 bis 1,0 LogMar) kommt es nach einem Jahr bei 56% zu einem Sehschärfegewinn von 2 oder mehr Zeilen. Auch wenn die beiden Studien nur eingeschränkt vergleichbar sind, scheint die Bevacizumab-Therapie ein ähnliches Ergebnis zu erzielen, und dies ohne die Nachteile der fokalen LK wie potentielle Induktion eines iatrogenen Skotoms. Dies zeigt auch eine größere prospektive Studie mit 50 Augen zur Bevacizumab-Therapie beim MÖ nach einem VAV (125). Bei dieser Studie zeigen 68% der Patienten eine

Sehverbesserung von 2 und mehr Zeilen nach einem Jahr. Die Befunde sind mit den 3 Jahresergebnissen der BRVO-Studie vergleichbar.

Die kürzlich publizierte SCORE-BRVO-Studie, die den Effekt von intravitrealem Triamcinolon gegen die fokale LK vergleicht, bestätigt die fokale LK als 'Gold-Standard'. Es wird jedoch erneut klar, dass die fokale LK eine sehr eingeschränkte Wirksamkeit besitzt: nach einem Jahr erreichen weniger als 1/3 der Augen einen Sehschärfegewinn von 3 oder mehreren Zeilen und circa die Hälfte der Augen haben zu diesem Zeitpunkt weiterhin ein MÖ. Es wird somit deutlich, dass eine wirksamere Therapieform wünschenswert ist. Weitere prospektive Studien, die den Effekt von Bevacizumab gegen den 'Gold-Standard' der fokalen LK vergleichen, sind notwendig.

Augen mit einem MÖ im Rahmen eines VAVs scheinen auf die Bevacizumab-Therapie jedoch sehr unterschiedlich anzusprechen. Pai und Kollegen (131) berichten, dass 23,8% der Patienten ihrer Studie eine Reduktion des MÖs ohne kombinierte Sehschärfeverbesserung zeigen. Anscheinend spielen multiple Faktoren beim Erfolg der Therapie eine entscheidende Rolle

Unsere Studie untersuchte daher verschiedene Subgruppen (Verschlussdauer, Alter des Patienten, Existenz einer Makulaischämie, Ausgangssehschärfe, Vorliegen einer Vorbehandlung des MÖs und Bestehen einer subfovealen Blutung), um unabhängige prognostische Faktoren für eine Sehschärfeverbesserung zu identifizieren.

Tatsächlich konnte unsere Studie die Ausgangssehschärfe als unabhängigen prognostischen Faktor für einen Sehschärfegewinn identifizieren. Dies ist in Übereinstimmung mit bereits verfügbaren Daten. Ahmadi und Kollegen zeigen, dass Augen mit einer Ausgangssehschärfe von 1,0 LogMar oder besser eine signifikante Sehverbesserung nach einem Jahr erreichen (127), während Augen mit einer schlechteren Ausgangssehschärfe als 1,0 LogMar keine signifikante Sehverbesserung zeigen.

Die 6 Monats-Studie von Kriechbaum und Kollegen (145) zeigt, dass Augen mit einer geringeren Sehschärfe vor Beginn der Bevacizumab-Therapie eher von

der Therapie profitieren. Kondo und Kollegen (125) konnten in ihrer Studie zeigen, dass Augen mit einer besseren Ausgangssehstärke auch einen besseren Endvisus haben. Dabei war jedoch bei Augen mit besserer Ausgangssehstärke die gesamte Sehverbesserung geringer als bei Augen mit schlechterer Ausgangssehstärke.

Dies ist in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen. Augen, die vor Beginn der Therapie eine schlechtere Sehstärke ($> 0,4$ LogMar) hatten, weisen eine Sehverbesserung von 2 Zeilen nach 6 Monaten auf. Im Gegensatz dazu zeigen Augen mit einer besseren Ausgangssehstärke ($\leq 0,4$ LogMar) nur eine Sehverbesserung von 1 Zeile nach 6 Monaten. Trotz des besseren Ansprechens auf die Therapie erreichen die Augen mit der geringeren Ausgangssehstärke jedoch einen schlechteren Endvisus.

Von großem Interesse sind die anatomischen und funktionellen Veränderungen abhängig vom Perfusionsstatus der Makula. Der positive Effekt von Bevacizumab bei perfundiertem MÖ scheint generell Anerkennung gefunden zu haben (124,150). Dennoch bestehen weiterhin Bedenken am Effekt des Medikaments im Falle eines ischämischen MÖs.

Unsere Studie zeigt interessanterweise ein gleich gutes Ansprechen der Therapie hinsichtlich der Sehstärke sowohl bei ischämischem als auch bei perfundiertem MÖ. Beide Gruppen zeigen bei der 6-Monats-Untersuchung eine signifikante Steigerung der Sehstärke. Auch die Reduktion des MÖs ist in beiden Gruppen ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Dies ist im Gegensatz zu den Ergebnissen von Chung und Kollegen (129), die die Existenz der Makulaischämie als einen negativen prognostischen-Faktor für die Sehstärkeentwicklung beschreiben. In ihrer Studie wurden die Patienten abhängig vom Gewinn von ETDRS Buchstaben in 2 Gruppen unterteilt. Zu der ersten Gruppe gehörten Patienten, die mehr als 5 ETDRS Buchstaben gewannen und zur zweiten diejenigen, die weniger als 5 Buchstaben gewannen. In der zweiten Gruppe gab es anteilig mehr Augen, bei denen präoperativ eine angiographisch dokumentierte Makulaischämie festgestellt wurde.

Anders verhält es sich mit den Befunden von Rabena und Kollegen (126), die bei einer retrospektiven Studie fanden, dass sich die Prognose für eine Sehschärfeverbesserung bei perfundiertem und partiell oder nicht perfundiertem MÖ nicht unterscheidet. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da die LK im Falle einer Makulaischämie nicht indiziert ist (151,152).

In unserer Studie haben beide Subgruppen eine Behandlung mit 2 Bevacizumab-Injektionen innerhalb von 6 Monaten erhalten. Eine Überlegung ist daher, dass die intravitreale anti VEGF-Gabe die Ischämie induzieren oder verstärken und die Bildung von kollateralen Gefäßen verhindern könnte. Rabena et al erwähnen in ihrer Untersuchung, dass bei keinem der beteiligten Patienten eine Zunahme der Ischämie nach der Applikation von Bevacizumab beobachtet wurde. Bei einem Patienten wird sogar die Kollateralen-Bildung 4 Monate nach Verabreichung von 3 Injektionen festgestellt. Auch die 12-Monatsergebnisse für ZVV und VAV von Prager und Kollegen (149) können keine angiographisch dokumentierte Zunahme des avaskulären Areals nach der Bevacizumab-Therapie feststellen.

