

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar

23-G Monoport Corevitrektomie, rtPA, Bevacizumab und Gasinjektion zur Behandlung von subretinalen Blutungen bei exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration

Julia Maria Konrad

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr.med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. M. Maier
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chr.-P. Lohmann

Die Disseration wurde am 08.01.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Theoretische Grundlagen	5
2.1. Anatomie der Retina	5
2.2. Die altersabhängige Makuladegeneration	7
2.3. Pathogenese der feuchten Makuladegeneration	8
2.4. Pathogenese der subretinalen Blutung	9
2.5. Toxizität der subretinalen Blutung	10
2.6. Operationsverfahren	12
2.7. 23-gauge Monoport Corevitrektomie	13
2.8. Wirkungsweise von Gas	14
2.9. Wirkungsweise von Bevacizumab	15
2.10. Wirkungsweise von rtPA	16
3. Fragestellung	17
4. Material und Methoden	18
4.1. Patientenkollektiv	18
4.2. Optische Kohärenztomographie	19
4.3. Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie	20
4.4. Visus	21
4.5. Statistische Verfahren	24
5. Ergebnisse	24
5.1. Blutungsgröße	24

5.2.	Zentrale Netzhautdicke	26
5.3.	Verdrängung der Blutung	28
5.4.	Einnahme von Antikoagulantien	28
5.5.	Rezidive	29
5.6.	Visus	29
5.6.1.	Visus und Blutungsgröße	31
5.6.2.	Visus und zentrale Netzhautdicke	32
5.6.3.	Visus und Antikoagulantien	32
5.6.4.	Visus und Phenprocoumon	33
5.6.5.	Visus und Verdrängung der Blutung	34
5.7.	Therapie mit VEGF-Inhibitoren	34
5.8.	Komplikationen	35
6.	Diskussion	35
6.1.	Operationsverfahren	35
6.1.1.	Corevitrektomie versus Pars plana Vitrektomie	35
6.1.2.	Intravitreale Injektion von rtPA versus subretinale Injektion von rtPA	38
6.1.3.	Komplikationen	40
6.2.	Behandlungsmöglichkeiten der subretinalen Hämorrhagie	41
6.2.1.	Bevacizumab	41
6.2.2.	Gas	44
6.2.3.	Gas und rtPA	46
6.2.4.	Bevacizumab, Gas und rtPA	47

6.3.	Bedeutung der weiterführenden Therapie mit VEGF-Inhibitoren	49
6.4.	Auswirkungen der Antikoagulantientherapie	56
6.5.	Entstehen des Rezidivs	58
6.6.	Defizit der Studie	59
7.	Patientenbeispiel	60
8.	Zusammenfassung	61
9.	Literaturverzeichnis	63
10.	Abkürzungsverzeichnis	69
11.	Danksagung	72

1. Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist derzeit in den Industrieländern die häufigste Erblindungsursache [Pauleikoff et al. 2009]. Der mit der Erkrankung verbundene Visusverlust geht mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Eine Erhöhung der Depressionsrate und Verminderung der Lebensqualität sind häufige Begleiterscheinungen, vor allem zu Beginn der Erkrankung [Burmedi et al. 2002]. Die Depressivität hat viele Ursachen. Zum einen sind die Patienten deutlich in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Lesen fällt zunehmend schwerer. Zum anderen sind diese Patienten auf die Hilfe anderer angewiesen. Hinzu kommt die meist im höheren Lebensalter bestehende Multimorbidität, sowie die subjektiv unbefriedigenden Therapieerfolge [Wahl et al. 2008].

Subretinale Blutungen als Komplikation der altersabhängigen Makuladegeneration gehen mit einem dramatischen Visusverlust einher, falls sie unbehandelt bleiben. Dies trifft vor allem dann zu, wenn die Blutung massiv ist. Nach Duke-Elder [1966] treten subretinale Blutungen insbesondere bei älteren Patienten mit arteriosklerotischen oder durch Hypertonus hervorgerufenen Gefäßveränderungen auf.

Bis heute gibt es keine eindeutige Richtlinie für die Therapie der subretinalen Blutung [Bennet et al. 1990]. 1996 schlug Heriot ein Behandlungsverfahren vor, das sich aus der intravitrealen Injektion eines rekombinanten Gewebsplasminogenaktivators (rtPA) und einer danach folgenden Eingabe von Gas zusammensetzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Effekt der 23-gauge Corevitrektomie mit intravitrealer Injektion von rtPA, Gas und Bevacizumab zur Verdrängung der subretinalen Blutung bei Patienten mit exsudativer AMD herauszufinden.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Anatomie der Retina

Die 0,1-0,5mm dicke, durchsichtige Retina gliedert sich in zwei Schichten, einen lichtempfindlichen Teil (Pars optica retinae) und einen lichtunempfindlichen Teil (Pars caeca retinae). Der Übergang der beiden Schichten wird als Ora serrata bezeichnet.

Die äußere Schicht der Retina wird als retinales Pigmentepithel bezeichnet. Die hexagonalen Zellen liegen der Bruch-Membran direkt auf. Ihre Aufgabe ist die Verarbeitung der abgestoßenen Scheibchen der Photorezeptoren und die Abschirmung des einfallenden Lichts. Nach zentral hin schließt sich die Photorezeptorschicht an, die in der Peripherie Stäbchen und Zapfen enthält. Im Zentrum, der Fovea centralis, finden sich dagegen nur Zapfen. Diese werden einzeln innerviert. Diese Tatsache erklärt die hohe Sehschärfe in diesem speziellen Bereich. Zudem können die Lichtreize beinahe ungehindert auf die Sinneszellen treffen, da die in diesem Bereich lokalisierten Glia- und Ganglienzellen zur Seite verlagert sind und so den Strahlengang nicht beeinträchtigen.

Die Fovea centralis ist etwa 3,5 mm von der Papille entfernt und liegt zudem etwas unterhalb von ihr. Ihr Durchmesser entspricht dem einer Papille. Die Fovea centralis, der Ort des schärfsten Sehens, ist Teil der Macula lutea. Der Name „gelber Fleck“ kommt dadurch zustande, dass im rot freien Licht dieser Bereich eine gelbliche Farbe annimmt [Lang 2008].

