

Diplomarbeit

**Effekt von Bevacizumab auf das Aderhautvolumen
bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer
altersabhängiger Makuladegeneration**

eingereicht von

Johanna Makk

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts- Augenklinik Graz

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr. Martin Weger

Dr. Stefan Palkovits

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 06.09.2016

Johanna Makk eh

Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt den beiden Betreuern meiner Diplomarbeit, Herrn ao. Univ. Prof. Dr. Martin Weger und Herrn Dr. Stefan Palkovits für ihre umsichtige, stetige und überaus freundliche Unterstützung.

Weiters möchte ich Herrn Heimo Bauer für die freundliche Hilfe bei der Auswahl und Erstellung des Bildmaterials danken.

Zusammenfassung

Effekt von Bevacizumab auf das Aderhautvolumen bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration

Hintergrund: In der westlichen Welt stellt die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache für eine Erblindung nach dem Gesetz bei Patienten und Patientinnen über dem 65. Lebensjahr dar. Unbehandelt führt die exsudative Form der Makuladegeneration zu erheblichem Sehverlust. Heutzutage werden bei dieser Form der Makuladegeneration als Standardtherapie VEGF-Antikörper (anti-vascular endothelial growth factor) verwendet, welche in den Glaskörper injiziert werden. Frühere Studien zeigten, dass die subfoveale Aderhautdicke bei Patienten und Patientinnen mit AMD im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verringert ist, was auf eine wesentliche Bedeutung einer ausreichenden Durchblutung der Aderhaut in der Pathogenese der exsudativen AMD hinweist. Ebenso führte eine Behandlung mit dem Anti-VEGF Medikament Ranibizumab zu einer Verringerung der Aderhautdicke. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Veränderung des makulären Aderhautvolumens unter der Therapie mit Bevacizumab, einem weiteren zur Therapie der exsudativen AMD eingesetzten VEGF-Antikörper.

Methoden: Für die vorliegende Studie wurden 47 Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD inkludiert, die 3 Monate hindurch monatlich mit einer Bevacizumab-Injektion therapiert wurden. Mit Hilfe einer "enhanced depth imaging" optischen Kohärenztomographie (EDI-OCT) wurde das Volumen und die Dicke der Aderhaut in der Makula untersucht.

Ergebnisse: Das Aderhautvolumen und die subfoveale Aderhautdicke am behandelten Auge verringerten sich signifikant nach dreimaligen intravitrealen Injektionen mit Bevacizumab im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen gute Übereinstimmungen mit Ergebnissen früherer Studien bezüglich der Wirkung von Anti-VEGF-Therapien auf die subfoveale Aderhautdicke. Nach bestem Wissen ist dies die erste Studie, die das Aderhautvolumen in der Makula unter Anti-VEGF-

Therapie untersucht. Die erhobenen Daten zeigen eine signifikante Abnahme des makulären Aderhautvolumens unter einer Therapie mit Bevacizumab bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD.

Abstract

Effect of Bevacizumab on Choroidal Volume in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration

Background: In the Western world age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of legal blindness among patients older than 65 years. Untreated, exudative AMD might lead to severe vision loss. Nowadays, intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) compounds are routinely used in this condition. Previous studies showed a reduced subfoveal choroidal thickness in patients with AMD compared to healthy controls, thus, indicating the importance of choroidal perfusion in the pathogenesis of exudative AMD. Further, it has been shown that treatment with the anti-VEGF compound ranibizumab leads to a decrease in choroidal thickness. Bevacizumab is another anti-VEGF drug, which is also used in the treatment of exudative AMD. The aim of the present study was to investigate the change of macular choroidal volume during treatment with bevacizumab.

Methods: Forty-seven patients with exudative AMD, scheduled for three monthly administered bevacizumab injections, were included in the present study. Macular choroidal volume and choroidal thickness were investigated using enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT).

Results: After three bevacizumab injections choroidal volume and subfoveal choroidal thickness in the treated eye were significantly reduced compared to baseline ($p < 0.001$).

Conclusion: The data of the present study show good agreement with previous studies investigating the effect of anti-VEGF treatment on subfoveal choroidal thickness. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate macular choroidal volume during anti-VEGF treatment. Treatment with bevacizumab resulted in a significant reduction of macular choroidal volume and subfoveal choroidal thickness, providing further data on the effect of bevacizumab on the choroid in patients with exudative AMD.

Glossar und Abkürzungen

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
BMI	Body Mass Index
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluoreszenzangiographie
GA	Geographische Atrophie
IQR	Interquartilsabstand
IVOM	intravitreale operative Medikamentengabe
MAP	(engl.) mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck
OCT	OCT "Optical Coherence Tomography" Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PRN-Schema	Pro re nata, "as needed", Therapie bei Bedarf
RPE	Retinales Pigmentepithel
VEGF	(engl.) Vascular Endothelial Growth Factor, Endothelwachstumsfaktor

Handelsnamen der Wirkstoffe

Alibercept	Eylea® (Bayer)
Bevacizumab	Avastin® (Roche)
Ranibizumab	Lucentis® (Novartis)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Querschnitt des Auges	3
Abbildung 2: Netzhautschichten im OCT	4
Abbildung 3: Systematische Darstellung der Retinaschichten	5
Abbildung 4: Foveale Einziehung im OCT	5
Abbildung 5: Lichteinfall durch die Schichten der Retina	7
Abbildung 6: Drusen	10
Abbildung 7: Exsudative AMD	12
Abbildung 8: Choroidale Neovaskularisation mit Fibrose	13
Abbildung 9: Studienablauf	27
Abbildung 10: Okkulte Neovaskularisation	30
Abbildung 11: Segmentierung der Aderhautgrenzen	32
Abbildung 12: Messung des Aderhautvolumens	33
Abbildung 13: Raster zur Segmentierung des Aderhautvolumens	33
Abbildung 14: Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation	36
Abbildung 15: Visusverlauf	36
Abbildung 16: Veränderung der subfovealen Aderhautdicke am behandelten bzw. unbehandelten Auge	37
Abbildung 17: Veränderung des Aderhautvolumens am behandelten bzw. unbehandelten Auge	38
Abbildung 18: Veränderung der fovealen Netzhautdicke am behandelten bzw. unbehandelten Auge	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der choroidalen Neovaskularisationen.....	35
--	-----------

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
INHALTSVERZEICHNIS	IX
1. EINLEITUNG	1
2. ANATOMIE	3
3. AMD, ALLGEMEINES UND PATHOGENESE	9
3.1 FORMEN UND PATHOGENESE DER AMD	9
4. EPIDEMIOLOGIE UND PRÄVALENZ	14
5. RISIKOFAKTOREN	16
5.1 ALTER	16
5.2 GESCHLECHT	16
5.3 RAUCHEN	16
5.4 SONNENEXPOSITION UND UV-LICHT	17
5.5 BODY MASS INDEX UND KÖRPERLICHE AKTIVITÄT	18
5.6 GENETIK	18
6. ANTI-VEGF IN DER BEHANDLUNG DER EXSUDATIVEN AMD	20
7. BEDEUTUNG DER ADERHAUT BEI DER AMD	23
7.1 EFFEKT VON INTRAVITREALEN ANTI-VEGF-THERAPIEN AUF DIE ADERHAUTDICKE	23
8. ZIELE DER DIPLOMARBEIT	25
9. METHODEN	26
9.1 STUDIENPOPULATION	26
9.2 EINSCHLUSS – AUSSCHLUSSKRITERIEN	26
9.3 SCREENINGUNTERSUCHUNGEN	26
9.4 PARAMETER	28
10. RESULTATE	35
10.1 VISUS	36
10.2 EFFEKT VON BEVACIZUMAB AUF DIE SUBFOVEALE ADERHAUTDICKE	37
10.3 EFFEKT VON BEVACIZUMAB AUF DAS ADERHAUTVOLUMEN	37
10.4 EFFEKT VON BEVACIZUMAB AUF DIE FOVEALE NETZHAUTDICKE	38
11. DISKUSSION	39
LITERATURVERZEICHNIS	43

1. Einleitung

In den westlichen Industriestaaten ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache für einen Verlust des zentralen Sehvermögens bei Patienten und Patientinnen über dem 65. Lebensjahr (Klein et al., 1999, Ambati et al., 2003). Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Erkrankung, indem er die Neuentstehung von Gefäßen mit durchlässigen Gefäßwänden fördert. Diese wachsen aus der Aderhaut in Richtung des retinalen Pigmentepithels (RPE) und den darüberliegenden retinalen Schichten. Aufgrund der erhöhten Permeabilität der neu entstandenen Gefäße kommt es zu Blutungen und einem Austritt von Gewebsflüssigkeit in die Makula (sogenanntes Makulaödem). Dadurch kann es zu einer Verringerung der zentralen Sehleistung kommen und die Patienten und Patientinnen klagen oft über Metamorphopsien (d.h. gerade Linien werden nicht als gerade, sondern als verzogen wahrgenommen).

Mit der Entwicklung von VEGF-Antikörpern konnten ausgezeichnete Ergebnisse in der Therapie der exsudativen AMD erzielt werden (Schmidt-Erfurth et al., 2007). Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher an VEGF bindet und somit Gefäßneubildungen hemmen und zu einer Rückbildung eines Makulaödems führen kann (Hurwitz et al., 2004).

Bevor der VEGF-Antikörper Ranibizumab von der Food and Drug Administration (FDA) im Jahre 2006 zur Therapie der exsudativen AMD zugelassen wurde, wurde der Wirkstoff Bevacizumab in den USA bereits weitverbreitet im off-label use eingesetzt (Rosenfeld et al., 2005, Avery et al., 2006, Spaide et al., 2006).

Durch große Studien stellte sich heraus, dass die Wirksamkeit von Bevacizumab der von Ranibizumab in der Therapie der exsudativen AMD sehr ähnelt (Martin et al., 2011). Aufgrund der erheblich geringeren Kosten von Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab wird Bevacizumab nach wie vor umfangreich in der Therapie der exsudativen AMD eingesetzt (Chakravarthy et al., 2012, Krebs et al., 2013, Martin et al., 2011).

Ziel dieser Diplomarbeit war es, die Dicke und das Volumen der Aderhaut bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD unter Therapie mit intravitreal appliziertem Bevacizumab zu untersuchen. Vorhergehende Studien wiesen auf eine große Bedeutung einer ausreichenden Versorgung der äußeren retinalen Schichten durch das choroidale Gefäßsystem hin. In verschiedenen Studien konnte eine verringerte choroidale Dicke bei Patienten und Patientinnen mit AMD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen beobachtet werden. Zwei kürzlich veröffentlichte Studien stellten eine signifikante Verringerung der subfovealen Aderhautdicke nach 3 Monaten Therapie mit dem monatlich verabreichten VEGF-Antikörper Ranibizumab fest (Kang et al., 2014, Razavi et al., 2015). Was die Wirkung von Bevacizumab auf die subfoveale Aderhautdicke bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD anbelangt, liegen kontroverse Ergebnisse vor (Unlu et al., 2015, Sizmaz et al., 2014).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher in einer weiteren Studie die Wirkung von Bevacizumab auf die subfoveale Aderhautdicke zu untersuchen. Darüber hinaus wurden bislang noch keine Daten bezüglich der Wirkung von Bevacizumab auf das Aderhautvolumen bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD publiziert. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit sollen zu einem erweiterten Verständnis der Wirkung von Bevacizumab auf die Aderhaut bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD beitragen.

2. Anatomie

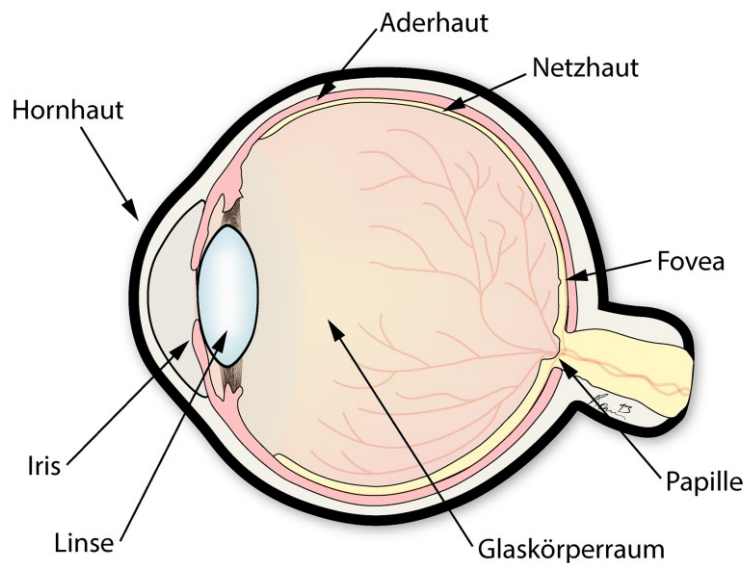


Abbildung 1: Querschnitt des Auges

Das menschliche Auge setzt sich aus einem vorderen und einem hinteren Abschnitt zusammen. Der vordere Abschnitt (Hornhaut, Iris, Linse) stellt den optischen Teil des Auges dar.

Der hintere Abschnitt des menschlichen Auges setzt sich aus einer dreischichtigen Wand zusammen. Dabei stellt die Netzhaut die innerste der drei Schichten dar. Daran schließt sich die Aderhaut, ein dichtes Gefäßbett, sowie die Sklera, die äußere Hülle des Auges, an (siehe Abbildung 1: Querschnitt des Auges) (Pocock, 2013). Die Hauptfunktion der Netzhaut besteht in der Umwandlung der auftreffenden Photonen in neuronale Signale (Phototransduktion) sowie in der Umsetzung der ersten Schritte der Weiterverarbeitung der visuellen Information (Lang, 1998). Spezialisierte Nervenzellen verschalten die Photorezeptoren untereinander und leiten die Information an die entsprechenden Areale im Gehirn weiter. Photorezeptoren gehören zu den Zellen mit dem höchsten Sauerstoffumsatz im menschlichen Körper (Wong-Riley, 2010).

Die Retina besteht aus insgesamt 10 Schichten, welche in Abbildung 2: Netzhautschichten im OCT dargestellt sind.

Die Photorezeptorschicht, welche die äußerste Schicht der neurosensorischen Netzhaut bildet, besteht aus Zapfen und Stäbchen. Die Zapfen sind für das photopische Sehen („Tagsehen, Farbsehen“) verantwortlich, während die

Stäbchen unter skotopischen Bedingungen („Nachtsehen“) diese Aufgabe übernehmen (Lang, 1998).

Als Makula wird der hintere Pol des Auges innerhalb des oberen und unteren Gefäßbogens mit einem durchschnittlichen Durchmesser von ca. 5 mm bezeichnet (Grehn, 1993). Die Dichte der Zapfen ist im Zentrum der Makula, der Fovea, am höchsten (ca. 200.000/mm²) (Yanoff, 1999, Gregg). Diese nimmt in die Peripherie ab, wohingegen die Dichte der Stäbchen zunimmt. Im Bereich der Foveola, Punkt des schärfsten Sehens, befinden sich ausschließlich Zapfen, wodurch es zu einem kleinen zentralen Skotom unter skotopischen Bedingungen kommt (Abbildung 2: Netzhautschichten im OCT).

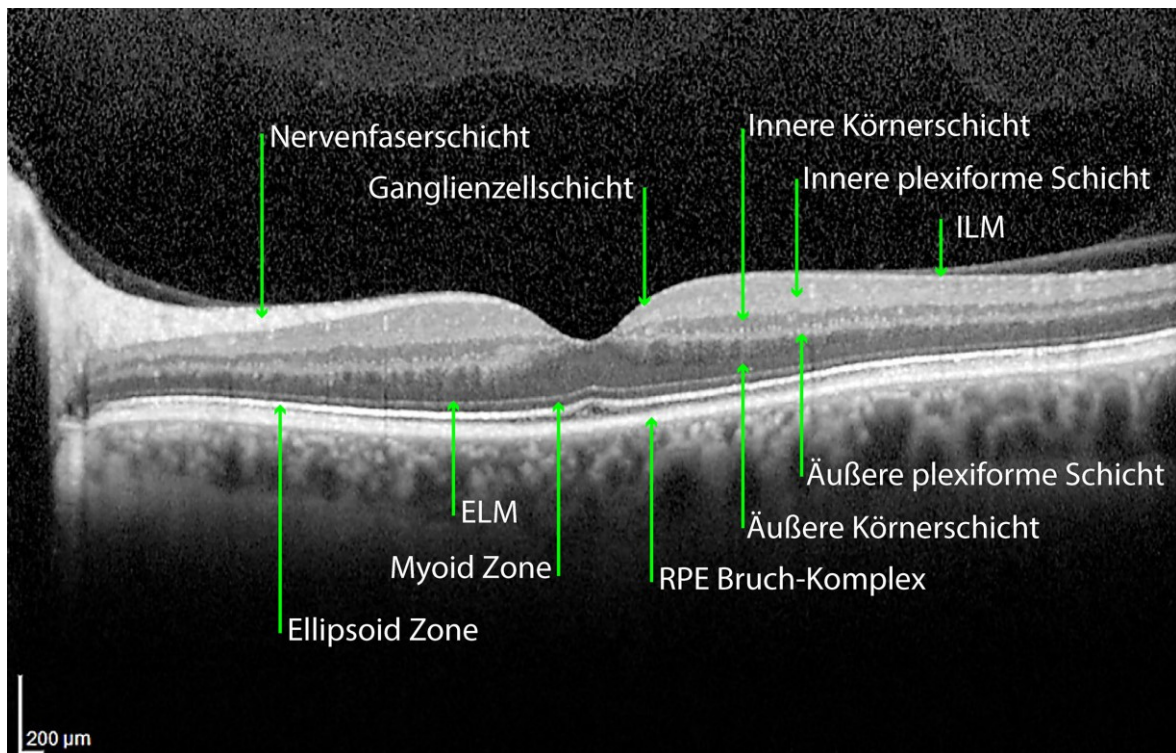


Abbildung 2: Netzhautschichten im OCT

Insgesamt besteht die menschliche Netzhaut aus ca. 6 Millionen Zapfen und ca. 120 Millionen Stäbchen (Yanoff, 1999). Durch die anatomische Lage der Photorezeptoren (äußerste Schicht der neurosensorischen Retina) müssen die auftreffenden Photonen die anderen Netzhautschichten durchdringen bevor sie die Phototransduktion initiieren können (siehe Abbildung 3: Systematische Darstellung der Retinaschichten).