Bezugnehmend auf unsere Befunde soll nun geklärt werden, warum trotz der vergleichbaren Steigerung der Sehschärfe sowohl beim ischämischen als auch beim nicht ischämischen MÖ, Augen mit ischämischem MÖ selten eine zufriedenstellende Sehschärfe erreichen. Auch wenn das Ansprechen auf die Therapie gut ist, lässt sich aufgrund des schlechten Ausgangsvisus trotz gutem Visusanstieg meist kein guter Endvisus erreichen. Daher sind die Patienten oft unzufrieden, da sie keinen nutzbaren Visus für den Alltag gewonnen haben. Das entscheidende ist hier das Erreichen der Lesefähigkeit, für die eine Sehschärfe von 0,4 LogMar oder besser erreicht werden sollte. Die VAVs mit ischämischem MÖ weisen im Mittel eine initiale Sehschärfe von 0,8 LogMar auf und enden bei einer mittleren Sehschärfe von 0,6 LogMar unter der Lesefähigkeit. Im Gegensatz dazu beginnen die VAVs mit nicht ischämischem MÖ mit einem mittleren Ausgangsvisus von 0,5 LogMar und erreichen einem mittleren Endvisus von 0,3 LogMar und damit Lesesehschärfe.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des VAVs wird als prognostischer Faktor für das Ansprechen der Therapie diskutiert.

Wir können das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des VAVs nicht als einen unabhängigen prognostischen Faktor für den Sehschärfegewinn identifizieren. Der Ausgangs- und Endvisus bei Patienten unter dem 60. Lebensjahr und bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr ist vergleichbar. Im Gegensatz dazu zeigen Ahmadi und Kollegen (127) einen besseren Visusanstieg durch die Bevacizumab-Therapie bei jüngeren Patienten. Bei Betrachtung der Studie von Ahmadi et al ist jedoch festzustellen, dass bereits der Ausgangsvisus der jüngeren Subgruppe besser ist als der der älteren Subgruppe. Zudem werden bei dieser Studie im Gegensatz zu unserer Studie Patienten, die jünger oder älter als 72 Jahre sind verglichen.

Mit unseren Ergebnissen stimmt auch eine retrospektive Studie von 38 Augen mit VAV überein, die zeigt, dass das Alter der Patienten keine prognostische Rolle bei der Abnahme des MÖs spielt (132). Bezüglich des Verlaufs des MÖs zeigt sich in unserer Studie eine signifikante Abnahme nach 6 Monaten bei beiden Altersgruppen, allerdings ohne signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen miteinander.

Das gute Ansprechen der Bevacizumab-Therapie bei den älteren Patienten ist erfreulich, insbesondere da ein höheres Lebensalter einen Risikofaktor für einen VAV darstellt (153).

Es gilt zu klären, ob die Dauer des VAV vor Therapiebeginn einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Therapie nimmt. Bezüglich der Bevacizumab-Therapie kamen Kriechbaum und Kollegen bei deren 6-Monatsergebnissen zu guten anatomischen Resultaten bei Patienten mit einem länger bestehenden MÖ, was jedoch nicht mit einer Verbesserung der Sehschärfe korrelierte. Allerdings sind genauere Informationen über die Dauer des VAV nicht bekannt. Es wird angenommen, dass sich der fehlende Visusanstieg durch einen irreversiblen Schaden der anatomischen Strukturen bei lange bestehendem MÖ erklären lässt (145).

Entsprechend fanden die prospektiven Studien von Jaissle und Kollegen (1 Jahres Ergebnisse) und Kreuzer und Kollegen (6-Monatsergebnisse)

hinsichtlich der Sehschärfe keinen signifikanten Unterschied zwischen früh und spät behandelten Patienten.

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit den bereits publizierten Studien überein. Die Regressionsanalyse konnte die Dauer des VAVs nicht als einen unabhängigen prognostischen Faktor für einen Sehschärfegewinn identifizieren. Die univariate Analyse ergab jedoch einen signifikanten Unterschied bezüglich des Sehschärfegewinns zwischen einer Verschlussdauer unter 3 Monaten und von 3 und mehr Monaten. Tatsächlich gewann die Subgruppe mit kurzer Verschlusszeit 3 Zeilen nach 6 Monaten, während die Subgruppe mit längerer Verschlusszeit nur 1 Zeile gewann. Ein wesentlicher Faktor spielt hier sicherlich die bekannte spontane Sehverbesserung der Subgruppe mit kurzer Verschlusszeit während den ersten 3 Monaten.

Auch die Existenz einer Vorbehandlung wird als prognostischer Faktor für einen Visusanstieg diskutiert. Bei unserer Studie besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen vorbehandelten (fokale LK und / oder intravitreales Triamcinolon) und nicht vorbehandelten Patienten. Außerdem konnte bei der Regressionsanalyse die Existenz einer Vorbehandlung nicht als ein unabhängiger prognostischer Faktor für den Sehschärfegewinn identifiziert werden. Jedoch zeigen die vorbehandelten Augen nur einen Visusanstieg von 1 Zeile nach 6 Monaten, während die nicht vorbehandelten Augen eine Visusverbesserung von 2 Zeilen zeigen. Der fehlende signifikante Unterschied der Ergebnisse könnte jedoch durch die kleine Anzahl der Augen in der `vorbehandelten` Gruppe bedingt sein. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigte sich bei drei weiteren Studien (6- bzw. 12-Monatskontrolle) eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe sowohl bei den vorbehandelten als auch bei den nicht vorbehandelten Augen (123,127,128).

Der positive Effekt des Bevacizumabs nach der spontanen Resorption einer subfovealen Blutung ist bereits beschrieben (124). Eine wichtige Frage ist daher, ob der Beginn einer Behandlung während der Existenz einer subfovealen Blutung zu einem besseren Ansprechen der Therapie führt oder

nicht. Diese Frage ist wichtig, da der bisherige 'Gold-Standard', eine fokale LK, im Stadium einer subfovealen Blutung nicht durchgeführt werden kann.

Bei unserer Studie konnte die Existenz einer subfovealen Blutung vor Beginn der Bevacizumab-Therapie nicht als unabhängiger prognostischer Faktor für einen Sehschärfegewinn identifiziert werden. Die Subgruppenanalyse ergab jedoch, dass Augen mit einer subfovealen Blutung einen signifikanten besseren Sehschärfegewinn mit 3 Zeilen Visusgewinn erzielen als Augen ohne subfoveale Blutung mit nur 1 Zeile Visusgewinn. Ein wesentlicher Faktor hierfür liegt sicherlich in einer Resorption der Blutung. Ob dies durch die Bevacizumab-Therapie beschleunigt werden kann oder ob es sich um eine spontane Rückbildung handelt, insbesondere da die Augen mit subfovealer Blutung eine kürzere Verschlussdauer aufweisen, bleibt derzeit unklar.

4.2 MÖ im Rahmen eines ZVV

Ein weiterer Bestandteil unserer Studie ist die Behandlung des MÖs als Folge eines ZVV durch intravitreale Applikation von Bevacizumab.

Rosenfeld und Kollegen gehören zu den ersten Wissenschaftlern, denen es im Jahr 2005 gelang, bei einem Patienten mit ZVV einen Visusanstieg und eine Abnahme des MÖs durch eine Bevacizumab-Therapie zu demonstrieren (154). In der Folge bestätigten Ituralde und Kollegen im Rahmen einer retrospektiven Auswertung an 16 Augen den positiven Effekt von Bevacizumab auf das MÖ nach einem ZVV (155). Mittlerweile gibt es zahlreiche Studien, die die Ergebnisse der beiden ersten Studien untermauern (59,130,131). In unserer Studie fand sich 6 Monate nach Beginn der Bevacizumab-Therapie ein signifikanter Visusgewinn von 2 Zeilen. Nach 1 Jahr war die Visusverbesserung von 1 Zeile jedoch nicht mehr signifikant. Damit stimmen unsere Ergebnisse mit denen zweier weiterer Studien (8 und 21 Augen) in Einklang, die im Langzeitverlauf zwar eine signifikante Abnahme des MÖs fanden, jedoch ohne signifikante Verbesserung der Sehschärfe (149,156).