Stäbchen und Zapfen bestehen jeweils aus einem permanenten Innensegment und einem regenerationsfähigen Außensegment. Diese sind durch die Membrana limitans interna von ihren Zellkernen getrennt. Die Zellkörper der Photorezeptoren bilden wiederum die äußere Körnerschicht. Der Kontakt zwischen den Axonen der Stäbchen und Zapfen mit den Horizontal- und Bipolarzellen wird in der äußeren plexiformen Schicht hergestellt. Die Aufgabe der Horizontalzellen ist es, die Querverbindung zwischen den Axonen herzustellen. Die Aufgabe der Bipolarzellen, deren Zellkerne sich in der inneren Körnerschicht befinden, ist die Impulsweiterleitung zur inneren plexiformen Schicht. Darüber hinaus sind dort die Zellkerne der Amakrinen Zellen lokalisiert, die für die Querverbindungen zuständig sind, sowie die Müller-Stützzellen. Letztere sind eine besondere Art von Gliazellen, die senkrecht durch alle Schichten der Netzhaut reichen. Dadurch wird die Verankerung sichergestellt. Darüber hinaus sind sie an der Ionenverteilung während des Erregungsprozesses beteiligt [Grehn 2008].

In der sich anschließenden inneren plexiformen Schicht leiten die Axone der Bipolarzellen das von den Rezeptoren empfangene Signal an die Ganglienzellen und Amakrinen Zellen weiter. Die 1,1 Millionen Axone der Ganglienzellen verlaufen parallel, aber auch unterhalb der Oberfläche der Retina und vereinigen sich in der Papille zum Nervus Opticus. Die Membrana limitans interna schließlich trennt die Retina vom hinteren Teil der Glaskörpergrenzmembran [Sachsenweger 2003].

2.2. Die altersabhängige Makuladegeneration

Bei der altersabhängigen Makuladegeneration handelt es sich um eine progrediente, degenerative Erkrankung der Makula. Bei der Ätiopathogenese spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Zum einen wurde eine genetische Prädisposition nachgewiesen und zum anderen eine Mutation im ABCR-Gen. Darüber hinaus stellen Rauchen, intensive Sonneneinstrahlung, Mangel an Vitaminen und Mineralstoffen, Geschlecht und Hautfarbe Risikofaktoren für diese Erkrankung dar. Frauen haben ein höheres Risiko, ebenso wie hellhäutige Menschen [Lang 2008].

Die entscheidende Ursache für die Entstehung der AMD sind Alterungsprozesse des retinalen Pigmentepithels, das postmitotisch ist und daher nur begrenzt regenerationsfähig. Werden die durch die Aufnahme von Licht umgewandelten Membranscheibchen der Photorezeptoraußensegmente für das Recycling zerlegt und können nicht alle Bestandteile wiederverwertet werden, entsteht daraus lipidreiches Material. Dieses wird zusammen mit metabolischem Debris abgelagert. Die Ablagerungen häufen sich mit zunehmendem Alter an. Histologisch sind dann Drusen auf der Bruch-Membran erkennbar, die durch diese Akkumulation entstehen. Häufig sind sie die ersten klinisch erkennbaren Zeichen einer beginnenden Makuladegeneration. Sie führen zu einer Funktionsstörung der benachbarten Photorezeptoren. Auch Pigmentepithelverschiebungen prägen das Bild der AMD. Diese entstehen durch Stoffwechselstörungen und führen zu einer Desintegration dieser Zellschicht. Zudem findet man Perfusionsstörungen der Aderhaut. Durch die Gewebshypoxie wird vermutlich vascular endothelial growth factor (VEGF) exprimiert, ein wesentlicher Faktor für die Entstehung des späten, vaskulären Stadiums.

Grundsätzlich teilt man die AMD in eine atrophische (trockene) und eine exsudative (feuchte) Form ein. Risikofaktoren für einen chronischen Verlauf sind lokal weiche, große konfluierende Drusen, fokale Hyperpigmentationen und systemisch eine arterielle Hypertonie [Lang 2008]. In der Regel erkranken Betroffene zunächst an der trockenen, die dann in die schwerwiegendere feuchte Form übergeht.

2.3. Pathogenese der feuchten Makuladegeneration

Die Ursache der späteren feuchten Form der AMD ist die Proliferation von neugebildeten Blutgefäßen aus der Choroidea unterhalb der Netzhaut. Durch Lücken in der Bruch-Membran und im Pigmentepithel wachsen Schlingen choroidaler Gefäße ein. Dieser Vorgang wird als choroidale Neovaskularisation (CNV) bezeichnet [Ambati et al 2003]. Man unterscheidet hier zwischen einer okkulten CNV, bei der die choroidale Neovaskularisation unter dem Pigmentepithel liegt und einer klassischen CNV, bei der die Gefäßschlingen durch das Pigmentepithel hindurch in den subretinalen Raum wachsen. Blutungen und eine Akkumulation von Flüssigkeit und Lipiden in der Makula können durch die insuffiziente dünne Wand der pathologischen Gefäße verursacht werden. Durch das Eindringen von Flüssigkeit unter das Pigmentepithel (Pigmentepithelabhebung) und die Netzhaut entwickelt sich ein Ödem. Die neovaskuläre Form mit Makulaödem macht sich durch einen plötzlichen Visusverlust, Metamorphopsien und Mikropsie oder Makropsie, sowie Störungen im Kontrast- und Farbsehen bemerkbar. Bei der ophthalmoskopischen Untersuchung fallen ein unregelmäßig begrenzter grau-grüner Bezirk und kleine oder größere Netzhautblutungen auf. Im nächsten Stadium bildet sich eine fibrovaskuläre Membran, die sich tumorartig ausbreitet und zu einer raschen, irreversiblen Zerstörung der Photorezeptoren führt [Sachsenweger 2003]. In der Spätphase der neovaskulären AMD breitet sich der Prozess bis zu den großen Gefäßbögen aus und führt zu großen subretinalen Blutungen. Es kommt zur Entstehung von weißlich, fibrösen Narben, nicht selten mit kranzförmig angeordneten Lipidexsudationen (Junius-Kuhnt-Makulopathie) [Grehn 2008]. Dieses Stadium führt zu einem irreversiblen Verlust der zentralen Sehschärfe. Die neovaskuläre Form der AMD macht nur 10-15% aller AMD-Fälle aus. Trotzdem ist sie in 90% der Fälle mit einem schweren Verlust der Sehschärfe verbunden. Dieser tritt in der Regel innerhalb von Monaten bis zwei Jahren nach Diagnosestellung auf [Pauleikoff et al. 2009]. Die Patienten bemerken eine schleichende Verschlechterung der Sehschärfe.