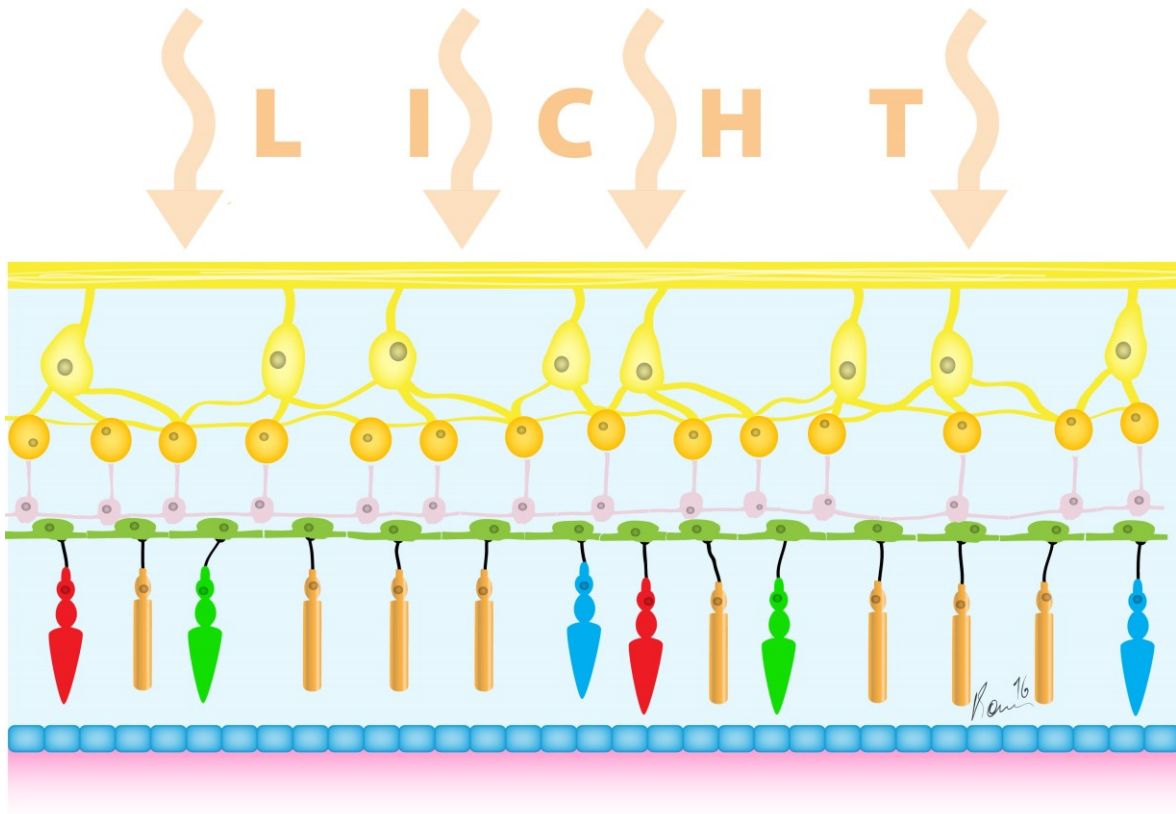


Abbildung 3: Systematische Darstellung der Retinaschichten

Um eine Verbesserung der zentralen Sehschärfe zu erreichen, weichen die Zellkörper von Nervenzellen wie Bipolar- und Ganglienzellen in diesem Bereich seitlich aus (Lang, 1998). Die charakteristische Einziehung in der Fovea lässt sich mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) sehr gut darstellen (**Abbildung 4: Foveale Einziehung im OCT**) (Sachsenweger, 1994, Lang, 1998, Grehn, 1993).

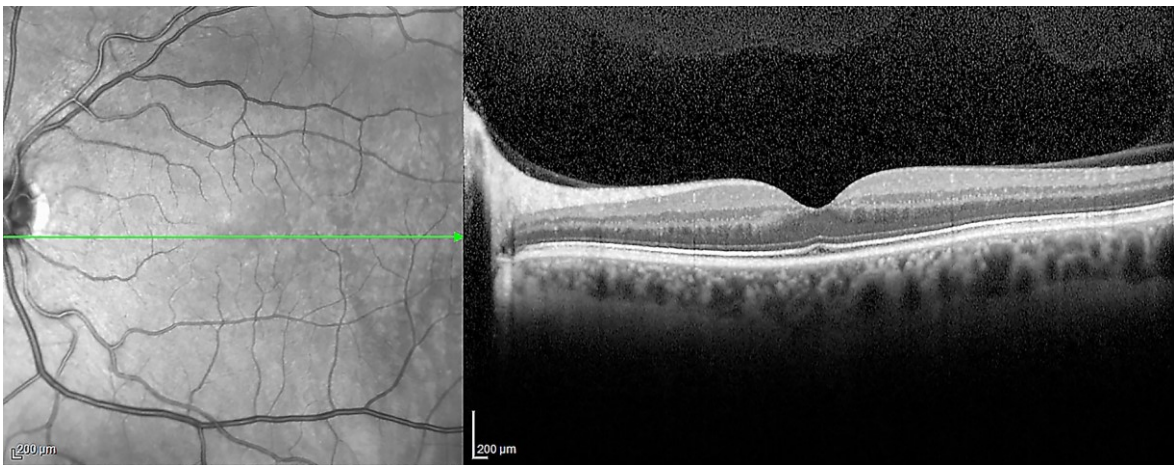


Abbildung 4: Foveale Einziehung im OCT

Kennzeichnend für das Aussehen und damit für den Begriff der Makula lutea ist ein vermehrtes Vorkommen von Lutein und Zeaxanthin, die hauptsächlich in der äußeren sowie in der inneren plexiformen Schicht zu finden sind (Lang, 1998, Ahmed et al., 2005).

In der Fovea ist nahezu jeder Photorezeptor mit einer Bipolarzelle und weiter mit einer Ganglienzelle verbunden. Dadurch entsteht eine sehr hohe Auflösung in diesem Bereich der Netzhaut. Weiter in der Peripherie stehen mehrere Photorezeptoren mit einer Bipolarzelle in Verbindung (rezeptives Feld), wodurch die Auflösung sinkt, aber die Sensitivität durch Summation erhöht werden kann (Pocock, 2013).

Horizontal- sowie Amakrinzellen verschalten die Bipolarzellen untereinander und realisieren die ersten Schritte der Verarbeitung der visuellen Information (u.a. Kontrastverstärkung). Durch dieses neuronale Netzwerk der Netzhaut werden die insgesamt ca. 126 Millionen Photorezeptoren auf etwa 1 Million Ganglienzellen verschaltet.

Müllerzellen und Gliazellen übernehmen eine strukturelle Funktion der Netzhaut und sind in regulative Prozesse involviert. In der äußeren Körnerschicht finden sich die Zellkerne der Photorezeptoren, die sich mit ihren Zellfortsätzen bis in die äußere plexiforme Schicht erstrecken. Die innere Körnerschicht enthält die Zellkerne der Gliazellen und Müller-Zellen. Weiters enthält die innere Körnerschicht die Zellkerne der Horizontal- und Bipolarzellen (siehe Abbildung 3: Systematische Darstellung der Retinaschichten) (Sachsenweger, 1994, Lang, 1998).

Die Zellkerne der Ganglienzellen liegen in der Ganglienzellschicht. Als nächste Schicht folgt die Nervenfaserschicht, die sich aus den Axonen der Ganglienzellen zusammensetzt, welche in weiterer Folge den Sehnerven bilden. Die Membrana limitans interna bildet schließlich eine Abgrenzung zum Glaskörper.

Das retinale Pigmentepithel (RPE) schließt sich an die neurosensorische Netzhaut an und ist durch die Bruch-Membran von der Choriocapillaris getrennt.

Das RPE ist eine einzellige Schicht, deren Zellen mit Fortsätzen versehen sind, welche die Außensegmente der Photorezeptoren umschließen. Durch den hohen Stoffwechsel der Photorezeptoren entstehen sehr viele Abfallprodukte, welche durch die Fortsätze der RPE Zelle phagozytiert werden. Undurchlässige

Zellverbindungen (Tight-Junctions) im RPE bilden die äußere Blut-Retina-Schranke und ermöglichen somit einen regulierten Stoffaustausch (Nährstoffe, Sauerstoff) zwischen dem RPE und der Aderhaut auf der einen bzw. der Netzhaut auf der anderen Seite (Yanoff, 1999).

Die Bruch-Membran ist eine Membran zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der Aderhaut bestehend aus 5 verschiedenen Schichten. Nährstoffe und Sauerstoff diffundieren von der Choriocapillaris durch die Bruch-Membran zum RPE und der Retina, während Abfallprodukte in die entgegengesetzte Richtung zur Aderhaut abtransportiert werden. Dieser Austausch von Stoffwechselprodukten erfordert eine poröse Struktur dieser Membran. Im Alter verändern sich diese Bereiche, es kommt zu einer Verdickung der Membran, einer Kalzifizierung, sowie einer Degeneration von Kollagen und der elastischen Fasern (Yanoff, 1999).

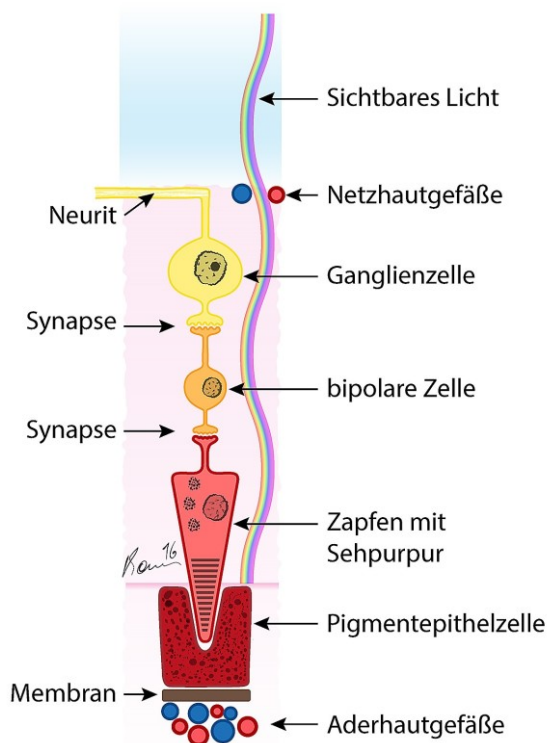


Abbildung 5: Lichteinfall durch die Schichten der Retina

Um den oben erwähnten hohen Bedarf der Netzhaut an Sauerstoff und Nährstoffen zu decken, ist das Auge mit einem komplexen vaskulären System

ausgestattet. Zum einen das retinale Gefäßsystem, welches die inneren Netzhautschichten versorgt, sowie das choroidale Gefäßbett, welches die äußeren Schichten der Netzhaut, in erster Linie die Photorezeptoren, ernährt. Das retinale Gefäßsystem ist durch einen geringen Blutfluss sowie einer hohen arterio-venösen Sauerstoffdifferenz gekennzeichnet. Die Aderhaut zeichnet sich durch einen hohen Blutfluss und einer geringen arteriovenösen Sauerstoffdifferenz aus (Yanoff, 1999).

Beide Gefäßsysteme des hinteren Augenabschnittes entspringen aus der Arteria (A.) ophthalmica, welche den ersten Zweig der A. carotis interna darstellt. Die okulären Hauptäste der A. ophthalmica sind die A. centralis retinae (retinale Zentralarterie), die Arteriae (Aa.) ciliares posteriores und die Rami musculares (Versorgung der Augenmuskulatur). Die Aa. ciliares posteriores teilen sich weiter in zwei lange und mehrere kurze posteriore Ziliararterien auf, welche die Aderhaut sowie den Sehnervenkopf versorgen. Die Zentralarterie tritt ca. 1 cm bis 1,5 cm hinter dem Auge in den Sehnerven ein und teilt sich am Sehnervenkopf in 4 Hauptäste auf, welche letztlich das Kapillarbett der inneren Netzhaut speisen. Das venöse Blut der Retina wird über 4 venöse Hauptäste gesammelt und über die Zentralvene drainiert. Das venöse Blut der Aderhaut wird in 4-6 Vortexvenen gesammelt (Yanoff, 1999).

Das Auge ist auf eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen angewiesen. Eine Unterversorgung führt letztlich zum Funktionsverlust der retinalen Nervenzellen bzw. zu deren Untergang. Neben der versorgenden Funktion übernimmt die Aderhaut auch weitere Funktionen wie z.B. die Temperaturregulation (Lang, 1998, Grehn, 1993).

Im Gegensatz zu den retinalen Gefäßen (innere Blut-Retina-Schranke durch das Vorliegen von Tight-Junctions zwischen den Endothelzellen), besitzen die Gefäße der Choriocapillaris eine Fenestrierung von etwa 700-800nm im Durchmesser, wodurch die Versorgung der äußeren Netzhautschichten und der Abtransport von Stoffwechselabbauprodukten erleichtert wird (Yanoff, 1999).

Wie oben bereits erwähnt, wird die äußere Blut-Retina-Schranke durch Tight-Junctions der RPE Zellen aufgebaut und reguliert mit speziellen Transport- und Austauschproteinen der Zellwand den Stoffaustausch (Duvall, 1987).

3. AMD, Allgemeines und Pathogenese

Die AMD ist eine progrediente und degenerative Erkrankung der Netzhaut, bei der es im Bereich der Makula zu charakteristischen Ablagerungen, sogenannten Drusen, kommt. Sie ist in den westlichen Industriestaaten die häufigste Ursache für eine ausgeprägte Einschränkung der zentralen Sehschärfe bei Menschen fortgeschrittenen Alters und eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz wird aufgrund der demographischen Entwicklung prognostiziert (Fu et al., 2015, Friedman et al., 2004).

Im Regelfall kommt es zu einer Verminderung der zentralen Sehschärfe, wobei das periphere Gesichtsfeld erhalten bleibt, sodass sich der Patient/ die Patientin selbst im fortgeschrittenen Stadium im Raum orientieren kann. Initial kann es zu einer Störung des Kontrastsehens, einer Verzögerung der Dunkeladaptation und zu einem Verzogensehen (d.h. gerade Linien werden als wellig wahrgenommen – sogenannte Metamorphopsien) kommen (Kanski, 2012, Kleiner et al., 1988, Dimitrov et al., 2012).

Im fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung kann das Lesen ohne zusätzliche Sehhilfen bzw. das Erkennen von Gesichtern unmöglich werden. Demzufolge kann die AMD schlussendlich zu einem erheblichen Verlust an sehbezogener Lebensqualität und zu einer signifikanten Beeinträchtigung im täglichen Leben führen (Cahill et al., 2005). Die Betroffenen sind gegebenenfalls auf externe Unterstützung angewiesen, da sie einfache Tätigkeiten nicht mehr ohne fremde Hilfe bewältigen können (Grehn, 1993, Williams et al., 1998).