Es gilt die Frage zu klären, ob die Bevacizumab-Therapie im klinischen Alltag im Vergleich zum Spontanenverlauf eine signifikante Verbesserung darstellt. Erst so erscheint ist eine Behandlung gerechtfertigt. Aufgrund unseres

Studiendesigns besteht in unserem Patientenkollektiv zwar keine Kontroll-Gruppe, jedoch gibt es in der Literatur Studien, die über den Spontanverlauf eines ZVVs berichten. Hervorzuheben ist hier die Studie von Hayreh mit 144 Augen (157). Darin zeigt sich bei 2/3 der Augen eine Endsehschärfe von 0,3 LogMar oder besser. Allerdings handelt es sich in o.g. Studie nur um nicht ischämische ZVVs. Die multizentrische CRVO Study zeigt, dass der Verlauf der Sehschärfe mit großer Wahrscheinlichkeit mit der Ausgangssehschärfe korreliert. Augen mit einer Ausgangssehschärfe von 0,3 LogMar oder besser haben eine 65% Wahrscheinlichkeit einen gleichen Endvisus zu behalten. Dagegen haben Augen mit einer schlechteren Ausgangssehschärfe als 1,0 LogMar eine fast 80%-Wahrscheinlichkeit eine ebenso schlechte Endsehschärfe zu behalten. Für diejenigen Augen, die eine Ausgangssehschärfe zwischen 1,0 und 0,4 LogMar haben, ist die finale Visusprognose variabel. Diese Daten werfen die Frage auf, ob eine Bevacizumab-Therapie sowohl bei schlechter als auch bei guter Sehschärfe überhaupt einen positiven Effekt gegenüber dem Spontanverlauf bewirkt.

Unsere Studie zeigt, dass 7% der Augen eine Ausgangssehschärfe von 0,3 LogMar oder besser haben, während nach einem Jahr 19% der Augen eine Sehschärfe von 0,3 LogMar oder besser haben. Der Anteil der Augen, die initial eine Sehschärfe zwischen 1,0 und 0,4 LogMar haben (54%), bleibt nach einem Jahr jedoch fast gleich (50%). Der Anteil der Augen, die eine schlechtere Sehschärfe als 1,0 LogMar haben, reduziert sich nach einem Jahr von 39% auf 31%. Insbesondere aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Studie ist die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch eingeschränkt, die große Studienpopulation läßt dennoch verlässliche Ergebnissen erwarten. Eine multizentrische prospektive Studie zum Vergleich des Spontanverlaufs mit intravitrealer Bevacizumab-Therapie ist allerdings wünschenswert.

Die kürzlich publizierte Phase III-Studie (prospektiv, randomisiert, doppelblind, multizentrisch) von Brown und Kollegen (141) zeigt, dass der Visusverlauf nach der intravitrealen Injektion von 0,3 mg oder 0,5 mg Ranibizumab im Vergleich zum Spontanverlauf signifikant besser ist. Der Anteil der Augen, die 3 und mehr Zeilen gewinnen ist signifikant höher unter Ranibizumab als beim

Spontanverlauf. Zudem erreichen 44% der mit 0,3mg Ranibizumab behandelten Augen und 47% der mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Augen eine Sehschärfe von 0,3 LogMar und besser. In der Kontrollgruppe mit Spontanverlauf sind dies nur 21%. Da Ranibizumab und Bevacizumab verwandte Wirksubstanzen sind liegt die Vermutung nahe, dass Bevacizumab zu vergleichbar guten Ergebnissen führen könnte wie Ranibizumab.

Die kürzlich publizierte SCORE-CRVO Studie zeigt einen Vorteil der intravitrealen Triamcinolon-Therapie im Vergleich zum Spontanverlauf. Diese Studie demonstriert, dass unter der Therapie mit Triamcinolon (1mg oder 4mg) die Wahrscheinlichkeit 3 und mehr Zeilen zu gewinnen 5-fach höher ist als beim Spontanverlauf. Der Visusverlauf der Triamcinolon-Gruppe ist bei allen Kontrollzeitpunkten dem Spontanverlauf überlegen (61).

Betrachtet man den Spontanverlauf der nicht behandelten Augen der SCORE Studie, zeigt sich nach 12 Monaten bei nur 7% der Patienten ein Gewinn der Sehschärfe von 3 oder mehr Zeilen. Bei der CRVO- Studie zeigt sich bei den nicht behandelten Augen ebenfalls eine 6%-ige Wahrscheinlichkeit 3 oder mehr Zeilen zu gewinnen. In diesen beiden Studien wurden jedoch nur nicht ischämische ZVV betrachtet, weswegen ein direkter Vergleich mit unserer Studie nicht möglich ist. Die SCORE Studie demonstriert jedoch, dass eine Therapie beim ZVV doch einen Vorteil gegenüber dem Spontanverlauf erbringt. Warum ist aber diese Aussage für unsere Studie so wichtig? Die genaue Wirkung von Kortikosteroiden wie Triamcinolon in der pathogenetischen Kaskade des MÖs im Rahmen eines ZVV scheint zum Teil die Inhibition von VEGFs zu sein (158,159). Daher könnte Bevacizumab oder ein anderes anti-VEGF-Medikament durch das direkte Abfangen von VEGF eine bessere Wirksamkeit bei gleichzeitig reduziertem Nebenwirkungsprofil vereinen.

Weitere Studien sind jedoch notwendig, um die Wirksamkeit von Bevacizumab mit dem Spontanverlauf und intravitreal applizierbaren Steroiden beim MÖ nach einem ZVV zu vergleichen.

Auffällig ist das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf die Bevacizumab-Therapie. Diesbezüglich versuchen manche Studien Faktoren zu identifizieren, die eventuell eine Aussage über die Wirksamkeit erlauben.

Aufgründung der großen Studienpopulation in unserer Studie, konnte eine Identifizierung von den unabhängigen prognostischen Faktoren bezüglich des Sehschärfegewinns erfolgen.

Unsere multiple Regressionsanalyse ergab, dass die Ausgangssehschärfe der einzige unabhängige prognostische Faktor für einen Sehschärfegewinn ist. Sie ergab, dass Augen mit einer schlechteren Ausgangssehschärfe stärker von der Bevacizumab-Therapie profitieren.

Bei unserer Studie wurde der Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Ausgangssehschärfe anhand 2 Subgruppen untersucht, mit einer Ausgangssehschärfe von 1,0 LogMar und schlechter und mit einer besseren als 1,0 LogMar. Tatsächlich zeigt die Subgruppe mit der schlechten Ausgangssehschärfe 6 Monate nach Beginn der Therapie eine signifikante Sehverbesserung. Im Gegensatz dazu ergab sich bei der Subgruppe mit guter Ausgangssehschärfe nach 6 Monaten keine signifikante Visusverbesserung. Das MÖ hat sich jedoch bei beiden Subgruppen im 6-Monatsverlauf signifikant reduziert.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Ferrara und Kollegen überein, die beschreiben, dass die Patienten mit einer schlechteren Ausgangssehschärfe mehr von einer Bevacizumab-Therapie profitieren (142).