Die Diagnose wird durch stereoskopische Fundusuntersuchung gestellt. Die Zuordnung zum Stadium ist mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie möglich. Mit dieser Untersuchung lässt sich festzustellen, ob die Flüssigkeit unter das Pigmentepithel oder unter die sensorische Netzhaut austritt. 40% der Betroffenen entwickeln im Laufe der Zeit auch eine AMD am Partnerauge [Lang 2008].

2.4. Pathogenese der subretinalen Blutung

Unter subretinaler Blutung versteht man eine Blutung zwischen der neurosensorischen Retina und dem retinalen Pigmentepithel (RPE). Eine subretinale Blutung von choroidalem Ursprung stammt wahrscheinlich von choroidalen Neovaskularisationen, die durch Risse in der Bruch'schen Membran hindurch gewachsen sind.

Eine andere mögliche Ursache für die Pathogenese der subretinalen Blutung wäre eine Blutung der Lamina choroidocapillaris, die durch Diskontinuitäten der Bruch'schen Membran entsteht. Oft entsteht die subretinale Hämorrhagie aus einer bereits bestehenden CNV [Dvorak et al 1995, Kohn et al 1992, Rippe et al 1994].

Die erkrankte hypoxämische neurosensorische Retina und das RPE enthalten Wachstumsfaktoren. Der wichtigste davon ist VEGF. Die Zellen des retinalen Pigmentepithels sind in der Lage, diesen zu exprimieren. Die Choriocapillaris enthält endotheliale Zellen und kann somit durch Endothelwachstum und damit Gefäßneubildung darauf reagieren. Es entstehen choroidale Mikrogefäßen (CNV). Das Kapillarbett einer CNV ist fenestriert. Dies erlaubt eine Exsudation und wahrscheinlich auch eine Blutung in den subretinalen Raum. Doch die Fenestrierung allein ermöglicht es den Erythrozyten nicht das Lumen zu verlassen. Daher spielt noch ein anderer Mechanismus eine entscheidendere Rolle, nämlich die Wirkung von VEGF auf die Blutgefäße.

VEGF bewirkt eine Hyperpermeabilität der Blutgefäße. Diese Hyperpermeabilität, so nimmt man an, entsteht durch Öffnung der Fenestrierung. Diese Öffnung ermöglicht den vesikulären Zellorganellen eine vereinfachte makromolekulare Extravasation aus den Blutgefäßen [Dvorak et al 1995, Kohn et al 1992, Rippe et al 1994]. Bei der CNV entdeckte man sowohl VEGF als auch andere Mitogene [Frank et al 1996, Lopez 1996].

Außer VEGF, dem fenestrierten Endothel und der Hyperpermeabilität gibt es noch andere prädisponierende Faktoren für eine subretinale Blutung.

Arterielle Hypertension erhöht möglicherweise die Blutungsgefahr durch einen gesteigerten Druck im Lumen. Auch Mikrotraumen begünstigen die Entstehung einer subretinalen Blutung. Zudem ist die verlängerte Blutungszeit durch Einnahme von Antikoagulantien ein Risikofaktor [El Baba et al 1986]. Bei der altersabhängigen Makuladegeneration treten die

CNVs bevorzugt unter der Makula auf [Berkow 1984]. Die erkrankte Bruch'sche Membran und das erkrankte RPE machen die Makula anfällig für die choroidale Neovaskularisation.

Eine verdickte Bruch'sche Membran könnte eine Barriere bilden, die einen adäquaten Transfer von Metaboliten zwischen der Choriocapillaris, dem RPE und der äußeren Retina verhindert. Die daraus resultierenden metabolischen Anomalitäten sind wahrscheinlich prädisponierend für die Entstehung von Neovaskularisationen. Zudem könnte es sein, dass die Choriocapillaris und/ oder das RPE die Fähigkeit verlieren, die Produktion von VEGF zu unterdrücken [Glatt et al 1982].

2.5. Toxizität der subretinalen Blutung

Die Anreicherung von Blut unterhalb der Retina führt zu einer irreversiblen und schweren Schädigung der Netzhaut und der äußeren Körnerschicht. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass das subretinale Blut bereits innerhalb von 24 Stunden einen signifikanten Schaden anrichtet [Glatt et al 1982]. Dies wird durch die Toxizität der Blutbestandteile und deren Abbauprodukte hervorgerufen.

Toth et al. [1992] führten zum Nachweis dieser Toxizität ein Tierexperiment mit zehn Hauskatzen durch. Dafür wurde in jeweils einem Auge eine subretinale Blutung unterhalb der Retina induziert. Als Kontrollgruppe dienten fünf Katzen, bei denen mit Hilfe von Kochsalzlösung eine fokale neurosensorische Netzhautablösung hervorgerufen wurde, allerdings ohne Blutung. Bei zwei weiteren Augen benutzen Toth et al. rtPA, um eine Blase zu kreieren, in der die Blutung induziert wurde. Somit wurde eine Thrombenbildung verhindert. Innerhalb von drei bis sechs Stunden entwickelte sich eine Serum-Erythrozyten-Schichtung. Bei allen Katzen zeigte sich zentral ein organisierter Thrombus. Während der ersten drei Tage beobachtete man sowohl eine Verdickung und Faltenbildung der Retina, als auch eine vermehrte Trübung über dem zentralen Thrombus. Nach sieben und nach 14 Tagen ging die Faltenbildung zurück und die Retina erschien weniger ödematös. Die beiden Augen, in die zusätzlich rtPA injiziert wurde, verhielten sich klinisch ebenso, wie die 11 anderen Augen. Die Blutung breitete sich nicht aus. Die fünf verbliebenen Augen aus der Kontrollgruppe zeigten, wie die Augen mit der Blutung eine leichte Inflammation, die allerdings innerhalb von 24 Stunden verschwand.