3.1 Formen und Pathogenese der AMD

Im Allgemeinen zeichnet sich das Krankheitsbild der AMD durch degenerative Veränderungen im RPE, der Bruch-Membran und der Choriocapillaris aus. Die AMD wird in eine trockene und eine exsudative Form eingeteilt. Die trockene Form der AMD tritt als häufigere Form bei über 90% der Patienten und Patientinnen auf (Kanski, 2012, Ambati et al., 2003)

Das charakteristische Merkmal der AMD ist das Auftreten von Drusen (siehe Abbildung 6: Drusen). Als Drusen bezeichnet man Ablagerungen von

Stoffwechselprodukten unterhalb des retinalen Pigmentepithels. Diese Abbauprodukte werden im Normalfall vom Retinapigmentepithel aufgenommen und abgebaut. Mit zunehmendem Alter erschöpft sich dieser Abbauprozess und die Stoffwechselprodukte werden innerhalb der Bruch-Membran, unter dem RPE, angehäuft. Drusen selbst sind extrazelluläre Ablagerungen von verschiedenen Proteinen, Lipiden und Entzündungsfaktoren wie Komplementfaktor C1q, C4, C5, Komplementrezeptor 1, Apolipoproteine B und E, Immunglobuline und Amyloid. Wenn in einem frühen Stadium der Erkrankung nur wenige Drusen in der Makula vorhanden sind bzw. nicht die Fovea betreffen, muss dem Patienten/ der Patientin eine Beeinträchtigung des Sehens im Alltag gar nicht auffallen.

Im weiteren Verlauf der AMD kann es jedoch zu einer Zunahme der Drusen kommen bzw. diese können konfluieren, wodurch der Patient/ die Patientin symptomatisch werden kann.

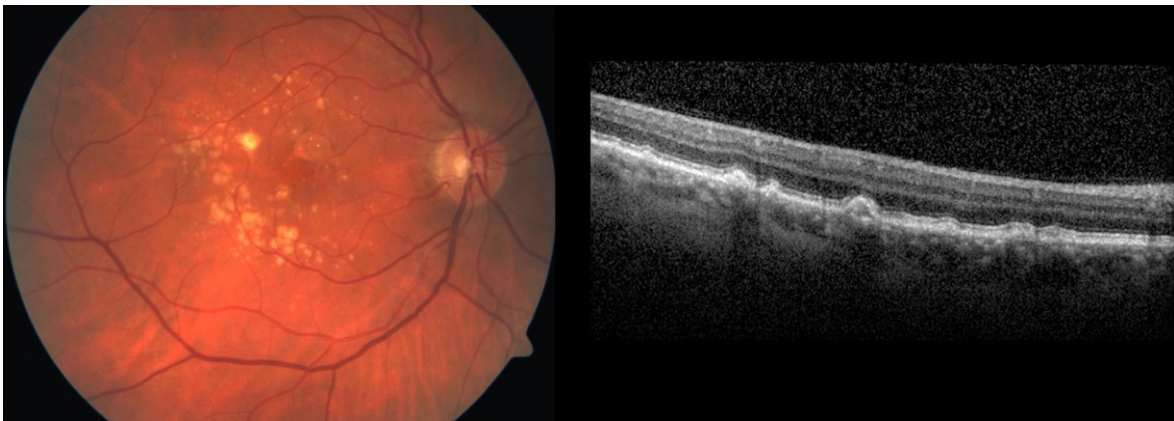


Abbildung 6: Drusen

Eine andere typische Veränderung im Rahmen der AMD ist die Ansammlung von Lipofuszin. Die genaue Zusammensetzung von Lipofuszin und welche Rolle es bei der Entstehung der Makuladegeneration spielt, ist bisher noch nicht gänzlich geklärt. Es wird angenommen, dass Lipofuszin bei der Phagozytose der Außensegmente der Stäbchen entsteht. Dabei soll das Retinoid "N-Retinylden-N-Retinyethanolamin (A2E)", der amphiphile Hauptbestandteil von Lipofuszin, eine große Rolle spielen, indem es Proteasen in ihrer Funktion hemmt und somit zur Anhäufung von Lipofuszin im RPE und in weiterer Folge zur Zellschädigung beiträgt. Durch Anhäufung dieser toxischen Substanzen über die Zeit kommt es zur Schädigung der RPE Zelle und folglich zu einer Progression der Erkrankung (Crouch et al., 2015, Pallitto et al., 2015).

Im Spätstadium der trockenen AMD entwickeln sich ausgedehnte Atrophien des RPE, der darüber liegenden Photorezeptoren sowie der Choriocapillaris. Man spricht dann von einer sogenannten geographischen Atrophie (GA). Die Fundus-Autofluoreszenz-Untersuchung wird dabei eingesetzt, um die Ausdehnung und Progression der Atrophien zu beurteilen. Weiters konnten in der Übergangszone zwischen atrophischen und nicht-atrophischen Arealen verschiedene Fundusautofluoreszenzmuster nachgewiesen werden, die mit unterschiedlichen Progressionsraten einer GA einhergehen und somit eine bessere Phänotypisierung der GA ermöglicht, was wiederum in der Zukunft für Interventionsstudien von Relevanz sein kann (Bindewald et al., 2005, Holz et al., 2015, Holz et al., 2014).

Die seltenere Spätform der AMD ist die sogenannte exsudative AMD. Sie ist dadurch gekennzeichnet, dass neue pathologische Gefäße der Aderhaut, die sogenannten choroidalen Neovaskularisationen (CNV), in den Bereich zwischen Netzhaut und RPE (klassische CNV) bzw. unterhalb des RPE (okkulte CNV) einwachsen (siehe [Abbildung 10: Okkulte Neovaskularisation](#)). Obwohl die exsudative AMD die seltenere Variante der AMD Spätformen darstellt, ist sie für die Mehrheit jener Fälle verantwortlich, die im Rahmen der AMD nach dem Gesetz erblinden. Charakteristisch für die CNVs ist eine erhöhte Permeabilität, was typischerweise in weiterer Folge zu intra- und subretinalen Blutungen sowie zur Ödembildung in der Makula führt. Die Bruch-Membran stellt eine Barriere für das Gefäßwachstum dar. Durch Anlagerungen von Drusen in diesem Bereich kommt es zu Entzündungsreaktionen, zu einem lokalen Sauerstoffmangel und schließlich zu fokalen Defekten der Bruch-Membran (Kanski, 2012). Durch den Entzündungsprozess werden Zytokine aktiviert, welche die Entstehung einer CNV und somit einer exsudativen AMD fördern. Besonders relevant in diesem Zusammenhang ist der Wachstumsfaktor VEGF, der an Rezeptoren von Endothelzellen bindet und unter anderem für die Neubildung von Gefäßen verantwortlich ist. Weiters nimmt der Komplementfaktor H und der "pigment-epithelium-derived-factor" (PEDF), der Neubildungen von Gefäßen entgegenwirkt, in diesem Prozess eine entscheidende Rolle ein (Kanski, 2012).

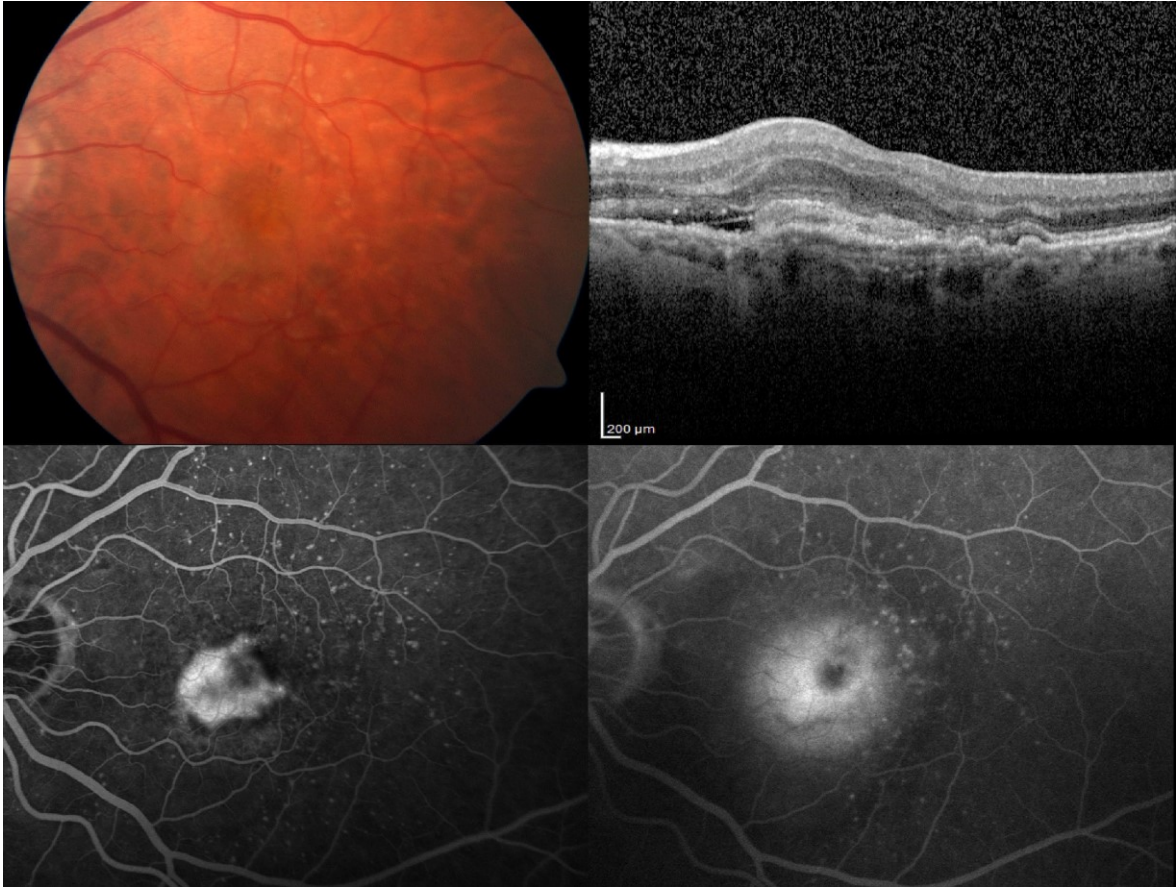


Abbildung 7: Exsudative AMD

Klassische choroidale Neovaskularisation assoziiert mit subretinaler Flüssigkeit.

Leckage in der Spätphase der Fluoreszenzangiographie

Bild oben links: Fundusfoto

Bild oben rechts: SD-OCT

Bild unten links: Frühphase der Fluoreszenzangiographie

Bild unten rechts: Spätphase der Fluoreszenzangiographie

Ohne Therapie fibrosiert die choroidale Neovaskularisation und es kommt zu einer mehr oder weniger ausgedehnten Narbenbildung in der Makula, was im Regelfall eine deutliche Einschränkung der zentralen Sehleistung und ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Zentralskotom zur Folge hat (Abbildung 8: Choroidale Neovaskularisation mit Fibrose). Ziel der Therapie mit VEGF-Antikörpern ist es daher, frühzeitig das Wachstum der CNV zu hemmen und die VEGF-medierte erhöhte Permeabilität der CNV rückgängig zu machen, wodurch sich das meist vorhandene Makulaödem rückbilden kann.

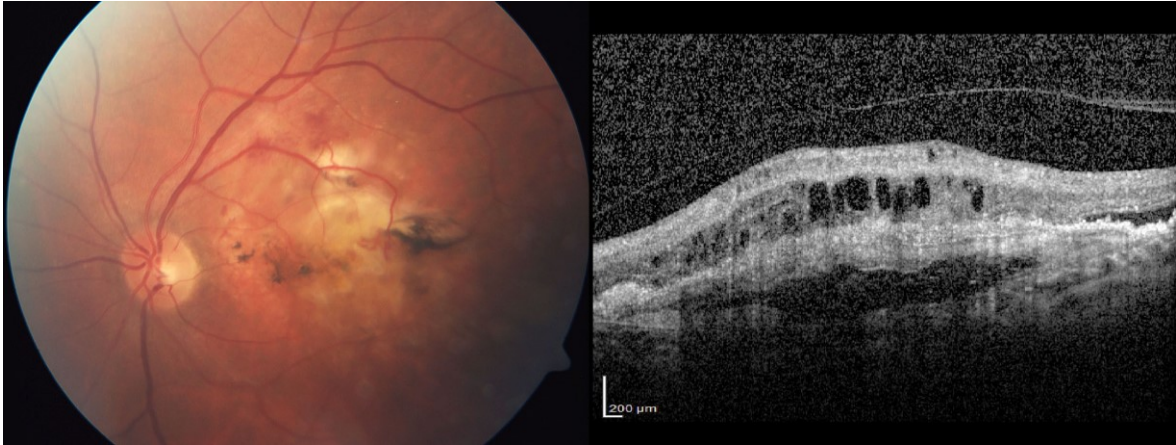


Abbildung 8: **Choroidale Neovaskularisation mit Fibrose**

4. Epidemiologie und Prävalenz

In der Literatur wurde die Prävalenz eines AMD Frühstadiums mit 1-3% bei 60-Jährigen, 20% bei 70-Jährigen und 30-40% bei 80-Jährigen angegeben. Die entsprechenden Prävalenzen für eine Spätform der AMD wurden mit 0,5-1%, 2% und im 80. Lebensjahr mit ca. 5% angegeben (Schrader, 2006). In einer rezenten Metaanalyse, in der Daten von 25 Studien mit insgesamt 57173 Personen europäischer Herkunft aus europäischen, amerikanischen und australischen Populationen analysiert wurden, fand man eine geschätzte Prävalenz der AMD Spätform in 1,4% bei 70-Jährigen, 5,6% bei 80-Jährigen und 20% bei 90-Jährigen (Rudnicka et al., 2012).

Das Alter selbst ist ein bedeutender Risikofaktor für das Auftreten und Voranschreiten einer AMD (Lechanteur et al., 2012, Ambati et al., 2003, Klein et al., 1997, Seddon et al., 2014). Zieht man die demographische Entwicklung in den westlichen Staaten in Betracht, so ist in der Zukunft mit einer deutlichen Zunahme der Erkrankung zu rechnen.

In den Vereinigten Staaten von Amerika zeichnete die AMD für 54% einer schweren Visusminderung (definiert als $<6/60$) bei Personen mit kaukasischer Abstammung, 14% bei Lateinamerikanern und Lateinamerikanerinnen und für 4% bei Afroamerikanern und Afroamerikanerinnen verantwortlich (Kanski, 2012). Im Jahr 2003 schätzte man, dass 8 Millionen Patienten und Patientinnen in den Vereinigten Staaten von Amerika von einer mon- oder binokulären intermediären Form der AMD (gemäß der "Age-Related Eye Disease Study" Klassifikation) oder einer AMD Spätform an einem Auge betroffen sind und, dass innerhalb von 5 Jahren davon ca. 1,3 Millionen Personen eine Progression zu einer mon- oder binokulären Spätform der AMD erfahren würden (Bressler et al., 2003). In einer weiteren Analyse wurde für das Jahr 2050 in den USA trotz der Entwicklung neuer Therapieoptionen für die feuchte AMD und die AREDS konforme Vitaminprophylaxe für die trockene AMD ein substantieller Anstieg der durch die AMD hervorgerufenen Visusminderungen prognostiziert (Rein et al., 2009).

Was die Geschlechterverteilung betrifft, so sind Männer und Frauen gemäß einer gemeinsamen Analyse der Daten aus Beaver Dam Eye Study, Blue Mountains

Eye Study und der Rotterdam Study gleichermaßen betroffen (Smith et al., 2001). Jedoch wurden in mancher Studie bzw. Metaanalyse die Inzidenz des Frühstadiums der AMD bei Frauen älter als 75 Jahre höher als bei Männern angegeben (Klein et al., 1997) und eine höhere Häufigkeit der exsudativen AMD bei Frauen publiziert (Rudnicka et al., 2012).

Weiterführende Studien, die in großen Populationen verschiedener Altersstufen einen möglichen Unterschied in der Häufigkeit der Früh- bzw. Spätformen der AMD zwischen den Geschlechtern untersuchen, sind somit von wesentlicher Bedeutung, um diese Frage abschließend beurteilen zu können.

5. Risikofaktoren

Die drei wichtigsten Risikofaktoren für die AMD sind das Alter, Nikotinabusus und genetische Polymorphismen. In den letzten 10 Jahren konnten bedeutende Fortschritte vor allem bezogen auf die Identifizierung genetischer Polymorphismen als AMD Risikofaktoren erzielt werden und somit ein besserer Einblick in die Pathogenese der Erkrankung ermöglicht werden. Dadurch konnten auch bessere Algorithmen zur Vorhersage einer Progression von einer Frühform zu einer Spätform der AMD entwickelt werden (Seddon et al., 2009, Seddon et al., 2014).