Trotz des insgesamt guten Ansprechens der Subgruppe mit schlechter Ausgangssehschärfe zeigt unsere Studie dennoch in dieser Population eine schlechtere Endsehschärfe als bei der Subgruppe mit initial gutem Visus und schlechterem Ansprechen auf die Therapie. Auch Hoeh und Kollegen finden bei einer Auswertung von 27 Augen mit einem ZVV, dass die Sehschärfe zu Beginn der Therapie einen Prädiktor für die Endsehschärfe darstellt (160). Wie schon beschrieben, fand auch die CRVO Study eine Abhängigkeit der Endsehschärfe von der Ausgangssehschärfe.

Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kriechbaum und Kollegen, die die Ausgangssehschärfe nicht als prognostischen Faktor für die Endsehschärfe bei allerdings nur 8 Augen mit einem ZVV demonstrieren können (145).

Natürlich stimmt es weiterhin nachdenklich, dass bei Patienten mit schlechter Ausgangssehschärfe trotz guten Ansprechens auf die Bevacizumab-Therapie

keine gute Endsehschärfe erreicht werden kann. Eine schlechtere Ausgangsehschärfe als 1,0 LogMar ist jedoch häufig durch ein nicht perfundiertes MÖ bedingt. Die länger bestehende Ischämie bedingt sehr wahrscheinlich einen irreversiblen Schaden der Photorezeptoren der Makula, der durch keine derzeit verfügbare Therapie beeinflusst werden kann. Die Reduktion des MÖs durch die Bevacizumab-Therapie kann jedoch eventuell dazu beitragen, weiteren Schaden durch das chronische MÖ mit resultierender zusätzlicher Visusminderung zu verhindern.

Im klinischen Alltag ist man nach Feststellen der Diagnose ZVV mit einer wichtigen Frage konfrontiert: Zu welchem Zeitpunkt sollte eine Behandlung einsetzen? Kriechbaum und Kollegen finden in einer kleinen Studie mit 8 Augen (145), dass die Verschlussdauer kein prognostischer Faktor für das Ansprechen der Bevacizumab-Therapie ist. Im Gegensatz dazu fand eine andere Studie bei nicht ischämischem ZVV (150) bei Augen, bei denen kurz nach dem Verschluss mit einer Bevacizumab-Behandlung begonnen wurde eine signifikante Sehverbesserung nach 6 Monaten. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch begrenzt, da in der Studie keine weiteren Subgruppen im Vergleich analysiert wurden. Insbesondere kann eine spontane Visusverbesserung, beispielsweise durch die Resorption einer makulären Blutung, nicht ausgeschlossen werden; die Verschlussdauer lag im Mittel nur bei $4,2 \pm 3,6$ Tagen.

In unserer Studie wird weder bei der univariaten noch bei der multiplen Regressionsanalyse die Verschlussdauer als prognostischer Faktor für einen Sehschärfegewinn identifiziert. Wir verglichen 2 Subgruppen: Augen, die sehr früh im Krankheitsverlauf behandelt wurden (Verschlussdauer unter 3 Monaten) und Augen, die erst mehr als 3 Monate nach dem ZVV behandelt wurden. Zwischen den zwei Subgruppen besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Sehschärfe. Beide Gruppen zeigen jedoch 6 Monaten nach dem Beginn der Therapie einen Sehschärfegewinn von 2 Zeilen.

Nach Einführung von Bevacizumab als Therapieform bei ZVV stelle sich zudem die Frage, ob das Alter der Patienten einen prognostischen Faktor für das Ansprechen der Therapie darstellt. Ach und Kollegen (132) postulieren, dass

das Alter der Patienten ein prognostischer Faktor für das anatomische Ansprechen der Bevacizumab-Therapie sei. In dieser Studie von 32 Augen mit einem ZVV wurden die Patienten -abhängig vom therapeutischem Ansprechen nach der ersten Injektion- in 2 Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bestand aus Augen, die nach der ersten Injektion eine totale Resorption des MÖs zeigten und die zweite Gruppe bestand aus Augen mit einem persistierenden MÖ. Die Patienten der ersten Gruppe waren im Durchschnitt 10 Jahre jünger als die der zweiten Gruppe. Eine weitere Unterteilung der Studie betraf das Vorhandensein eines MÖs bei der letzten Kontrolle. Hier wurden die Patienten in 3 weitere Subgruppen unterteilt. Die erste Subgruppe bestand aus Augen, die nach der ersten Injektion einen vollständigen Rückgang des MÖs zeigten und der bis zur letzten Untersuchung beibehalten werden konnte. Die zweite Subgruppe bestand aus Augen, die ein persistierendes MÖ zeigten, obwohl in einer oder mehreren Untersuchungen während des Verlaufs eine komplette Resorption des MÖs nachgewiesen wurde. Die dritte Gruppe bestand aus Augen, die trotz wiederholter Injektionen nie eine komplette Remission des MÖs zeigten. Die Studie demonstriert, dass die Patienten der zweiten Subgruppe signifikant jünger waren als die der dritten Subgruppe. Eine zweite Studie (160) findet, dass hohes Alter zum Einen eine schlechte Prognose für das Ansprechen der Bevacizumab-Therapie darstellt und zum Anderen ein Risikofaktor für eine schlechte Endsehschärfe ist. Im Gegenzug dazu zeigt eine weitere Studie (145) keine Korrelation zwischen Alter und Therapieerfolg bezüglich der Sehschärfe. Hierbei wurde jedoch ein kleineres Patientenkollektiv (n=8) zugrunde gelegt. Unsere Studie kann das Alter der Patienten nicht als einen prognostischen Faktor bezüglich der Sehschärfenverbesserung feststellen. Es bleibt festzuhalten, dass in unseren beiden Subgruppen, über und unter dem 60. Lebensjahr, eine signifikante Sehverbesserung zu verzeichnen ist. Trotz des guten Ansprechens beider Gruppen starten die jüngeren Patienten jedoch mit einer besseren Sehschärfe an und enden daher auch mit einer besseren Sehschärfe.

4.3 MÖ im Rahmen einer DR

Die ETDR-Studie demonstriert, dass die fokale LK beim diabetischen MÖ im Vergleich zum Spontanenverlauf die Wahrscheinlichkeit einer Sehverschlechterung auf 50% reduziert (von 24% auf 12% nach 3 Jahren). Am besten reagieren diejenigen Augen, die unter einem klinisch signifikanten MÖ leiden (161). Nichtsdestotrotz verlieren nach 3 Jahren 12% der behandelten Augen 3 oder mehrer Visuszeilen und 40% bzw. 25% haben nach 1 bzw. nach 3 Jahren noch immer ein MÖ. Außerdem gewinnen nur 3% aller Augen 3 oder mehrer Zeilen (4). Lee und Olk demonstrieren, dass durch eine modifizierte Grid-LK beim diffusen diabetischen MÖ die Sehschärfe in 61% der Fälle stabil bleibt, in 25% abfällt und in 15% ansteigt (162).