Das Fibrin, das im Gerinnsel organisiert war, wies eine enge Verzahnung mit dem äußeren Segment der Photorezeptoren auf. Innerhalb einer Stunde übten die Fibrinfasern Zug auf die Außensegmente aus, was zu einem mechanisch bedingten Schaden der Retina führte. Bereits innerhalb einer Stunde nach Auftreten der Hämorrhagie, beobachtete man, dass Teile der Innen- und Außensegmente der Photorezeptoren weggerissen wurden. Innerhalb der nächsten drei Tage sah man eine Organisation des Thrombus. Nach sieben Tagen zeigte sich im Transmissionselektronenmikroskop, dass sich Fibrin mit unorganisiertem Material verzahnt hatte, das vom Aussehen den degenerierten Außensegmenten der Photorezeptoren ähnelte. Auch die Innensegmente wiesen Zeichen der Degeneration auf. Am Ende der Studie, nach 14 Tagen, war eine fokale Retinadegeneration an den Stellen, an denen das zentrale Gerinnsel anhaftete, erkennbar. Bemerkenswert war dabei, dass an den Stellen, an denen das Serum resorbiert wurde, der entstandene Schaden lediglich minimal war. Toth et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die beobachtete schwere Retinadegeneration im Zusammenhang mit der Bildung von Fibrinfasern stand. Ein anderer Ansatzpunkt wäre, die Degeneration als Folge der Inflammation zu sehen, die durch den mechanischen Schaden ausgelöst wurde, den das Fibrin hervorgerufen hatte.

Darüber hinaus wurde auch das Ergebnis der Augen ausgewertet, die zusätzlich mit rtPA behandelt wurden. Innerhalb der ersten Stunde nach Auftreten der Blutung war wenig bis gar keine Fibrinbildung erkennbar. Diese Erkenntnis führte dazu, bei der Behandlung der akuten subretinalen Blutung rtPA einzusetzen, dessen Aufgabe die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin ist und das somit zur Auflösung des Fibrinthrombus beiträgt.

Wünschenswert wäre die Bildung des Fibrins ganz zu unterbinden, um den Schaden, den es auf die Retina ausübt, zu verhindern. Außerdem zeigt die Studie die Notwendigkeit einer schnellen Behandlung, nämlich innerhalb von sechs Tagen, da bereits am siebten Tag irreversible Schäden auftreten. Der optimale Zeitpunkt wäre bereits innerhalb einer Stunde. Diese Daten beziehen sich allerdings auf das Modell mit der Hauskatze.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass kleine Blutungen sich selbst innerhalb kurzer Zeit resorbieren und somit wenig bis gar keinen histopathologischen Schaden verursachen. Diese Beobachtung korreliert mit klinischen Studien, die zeigten, dass auch der Visus von Patienten mit kleinen Hämorrhagien erheblich besser war, als der von Patienten mit großen subretinalen Blutungen [Tilanus et al. 2000].

Eine weitere Ursache für die Schädigung der Photorezeptoren neben Fibrin ist Eisen, das beim Abbau von Hämoglobin entsteht. Dieses akkumuliert mit den Außensegmenten der Photorezeptoren und mit dem retinalen Pigmentepithel. Der Eisengehalt ist an den Stellen am höchsten, die mit dem Blut Kontakt haben. Mit zunehmendem Abstand verringert sich auch der Anteil an Eisen. In den Außensegmenten erkannte man nach 48 bis 72 Stunden Zellen mit großen Zellkernen, die sich als Makrophagen herausstellten. Diese enthielten Eisen, das aus der Blutung stammte. Aus diesen Beobachtungen heraus entwickelte sich die Hypothese, dass oxidativer, durch Eisen vermittelter Stress, der auf die Lipide des Außensegments einwirkt, einen Beitrag zur Degeneration der Photorezeptoren leistet [Bhisitkul et al 2008].

2.6. Operationsverfahren

Für die Behandlung der subretinalen Hämorrhagie stehen zahlreiche Therapien zur Verfügung. Derzeit hat sich jedoch noch keine davon als Goldstandard durchgesetzt [Meyer et al. 2008].

In unserer Studie wurde eine 23-G Monoport Corevitrektomie durchgeführt. Vor der Operation bekam jeder Patient eine detaillierte Aufklärung über die Entstehungsweise der subretinalen Blutung und eine ausführliche Erläuterung der Durchführung des Eingriffes, inklusive der damit verbundenen Risiken. Alle 48 Patienten willigten schriftlich in die Operation ein.

Zunächst erfolgte eine Para-, bzw. Retrobulbäranästhesie. Vor dem Eingriff wurden die Augenlider und das betroffene Auge mit einer verdünnten Povidon-Iodlösung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) desinfiziert. Nach dem sterilen Abdecken und dem Einsetzen des Lidöffners erfolgte erneut eine Spülung der Augenoberfläche mit verdünnter Povidon-Iodlösung .

Methode: Die Monoport-Corevitrektomie wird mit Hilfe eines 23-gauge Instruments durchgeführt. Die Konjunktiva wird nach lateral verlagert, wobei eine spezielle Druckplatte verwendet wird, um die Bindehaut zu verlagern und die Sklera festzuhalten. Danach wird das 23-gauge Stilet mit Trokar in einem 30° Winkel superotemporal durch die Konjunktiva, Sklera und die Pars plana, 3,5mm vom korneoskleralen Limbus entfernt, eingeführt. In der pars plana ist die Gefahr der Netzhautablösung am geringsten [Lang 2008]. Der Schnitt, der

mit dem 23-gauge Instrument durchgeführt wird, ist nur 0,72 mm breit [Eckardt 2005]. Über den Trokar wird das Vitrektom eingeführt und eine Corevitrektomie durchgeführt.

Über den Trokar werden 0,05 ml rtPA (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Germany), verdünnt mit 50 µg isotoner Kochsalzlösung, 0,05 ml Bevacizumab (1,25 mg) und 1ml sulphur hexafluoride (SF₆) Gas im Anschluss durch die Mikrokanüle injiziert. Nach der Entfernung des Trokars, sowie zwei Stunden nach dem Eingriff, wurde der intraokulare Druck gemessen und falls notwendig, eine Parazentese durchgeführt. Nach der Operation wurde das betroffene Auge mit einem sterilen Augenverband bedeckt. Die Patienten wurden unterwiesen, die nächsten 72 Stunden in Bauchlage und mit dem Kopf nach unten zu liegen. Die Patienten wurden täglich an den beiden darauf folgenden Tagen untersucht. Dabei wurden Visus, Lokalisation und Größe der Blutung und der Gasblase ebenso wie der intraokulare Druck erfasst.