5.1 Alter

Wie der Name altersabhängige Makuladegeneration schon sagt, spielt das Alter eine bestimmende Rolle und die Erkrankung tritt definitionsgemäß nicht vor dem 50. Lebensjahr auf. Mit jeder Lebensdekade nach dem 50. Lebensjahr nimmt die Prävalenz der Früh- und Spätformen der AMD zu – wie dies bereits im Epidemiologieabschnitt der vorliegenden Diplomarbeit dargestellt wurde. Das zunehmende Alter ist jedoch nicht nur ein Risikofaktor für das Auftreten einer AMD, sondern auch für die Progression zu Spätformen (Klein et al., 2002, Klein et al., 1997, Seddon et al., 2014, Lechanteur et al., 2012).

5.2 Geschlecht

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel angeführt, ist nicht eindeutig geklärt, ob das Geschlecht einen Risikofaktor für die AMD darstellt. In manchen Studien waren Frauen häufiger als Männer von einer Frühform der AMD bzw. von einer exsudativen AMD betroffen (Rudnicka et al., 2012, Klein et al., 1997). Die abschließende Beurteilung der Frage, ob das Geschlecht und wenn ja, über welchen Pathomechanismus, einen Risikofaktor für die AMD darstellt, muss durch weitere Studien mit großen Fallzahlen abgeklärt werden.

5.3 Rauchen

Nikotinabusus ist ein wichtiger und unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer AMD und auch für die Progression einer Früh- zu einer AMD Spätform (Seddon et al., 2014, Myers et al., 2014). In der Nurses' Health Study konnte

gezeigt werden, dass Frauen, die 25 oder mehr Zigaretten pro Tag rauchten ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für eine AMD im Vergleich mit jenen, die nie rauchten, haben (Seddon et al., 1996). In der Physician's Health Study hatten Männer, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchten ebenso ein 2,4-fach erhöhtes Risiko eine AMD zu entwickeln (Christen et al., 1996). In einer Studie, die Daten von 14 752 Teilnehmern und Teilnehmerinnen aus der Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Study und Blue Mountains Eye Study analysierte, fand man bei Rauchern und Ex-Rauchern ein erhöhtes Risiko (odds ratio: 3,11 [95% Konfidenzintervall: 2,1 – 4,63]) für eine Spätform der AMD. Raucher hatten ein höheres Risiko (odds ratio: 4,55 [95% Konfidenzintervall: 2,74 – 7,54]) eine feuchte AMD zu entwickeln als eine geographische Atrophie (odds ratio: 2,56 [95% Konfidenzintervall: 1,26 – 5,20]) (Smith et al., 2001). Lechanteur und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Patienten und Patientinnen, wenn sie rauchten oder Ex-Raucher waren, die feuchte AMD durchschnittlich um 7,7 bzw. 4,9 Jahre früher entwickelten, als jene, die nie geraucht hatten (Lechanteur et al., 2015). Rauchen stellt den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktor dar und Patienten und Patientinnen sollten diesbezüglich aufgeklärt werden.

Studien hatten auch untersucht, ob zwischen dem Rauchen und den Genotypen zweier bedeutenden Genvarianten (CFH Y402H und LOC387715 A69S) eine Interaktion bestehen würde. Die Ergebnisse sind allerdings widersprüchlich und weiterführende Studien müssen durchgeführt werden, um diese Fragestellung eindeutig zu klären (Myers et al., 2014, Francis et al., 2007, Rivera et al., 2005, Jakobsdottir et al., 2005).

5.4 Sonnenexposition und UV-Licht

In der Netzhaut kann ultraviolettes oder sichtbares Licht zur Bildung von Sauerstoffradikalen führen, die in weiterer Folge das RPE schädigen können. Studien aus den 1980-iger und 1990-iger Jahren konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen kumulativer Sonnenexposition und dem Auftreten einer AMD nachweisen (Cruickshanks et al., 1993, West et al., 1989, Taylor et al., 1992) Hingegen wurde in einer 2013 publizierten Metaanalyse, die 14 Einzelstudien beinhaltet, berichtet, dass Personen mit vermehrter Sonnenlichtexposition ein erhöhtes Risiko an einer AMD zu erkranken aufwiesen (Sui et al., 2013). Eine

jüngst veröffentlichte Studie fand zudem einen Zusammenhang zwischen mehr als 8 Stunden Arbeit im Freien und einem erhöhten Risiko sowohl für die Früh- als auch für die Spätform der AMD (Schick et al., 2016). Es gilt hierbei jedoch immer zu bedenken, dass es methodische Limitierungen bei der Quantifizierung der Sonnenlicht- bzw. UV-Exposition gibt.

5.5 Body Mass Index und körperliche Aktivität

Seddon und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass Patienten und Patientinnen mit einem Body Mass Index (BMI) ≥ 25 ein signifikant höheres Risiko für eine Progression von einer Früh- zu einer AMD Spätform haben (Seddon et al., 2003). Natürlich ist es auch interessant, Risikofaktoren zu identifizieren, welche mit einer Progression zu einer Spätform der AMD am zweiten Auge assoziiert sind, wenn bereits ein Auge eine Spätform entwickelt hat. Lechanteur und Mitarbeiter konnten diesbezüglich neben genetischen Varianten einen BMI > 30 , zunehmendes Alter und Rauchen identifizieren (Lechanteur et al., 2012). Andere Studien erbrachten Hinweise, dass vermehrte körperliche Aktivität das Risiko eine intermediäre oder eine AMD Spätform zu entwickeln reduzieren kann (Seddon et al., 2003, McGuinness et al., in press). Diese Ergebnisse sind von großer klinischer Relevanz, da Rauchen und ein erhöhter BMI modifizierbare AMD Risikofaktoren darstellen.

5.6 Genetik

Die AMD ist eine multifaktorielle, chronisch inflammatorische Erkrankung mit einer starken genetischen Komponente. Bei Verwandten ersten Grades von AMD Patienten und Patientinnen konnte ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, selbst an einer AMD zu erkranken (Shahid et al., 2012). Im Jahr 2005 gelang es, eine genetische Variante im Komplement H Gen (CFH Y402H, rs1061170) als Risikofaktor für die AMD in nordamerikanischen Populationen zu identifizieren (Hageman et al., 2005, Klein et al., 2005, Edwards et al., 2005, Haines et al., 2005). Diese Genvariante führt zu einer Dysfunktion des Komplementfaktors H und zu einer vermehrten Aktivierung der Komplementkaskade, was auch im Plasma von AMD Patienten und Patientinnen anhand von erhöhten C3d und Ba Konzentrationen nachgewiesen werden konnte (Scholl et al., 2008). Die mit der CFH Y402H Genvariante einhergehende Risikoerhöhung entspricht einer

Gendosiswirkung, das heißt homozygote Träger zeigen ein höheres Risiko als heterozygote Träger. Die CFH Y402H Genvariante konnte auch in einer österreichischen Population von AMD Patienten und Patientinnen als bedeutender Risikofaktor identifiziert werden (Wegscheider et al., 2007). Weiters konnte nachgewiesen werden, dass der CFH Y402H Genpolymorphismus ein starker Risikofaktor sowohl für das Auftreten einer AMD Frühform als auch das Fortschreiten von einer Früh- zu einer Spätform der AMD ist (Gangnon et al., 2012). In ihrer Wirkung unabhängig von der CFH Y402H Genvariante wurden im Jahr darauf zwei Polymorphismen auf dem 10q26 Locus als AMD Risikofaktoren identifiziert –LOC387715 oder „age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) Gen“ ARMS2 A69S (rs10490924) und „high temperature requirement factor A1 (HTRA1) -625G>A (rs11200638) (Dewan et al., 2006, Yang et al., 2006). Auch hier konnte ein Gendosiseffekt nachgewiesen werden, wobei das Ausmaß der Risikoerhöhung mit jener der CFH Y402H Variante vergleichbar ist. Welche der beiden genannten Varianten auf dem 10q26 Locus für die beobachtete Risikoerhöhung verantwortlich ist, ist bislang nicht eindeutig geklärt. Neben den genannten Genvarianten konnten noch weitere Genpolymorphismen als AMD Risikofaktoren identifiziert werden, wobei manche dieser Polymorphismen auch protektiv wirken. Die neu identifizierten Genvarianten finden sich unter anderem im Komplementsystem (C3, CFI, C2/CFB) und im Lipidstoffwechsel (CETP, ApoE, LIPC). Mögliche Interaktionen zwischen den CFH Y402H bzw. den HTRA1 -625G>A Genotypen und dem wichtigsten modifizierbaren AMD Risikofaktor, dem Rauchen, wurden untersucht und ergaben – wie bereits oben erwähnt – kontroversielle Ergebnisse. Ebenso wurde untersucht, ob genetische Varianten mit dem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie bei exsudativer AMD vergesellschaftet wären (Hermann et al., 2014, Abedi et al., 2013, Hagstrom et al., 2014). Auch hier wurden widersprüchliche Ergebnisse publiziert, wobei in der größten und am besten charakterisierten Studienpopulation (Comparison of AMD Treatment – CATT Studie) kein signifikanter pharmakogenetischer Einfluß der untersuchten Varianten (CFH rs1061170; ARMS2 rs10490924; HTRA1 rs11200638; C3 rs2230199, VEGFR2 rs4576072, VEGFR2 rs6828477) nachgewiesen werden konnte (Hagstrom et al., 2013, Hagstrom et al., 2015).

6. Anti-VEGF in der Behandlung der exsudativen AMD

Vor Einführung der VEGF-Antikörper zur Therapie der feuchten AMD wurden Patienten und Patientinnen mit dieser Erkrankung mittels thermischer Laserkoagulation bzw. photodynamischer Therapie (PDT) behandelt. Heutzutage werden drei verschiedene VEGF-Antikörper (Ranibizumab [Lucentis®], Bevacizumab [Avastin®], Aflibercept [Eylea®]) zur Therapie der feuchten AMD eingesetzt, wobei diese in den Glaskörperraum injiziert werden.

Ranibizumab ist ein humanisiertes, rekombinantes Antikörperfragment (Fab), welches alle VEGF-A Isoformen bindet. Aufgrund der Ergebnisse der ANCHOR und MARINA Studie wurde Ranibizumab 2006 in den USA und in weiterer Folge in der Europäischen Union zur Therapie der feuchten AMD zugelassen. In der ANCHOR Studie wurden Patienten und Patientinnen mit dem angiographisch nachgewiesenen überwiegend klassischen CNV Typ (predominantly classic CNV) entweder mit einer monatlichen intravitrealen Ranibizumabinjektion und einer Schein-PDT oder mit einer PDT-Therapie und monatlichen intravitrealen Scheininjektionen behandelt. Nach 12 Monaten war die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die weniger als 15 Buchstaben an Sehschärfe verloren, in der monatlichen 0,5 mg Ranibizumab-Gruppe signifikant höher als bei den Patienten und Patientinnen, die mittels PDT und intravitrealen Scheininjektionen behandelt worden waren (96,4% vs. 64,3%). Ähnliche Ergebnisse wurden auch nach 24 Monaten beobachtet (88,9% vs. 65,7%). Ein Visusanstieg um 15 oder mehr Buchstaben fand sich sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten signifikant häufiger in der Gruppe, die monatlich mit 0,5 mg Ranibizumab behandelt worden waren (12 Monate: 40,3% vs. 5,6%; 24 Monate: 41% vs. 6,3%) (Brown et al., 2006, Brown et al., 2009). In der MARINA Studie wurde die Wirkung von Ranibizumab bei Patienten und Patientinnen mit entweder minimal klassischem oder okkultem CNV Subtyp untersucht. Die Patienten und Patientinnen erhielten über einen Zeitraum von 24 Monaten entweder monatliche intravitreale Ranibizumab-Injektionen oder monatlich eine intravitreale Scheininjektion. Auch hier war die Häufigkeit einer Visusminderung geringer als 15 Buchstaben in der mit monatlich 0,5 mg Ranibizumab behandelten Gruppe signifikant höher als in der Gruppe, die nur mit intravitrealen Scheininjektionen behandelt wurde (12

Monate: 94,6% vs. 62,2%; 24 Monate: 90% vs. 52,9%). Was einen Visusanstieg \geq 15 Buchstaben betrifft, war dieser in der Gruppe, die monatlich mit 0,5 mg Ranibizumab behandelt worden war, ebenfalls signifikant häufiger zu finden (12 Monate: 33,8% vs. 5%; 24 Monate: 33,3% vs. 3,8%) (Rosenfeld et al., 2006).

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper aus der IgG1 Immunglobulingruppe, der auch an alle VEGF-A Isoformen bindet. Initial nahm man fälschlicherweise an, dass intravitreales Bevacizumab aufgrund seines hohen Molekulargewichts die Netzhautschichten nicht durchdringen könnte und somit nicht in den subretinalen Raum bzw. in die Aderhaut gelangen würde (Mordenti et al., 1999). Dies ist heute widerlegt und Bevacizumab wird heute als preisgünstigere Variante zu Ranibizumab und Aflibercept im off-label use zur Therapie der feuchten AMD eingesetzt (Schraermeyer et al., 2009). Mehrere Studien, die die Wirksamkeit von Ranibizumab und Bevacizumab verglichen, wurden durchgeführt, wobei die größte dieser Studien die sogenannte CATT Studie ist (Martin et al., 2011). In der letztgenannten Studie wurden Patienten und Patientinnen mit feuchter AMD mit einem der folgenden Schemata behandelt: monatliche intravitreale Injektion mit 1,25 mg Bevacizumab, monatliche intravitreale Injektion mit 0,5 mg Ranibizumab, intravitreale Injektion mit 1,25 mg Bevacizumab nach einem Pro re nata (PRN) Schema (d.h. nach Erfüllung bestimmter Kriterien) und intravitreale Injektion mit 0,5 mg Ranibizumab im PRN Schema. Es zeigte sich, dass nach 12 Monaten der durchschnittliche Gewinn an Buchstaben sich nicht signifikant zwischen den Gruppen mit monatlicher intravitrealer Gabe von Ranibizumab und jener mit monatlich verabreichtem Bevacizumab unterschied. Dies galt auch für den Vergleich der beiden Substanzen im PRN Schema. Nach 24 Monaten zeigten die Ergebnisse des PRN Schemas jedoch einen geringeren Visusanstieg als sie mit den monatlichen Injektionen erzielt werden konnten (Martin et al., 2012).

Die österreichische MANTA Studie untersuchte ebenso, ob es einen Unterschied betreffend mittleren Visusgewinn zwischen intravitreal verabreichtem Bevacizumab und Ranibizumab gibt. Hierbei wurden initial drei intravitreale Injektionen mit 1,25 mg Bevacizumab oder 0,5 mg Ranibizumab im Abstand von je einem Monat verabreicht. Danach kam ein PRN Schema zum Einsatz. Was den Visus anbelangt, so konnte nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied in

dem mittleren Buchstabengewinn zwischen der Gruppe, die mit Bevacizumab, und jener, die mit Ranibizumab behandelt worden war, nachgewiesen werden (Krebs et al., 2013). In der IVAN Studie konnte ebenso eine ähnliche Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab in der Therapie der feuchten AMD nachgewiesen werden (Chakravarthy et al., 2013).

Aflibercept, ein Fusionsprotein aus den extrazellulären Anteilen der VEGF Rezeptoren VEGFR1 und 2 und der Fc Domäne des humanen IgG1, bindet sowohl alle VEGF-A Isoformen als auch den Placental Growth Factor. Aflibercept ist seit 2012 für die Therapie der feuchten AMD in der Europäischen Union zugelassen. In der VIEW 1 und VIEW 2 Studie wurde untersucht, ob Patienten und Patientinnen mit feuchter AMD unter monatlicher intravitrealer Injektion mit 2 mg Aflibercept, monatlicher Injektion mit Aflibercept 0,5 mg oder Injektion von 2 mg Aflibercept alle zwei Monate nach initialer Gabe von drei Afliberceptinjektionen bezüglich der Häufigkeit eines Buchstabenverlusts < 15 nicht schlechter abschneiden würde als jene Gruppe, die mit monatlichen intravitrealen 0,5 mg Ranibizumabinjektionen behandelt wurden. Tatsächlich gab es nach 52 Wochen diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (Heier et al., 2012).

7. Bedeutung der Aderhaut bei der AMD

Das choroidale Gefäßsystem und dessen Regulation spielen eine entscheidende Rolle in der Entstehung der AMD. Es konnte gezeigt werden, dass ein verminderter choroidaler Blutfluss im Bereich der Fovea umgekehrt proportional mit dem Schweregrad einer AMD und der Ausprägung der Drusen korreliert (Berenberg et al., 2012, Grunwald et al., 2005). Durch die Verwendung neuerer OCT-Geräte konnten Hinweise erbracht werden, dass AMD-Patienten und AMD-Patientinnen verglichen mit Kontrollprobanden eine dünnere Aderhautdicke aufweisen (Chung et al., 2011).

Weiters konnte gezeigt werden, dass die Aderhautdicke bei der trockenen AMD sich umgekehrt proportional zu der Anzahl der Drusen verhielt (Ko et al., 2013).