Da die Ergebnisse der bisherigen Therapieansätze keine zufriedenstellende Wirksamkeit in der Behandlung des diabetischen MÖs bewiesen, wird nach einer erfolgsversprechenderen Alternative gesucht. So prüft die Pan-American Collaborative Retina Study Group den Effekt von Bevacizumab beim diffusen diabetischen MÖ (135). Bei dieser retrospektiven Studie kann nach 2 Jahren die Sehschärfe bei 45% der Augen stabil gehalten werden, 52% der Augen gewinnen sogar 2 oder mehr Zeilen und nur 4% der Augen verlieren 2 oder mehr Zeilen. Obwohl selbstverständlich kein direkter Vergleich mit der 3-jährigen ETDR-Studie erfolgen kann, erscheinen diese Ergebnisse vielversprechend.

Unsere retrospektive Studie kann diese guten Ergebnisse leider nicht bestätigen. Wir finden keine signifikante Verbesserung der Sehschärfe, weder 3 Monate noch 1 Jahr nach Beginn der Bevacizumab-Therapie. Als einziger unabhängiger prognostischer Faktor in unserer Studie kann die Ausgangssehschärfe identifiziert werden.

Die Einschlusskriterien unseres Patientenkollektivs sind im Vergleich zur Pan American Study Group jedoch viel breiter gefasst. Auf der einen Seite könnten unsere schlechteren Ergebnisse an unterschiedlichem Patientengut liegen. Eventuell wurde auch die notwendige parallele Optimierung von Blutzucker- und Blutdruck unterschiedlich gehandhabt.

Die prospektive, randomisierte Studie von Michaelidis und Kollegen (134) vergleicht den Effekt von intravitrealem Bevacizumab mit dem Effekt von fokaler LK beim persistierenden nicht ischämischen diabetischen MÖ im 1-Jahresverlauf. Diese Studie zeigt, dass die durch Bevacizumab behandelten Augen einen Gewinn von 8 ETDRS Buchstaben haben (nahezu 3 Zeilen), im Gegensatz zu den durch fokale LK behandelten Augen mit einem Verlust von 0,5 ETDRS Buchstaben. Außerdem gewinnen in der Bevacizumab-Gruppe 5 mal so viele Patienten 3 und mehr Zeilen als in der gelaserten Gruppe. Trotz des prospektiven Charakters o.g Studie ist aufgrund der begrenzten Zahl eingeschlossener Patienten die Aussagekraft nicht mit der ETDR-Studie zu vergleichen. Zudem erhielten alle Augen vor Studienbeginn eine einmalige fokale LK. Dennoch sind die Bevacizumab-Ergebnisse sehr versprechend.

Die Studie von Sohelian und Kollegen beschreibt einen positiven Effekt von Bevacizumab als Einzeltherapie (163). Bei der Studie mit 103 Augen und einem Kontrollintervall von 12 Wochen wird der Effekt von alleinigem Bevacizumab oder einer Kombination aus Bevacizumab und Triamcinolon gegen fokale LK untersucht. Es wird festgestellt, dass die Gruppe mit Bevacizumab-Therapie trotz nicht signifikanter Rückbildung des MÖs bessere Sehschärfe-Ergebnisse erzielt als die Gruppe mit der LK. Darüber hinaus konstatieren die Autoren keinen zusätzlichen positiven Effekt durch die Kombination mit Triamcinolon. Auch in diesem Fall ist die Aussagekraft der Studie aufgrund ihres kurzen Kontrollintervalls zwar begrenzt, das Ergebnis jedoch sehr vielversprechend.

Eine weitere kleine prospektive Studie von Kook und Kollegen (133) zeigt eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe sowie eine Abnahme des MÖs 12 Monate nach Beginn der Therapie. Diese Studie konnte jedoch weder das Alter noch die zentrale Foveahöhe noch die Existenz einer Vorbehandlung als prognostischen Faktor für den Sehschärfegewinn identifizieren.

Eine großangelegte, vom `National Eye Institut` finanzierte, multizentrische Studie des `Diabetic Retinopathy Clinical Research Network` untersucht 840 Augen mit diabetischem MÖ mit Fovea-Beteiligung und einer Sehschärfe zwischen 0,3 und 1,2 LogMar. In dieser Studie zeigt sich, dass die fokale oder Grid-LK ausschließlich bei Patienten mit bestimmten Einschlusskriterien

effektiver und mit geringeren Komplikationsrisiken verbunden ist als die alleinige Applikation von intravitrealem Triamcinolon (164). Ferner weist der Autor dieser Studie darauf hin, dass die Kombination aus LK mit Kortikosteroiden möglicherweise effektiver sein könnte. Dies könnte in Zukunft insbesondere auch für die anti-VEGF-Medikamente in Kombination mit LK gelten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bis heute die LK in der Behandlung des diabetischen MÖs als Therapie der Wahl gilt. In diesem Zusammenhang ist von besonderer Bedeutung -wie von den DCCT und UKPD Studien beschrieben-, dass den Patienten bewusst ist, dass eine elementare Bedingung für eine erfolgreiche Therapie der DR die Behandlung bzw. Einstellung der Grunderkrankung, d.h. des DM sowie der arteriellen Hypertonie und der Hyperlipidemie ist (22-24,165).

5. Zusammenfassung

Die intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren hat zu fundamentalen Veränderungen der Behandlungsstrategien in der Augenheilkunde geführt. Es scheint, dass die VEGF-Inhibitoren langsam an die Stelle palliativer oder wirkungsärmerer Behandlungen der Vergangenheit treten. Ziel unserer Arbeit ist die Wirkung (Visusveränderung und Veränderung der zentralen Netzhauthöhe (CRT)) eines der wichtigsten VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab) beim Makulaödem (MÖ) im Rahmen der drei häufigsten vaskulären Erkrankungen (Zentralvenenverschluss (ZVV), Venenastverschluss (VAV) und Diabetes mellitus (DM)) zu analysieren. Außerdem sollen prognostische Faktoren für einen Visusgewinn identifiziert werden.

Bei den VAV hat die Bevacizumab-Therapie zu einem Visusgewinn von 2 Zeilen nach 6 und 12 Monaten geführt. Zudem hat sich das MÖ signifikant um 120 bzw. 100 μm nach 6 bzw. 12 Monaten zurückgebildet. Als unabhängiger prognostischer Faktor für den Visusgewinn konnte nur der Ausgangsvisus identifiziert werden und zwar gewinnen insbesondere Patienten mit schlechtem Ausgangsvisus.

Bei den ZVV hat die Bevacizumab-Therapie zu einem signifikanten Visusgewinn von 2 Zeilen nach 6 Monaten geführt. Nach 1 Jahr reduzierte sich der Visusanstieg jedoch nicht signifikant auf 1 Zeile. Das MÖ zeigte eine signifikante Reduktion um 251 μm nach 6 Monaten und 310 μm nach 1 Jahr. Als unabhängiger prognostischer Faktor konnte auch hier nur der Ausgangsvisus identifiziert werden. Es gilt, genauso wie bei den VAV, dass insbesondere Augen mit einer schlechten initialen Sehschärfe von der Therapie profitieren.