2.7. 23-gauge Monoport Corevitrektomie

1996 führten Chen et al. erstmals eine Mikroinzisionsoperation durch, wobei sie eine getunnelte 20-gauge Sklerotomie durchführten. Seitdem wurde die Methode verbessert und neue Instrumente eingeführt, die den Zugang zum Glaskörper mit noch kleineren Schnitten erlauben.

Der wohl größte Vorteil der 23-gauge Corevitrektomie liegt im minimal invasiven Vorgehen. Somit sind keinerlei Nähte nach Entfernung der Kanülen notwendig sind, um die Sklera zu verschließen. Dies kommt dem Patienten insofern zugute als die Erholungszeit nach der Operation verkürzt wird und sich somit der Komfort für den Patienten verbessert.

Im Vergleich zu 25-gauge Instrumenten, zeigen 23-gauge Instrumente einen größeren Durchmesser und sind damit starrer. Dies vergrößert die Rotationsachse im Auge und erlaubt eine ausgedehntere periphere Vitrektomie [Tewari 2008].

Die 23-gauge Vitrektomie ermöglicht auch die subretinale Injektion von rtPA direkt in den Thrombus. Dadurch lassen sich traumatisch bedingte Schäden an der Retina vermindern und rtPA kommt unmittelbar am Wirkungsort zum Einsatz. Dies hat auch den Vorteil, dass intraoperativ keine Wartezeit für die Lyse des Thrombus eingeplant werden muss [Hauptert et al 2010].

Allerdings gibt es auch Nachteile, die aber eine eher untergeordnete Rolle spielen.

Komplikationen, von denen berichtet wurden, waren: Hypotonie, Austritt von Flüssigkeit und Endophthalmitis [Tewari et al. 2008]. Sowohl Eckardt [2005], als auch Tewari et al. berichten von einer geringen Komplikationsrate. Eckardt beobachtete bei einem Drittel seiner Patienten eine Mikroblutung, die durch das Stilett oder den Trokar hervorgerufen wurde. Tewari et al. berichteten von einem Netzhautriss und bei zwei der insgesamt 81 Patienten trat eine Hypotonie auf, die sich aber innerhalb einer Woche zurück bildete. Bei keiner der beiden Studien trat eine Endophthalmitis auf.

2.8. Wirkungsweise von Gas

Bereits 1938 beschrieb Rosengren [1938] eine Methode, mit der man einen Netzhautriss mit Hilfe einer Luftblase beheben konnte, die die Netzhaut auf das Pigmentepithel zurückdrückt. Diese Methode geriet wieder in Vergessenheit. Mit der Einführung länger wirksamer Gase wurde das therapeutische Interesse jedoch erneut geweckt. Eine 0,28 cm³ große Gasblase genügt, um bei einem durchschnittlichen Auge einen Bereich von 90° einzunehmen [Parver et al 1978].

Bei der Behandlung der subretinalen Blutung kommt dem Einsatz von expansilem Gas eine große Bedeutung zu. Hierbei wird das Gas, in diesem Fall Schwefelhexafluorid (SF₆), zur Verdrängung der subretinalen Hämorrhagie aus der Fovea benutzt. Damit erwartet man eine Verbesserung des Visus [Steller et al 2004]. Dies wird gefördert durch Bauchlage, wodurch die subretinalen Blutung durch den von oben einwirkenden Druck verdrängt wird [Hesse 2012].

Ohji et al. [1998] gehen davon aus, dass sich das Blut bei strikter Befolgung dieser Maßnahme gleichmäßig nach anterior ausbreitet. Hält der Patient den Kopf lediglich leicht nach vorne geneigt, wird die Blutung nach inferior verdrängt. Da die Verdrängung bereits innerhalb kurzer Zeit erfolgt, müssen die Patienten nur wenige Tage diese Position einhalten.

Die Größe der Blutung scheint Einfluss auf den Erfolg der Therapie zu haben. Insbesondere kleine Hämorrhagien sprechen nicht auf die Behandlung an. Desweiteren fanden Ohji et al. heraus, dass die Methode auch bei präretinalen Blutungen keine Wirkung zeigt.

Besonders wichtig für den Erfolg ist eine rasche Intervention nach Auftreten der Symptome. Wartet der Patient zu lange, bis er sich in Behandlung begibt, so ist zudem eine chirurgische Behandlung notwendig. Bei frisch aufgetretenen Blutungen scheint die zusätzliche Gabe von rtPA notwendig zu sein, um die Blutung zu verflüssigen [Ohji et al 1998].

2.9. Wirkungsweise von Bevacizumab

Die Zulassung zur Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration erhielt 2004 zunächst Natrium-Pegaptanib. Pegaptanib ist ein synthetisch hergestelltes Oligonukleotid, welches als Aptamer wie ein Antikörper isoliert die Isoform VEGF165 (Vascular Endothelial Growth Factor) bindet [Ladewig et al. 2006]. VEGF165 spielt dabei eine zentrale Rolle in der Angiogenese pathologischer Blutgefäße und begünstigt somit die Entstehung einer CNV [Bartz-Schmidt & Holz 2006]. Die V.I.S.I.O.N. Studie zeigte allerdings, dass nur dann ein therapeutischer Effekt durch Pegaptanib auftrat, wenn die Injektionen über zwei Jahre hinweg fortgeführt wurden [Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2007].

Im Jahr 2004 begannen Dr. Dr.med. Philip Rosenfeld und seine Kollegen am Bascolm Palmer Eye Institute in Miami die Behandlung der feuchten AMD mit dem Medikament Bevacizumab [Michels et al 2005]. Dieses wurde ursprünglich für die Tumorthherapie, insbesondere bei Colonicarcinomen, entwickelt. Tumoren benötigen ab einer bestimmten Größe eigene Gefäße, um ihre Blutversorgung und somit auch den Transport von Sauerstoff und Nährstoffen, die sie zum Wachstum brauchen, zu gewährleisten. Aufgrund dessen bilden sie diese Gefäße aus bereits bestehenden Gefäßen aus. Dem VEGF kommen bei diesem Vorgang zwei wesentliche Aufgaben zu: er ist der vorrangige Transmitterstoff bei der Angiogenese und spielt zudem noch eine Rolle bei der Wundheilung und Geweberegeneration. Zwar wird die Angiogenese durch verschiedene Faktoren hervorgerufen, jedoch spielt VEGF die wichtigste Rolle. Auch die Permeabilität der Gefäße wird durch VEGF beeinflusst. Durch die erhöhte Permeabilität kommt es zu einer zunehmenden sub- und intraretinalen Flüssigkeitseinlagerung [Hesse 2012].