7.1 Effekt von intravitrealen Anti-VEGF-Therapien auf die Aderhautdicke

Eine kürzlich durchgeführte Studie fand eine signifikante Verringerung der subfovealen Aderhautdicke nach dreimaliger monatlicher intravitrealer Gabe von Ranibizumab. Die mittlere subfoveale Aderhautdicke verringerte sich von $216,7 \pm 100,4 \mu\text{m}$ vor Therapiebeginn auf $196,8 \pm 89,7 \mu\text{m}$ nach 3 Monaten, und auf $190,1 \pm 91,5 \mu\text{m}$ nach 6 Monaten unter der Therapie mit Ranibizumab. Je nach Ansprechen auf den Anti-VEGF-Wirkstoff Ranibizumab wurde zwischen 2 Gruppen unterschieden – jene, die auf die Therapie gut ansprachen („responder group“: definiert als vollständige Resorption der subretinalen Flüssigkeit oder Abnahme der subretinalen Flüssigkeit $> 100 \mu\text{m}$ verglichen mit dem Ausgangswert) und eine Gruppe, die nicht gut auf die Therapie ansprach („non-responder group“: definiert als Abnahme der subretinalen Flüssigkeit $< 100 \mu\text{m}$ oder Zunahme der subretinalen Flüssigkeit $> 100 \mu\text{m}$). Dementsprechend wurden 55% als responder klassifiziert. In dieser Gruppe war die mittlere Aderhautdicke zu Beginn der Studie signifikant höher und die Ausdehnung der CNV signifikant geringer als in der Gruppe, die nicht auf die Therapie ansprach (Kang et al., 2014).

Eine weitere jüngst veröffentlichte Studie untersuchte ebenfalls Veränderungen der Aderhautdicke unter der intravitrealen Therapie mit Ranibizumab. Die

Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen hatten eine bisher unbehandelte exsudative AMD am Studienauge, welche für 3 Monate mit jeweils einer monatlichen Injektion Ranibizumab behandelt wurde. Danach kam für drei weitere Monate ein PRN Schema zum Einsatz. Ziel der Studie war es, Veränderungen der Aderhautdicke unter der Therapie mit Ranibizumab zu erfassen. Die choroidale Dicke wurde nach 3 und nach 6 Monaten gemessen und mit den Messwerten der Ausgangsuntersuchung verglichen. Die mittlere zentrale Aderhautdicke nahm am Studienauge sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten signifikant ab, wobei ein signifikant größerer Zugewinn an Sehvermögen bei Patienten und Patientinnen beobachtet werden konnte, bei denen sich die Aderhautdicke stärker verringerte ($\geq 29 \mu\text{m}$) (Razavi et al., 2015).

8. Ziele der Diplomarbeit

Die Ziele der vorliegenden Diplomarbeit können in drei Hauptpunkte zusammengefasst werden:

- Untersuchung des Effektes von intravitreal appliziertem Bevacizumab auf das makuläre Aderhautvolumen
- Untersuchung der Auswirkung von Bevacizumab auf die subfoveale Aderhautdicke
- Evaluation der fovealen Netzhautdicke sowie der bestkorrigierten Sehschärfe vor und nach der Therapie mit Bevacizumab

Die Untersuchung des Aderhautvolumens bzw. dessen Veränderung nach der Therapie mit Bevacizumab stellt die Kernaufgabe dieser Diplomarbeit dar. Die durchgeführte prospektive Studie wurde in diesem Sinne konzipiert und die Fallzahlberechnung zur Beantwortung dieser Frage durchgeführt.

Die möglichen Veränderungen von subfovealer Aderhautdicke, fovealer Netzhautdicke und des ETDRS Buchstabenscores unter der Therapie mit Bevacizumab wurden als sekundäre Fragestellungen ausgewertet.

9. Methoden

9.1 Studienpopulation

Für diese Studie wurden 47 Patienten und Patientinnen mit exsudativer Makuladegeneration rekrutiert. Die Studie wurde monozentrisch ohne Randomisierung durchgeführt, wobei die für die Studie ausgewählten Probanden Nummern in aufsteigender Reihenfolge erhielten, um deren Anonymität zu wahren.

9.2 Einschluss – Ausschlusskriterien

Das Mindestalter der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen war mit 50 Jahren festgelegt. Eine bisher unbehandelte feuchte Makuladegeneration und nicht mehr als 6 Dioptrien Fehlsichtigkeit waren weitere Einschlusskriterien. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten und Patientinnen, die Pathologien zeigten, die mit den für die Studie relevanten Messungen interferieren konnten (z.B. dichte Linsentrübung, Glaskörperblutung). Weiters konnten Patienten und Patientinnen mit unkontrollierter Hypertonie sowie Diabetes mellitus nicht an der Studie teilnehmen.

9.3 Screeninguntersuchungen

Bei der Ausgangsuntersuchung wurden die bestkorrigierte Sehschärfe, der intraokuläre Druck (Goldmann Tonometer AT 900; Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland), der Blutdruck und der Puls der Patienten und Patientinnen gemessen. Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde mit Hilfe einer ETDRS-Tafel in einer Entfernung von 4 Metern erhoben. Weiters erfolgte eine Fundus-Untersuchung, eine Fluoreszenz-Angiographie und eine “enhanced depth imaging“ OCT-Untersuchung. Bei den Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen wurden bei der Fluoreszenzangiographie choroidale Neovaskularisationen dargestellt, die eine Indikation zur Therapie mit Bevacizumab darstellten.

Studienablauf

Nach der Screeninguntersuchung wurden drei monatliche Termine zur intravitrealen Bevacizumab Therapie vereinbart. Vor jeder Injektion fand jeweils eine OCT-Messung zur Bestimmung der Aderhaut sowie der Netzhautdicke, eine Messung des Blutdruckes und Augendruckes sowie eine ETDRS-Visusprüfung statt.

Der Studienablauf ist in Abbildung 9: Studienablauf dargestellt.

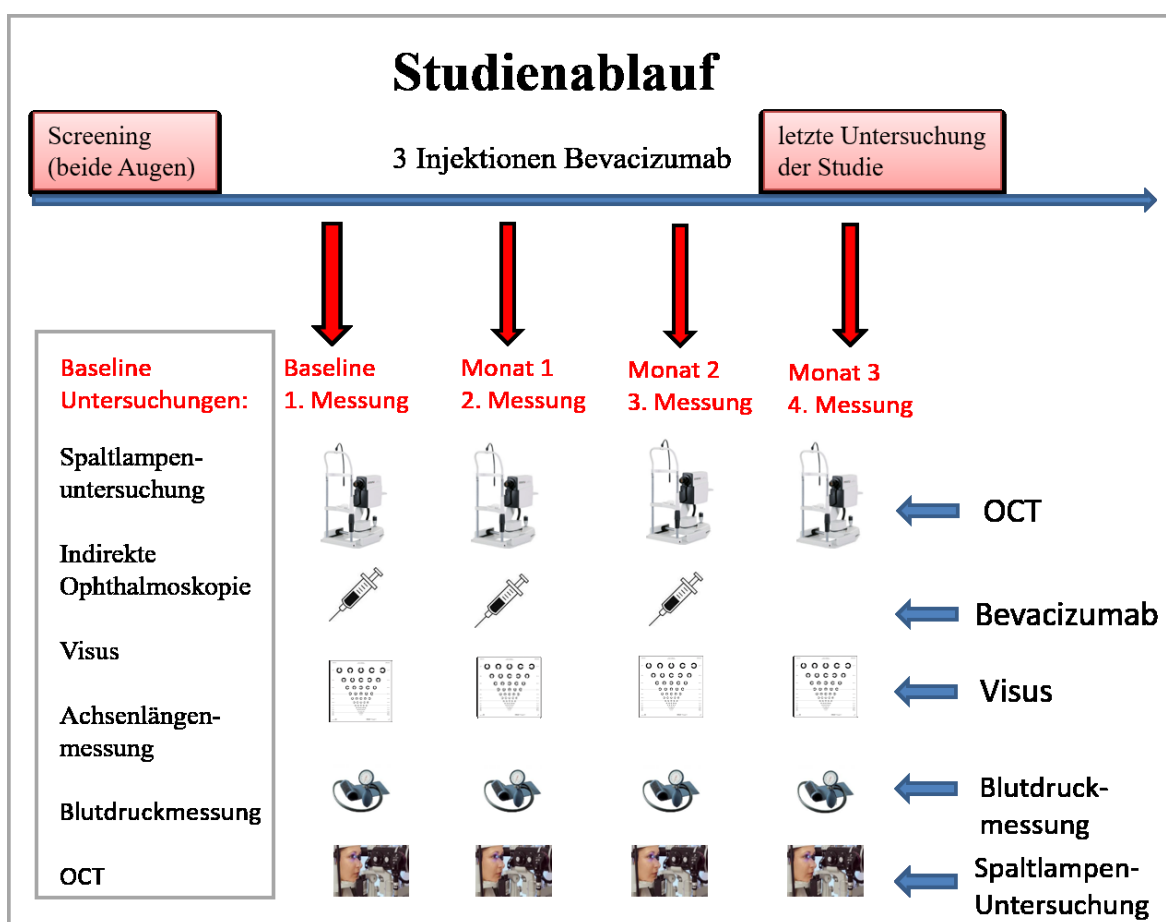


Abbildung 9: Studienablauf

9.4 Parameter

9.4.1 ETDRS

Die "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) Visustafeln werden als Goldstandard in der Augenheilkunde zur Erfassung der Sehleistung eingesetzt. Im Zuge des Sehtests sitzt der Studienteilnehmer bzw. die Studienteilnehmerin in einer Distanz von 4 Metern vor einer ETDRS-Tafel, wobei immer nur ein Auge getestet wird – das andere Auge wird zwischenzeitlich abgedeckt. Dabei sollte der Patient bzw. die Patientin den genauen Abstand einhalten und sich nicht nach vorne neigen. Zu Beginn wird in einer Distanz von 4 Metern gemessen, bei Nichterkennen der Buchstaben wird in näherer Entfernung gemessen, wobei immer das rechte Auge zuerst getestet wird. Dabei wird im Laufe der Studie dem rechten Auge immer die gleiche Tafel vorgezeigt, dem linken Auge eine andere, welche speziell für das linke Auge vorgesehen ist.

9.4.2 Messung des Augendruckes

Der intraokulare Druck wurde an der Spaltlampe mit einem Goldmann-Tonometer gemessen (Goldmann Tonometer AT 900; Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland). Vor jeder Messung wurde ein Tropfen Oxybuprocainhydrochlorid, ein Lokalanästhetikum, in Kombination mit Natrium Fluoreszein, einem fluoreszierenden Farbstoff, ins Auge verabreicht, um eine ausreichende Lokalanästhesie der Hornhaut zu gewährleisten.

9.4.3 Angiographie

Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie (FA) gibt Aufschluss über die Durchblutung der Netzhaut und der Aderhaut. Mittels dem wasserlöslichen und intravenös verabreichten Farbstoff Fluoreszein können die Netzhaut- und Aderhautgefäße dargestellt werden. Fünf bis zehn Sekunden nachdem der Farbstoff verabreicht wurde, werden in bestimmten zeitlichen Abständen Aufnahmen gemacht. Fluoreszein wird mit kurzwelligem Licht (490 Nanometer) beleuchtet und emittiert

Licht mit einer längeren Wellenlänge von 530 Nanometern. Die Kamera ist mit einem Filter ausgestattet, der nur Licht dieser Wellenlänge hindurchlässt. Die so entstehenden Bilder werden mit einer digitalen Kamera abgebildet und dokumentiert (Weingeist, 1998).

Fluoreszein ist zu 70-85% an Plasmaproteine gebunden. Aus den Hauptgefäßen der Choroidea tritt normalerweise kein Fluoreszein aus, jedoch besitzen die Gefäßwände der Choriocapillaris kleine Öffnungen, durch die Fluoreszein aus den Gefäßen austreten und bis einschließlich der Bruch-Membran vordringen kann. Danach wird der Farbstoff durch die Tight-Junctions des RPE, welche die äußere Blut-Retina-Schranke bilden, am weiteren Vordringen gehindert. Die innere Blut-Retina-Schranke wird aus Tight-Junctions zwischen den Endothelzellen der Retinacapillaren gebildet. Fluoreszein kann diese Barriere normalerweise nicht überwinden. Man kann mittels der FA sowohl die Perfusion der Gefäße, als auch eine eventuelle Leakage darstellen, wie sie im Rahmen des Zusammenbruchs der Blut-Retina-Schranken auftritt. Weiters können choroidale und retinale Neovaskularisationen nachgewiesen werden (Kanski, 2012).

Nach der "Macular Photocoagulation Study" (MPS) wird die choroidale Neovaskularisation (CNV) in der FA folgendermaßen eingeteilt:

Die klassische CNV (20%) zeigt bereits in der Frühphase der Fluoreszenzangiographie eine Hyperfluoreszenz. Typisch für diesen Typ der CNV ist die klare Begrenzung der CNV in der Frühphase der FA, welche im Gegensatz zur okkulten CNV steht und dadurch bedingt ist, dass die klassische CNV sich oberhalb des RPE befindet und somit besser dargestellt werden kann als die unter dem RPE liegende okkulte CNV. Eine weitere Unterteilung ist je nach Lage zur fovealen avaskulären Zone (FAZ) möglich, wobei man eine extrafoveale, juxtafoveale und subfoveale CNV unterscheidet.

Ein weiterer Typ der CNV ist die okkulte CNV (80%) (siehe Abb.10), welche zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruch-Membran auftritt. Die exakten Begrenzungen dieser Membranen können mit der FA nicht genau bestimmt werden. Hier zeigt sich nach 1-2 Minuten nach der intravenösen Farbstoffinjektion eine Hyperfluoreszenz, die man auch als „stippled hyperfluorescence“ bezeichnet. In der Spätphase nimmt die Fluoreszenz zu. Eine

zweite Variante der okkulten CNV wird als "late leakage of undetermined source" bezeichnet, wo man nur in der Spätphase eine Hyperfluoreszenz im Bereich der CNV nachweisen kann.

Es können auch Mischformen von klassischer und okkulter CNV auftreten, die man, je nachdem ob der klassische Anteil mehr oder weniger als 50% der Läsion beträgt in eine „vorwiegend klassische“ oder „minimal klassische“ Form unterteilen kann (Kanski, 2012).

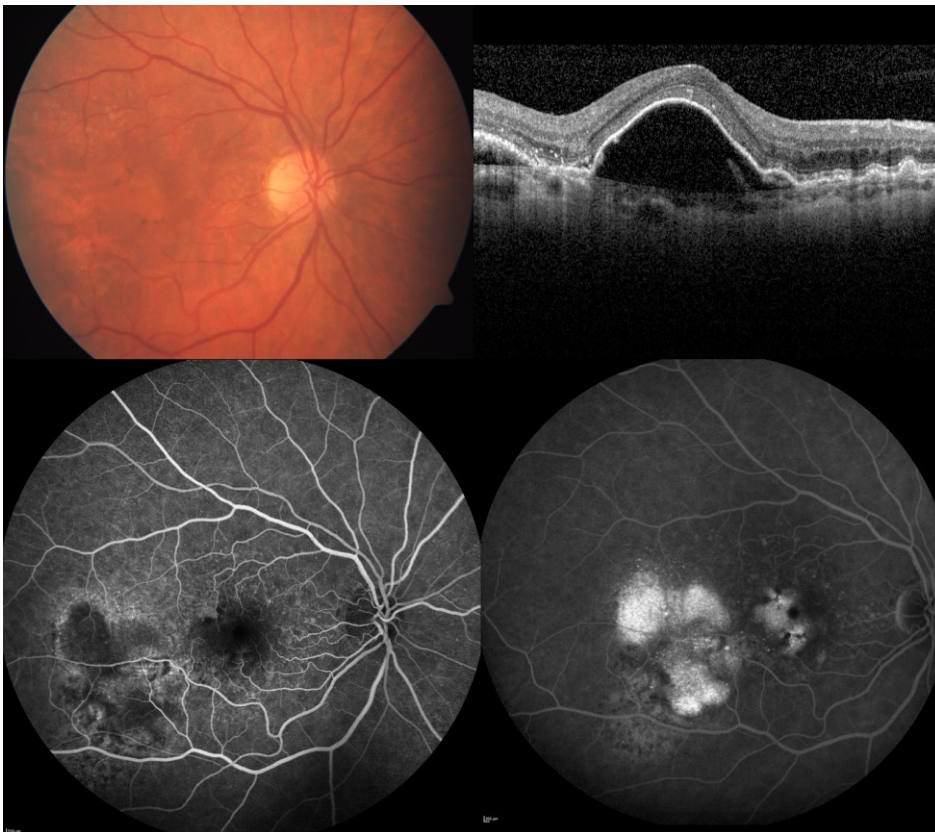


Abbildung 10: Okkulte Neovaskularisation

Fundusfotografie, OCT, Früh- und Spätphase der Fluoreszenzangiografie mit Leakage in der Spätphase

Indozyaningrünangiographie

Das retinale Gefäßsystem lässt sich gut durch die FA darstellen, im Regelfall nicht jedoch das choroidale Gefäßsystem. Im Unterschied zu Fluoreszein absorbiert Indozyaningrün Licht mit einer Wellenlänge von 790-805 Nanometer und emittiert Licht im Wellenlängenbereich von 825-835 Nanometer, sodass Strukturen unter dem RPE besser dargestellt werden können. Indozyaningrün ist zu ca. 98% an Plasmaproteine gebunden und tritt im Gegensatz zu Fluoreszein langsamer aus

leakierenden Gefäßen aus. So ermöglicht die Indozyaninangiographie eine bessere Darstellung der Aderhautgefäße bzw. von Erkrankungen, die sich hauptsächlich in der Aderhaut manifestieren, als die Fluoreszenzangiographie (Kanski, 2012).