Beim MÖ im Rahmen eines DM hat die Bevacizumab-Therapie nach 1 Jahr weder zu einer signifikanten Veränderung der Sehschärfe noch der CRT geführt. Auch hier konnte als einziger unabhängiger prognostischer Faktor für einen Visusgewinn der Ausgangsvisus identifiziert werden. Insbesondere profitieren Patienten mit einer schlechten Ausgangssehschärfe.

Zusammenfassend ist die Bevacizumab-Therapie eine vielversprechende Therapieoption zur Behandlung des MÖs im Rahmen retinaler vaskulärer Erkrankungen. Weitere prospektive randomisierte, verblindete Studien sind

notwendig, um zu klären, ob die Bevacizumab-Therapie an die Stelle der bisherigen Therapieoptionen treten wird.

6. Literatur

1. Kerner W. *Klassifikation und Diagnostik*. Brückel J. Diabetologie 3, S 131-S133. 2008.
2. Meeuwisse-Pasterkamp SH, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BH: Type 2 diabetes mellitus: prevention of macrovascular complications. *Expert.Rev.Cardiovasc.Ther.* 6:323-341, 2008
3. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B: Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 26:2653-2664, 2003
4. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch.Ophthalmol.* 103:1796-1806, 1985
5. Ulrich Kellner, Joachim Wachtlin: Retina. In Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts. 1 ed. Stuttgart, New York, *Thieme*, 2008, p. 199
6. Brownlee M: The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54:1615-1625, 2005
7. Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, Sohail A, Lim CW: Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes.Metab* 10:53-63, 2008
8. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D: Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular

- dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ.Res.* 84:489-497, 1999
9. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L: Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 44:129-146, 2001
 10. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M: Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 88:11555-11558, 1991
 11. Kaji Y, Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Moore TC, Moore J, Yamamoto Y, Yamamoto H, Adamis AP: Inhibition of diabetic leukostasis and blood-retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 48:858-865, 2007
 12. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL: Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 272:728-731, 1996
 13. Bishara NB, Dunlop ME, Murphy TV, Darby IA, Sharmini Rajanayagam MA, Hill MA: Matrix protein glycation impairs agonist-induced intracellular Ca²⁺ signaling in endothelial cells. *J.Cell Physiol* 193:80-92, 2002
 14. Koya D, Haneda M, Nakagawa H, Isshiki K, Sato H, Maeda S, Sugimoto T, Yasuda H, Kashiwagi A, Ways DK, King GL, Kikkawa R: Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J.* 14:439-447, 2000
 15. Poulaki V, Qin W, Jousen AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP: Acute intensive insulin therapy

- exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. *J.Clin.Invest* 109:805-815, 2002
16. Chantelau E, Kohner EM: Why some cases of retinopathy worsen when diabetic control improves. *BMJ* 315:1105-1106, 1997
 17. McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luty GA: Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am.J.Pathol.* 147:642-653, 1995
 18. Ogata N, Nomura S, Shouzu A, Imaizumi M, Arichi M, Matsumura M: Elevation of monocyte-derived microparticles in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 73:241-248, 2006
 19. Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP: Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am.J.Pathol.* 158:147-152, 2001
 20. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, Aiello LP, Ogura Y, Adamis AP: Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 96:10836-10841, 1999
 21. Barouch FC, Miyamoto K, Allport JR, Fujita K, Bursell SE, Aiello LP, Luscinskas FW, Adamis AP: Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 41:1153-1158, 2000
 22. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N.Engl.J.Med.* 329:977-986, 1993

23. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-853, 1998
24. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317:703-713, 1998
25. Kissebah AH, Kohner EM, Lewis B, Siddiq YK, Lowy C, Fraser TR: Plasma-lipids and glucose/insulin relationship in non-insulin-requiring diabetics with and without retinopathy. *Lancet* 1:1104-1108, 1975
26. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH, Wolfson SK, Jr., Drash AL: Factors associated with avoidance of severe complications after 25 yr of IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study I. *Diabetes Care* 13:741-747, 1990
27. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL, III, Knatterud GL: Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 39:233-252, 1998
28. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 94:761-774, 1987
29. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int. Ophthalmol. Clin.* 27:254-264, 1987

30. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int.Ophthalmol.Clin.* 27:265-272, 1987
31. Case reports to accompany Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reports 3 and 4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int.Ophthalmol.Clin.* 27:273-333, 1987
32. Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, Haller JA, Quinlan P, von Fricken MA, Fine SL, Murphy RP: Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 97:503-510, 1990
33. Han DP, Mieler WF, Burton TC: Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am.J.Ophthalmol.* 113:513-521, 1992
34. Jonas JB, Harder B, Kamppeiter BA: Inter-eye difference in diabetic macular edema after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am.J.Ophthalmol.* 138:970-977, 2004
35. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC: Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 111:2044-2049, 2004
36. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A: Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 111:218-224, 2004

37. Spandau UH, Derse M, Schmitz-Valckenberg P, Papoulis C, Jonas JB: Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular oedema. *Br.J.Ophthalmol.* 89:999-1003, 2005
38. Chopdar A: Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch.Ophthalmol.* 102:85-87, 1984
39. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am.J.Ophthalmol.* 98:271-282, 1984
40. Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch.Ophthalmol.* 111:1087-1095, 1993
41. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch.Ophthalmol.* 114:545-554, 1996
42. Gutman FA: Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90:481-483, 1983
43. Zegarra H, Gutman FA, Conforto J: The natural course of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 86:1931-1942, 1979
44. Hitchings RA, Spaeth GL: Chronic retinal vein occlusion in glaucoma. *Br.J.Ophthalmol.* 60:694-699, 1976
45. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am.J.Ophthalmol.* 116:286-296, 1993
46. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM: Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1:27-55, 1981

47. Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M: Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am.J.Ophthalmol.* 113:664-668, 1992
48. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D: Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch.Ophthalmol.* 100:1132-1140, 1982
49. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA: Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 100:423-428, 1993
50. Rehak M, Wiedemann P: Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J.Thromb.Haemost.* 2010
51. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P: Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch.Ophthalmol.* 124:726-732, 2006
52. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y: Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica* 197:69-74, 1988
53. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM: The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.* 98:133-141, 2000
54. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P: Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am.J.Ophthalmol.* 117:429-441, 1994
55. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG: [Retinal vein occlusions]. *Ophthalmologe* 100:561-577, 2003

56. KLIEN BA, OLWIN JH: A survey of the pathogenesis of retinal venous occlusion, emphasis upon choice of therapy and an analysis of the therapeutic results in fifty-three patients. *AMA.Arch.Ophthalmol.* 56:207-247, 1956
57. Hansen LL: [Treatment possibilities of central retinal vein occlusion]. *Ophthalmologie* 91:131-145, 1994
58. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 102:1425-1433, 1995
59. Jaissle GB, Ziemssen F, Petermeier K, Szurman P, Ladewig M, Gelissen F, Volker M, Holz FG, Bartz-Schmidt KU: [Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *Ophthalmologie* 103:471-475, 2006
60. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M: A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch.Ophthalmol.* 127:1115-1128, 2009
61. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH: A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch.Ophthalmol.* 127:1101-1114, 2009

62. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HK: Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 244:309-315, 2006
63. Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, Makinen T, Vitali A, Wilks AF, Alitalo K, Stacker SA: Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 95:548-553, 1998
64. Eriksson U, Alitalo K: Structure, expression and receptor-binding properties of novel vascular endothelial growth factors. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 237:41-57, 1999
65. Ferrara N: Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 237:1-30, 1999
66. Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E, Saksela O, Kalkkinen N, Alitalo K: A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J.* 15:1751, 1996
67. Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW: The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol.Endocrinol.* 5:1806-1814, 1991
68. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA: The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J.Biol.Chem.* 266:11947-11954, 1991

69. Karl Ulrich Bartz-Schmidt, Focke Ziemssen: *Intravitreale Pharmakotherapie. Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge*. Stuttgart, New York, Schattauer, 2008
70. Lee YC: The involvement of VEGF in endothelial permeability: a target for anti-inflammatory therapy. *Curr.Opin.Investig.Drugs* 6:1124-1130, 2005
71. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat.Med.* 9:669-676, 2003
72. Takahashi H, Shibuya M: The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin.Sci.(Lond)* 109:227-241, 2005
73. Gilbert RE, Vranes D, Berka JL, Kelly DJ, Cox A, Wu LL, Stacker SA, Cooper ME: Vascular endothelial growth factor and its receptors in control and diabetic rat eyes. *Lab Invest* 78:1017-1027, 1998
74. Kim I, Ryan AM, Rohan R, Amano S, Aguilar S, Miller JW, Adamis AP: Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 40:2115-2121, 1999
75. Stitt AW, Simpson DA, Boocock C, Gardiner TA, Murphy GM, Archer DB: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors is regulated in eyes with intra-ocular tumours. *J.Pathol.* 186:306-312, 1998
76. Witmer AN, Blaauwgeers HG, Weich HA, Alitalo K, Vrensen GF, Schlingemann RO: Altered expression patterns of VEGF receptors in human diabetic retina and in experimental VEGF-induced retinopathy in monkey. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 43:849-857, 2002

77. Adamis AP, Shima DT: The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 25:111-118, 2005
78. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E: Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat.Med.* 1:1024-1028, 1995
79. Yang X, Cepko CL: Flk-1, a receptor for vascular endothelial growth factor (VEGF), is expressed by retinal progenitor cells. *J.Neurosci.* 16:6089-6099, 1996
80. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, Akita J, Samuelsson SJ, Robinson GS, Adamis AP, Shima DT: Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am.J.Pathol.* 171:53-67, 2007
81. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE: Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 92:10457-10461, 1995
82. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, Fahrig M, Vandenhoeck A, Harpal K, Eberhardt C, Declercq C, Pawling J, Moons L, Collen D, Risau W, Nagy A: Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 380:435-439, 1996
83. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, Powell-Braxton L, Hillan KJ, Moore MW: Heterozygous embryonic lethality

- induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 380:439-442, 1996
84. Qaum T, Xu Q, Jousen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, Hassessian H, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP: VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 42:2408-2413, 2001
85. Patel JI, Tombran-Tink J, Hykin PG, Gregor ZJ, Cree IA: Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. *Exp.Eye Res.* 82:798-806, 2006
86. Vinores SA, Youssri AI, Luna JD, Chen YS, Bhargava S, Vinores MA, Schoenfeld CL, Peng B, Chan CC, LaRochelle W, Green WR, Campochiaro PA: Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol.Histopathol.* 12:99-109, 1997
87. Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP: Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am.J.Pathol.* 158:147-152, 2001
88. Roberts WG, Palade GE: Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res.* 57:765-772, 1997
89. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW: Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J.Biol.Chem.* 274:23463-23467, 1999

90. Qu H, Nagy JA, Senger DR, Dvorak HF, Dvorak AM: Ultrastructural localization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) to the abluminal plasma membrane and vesiculovacuolar organelles of tumor microvascular endothelium. *J.Histochem.Cytochem.* 43:381-389, 1995
91. Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, Yeo KT, Yeo TK, Allende R, Folkman J, D'Amore PA: Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol.Med.* 1:182-193, 1995
92. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA: Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch.Ophthalmol.* 113:1538-1544, 1995
93. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, Folkman J, Dvorak HF, Brown LF, Berse B, .: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am.J.Pathol.* 145:574-584, 1994
94. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 118:445-450, 1994
95. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, .: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N.Engl.J.Med.* 331:1480-1487, 1994
96. Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, Favard C, Bayard F, Plouet J: Detection of vascular endothelial growth factor

- messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 112:1476-1482, 1994
97. Amano S, Rohan R, Kuroki M, Tolentino M, Adamis AP: Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 39:18-22, 1998
98. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, D'Amore PA, Miller JW: Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch.Ophthalmol.* 114:66-71, 1996
99. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault 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.* 120:338-346, 2002
100. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, Chalam KV, Adamis AP: Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 105:232-237, 1998
101. Pe'er J, Shweiki D, Itin A, Hemo I, Gnessin H, Keshet E: Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest* 72:638-645, 1995
102. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S: Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 37:1929-1934, 1996
103. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR: Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for

- vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 37:855-868, 1996
104. Otani A, Takagi H, Oh H, Koyama S, Ogura Y, Matumura M, Honda Y: Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc.Res.* 64:162-169, 2002
105. Philipp W, Speicher L, Humpel C: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 41:2514-2522, 2000
106. Gaudry M, Bregerie O, Andrieu V, El Benna J, Pocard MA, Hakim J: Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils. *Blood* 90:4153-4161, 1997
107. Iijima K, Yoshikawa N, Connolly DT, Nakamura H: Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. *Kidney Int.* 44:959-966, 1993
108. Mohle R, Green D, Moore MA, Nachman RL, Rafii S: Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 94:663-668, 1997
109. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, Amano S, Hida T, Oguchi Y, Adamis AP: VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 44:2155-2162, 2003
110. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J.Med.* 351:2805-2816, 2004

111. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M: Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113:1508-1525, 2006
112. Wroblewski JJ, Wells JA, III, Adamis AP, Buggage RR, Cunningham ET, Jr., Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Altaweel MM: Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch.Ophthalmol.* 127:374-380, 2009
113. Wroblewski JJ, Wells JA, III, Gonzales CR: Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am.J.Ophthalmol.* 149:147-154, 2010
114. Starita C, Patel M, Katz B, Adamis AP: Vascular endothelial growth factor and the potential therapeutic use of pegaptanib (macugen) in diabetic retinopathy. *Dev.Ophthalmol.* 39:122-148, 2007
115. Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD: A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112:1747-1757, 2005
116. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W: Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 333:328-335, 2005
117. <http://www.gene.com/gene/products/Information/oncology/avastin>.
available from:
<http://www.gene.com/gene/products/Information/oncology/avastin> . 2010.