Bevacizumab ist ein kompletter Antikörper [Ladewig 2006]. Er blockiert speziell die Isoformen von VEGF-A. Die Bindung von VEGF-A an die VEGF-Tyrosin-Kinase-Rezeptoren und VEGFR ist essentiell für eine funktionierende Angiogenese [Bhaskara et al

2008]. VEGF wird vom Körper in mehreren Isoformen gebildet. Die Nummer der Isoformen bezieht sich auf die Anzahl der Aminosäuren, die das VEGF-Molekül besitzt [Ladewig et al. 2006].

Zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration steht darüber hinaus Ranibizumab zur Verfügung. Bevacizumab und Ranibizumab gehören derselben Familie monoklonaler Antikörper an. Ranibizumab ist jedoch ein humanisiertes, monoklonales, therapeutisches Antikörperfragment (Fab). Ranibizumab ist ein von Bevacizumab abgeleiteter antigenbindender Arm und hat somit ein geringeres Molekulargewicht (48 kDa) [Maier et al 2011]. Ranibizumab bindet VEGF-A und dessen Isoformen. Über diesen Mechanismus verhindert Ranibizumab die Aktivierung der Signalkaskade und hemmt somit die Neovaskularisation von Gefäßen und verhindert deren Hyperpermeabilität [Stellungnahme der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft 2007].

Es gibt Hinweise auf systemische Nebenwirkungen wie nicht-okulare Hämorrhagien und thrombembolische Ereignisse bei der Behandlung mit VEGF-Inhibitoren [Chen & Cleck 2009].

2.10. Wirkungsweise von rekombinanten tissue plasminogen activator

Nach intravitrealer Injektion von Gewebeplasminogenaktivator, einer Fibrin spezifischen Protease, bei Patienten mit subretinaler Hämorrhagie konnte eine Fibrinolyse beobachtet werden. Hieran ist vorrangig das Plasmaglobulin Plasminogen beteiligt. Dieses wird unter anderem vom Gewebeplasminogenaktivator, der physiologisch im Körper vorkommt, zu Plasmin aktiviert. Die Serinprotease Plasmin zeichnet sich durch eine hohe Affinität zu Fibrin aus. Plasmin spaltet von Fibrin lösliche Peptide ab. Dies hemmt die Wirkung von Thrombin und hemmt die Neubildung von Fibrin. Des Weiteren besteht die Aufgabe von Plasmin in der Spaltung von Fibrinogen, Prothrombin und den Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, XI und XII. Damit sinkt die Fähigkeit zur Blutgerinnung [Schmidt Lang 2007].

„Bei flachen Blutungen (<0,8mm) war keine nennenswerte Änderung nach rtPA-Injektion zu beobachten, während dicke Blutungen eine deutliche Verflüssigung zeigten [Hesse 2001].“

Hesse stellte fest, dass durch die Hämorrhagie Abhebungen der Retina und als deren Folge Defekte in der Netzhaut entstehen. Dadurch kann rtPA, trotz seines Molekulargewichts von 70 kd, durch die Retina penetrieren. Die durch rtPA hervorgerufene Fibrinolyse findet innerhalb von 24 Stunden nach Injektion statt. Deshalb ist eine rasche Intervention nach Auftreten der Symptome notwendig.

Coll et al [1995] führten eine Studie durch, bei der 34 Albino-Hasen mit subretinaler Hämorrhagie ausschließlich mit rtPA behandelt wurden. Man beobachtete, dass die Funktion der Retina sich verschlechterte, da das Blut nur verflüssigt und nicht verdrängt wurde. Das Blut blieb fünf oder sechs Tage lang im subretinalen Raum und wies eine größere Ausdehnung auf, als vor der Lysetherapie. Somit wurde gezeigt, dass die Injektion von rtPA nur in Verbindung mit Gas eine sinnvolle Behandlungsmethode darstellt.

Immer wieder stellt sich die Frage nach der möglichen Toxizität von rtPA. Man vermutet, dass die Toxizität der subretinalen Hämorrhagie eine weitaus größere Rolle spielt als die von rtPA. Bei einer injizierten Dosis von 100 µg rtPA konnten sowohl beim Menschen, als auch im Tierversuch, toxische Effekte beobachtet werden [Hrach et al 2000, Johnson et al 1990]. Somit musste die Dosis niedriger liegen. Coll et al [1995] zeigten, dass bei der gleichzeitigen Injektion von Gas die toxische Konzentration von rtPA bereits bei 25 µg erreicht ist.

Gelingt keine vollständige Fibrinolyse, führt dies zu massiven irreparablen Schäden der Retina, die durch den Abbau der Hämorrhagie hervorgerufen werden. Der Nachweis einer toxischen Schädigung der Retina, hervorgerufen durch rtPA, erweist sich jedoch als schwierig, da die Ursache von entstandenen Netzhautschäden nicht eindeutig geklärt werden kann [Hesse 2001]. Im klinischen Einsatz geht man davon aus, dass rtPA in der angewendeten Dosis nicht toxisch wirkt und in der Lage ist frisches subretinales Blut zu verflüssigen.

3. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Effekt der simultanen intravitrealen Injektion von rekombinanten tissue plasminogen activator (rtPA), Gas und Bevacizumab über einen 23-gauge Trokar nach Corevitrektomie bei Patienten mit subretinaler Hämorrhagie bei altersabhängiger Makuladegeneration zu bewerten. Basierend auf einem Kollektiv von 48 Patienten waren zu erfassen:

-Der Visusverlauf, die Veränderung der Blutungsgröße und die Netzhautdicke jeweils präoperativ, nach einem, drei, sechs und acht Monaten postoperativ

-Peri- und postoperative Komplikationen

-Die Anzahl an Reinjektionen

-Die Häufigkeit von Rezidiven

- Die Auswirkungen der Antikoagulantientherapie.