9.4.4 OCT-Messung des Aderhautvolumens und der Aderhautdicke

Die optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) fand in den letzten Jahren vermehrte Anwendung und ist heutzutage ein wichtiges diagnostisches Instrument in der Augenheilkunde. Dabei ist es möglich, hochauflösende Bilder unterschiedlicher Augenstrukturen (Netzhaut, Aderhaut, Hornhaut) zu erstellen und damit die Morphologie genau zu untersuchen. Zur Bestimmung des Aderhautvolumens bzw. der Aderhautdicke wurde in der vorliegenden Untersuchung ein Spectral-Domain OCT Gerät verwendet (Heidelberg Spectralis HRA2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

Kurz zusammengefasst basiert die OCT-Technologie auf dem Prinzip der Interferenz. Das Licht einer breitbandigen Lichtquelle wird in zwei Arme aufgeteilt – den Referenzarm sowie den Probenarm, welcher durch das zu untersuchende Gewebe reflektiert wird. In weiterer Folge wird aus dem reflektierten Licht beider Arme ein Interferenzmuster erzeugt. Durch Analyse der Intensität dieses Musters entsteht ein A-Scan, ähnlich der Ultraschalltechnologie. Kommerziell erhältliche Spectral-Domain OCT Geräte erzeugen 17 000 bis 80 000 A-Scans pro Sekunde. Die Untersuchung des Augenhintergrundes beispielsweise dauert somit nur wenige Sekunden bis Minuten (Duker J, 2014). Bewegt man den Probenarm mittels Spiegel über das Objekt kann anhand vieler A-Scans ein B-Bild ermittelt werden. Dieses stellt nun einen Querschnitt durch das Gewebe, beispielsweise der Netzhaut, dar. Um die Bildqualität zu optimieren wird die Eye-Tracking-Software (TruTrack®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) verwendet, bei der ein Laserstrahl konstant den Fundus abtastet und die Augenbewegungen wahrnimmt und korrigieren kann. So können Bildartefakte, die durch Augenbewegungen verursacht werden können, verhindert werden. Zur Darstellung der Aderhaut kommt das sogenannte enhanced depth imaging (EDI) zum Einsatz, welches Aufnahmen mit höherer Eindringtiefe erlaubt.

Zur Untersuchung der Aderhaut wurden 31 hochauflösende B-Scans, zentriert an der Fovea, gemessen. Um die Bildqualität zu verbessern, wurden jeweils 25 B-Scans gemittelt. Die Länge des Scans wurde auf 9,3 mm und die Abstände auf 240 μm festgelegt, resultierend in einem Bereich von 30x25 Grad um die Fovea.

Die Aderhaut

Die Aderhaut wurde in allen 31 Scans manuell segmentiert, da eine automatische Erkennung der Schichten der Aderhaut durch die kommerzielle OCT-Software nicht möglich war. Wie in Abbildung 11: Segmentierung der Aderhautgrenzen ersichtlich, wurde die Bruch-Membran als innere Grenze sowie die choroidosklerale Junctionszone als äußere Grenze gesetzt.

Nach erfolgter Segmentierung aller B-Scans einer Messung erfolgte die Berechnung des choroidalen Volumens und der choroidalen Dicke mittels der verfügbaren Software des Spectralis OCT. Das choroidale Volumen wurde innerhalb des 6 mm messenden Ringes automatisch berechnet. Die choroidale Dicke setzte sich aus dem Mittelwert der einzelnen Messwerte des zentralen Feldes zusammen (1 mm, siehe Abbildung 12: Messung des Aderhautvolumens).

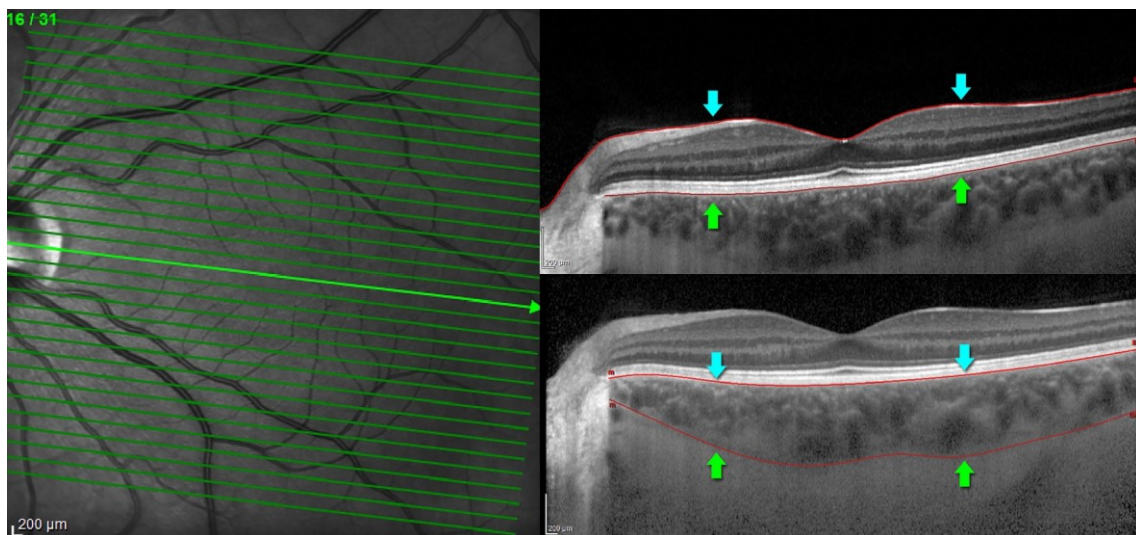


Abbildung 11: Segmentierung der Aderhautgrenzen
Segmentierung des Aderhautvolumens mittels "Enhanced Depth Imaging" OCT

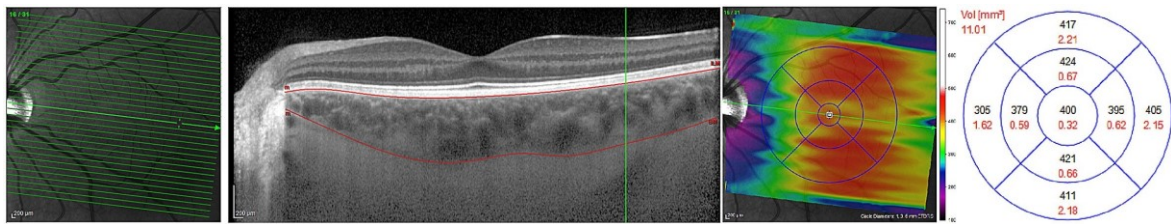


Abbildung 12: Messung des Aderhautvolumens

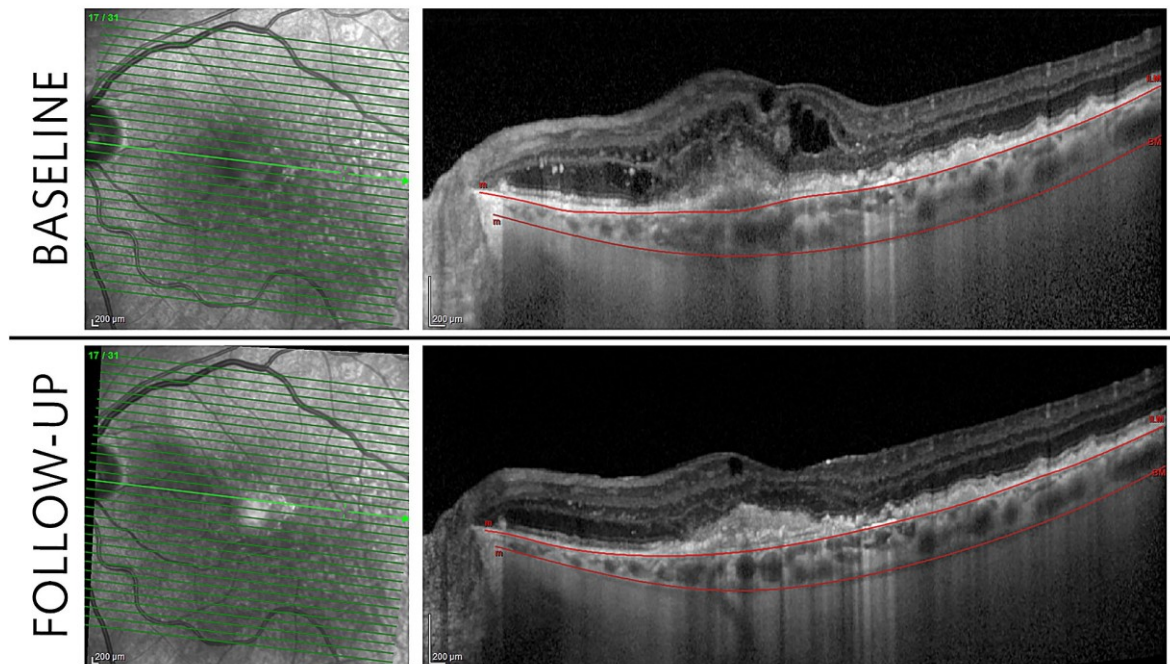


Abbildung 13: Raster zur Segmentierung des Aderhautvolumens

Scan von einem linken Auge eines 80-jährigen männlichen Patienten dieser Studie
Baseline (Ausgangsuntersuchung, vor Therapie) und Follow-up (nach Therapie)

Bilder links: OCT-Segmentscans

Bilder rechts: händische Segmentierung der Aderhaut

9.4.5 Statistik

Die Daten der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen wurden anonymisiert in einer Excel Tabelle dokumentiert (Microsoft Excel®) und mit Hilfe des Programmes SPSS Statistics (Version 22) ausgewertet.

Die Baseline Daten der Studienpopulation wurden deskriptiv beschrieben. Die Ergebnisse werden mit dem Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. dem Median und dem Interquartilsabstand (interquartil range – IQR) angegeben. Zur Beschreibung der Änderungen der Parameter im Studienverlauf wurde der gepaarte t-Test bzw. der Wilcoxon signed rank test angewandt.

Die Hauptzielgröße der Studie war das Aderhautvolumen. Eine Veränderung des Aderhautvolumens vor und nach der Therapie mit Bevacizumab (Baseline und Monat 3) wurde unter Verwendung des Wilcoxon signed rank test untersucht. Die Nebenzielgrößen waren die foveale Netzhautdicke, die subfoveale Aderhautdicke sowie der Visus. Im Falle der Nebenzielgrößen kamen der gepaarte t-Test bzw. der Wilcoxon signed rank test zur Untersuchung der Änderung vor bzw. nach der Therapie (Baseline und Monat 3) zur Anwendung.

Ein P-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

10. Resultate

Für die vorliegende Studie wurden 58 Patienten und Patientinnen mit einer unbehandelten exsudativen AMD rekrutiert. Davon mussten neun Patienten und Patientinnen ausgeschlossen werden, da eine eindeutige Segmentierung der Aderhaut aufgrund von unzureichender Qualität der OCT Messungen nicht möglich war und zwei Patienten zogen ihre Zustimmung zur Studie während des Studienverlaufs zurück. Die endgültige Anzahl der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen betrug daher 47 Patienten bzw. Patientinnen. Alle Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen wurden mit insgesamt drei Bevacizumab-Injektionen am Studienauge behandelt. Es wurden während der Studienphase am Partnerauge keine intravitrealen Injektionen verabreicht. Die Partneraugen von 39 Patienten und Patientinnen dienten als Kontrolle.

Die choroidalen Neovaskularisationen wurden mittels der Fluoreszenz- und Indozyaninrönangiographie in folgende Subtypen eingeteilt: klassisch (n=12), überwiegend klassisch (n=2), minimal klassisch (n=6), okkult (n=22) und retinale angiomatöse Proliferation (n=5). Die mittlere Läsionsgröße betrug $3,26 \pm 1,7$ mm (IQR 0,73 mm bis 7,78 mm).

Einteilung	klassisch	überwiegend klassisch	minimal klassisch	Okkult	retinale angiomatöse Proliferation
Anzahl	12	2	6	22	5

Tabelle 1: Einteilung der choroidalen Neovaskularisationen

Unter den Teilnehmern und Teilnehmerinnen waren 27 Frauen und 20 Männer mit einem Durchschnittsalter von $80 \pm 6,4$ Jahren.

Anteil Frauen und Männer in der Studienpopulation

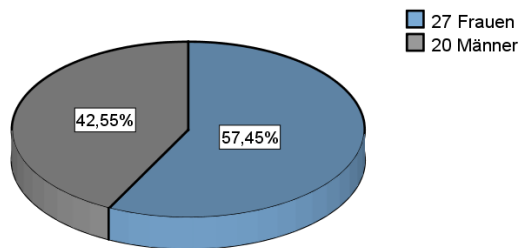


Abbildung 14: Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation

10.1 Visus

Der mittlere ETDRS-Score betrug vor der Behandlung mit Bevacizumab am betroffenen Auge $54,5 \pm 13,3$ Buchstaben. Durch die intravitreale Therapie mit Bevacizumab stieg am betroffenen Auge der mittlere ETRDS-Score auf $59,9 \pm 12,7$ Buchstaben an ($p < 0,001$).

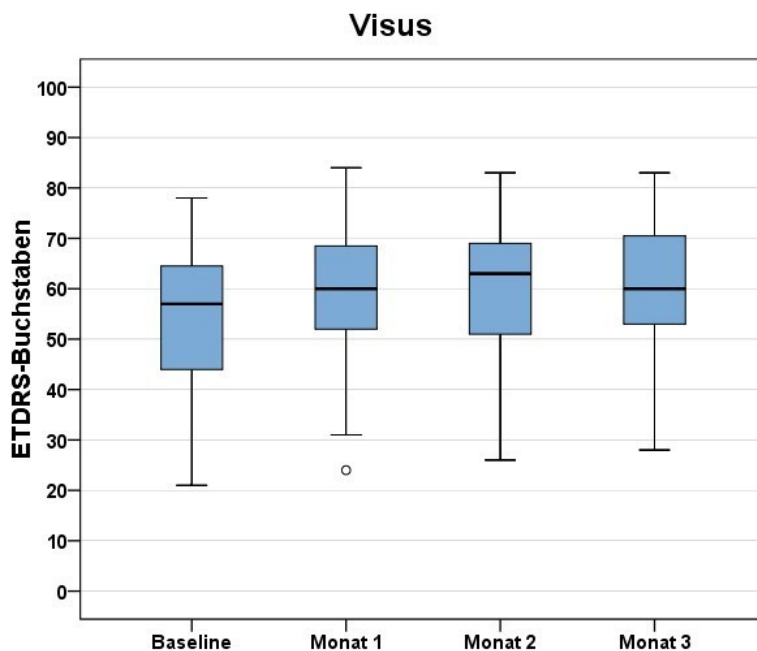


Abbildung 15: Visusverlauf

10.2 Effekt von Bevacizumab auf die subfoveale Aderhautdicke

In den mit Bevacizumab behandelten Augen verringerte sich die subfoveale Aderhautdicke signifikant im Median von 157,0 μm (IQR 116,0 bis 244,5) vor Therapie auf 139,0 μm (IQR 102,5 bis 212,0) ein Monat nach der letzten Injektion ($p < 0,001$). Am unbehandelten Partnerauge kam es zu keiner signifikanten Verringerung der subfovealen Aderhautdicke ($p > 0,05$). Vor Therapie lag am unbehandelten Auge die Aderhautdicke im Median bei 151,0 μm (IQR 110,5 bis 213,0). Zum Zeitpunkt Monat 3 betrug diese im Median 157,0 μm (IQR 110,5 bis 213,0).