118. Grisanti S, Ziemssen F: Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J.Ophthalmol.* 55:417-420, 2007
119. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS: Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 112:1035-1047, 2005
120. Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, Do DV, Anden EV, Campochiaro PA: Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br.J.Ophthalmol.* 89:1368-1370, 2005
121. Jumper JM, Scribbick FW, Ho J, Reed JB: Pathologic evaluation of radial optic neurotomy in an animal model. *Retina* 26:362-364, 2006
122. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, Ziemssen F, Niggemann B, Julien S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U: Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 48:2814-2823, 2007
123. Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, Kook D, Burger J, Strauss R, Kunze C, Haritoglou C, Kampik A, Priglinger S: Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br.J.Ophthalmol.* 92:351-355, 2008
124. Jaissle GB, Leitritz M, Gelisken F, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Szurman P: One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 247:27-33, 2009
125. Kondo M, Kondo N, Ito Y, Kachi S, Kikuchi M, Yasuma TR, Ota I, Kensaku M, Terasaki H: Intravitreal injection of bevacizumab for macular

- edema secondary to branch retinal vein occlusion: results after 12 months and multiple regression analysis. *Retina* 29:1242-1248, 2009
126. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 27:419-425, 2007
127. Ahmadi AA, Chuo JY, Banashkevich A, Ma PE, Maberley DA: The effects of intravitreal bevacizumab on patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Can.J.Ophthalmol.* 44:154-159, 2009
128. Wu L, Arevalo JF, Roca JA, Maia M, Berrocal MH, Rodriguez FJ, Evans T, Costa RA, Cardillo J: Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina* 28:212-219, 2008
129. Chung EJ, Hong YT, Lee SC, Kwon OW, Koh HJ: Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 246:1241-1247, 2008
130. Schaal KB, Hoh AE, Scheuerle A, Schutt F, Dithmar S: [Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *Ophthalmologe* 104:285-289, 2007
131. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty BK, Babu RB, Narayana KM: Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am.J.Ophthalmol.* 143:601-606, 2007

132. Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S: Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 248:155-159, 2010
133. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglou C: Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 28:1053-1060, 2008
134. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, Boos CJ, Xing W, Egan C, Peto T, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG: A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study): 12-Month Data Report 2. *Ophthalmology* 2010
135. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Bonafonte S, Lujan S, Diaz-Llopis M, Restrepo N, Rodriguez FJ, Udaondo-Mirete P: Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 116:1488-97, 1497, 2009
136. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, Ziemssen F, Niggemann B, Julien S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U: Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 48:2814-2823, 2007
137. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N: Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 57:4593-4599, 1997

138. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, Johnson PT, Fisher SK, Perlman I, Loewenstein A: Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 26:262-269, 2006
139. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J.Med.* 355:1419-1431, 2006
140. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA: Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 116:2175-2181, 2009
141. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY: Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology* 2010
142. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF: Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am.J.Ophthalmol.* 144:864-871, 2007
143. Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW, Jr., Berrocal AM, Al Attar L, Dubovy S, Smiddy WE, Schwartz SG, Lee WH, Murray TG: Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 29:913-925, 2009
144. Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW, Jr., Berrocal AM, Al Attar L, Dubovy S, Smiddy WE, Schwartz SG, Lee WH, Murray TG: Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 28:1325-1337, 2008

145. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U: Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br.J.Ophthalmol.* 92:518-522, 2008
146. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS: Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch.Ophthalmol.* 124:193-198, 2006
147. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, .: Optical coherence tomography. *Science* 254:1178-1181, 1991
148. Heinrich Heimann, Ulrich Kellner, Michael H.Foerster: In Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes. Stuttgart, Thieme, 2004, p. 3-5
149. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Polak K, Schmidt-Erfurth U: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br.J.Ophthalmol.* 93:452-456, 2009
150. Rensch F, Jonas JB, Spandau UH: Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 87:77-81, 2009
151. Shilling JS, Jones CA: Retinal branch vein occlusion: a study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. *Br.J.Ophthalmol.* 68:196-198, 1984
152. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P: Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmologica* 206:1-14, 1993

153. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE: The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch.Ophthalmol.* 126:513-518, 2008
154. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg.Lasers Imaging* 36:336-339, 2005
155. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 26:279-284, 2006
156. Beutel J, Ziemssen F, Luke M, Partsch M, Bartz-Schmidt KU, Gelisken F: Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one-year results. *Int.Ophthalmol.* 30:15-22, 2010
157. Hayreh SS: Retinal vein occlusion. *Indian J.Ophthalmol.* 42:109-132, 1994
158. Zhang X, Bao S, Lai D, Rapkins RW, Gillies MC: Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits breakdown of the blood-retinal barrier through differential regulation of VEGF-A and its receptors in early diabetic rat retinas. *Diabetes* 57:1026-1033, 2008
159. Wang K, Wang Y, Gao L, Li X, Li M, Guo J: Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol.Pharm.Bull.* 31:1541-1546, 2008

160. Hoeh AE, Ach T, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S: Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 247:1635-1641, 2009
161. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 94:761-774, 1987
162. Lee CM, Olk RJ: Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 98:1594-1602, 1991
163. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Tabatabaei H, Peyman GA: Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 27:1187-1195, 2007
164. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115:1447-9, 1449, 2008
165. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR: UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 44:156-163, 2001

7. Abkürzungen

Abb:	Abbildung
AGEs:	Advanced Glycation End Products
BCVA:	Best Corrected Visual Acuity
BRVOS:	Branch Retinal Vein Occlusion Study
CRVOS:	Central Retinal Vein Occlusion Study
CRT:	Central retinal thickness
DCCT:	Diabetes Control and Complication Trial
DM:	Diabetes mellitus
DR:	Diabetische Retinopathie
EMA:	European Medicines Agency
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA:	Food and Drug Administration
FZ:	Fingerzählen
f:	weiblich
HbA1c:	glykosyliertes Hämoglobin
HBW:	Handbewegungen
Hemi-ZVV:	Hemi Zentralvenenverschluss
ICAM-1:	Inter-Cellular Adhesion Molecule-1
IGF-1:	Insulin-like Growth Factor -1
IgG1:	Immunoglobulin G1
ILM-Peeling:	Membrana limitans interna-Peeling
L:	linkes Auge
LDL:	Low Density Lipoprotein
Lj:	Lebensjahr
LK:	Laserkoagulation
LogMar:	Logarithm of minimum angle of resolution
LP:	Light Perception
M:	Männlich
Max:	maximum
Min:	minimum
mm:	millimeter
µm:	micrometer
MÖ:	Makulaödem
Mo:	Monate
mRNA:	messenger Ribonukleinsäure
NaCl:	Natriumchlorid
NL:	Nulla Lux
NPDR:	Nicht Proliferative Diabetische Retinopathie

OCT:	optische Kohärenz Tomografie
pAVK:	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PDGF:	Platelet Derived Growth Factor
PDR:	Proliferative diabetische Retinopathie
PKC-b:	Proteinkinase C - beta
PKC-d:	Proteinkinase C - delta
RAGE:	Advanced Glycation end Products Receptors
R:	rechtes Auge
ROS:	reaktive Sauerstoffspezies
Tab:	Tabelle
UKPDS:	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VAV:	Venenastverschluss
V-CAM:	Vascular Endothelial Adhesion Molecule
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGF-R:	Vascular Endothelial Growth Factor - Receptors
Visus:	Sehschärfe
ZVV:	Zentralvenenverschluss

8. Danksagung

Herrn Professor P. Szurman und Frau Dr. G. Jaissle danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung während der gesamten Arbeit. Herrn Professor K.-U. Bartz-Schmidt danke ich ganz besonders, für die Möglichkeit in seiner Abteilung diese Dissertation anzufertigen. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med G. Blumenstock vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen für die statistische Betreuung. Auch bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor H. Agostini und Herrn PD Dr. N. Feltgen für die freundliche Unterstützung.

Vielmals danke ich meinem Verlobten Haris, für seine wertvolle Hilfe. Sehr herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich jederzeit unterstützten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.