4. Material

4.1. Patientenkollektiv

In diese retrospektive Analyse wurden im Zeitraum zwischen Januar 2007 und März 2010 insgesamt 48 Patienten eingeschlossen, welche aufgrund einer akuten subretinalen Blutung bei exsudativer AMD mit der Dreifachtherapie (intravitreal rtPA, Gas und Bevacizumab mittels Monoport-Corevitrektomie) behandelt wurden. Einschlusskriterien waren eine subretinale Blutung bei exsudativer AMD und eine maximale Symptombdauer von zwei Wochen. Patienten mit anderen Ätiologien wie Makroaneurysmen oder okulärem Trauma, die ebenfalls eine subretinale Blutung hervorrufen können, massive subretinalen Blutungen, die sich über den Äquator ausbreiten oder andere Augenerkrankungen, die den Visus beeinträchtigen, wurden ausgeschlossen. Von den verbliebenen Patienten wurden sowohl die Krankenakten, als auch die vorhandenen Fluoreszenzangiographien und die Bilder der optische Kohärenztomografie (OCT) retrospektiv ausgewertet. Zudem wurden eine ophthalmologische Standarduntersuchung, eine optische Kohärenztomographie, eine Fundusphotographie und eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt. Der Eingriff erfolgte üblicherweise innerhalb von 24 Stunden nach Vorstellung in unserer Klinik. Bei Patienten unter Marcumar-Therapie wurde präoperativ auf niedermolekulares Heparin umgestellt.

Von den 48 Patienten waren 34 Frauen und 14 Männer. Das Alter variierte zwischen 60 und 99 Jahre, wobei der Median bei 83 lag. Bei 27 Patienten war das rechte Auge und bei 21 Patienten das linke Auge betroffen. Die Verteilung zwischen beiden Augen war somit fast homogen.

4.2. Optische Kohärenztomographie

Bei der Diagnostik der altersabhängigen Makuladegeneration stellt die optische Kohärenztomographie ein wichtiges Hilfsmittel dar, insbesondere bei der Einteilung der choroidalen Neovaskularisation. Das OCT zeichnet sich durch eine gute Validität und Reproduzierbarkeit aus [Hee et al 1995, Hee et al 1996, Huang et al 1991, Puliafito et al 1995, Puliafito et al 2004, Swanson et al 1993, Toth et al 1997]. Derzeit kommt dem OCT eine immer größer werdende Bedeutung beim Monitoring der Anti-VEGF-Therapie zu. In unserer Studie kamen zwei hochauflösende OCT Geräte zum Einsatz. Zum einen das Stratus OCT 4.0.1. [Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA] und zum anderen das Spectralis HRA OCT [Heidelberg Engineering, Inc. Heidelberg, Germany]. Da das Spectralis HRA OCT im Vergleich zum Stratus OCT viele Vorteile und eine höhere Auflösung bietet, setzt sich dieses Gerät zunehmend durch. Die Vorteile bestehen zum einen aus der höheren Scanzahl und der schnelleren Aufnahmezeit und zum anderen aus dem Rauschunterdrückungssystem. Auch das Risiko von Augenbewegungsartefakten konnte durch den Einsatz von Echtzeit-Eye-Tracking kompensiert werden.“ Die Polarisations Ebene sollte optimaler Weise für jedes Auge zu Beginn der Untersuchung individuell eingestellt werden, um eine hohe Intensität und somit letztlich auch eine hohe Bildqualität zu gewährleisten. [Hassenstein et al 2009].“

Bei Erstvorstellung, sowie zur Verlaufskontrolle, wurde in unserer Studie ein hochauflösendes OCT durchgeführt. Sowohl die OCT-, als auch die Fluoreszenzangiographie-Aufnahmen wurden von einem eigens für diesen Bereich geschulten Personal durchgeführt. Dies erhöht die Qualität der Bilder. Vor 2007 wurde die zentrale Netzhautdicke mit Hilfe des Stratus OCTs bestimmt, nach 2007 mit Hilfe des Spectralis OCTs. Die gemessene Netzhautdicke von Spectralis und Stratus OCT unterscheidet sich signifikant aufgrund der verschiedenen Referenzebenen. Daher wandten wir den Angleichungsfaktor von $40\ \mu\text{m}$ an, der von Chaber et al. beschrieben wurde [Chaber 2010]. Sind, wie in unserer Studie, sowohl OCT als auch Fluoreszenzangiographie notwendig, so sollte zunächst die Angiographie durchgeführt werden, um die „region of interest“ (ROI) festzulegen und somit eine gezielte OCT Aufnahme machen zu können [Hassenstein et al 2009].

Das von uns verwendete Scanprogramm zu Befunddokumentation und Verlaufskontrolle ist der macular thickness map scan. Das Scanprotokoll setzt sich aus sechs radiär zulaufenden Scanlinien im Winkel von 30° zusammen. Danach erfolgt die Kombination dieser sechs Scans zur Darstellung der zentralen Netzhautdicke. In der Regel beträgt die Länge eines Scans 6

mm. Sowohl die Scangröße als auch die Anzahl der Linien können nicht verändert werden. Somit ist eine standardisierte Untersuchung möglich.

Zur Berechnung der Netzhautdicke wird die Distanz zwischen Glaskörpergrenzfläche und der hochreflektiven RPE-Schicht gemessen. Dieses Programm wird hauptsächlich für Studien eingesetzt, da häufig zur Diagnosestellung eine qualitative Beurteilung der Aufnahmen ausreichend ist [Hassenstein et al 2009].

Die Analyse der Netzhautdicke wurde mit der Funktion „analyze“ vorgenommen. Darin wurde der Reiter „retinal thickness (single eye)“ aufgerufen und die Netzhautdickenmessung nach Eingabe von Datum und Augenseite vorgenommen.

4.3. Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie

Die Fundus-Photographie dient ebenfalls der Dokumentation und Verlaufsbeobachtung. Die Funduskamera setzt sich aus Blitzlampe, einem lichtstarken Linsensystem und einer Spiegelreflexkamera zusammen. Durch eine zusätzlich verwendete CCD-Kamera können hoch auflösende Farbvideoaufnahmen gespeichert und archiviert werden [Sachsenweger 2003].

Die Fluoreszenzangiographie (FLA) kommt überwiegend für den Nachweis von Mikroaneurysmen infolge diabetischer Retinopathie und bei Defekten des Pigmentepithels zum Einsatz. Hier tritt das injizierte Fluoreszein aus den Gefäßen ins Gewebe über [Grehn 2008]. Auch bei retinalen und subretinalen Gefäßneubildungen beobachtet man dieses Phänomen [Sachsenweger 2003].