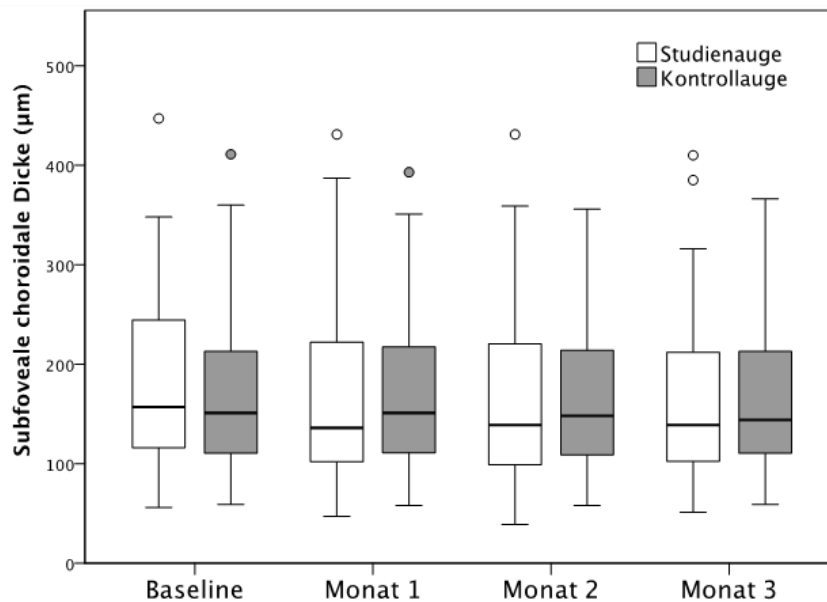


Abbildung 16: Veränderung der subfovealen Aderhautdicke am behandelten bzw. unbehandelten Auge

10.3 Effekt von Bevacizumab auf das Aderhautvolumen

In den behandelten Augen verringerte sich das mediane Aderhautvolumen signifikant von 4,1 mm^3 (IQR 3,4 bis 5,9) vor Therapie auf 3,9 mm^3 (IQR 3,1 bis 5,6) ($p < 0,001$) (siehe [Abbildung 17: Veränderung des Aderhautvolumens am behandelten bzw. unbehandelten Auge](#)). In den Kontrollaugen kam es auch zu einer signifikanten Reduktion des medianen Aderhautvolumens von 3,9 mm^3 (IQR 3,1 bis 5,5) vor Therapie auf 3,8 mm^3 (IQR 3,1 bis 5,3) nach Therapie ($p < 0,001$).

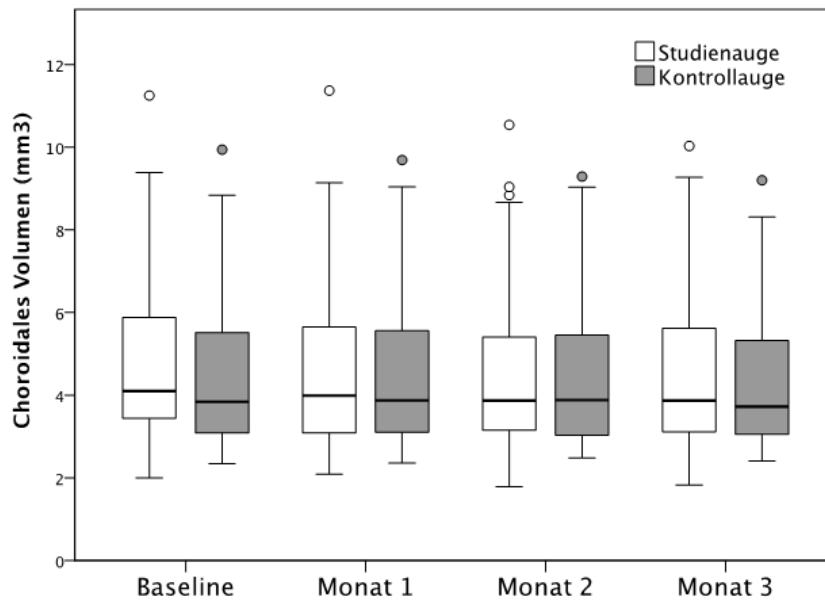


Abbildung 17: Veränderung des Aderhautvolumens am behandelten bzw. unbehandelten Auge

10.4 Effekt von Bevacizumab auf die foveale Netzhautdicke

Die mediane foveale Netzhautdicke betrug 415,0 μm (IQR 378,5 bis 592,5) bei der Ausgangsuntersuchung und verringerte sich signifikant auf 322,0 μm (IQR 279,5 bis 414,0) nach Therapie mit Bevacizumab ($p < 0,001$). In den Kontrollaugen konnte keine signifikante Veränderung der fovealen Netzhautdicke nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

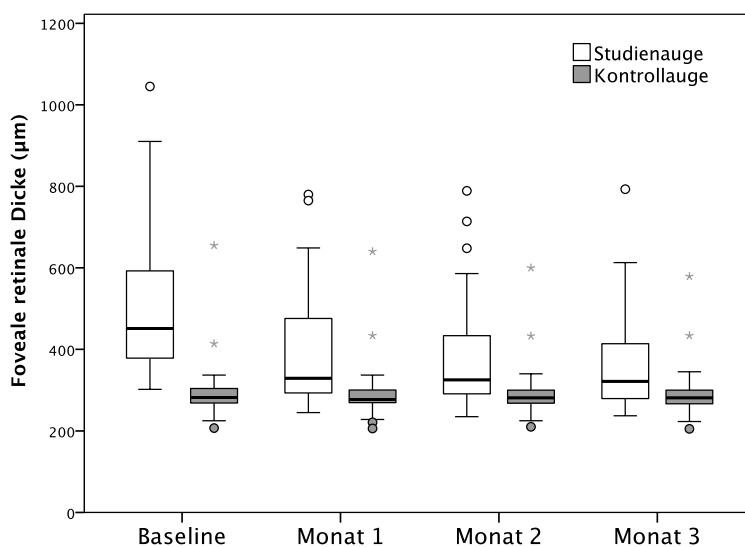


Abbildung 18: Veränderung der fovealen Netzhautdicke am behandelten bzw. unbehandelten Auge

11. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirkung von intravitreal appliziertem Bevacizumab auf das makuläre Aderhautvolumen und die subfoveale Aderhautdicke bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD zu untersuchen. In früheren Studien, die die Wirkung von Ranibizumab und Bevacizumab bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD untersuchten, wurden Veränderungen der subfovealen Aderhautdicke, nicht jedoch des makulären Aderhautvolumens erhoben bzw. ausgewertet (Razavi et al., 2015, Sizmaz et al., 2014, Unlu et al., 2015, Kang et al., 2014). Die vorliegende Studie ist somit die erste, welche Daten betreffend die Veränderung des Aderhautvolumens unter der Therapie mit Bevacizumab präsentiert.

Das mediane makuläre Aderhautvolumen als auch die mediane subfoveale Aderhautdicke nahm unter Gabe von Bevacizumab am behandelten Auge signifikant ab. Da die Abnahme der subfovealen Aderhautdicke und des subfovealen Aderhautvolumens in ähnlichem Ausmaß erfolgte, kann man von einer globalen und nicht nur lokalen (d.h. im Bereich der choroidalen Neovaskularisation) Wirkung von Bevacizumab auf die Aderhaut ausgehen. Diese Ergebnisse ähneln jenen von Razavi und Mitarbeitern, die neben der subfovealen Aderhautdicke auch noch an weiteren Stellen in der Makula Veränderungen der Aderhautdicke unter der Therapie mit Ranibizumab nachweisen konnten. In deren Studie konnte eine Abnahme der Aderhautdicke nicht nur im Bereich der choroidalen Neovaskularisation, sondern auch an nicht durch die choroidale Neovaskularisation betroffenen Arealen nachgewiesen werden (Razavi et al., 2015).

Die Wirkung des VEGF-Antikörpers Bevacizumab auf die Aderhaut kann damit erklärt werden, dass Bevacizumab nach intravitrealer Gabe beim Affen immunhistochemisch in der Aderhaut und bei Affen als auch beim Menschen in der Blutbahn nachgewiesen werden kann (Heiduschka et al., 2007, Kim et al., 2009). Weiters konnten Zehetner und Mitarbeiter zeigen, dass die intravitreale Gabe von Bevacizumab zu einer signifikanten Senkung der Plasma VEGF-Spiegel am 7. Tag nach Applikation führt. Die VEGF-Spiegel waren am 28. Tag nach Applikation auch noch immer signifikant niedriger als vor der Medikamentengabe

(Zehetner et al., 2013). Eine ähnliche Wirkung auf die Plasma VEGF-Spiegel konnte auch für Aflibercept, nicht jedoch für Ranibizumab nachgewiesen werden (Zehetner et al., 2015). Die in der Literatur gut dokumentierte Senkung der Plasma VEGF-Spiegel durch Bevacizumab kann auch gut erklären, warum es in unserer Studie am nicht behandelten Partnerauge zu einer signifikanten Abnahme des Aderhautvolumens kam.

Die subfoveale Aderhautdicke am nicht behandelten Auge zeigt jedoch im Unterschied zum Aderhautvolumen keine statistisch signifikante Veränderung. Diese Diskrepanz könnte dadurch erklärt werden, dass bei der Messung der subfovealen Aderhautdicke weniger Messpunkte als bei der Messung des Aderhautvolumens ausgewertet werden und, dass manchmal lokale Gewebsunregelmäßigkeiten eine genaue Feststellung der Grenze zwischen Aderhaut und Sklera beeinträchtigen könnten. Dadurch könnten größere Abweichungen zwischen den Messergebnissen hervorgerufen werden und eine mögliche Abnahme der Aderhautdicke fälschlicherweise nicht nachgewiesen werden. Zur Beurteilung einer Veränderung der Aderhautdicke erscheint somit die Bestimmung des Aderhautvolumens sinnvoller als die alleinige Bestimmung der subfovealen Aderhautdicke.

Was die am behandelten Auge nachgewiesene Reduktion der subfovealen Aderhautdicke in unserer Studie betrifft, so entspricht diese jener, die von Unlu und Mitarbeitern in ihrer Studie nachgewiesen worden war (Unlu et al., 2015). Sie steht jedoch im Gegensatz zu der Studie von Sizmaz und Mitarbeitern, die berichteten, dass sich die subfoveale Aderhautdicke bei Patienten und Patientinnen mit exsudativer AMD nach einer einmaligen Gabe von Bevacizumab nicht signifikant änderte (Sizmaz et al., 2014). In der vorliegenden Studie war es bereits 1 Monat nach der ersten intravitrealen Gabe von Bevacizumab zu einer signifikanten Reduktion des Aderhautvolumens und der Aderhautdicke gekommen. Die Bestimmung des makulären Aderhautvolumens im Rahmen zukünftiger Studien könnte hier – wie bereits oben angeführt – präzisere Informationen liefern und zur Klärung kontroversieller Ergebnisse beitragen.

Es ist wesentlich, darauf hinzuweisen, dass die Bestimmung des Aderhautvolumens die genaue Segmentierung der Aderhautgrenzen voraussetzt. Dazu ist ein dafür geschultes Personal notwendig. Trotzdem kann manchmal die

Grenze zwischen Aderhaut und Sklera mit den verfügbaren technischen Mitteln nicht ausreichend dargestellt werden. Neun Patienten und Patientinnen mussten aus diesem Grund von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist die Bestimmung des makulären Aderhautvolumens zeitaufwendiger als die Messung der subfovealen Aderhautdicke.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante Reduktion des makulären Aderhautvolumens sowohl am behandelten Auge als auch am nicht behandelten Partnerauge unter einer Therapie von drei im Abstand von jeweils einem Monat intravitreal verabreichten Bevacizumabgaben. Da die feuchte AMD eine chronische Erkrankung ist und meist eine Vielzahl von intravitrealen Bevacizumabgaben zur adäquaten Therapie notwendig sind, wäre es interessant, in weiterführenden Studien zu untersuchen, wie sich die langfristige Gabe von VEGF-Antikörpern auf das Aderhautvolumen auswirkt.

Literaturverzeichnis

- ABEDI, F., WICKREMASINGHE, S., RICHARDSON, A. J., ISLAM, A. F., GUYMER, R. H. & BAIRD, P. N. 2013. Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 120, 1641-8.
- AHMED, S. S., LOTT, M. N. & MARCUS, D. M. 2005. The macular xanthophylls. *Surv Ophthalmol*, 50, 183-93.
- AMBATI, J., AMBATI, B. K., YOO, S. H., IANCHULEV, S. & ADAMIS, A. P. 2003. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*, 48, 257-93.
- AVERY, R. L., PIERAMICI, D. J., RABENA, M. D., CASTELLARIN, A. A., NASIR, M. A. & GIUST, M. J. 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113, 363-372.e5.
- BERENBERG, T. L., METELITSINA, T. I., MADOW, B., DAI, Y., YING, G. S., DUPONT, J. C., GRUNWALD, L., BRUCKER, A. J. & GRUNWALD, J. E. 2012. The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina*, 32, 25-31.
- BINDEWALD, A., SCHMITZ-VALCKENBERG, S., JORZIK, J. J., DOLAR-SZCZASNY, J., SIEBER, H., KEILHAUER, C., WEINBERGER, A. W., DITHMAR, S., PAULEIKHOFF, D., MANSMANN, U., WOLF, S. & HOLZ, F. G. 2005. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 89, 874-8.
- BRESSLER, N. M., BRESSLER, S. B., CONGDON, N. G., FERRIS, F. L., 3RD, FRIEDMAN, D. S., KLEIN, R., LINDBLAD, A. S., MILTON, R. C. & SEDDON, J. M. 2003. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol*, 121, 1621-4.
- BROWN, D. M., KAISER, P. K., MICHELS, M., SOUBRANE, G., HEIER, J. S., KIM, R. Y., SY, J. P. & SCHNEIDER, S. 2006. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355, 1432-44.
- BROWN, D. M., MICHELS, M., KAISER, P. K., HEIER, J. S., SY, J. P. & IANCHULEV, T. 2009. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 116, 57-65.e5.
- CAHILL, M. T., BANKS, A. D., STINNETT, S. S. & TOTH, C. A. 2005. Vision-related quality of life in patients with bilateral severe age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 112, 152-8.
- CHAKRAVARTHY, U., HARDING, S. P., ROGERS, C. A., DOWNES, S. M., LOTERY, A. J., CULLIFORD, L. A. & REEVES, B. C. 2013. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*, 382, 1258-67.

- CHAKRAVARTHY, U., HARDING, S. P., ROGERS, C. A., DOWNES, S. M., LOTERY, A. J., WORDSWORTH, S. & REEVES, B. C. 2012. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*, 119, 1399-411.
- CHRISTEN, W. G., GLYNN, R. J., MANSON, J. E., AJANI, U. A. & BURING, J. E. 1996. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *Jama*, 276, 1147-51.
- CHUNG, S. E., KANG, S. W., LEE, J. H. & KIM, Y. T. 2011. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 118, 840-5.
- CROUCH, R. K., KOUTALOS, Y., KONO, M., SCHEY, K. & ABLONCZY, Z. 2015. A2E and Lipofuscin. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 134, 449-63.
- CRUICKSHANKS, K. J., KLEIN, R. & KLEIN, B. E. 1993. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 111, 514-8.
- DEWAN, A., LIU, M., HARTMAN, S., ZHANG, S. S., LIU, D. T., ZHAO, C., TAM, P. O., CHAN, W. M., LAM, D. S., SNYDER, M., BARNSTABLE, C., PANG, C. P. & HOH, J. 2006. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*, 314, 989-92.
- DIMITROV, P. N., ROBMAN, L. D., VARSAMIDIS, M., AUNG, K. Z., MAKEYEVA, G., BUSIJA, L., VINGRYS, A. J. & GUYMER, R. H. 2012. Relationship between clinical macular changes and retinal function in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53, 5213-20.
- DUKER J, W. N., GOLDMAN D, 2014. Section 1, page 2 in: *Handbook of Retinal OCT*, Elsevier Saunders 2014
- DUVALL, J. 1987;26:1659-1694. Structure, function, and pathologic responses of pigment epithelium: a review. *Semin Ophthalmol*
- EDWARDS, A. O., RITTER, R., 3RD, ABEL, K. J., MANNING, A., PANHUYSSEN, C. & FARRER, L. A. 2005. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*, 308, 421-4.
- FRANCIS, P. J., GEORGE, S., SCHULTZ, D. W., ROSNER, B., HAMON, S., OTT, J., WELEBER, R. G., KLEIN, M. L. & SEDDON, J. M. 2007. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered*, 63, 212-8.
- FRIEDMAN, D. S., O'COLMAIN, B. J., MUNOZ, B., TOMANY, S. C., MCCARTY, C., DE JONG, P. T., NEMESURE, B., MITCHELL, P. & KEMPEN, J. 2004. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 122, 564-72.
- FU, Y., DONG, Y. & GAO, Q. 2015. Age-related cataract and macular degeneration: Oxygen receptor dysfunction diseases. *Med Hypotheses*, 85, 272-5.
- GANGNON, R. E., LEE, K. E., KLEIN, B. E., IYENGAR, S. K., SIVAKUMARAN, T. A. & KLEIN, R. 2012. Effect of the Y402H variant in the complement factor H gene on the incidence and progression of age-related macular degeneration: results from multistate models applied to the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 130, 1169-76.

- GREGG, R. G. M., MAUREEN A.; MASSEY STEPHEN C.; Chapter 15 Function and Anatomy of the Mammalian Retina in *Retina*; London, New York, Oxford, St. Louis, Sydney, Toronto, Saunders
- GREHN, F. *Augenheilkunde*, Springer Verlag; 1993
- GRUNWALD, J. E., METELITSINA, T. I., DUPONT, J. C., YING, G. S. & MAGUIRE, M. G. 2005. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46, 1033-8.
- HAGEMAN, G. S., ANDERSON, D. H., JOHNSON, L. V., HANCOX, L. S., TAIBER, A. J., HARDISTY, L. I., HAGEMAN, J. L., STOCKMAN, H. A., BORCHARDT, J. D., GEHRS, K. M., SMITH, R. J., SILVESTRI, G., RUSSELL, S. R., KLAVER, C. C., BARBAZETTO, I., CHANG, S., YANNUZZI, L. A., BARILE, G. R., MERRIAM, J. C., SMITH, R. T., OLSH, A. K., BERGERON, J., ZERNANT, J., MERRIAM, J. E., GOLD, B., DEAN, M. & ALLIKMETS, R. 2005. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 7227-32.
- HAGSTROM, S. A., YING, G. S., MAGUIRE, M. G., MARTIN, D. F., GIBSON, J., LOTERY, A. & CHAKRAVARTHY, U. 2015. VEGFR2 Gene Polymorphisms and Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 122, 1563-8.
- HAGSTROM, S. A., YING, G. S., PAUER, G. J., STURGILL-SHORT, G. M., HUANG, J., CALLANAN, D. G., KIM, I. K., KLEIN, M. L., MAGUIRE, M. G. & MARTIN, D. F. 2013. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*, 120, 593-9.
- HAGSTROM, S. A., YING, G. S., PAUER, G. J., STURGILL-SHORT, G. M., HUANG, J., MAGUIRE, M. G. & MARTIN, D. F. 2014. VEGFA and VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy: comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *JAMA Ophthalmol*, 132, 521-7.
- HAINES, J. L., HAUSER, M. A., SCHMIDT, S., SCOTT, W. K., OLSON, L. M., GALLINS, P., SPENCER, K. L., KWAN, S. Y., NOUREDDINE, M., GILBERT, J. R., SCHNETZ-BOUTAUD, N., AGARWAL, A., POSTEL, E. A. & PERICAK-VANCE, M. A. 2005. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 308, 419-21.
- HEIDUSCHKA, P., FIETZ, H., HOFMEISTER, S., SCHULTHEISS, S., MACK, A. F., PETERS, S., ZIEMSEN, F., NIGGEMANN, B., JULIEN, S., BARTZ-SCHMIDT, K. U. & SCHRAERMAYER, U. 2007. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48, 2814-23.
- HEIER, J. S., BROWN, D. M., CHONG, V., KOROBELNIK, J. F., KAISER, P. K., NGUYEN, Q. D., KIRCHHOF, B., HO, A., OGURA, Y., YANCOPOULOS, G. D., STAHL, N., VITTI, R., BERLINER, A. J., SOO, Y., ANDERESI, M., GROETZBACH, G., SOMMERAUER, B., SANDBRINK, R., SIMADER, C. & SCHMIDT-ERFURTH, U. 2012. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 119, 2537-48.
- HERMANN, M. M., VAN ASTEN, F., MUETHER, P. S., SMAILHODZIC, D., LICHTNER, P., HOYNG, C. B., KIRCHHOF, B., GREFKES, C., DEN HOLLANDER, A. I. & FAUSER, S. 2014. Polymorphisms in vascular endothelial growth factor receptor 2 are associated with better response rates to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 121, 905-10.

- HOLZ, F. G., STEINBERG, J. S., GOBEL, A., FLECKENSTEIN, M. & SCHMITZ-VALCKENBERG, S. 2015. Fundus autofluorescence imaging in dry AMD: 2014 Jules Gonin lecture of the Retina Research Foundation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 253, 7-16.
- HOLZ, F. G., STRAUSS, E. C., SCHMITZ-VALCKENBERG, S. & VAN LOOKEREN CAMPAGNE, M. 2014. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*, 121, 1079-91.
- HURWITZ, H., FEHRENBACHER, L., NOVOTNY, W., CARTWRIGHT, T., HAINSWORTH, J., HEIM, W., BERLIN, J., BARON, A., GRIFFING, S., HOLMGREN, E., FERRARA, N., FYFE, G., ROGERS, B., ROSS, R. & KABBINAVAR, F. 2004. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350, 2335-42.
- JAKOBSDOTTIR, J., CONLEY, Y. P., WEEKS, D. E., MAH, T. S., FERRELL, R. E. & GORIN, M. B. 2005. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet*, 77, 389-407.
- KANG, H. M., KWON, H. J., YI, J. H., LEE, C. S. & LEE, S. C. 2014. Subfoveal choroidal thickness as a potential predictor of visual outcome and treatment response after intravitreal ranibizumab injections for typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 157, 1013-21.
- KANSKI, J. *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas. (7.Auflage)* Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012
- KIM, H., ROBINSON, S. B. & CSAKY, K. G. 2009. FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Mol Vis*, 15, 2803-12.
- KLEIN, R., KLEIN, B. E., JENSEN, S. C., MARES-PERLMAN, J. A., CRUICKSHANKS, K. J. & PALTA, M. 1999. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology*, 106, 1056-65.
- KLEIN, R., KLEIN, B. E., JENSEN, S. C. & MEUER, S. M. 1997. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 104, 7-21.
- KLEIN, R., KLEIN, B. E., TOMANY, S. C., MEUER, S. M. & HUANG, G. H. 2002. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*, 109, 1767-79.
- KLEIN, R. J., ZEISS, C., CHEW, E. Y., TSAI, J. Y., SACKLER, R. S., HAYNES, C., HENNING, A. K., SANGIOVANNI, J. P., MANE, S. M., MAYNE, S. T., BRACKEN, M. B., FERRIS, F. L., OTT, J., BARNSTABLE, C. & HOH, J. 2005. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 308, 385-9.
- KLEINER, R. C., ENGER, C., ALEXANDER, M. F. & FINE, S. L. 1988. Contrast sensitivity in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 106, 55-7.
- KO, A., CAO, S., PAKZAD-VAEZI, K., BRASHER, P. M., MERKUR, A. B., ALBIANI, D. A., KIRKER, A. W., CUI, J., MATSUBARA, J. & FOROOGHIAN, F. 2013. Optical coherence tomography-based correlation between choroidal thickness and drusen load in dry age-related macular degeneration. *Retina*, 33, 1005-10.

- KREBS, I., SCHMETTERER, L., BOLTZ, A., TOLD, R., VECSEI-MARLOVITS, V., EGGER, S., SCHONHERR, U., HAAS, A., ANSARI-SHAHREZAEI, S. & BINDER, S. 2013. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 97, 266-71.
- LANG, G. K. *Augenheilkunde. Verstehen-Lernen-Anwenden*, Thieme Verlag, Stuttgart; 1998
- LECHANTEUR, Y. T., VAN DE CAMP, P. L., SMAILHODZIC, D., VAN DE VEN, J. P., BUITENDIJK, G. H., KLAVER, C. C., GROENEWOUD, J. M., DEN HOLLANDER, A. I., HOYNG, C. B. & KLEVERING, B. J. 2015. Association of Smoking and CFH and ARMS2 Risk Variants With Younger Age at Onset of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*, 133, 533-41.
- LECHANTEUR, Y. T., VAN DE VEN, J. P., SMAILHODZIC, D., BOON, C. J., KLEVERING, B. J., FAUSER, S., GROENEWOUD, J. M., VAN DER WILT, G. J., DEN HOLLANDER, A. I. & HOYNG, C. B. 2012. Genetic, behavioral, and sociodemographic risk factors for second eye progression in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53, 5846-52.
- MARTIN, D. F., MAGUIRE, M. G., FINE, S. L., YING, G. S., JAFFE, G. J., GRUNWALD, J. E., TOTH, C., REDFORD, M. & FERRIS, F. L., 3RD 2012. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 119, 1388-98.
- MARTIN, D. F., MAGUIRE, M. G., YING, G. S., GRUNWALD, J. E., FINE, S. L. & JAFFE, G. J. 2011. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 364, 1897-908.
- MCGUINNESS, M. B., KARAHALIOS, A., SIMPSON, J. A., GUYMER, R. H., ROBMAN, L. D., HODGE, A. M., CERIN, E., GILES, G. G. & FINGER, R. P. in press. Past physical activity and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Ophthalmol*.
- MORDENTI, J., CUTHBERTSON, R. A., FERRARA, N., THOMSEN, K., BERLEAU, L., LICKO, V., ALLEN, P. C., VALVERDE, C. R., MENG, Y. G., FEI, D. T., FOURRE, K. M. & RYAN, A. M. 1999. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol*, 27, 536-44.
- MYERS, C. E., KLEIN, B. E., GANGNON, R., SIVAKUMARAN, T. A., IYENGAR, S. K. & KLEIN, R. 2014. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 121, 1949-55.
- PALLITTO, P., ABLONCZY, Z., JONES, E. E., DRAKE, R. R., KOUTALOS, Y., CROUCH, R. K., DONELLO, J. & HERRMANN, J. 2015. A2E and lipofuscin distributions in macaque retinal pigment epithelium are similar to human. *Photochem Photobiol Sci*, 14, 1888-95.
- POCOCK, G. R., CHRISTOPHER D.; RICHARDS, DAVID A. 2013. *Human Physiology* Great Clarendon Street, Oxford, UK.
- RAZAVI, S., SOUIED, E. H., DARVIZEH, F. & QUERQUES, G. 2015. Assessment of Choroidal Topographic Changes by Swept-Source Optical Coherence Tomography After Intravitreal Ranibizumab for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*.

- REIN, D. B., WITTENBORN, J. S., ZHANG, X., HONEYCUTT, A. A., LESESNE, S. B. & SAADDINE, J. 2009. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol*, 127, 533-40.
- RIVERA, A., FISHER, S. A., FRITSCHKE, L. G., KEILHAUER, C. N., LICHTNER, P., MEITINGER, T. & WEBER, B. H. 2005. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*, 14, 3227-36.
- ROSENFELD, P. J., BROWN, D. M., HEIER, J. S., BOYER, D. S., KAISER, P. K., CHUNG, C. Y. & KIM, R. Y. 2006. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355, 1419-31.
- ROSENFELD, P. J., MOSHFEGHI, A. A. & PULIAFITO, C. A. 2005. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 36, 331-5.
- RUDNICKA, A. R., JARRAR, Z., WORMALD, R., COOK, D. G., FLETCHER, A. & OWEN, C. G. 2012. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 119, 571-80.
- SACHSENWEGER, M. *Duale Reihe: Augenheilkunde*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1994
- SCHICK, T., ERSOY, L., LECHANTEUR, Y. T., SAKSENS, N. T., HOYNG, C. B., DEN HOLLANDER, A. I., KIRCHHOF, B. & FAUSER, S. 2016. HISTORY OF SUNLIGHT EXPOSURE IS A RISK FACTOR FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*, 36, 787-90.
- SCHMIDT-ERFURTH, U. M., RICHARD, G., AUGUSTIN, A., AYLWARD, W. G., BANDELLO, F., CORCOSTEGUI, B., CUNHA-VAZ, J., GAUDRIC, A., LEYS, A. & SCHLINGEMANN, R. O. 2007. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*, 85, 486-94.
- SCHOLL, H. P., CHARBEL ISSA, P., WALIER, M., JANZER, S., POLLOK-KOPP, B., BORNCHE, F., FRITSCHKE, L. G., CHONG, N. V., FIMMERS, R., WIENKER, T., HOLZ, F. G., WEBER, B. H. & OPPERMANN, M. 2008. Systemic complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS One*, 3, e2593.
- SCHRADER, W. F. 2006. [Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society]. *Ophthalmologie*, 103, 742-8.
- SCHRAERMEYER, U., HEIDUSCHKA, P. & BARTZ-SCHMIDT, K. U. 2009. [Localisation of bevacizumab in the monkey retina after an intravitreal injection of Avastin]. *Ophthalmologie*, 106, 619-24.
- SEDDON, J. M., COTE, J., DAVIS, N. & ROSNER, B. 2003. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*, 121, 785-92.
- SEDDON, J. M., REYNOLDS, R., MALLER, J., FAGERNESS, J. A., DALY, M. J. & ROSNER, B. 2009. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50, 2044-53.

- SEDDON, J. M., REYNOLDS, R., YU, Y. & ROSNER, B. 2014. Three new genetic loci (R1210C in CFH, variants in COL8A1 and RAD51B) are independently related to progression to advanced macular degeneration. *PLoS One*, 9, e87047.
- SEDDON, J. M., WILLETT, W. C., SPEIZER, F. E. & HANKINSON, S. E. 1996. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *Jama*, 276, 1141-6.
- SHAHID, H., KHAN, J. C., CIPRIANI, V., SEPP, T., MATHARU, B. K., BUNCE, C., HARDING, S. P., CLAYTON, D. G., MOORE, A. T. & YATES, J. R. 2012. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol*, 96, 427-31.
- SIZMAZ, S., KUCUKERDONMEZ, C., KAL, A., PINARCI, E. Y., CANAN, H. & YILMAZ, G. 2014. Retinal and choroidal thickness changes after single anti-VEGF injection in neovascular age-related macular degeneration: ranibizumab vs bevacizumab. *Eur J Ophthalmol*, 24, 904-10.
- SMITH, W., ASSINK, J., KLEIN, R., MITCHELL, P., KLAVER, C. C., KLEIN, B. E., HOFMAN, A., JENSEN, S., WANG, J. J. & DE JONG, P. T. 2001. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 108, 697-704.
- SPAIDE, R. F., LAUD, K., FINE, H. F., KLANCNIK, J. M., JR., MEYERLE, C. B., YANNUZZI, L. A., SORENSON, J., SLAKTER, J., FISHER, Y. L. & COONEY, M. J. 2006. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 26, 383-90.
- SUI, G. Y., LIU, G. C., LIU, G. Y., GAO, Y. Y., DENG, Y., WANG, W. Y., TONG, S. H. & WANG, L. 2013. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*, 97, 389-94.
- TAYLOR, H. R., WEST, S., MUNOZ, B., ROSENTHAL, F. S., BRESSLER, S. B. & BRESSLER, N. M. 1992. The long-term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol*, 110, 99-104.
- UNLU, C., ERDOGAN, G., ONAL GUNAY, B., SEZGIN AKCAY, B. I. & KARDES, E. 2015. Subfoveal choroidal thickness changes after intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*, 8, 849-51.
- WEGSCHEIDER, B. J., WEGER, M., RENNER, W., STEINBRUGGER, I., MARZ, W., MOSSBOCK, G., TEMMEL, W., EL-SHABRAWI, Y., SCHMUT, O., JAHRBACHER, R. & HAAS, A. 2007. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with different subtypes of exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 114, 738-42.
- WEINGEIST, 1998 *Retina and Vitreous; Basic and Clinical Science Course, Section 12, American Academy of Ophthalmology, 1998-1999*
- WEST, S. K., ROSENTHAL, F. S., BRESSLER, N. M., BRESSLER, S. B., MUNOZ, B., FINE, S. L. & TAYLOR, H. R. 1989. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 107, 875-9.
- WILLIAMS, R. A., BRODY, B. L., THOMAS, R. G., KAPLAN, R. M. & BROWN, S. I. 1998. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 116, 514-20.
- WONG-RILEY, M. T. 2010. Energy metabolism of the visual system. *Eye Brain*, 2, 99-116.

YANG, Z., CAMP, N. J., SUN, H., TONG, Z., GIBBS, D., CAMERON, D. J., CHEN, H., ZHAO, Y., PEARSON, E., LI, X., CHIEN, J., DEWAN, A., HARMON, J., BERNSTEIN, P. S., SHRIDHAR, V., ZABRISKIE, N. A., HOH, J., HOWES, K. & ZHANG, K. 2006. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science*, 314, 992-3.

YANOFF, Yanoff Ophthalmology, Mosby International Ltd., 1999

ZEHETNER, C., BECHRAKIS, N. E., STATTIN, M., KIRCHMAIR, R., ULMER, H., KRALINGER, M. T. & KIESELBACH, G. F. 2015. Systemic counterregulatory response of placental growth factor levels to intravitreal aflibercept therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56, 3279-86.

ZEHETNER, C., KIRCHMAIR, R., HUBER, S., KRALINGER, M. T. & KIESELBACH, G. F. 2013. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 97, 454-9.