Vor Durchführung der Untersuchung erfolgt die Aufklärung des Patienten, sowie die schriftliche Einwilligung. Die Untersuchung wird von speziell geschultem Personal durchgeführt. Vor Beginn der Angiographie erfolgt die Dokumentation mittels Fundusphotographie. Ein fluoreszierender Farbstoff (Natriumfluoreszein 10%ige Lösung) wird als Bolus in die Armvene injiziert. Der Farbstoff strömt 10 bis 15 Sekunden nach Injektion zunächst in die Gefäße der Choroidea, da diese stärker durchblutet ist, danach erst in die Gefäße der Retina. Zu diesem Zeitpunkt wird die erste Aufnahme gemacht, um die arteriovenöse Frühphase darzustellen. Nach etwa 20-25 Sekunden ist der höchste Kontrast der

Fluoreszenzangiographie erreicht. Bis zu diesem Zeitpunkt werden pro Sekunde ein bis zwei Aufnahmen angefertigt. An diese sogenannte Übergangsphase schließt sich die Endphase an [Kellner 2008].

Fluoreszein wird durch blaues Licht angeregt, das ausgesandte Licht hat die Farbe Grün. Unter Zuhilfenahme eines Grünfilters wird nur das grüne Licht aus den mit Fluoreszein angereicherten Gefäßen sichtbar [Kellner 2008]. Die Darstellung der Kapillargefäße gelingt durch den hohen Kontrast zwischen den retinalen Gefäßen und dem darunter liegenden retinalen Pigmentepithel [Sachsenweger 2003].

Der Heidelberg Retina Angiograph (HRA) arbeitet mit zwei Galvanometerspiegeln. Mit Hilfe des oszillierenden Galvanometerspiegels erfolgt die Beleuchtung der Retina entlang einer horizontalen Linie. Der Großteil der reflektierten Strahlen gelangt nach Passage des Sperrfilters zum Detektor. Das so entstandene Intensitätssignal wird wieder zu einer Zeilenabbildung zusammengefügt. Der zweite Galvanometerspiegel sorgt für die Vertikalablenkung der Strahlen und ermöglicht somit die Entstehung des Angiogramms [Kellner 2008].

In dieser Studie wurde die Größe der subretinale Hämorrhagie manuell mit Hilfe der FLA-Bilder ausgemessen. Über den Reiter „overlay“ wurde die Funktion „draw region“ ausgewählt. Danach wurde die äußere Kontur der Hämorrhagie mit der Maus umfahren. Die Größe der umschriebenen Fläche ergibt sich durch die rechte Maustaste.

4.4. Visus

„Als Sehschärfe bezeichnet man den Winkel, unter dem zwei nebeneinander liegende Punkte aus einer Soll-Entfernung gerade noch als getrennt wahrgenommen werden können“ [Deetjen 2005].

Der Visusverlauf stellt in unserer Studie den wichtigsten Parameter dar. Ermittelt wurde bei allen Patienten der bestkorrigierte Visus zum einen präoperativ und zum anderen einen, drei, sechs und acht Monate nach dem Eingriff. Auf die Erfassung des Visus unmittelbar nach der Operation wurde verzichtet, da dieser auf Grund des injizierten expansilen Gases beeinträchtigt ist.

Die Ermittlung des Visus erfolgte durch die in der Praxis gängige Methode durch Optotypen in Form von Zahlen aus 1m bzw. 5 m Distanz. War dies aufgrund der schlechten Sehleistung nicht mehr möglich, musste der Patient die Anzahl der vom Untersucher ausgespreizten Finger gegen einen dunklen Hintergrund erkennen. Diese Methode wird als Fingerzählen bezeichnet. War auch dies nicht möglich, wurde untersucht, ob der Patient die Richtung der vom Untersucher durchgeführten Handbewegung erkennen kann. Der erzielte Visus wurde für die statistischen Tests ins logarithmische Maß (logMAR) mittels der Visusumrechnungstabelle (Tabelle 1) übertragen. Fingerzählen entspricht in dieser Tabelle einem Wert von logMAR 2,0 und Handbewegungen entsprechen einem Wert von logMAR 2,3 (siehe Abbildung 1).

6.2 Visus-Umrechnungstabelle

logMAR	Dezimal		Snellen
0,0	1,0		20/20
0,1	0,8		20/25
0,2	0,63		20/32
0,3	0,5		20/40
0,4	0,4		20/50
0,5	0,32		20/63
0,6	0,25		20/80
0,7	0,2		20/100
0,8	0,16		20/125
0,9	0,125		20/160
1,0	0,1		20/200
1,1	0,08		20/250
1,2	0,063	= 1/16	20/320
1,3	0,05		20/400
1,4	0,04	= 1/25	20/500
1,5	0,032	= 1/32	20/630
1,6	0,025	= 1/36	20/800
1,7	0,02	= 1/50	20/1000
1,8	0,016		
1,9	0,0125		
2,0	0,01	= FZ	20/2000
2,1			
2,2			
2,3	0,005	= HBW	20/4000
2,4			20/8000
2,5			
2,6			
2,7			
2,8			
2,9			
3,0	0,001	= LP	

Eine Änderung von 0,1 logMAR-Stufen entspricht einer Änderung von 1 EDTRS-Zeile!

Abbildung 1: Visustabelle: Angewandte Visus-Umrechnungstabelle nach Bach und Kommerell [1998]

Zu beachten ist, dass einige Patienten die empfohlenen Kontrolltermine nicht wahrnahmen oder aufgrund der größeren Nähe die Kontrolle beim niedergelassenen Ophthalmologen durchführen ließen. War letzteres der Fall, wurden die fehlenden Daten durch Anrufe oder schriftliche Anfragen bei den entsprechenden Ophthalmologen ergänzt.

4.5. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der ermittelten Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2007 für Windows und mit PASW Statistics 18.0.2 (SPSS Inc., 2010, Chicago IL). Dies wurde in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München durchgeführt.

Als Zweistichproben-Test wurde der T-Test für gepaarte und für unabhängige Stichproben durchgeführt. Für die Berechnung der Signifikanz von Unterschieden zwischen den Gruppen wurde der exakte Test nach Fischer herangezogen. Die nicht-parametrische Korrelation auf ordinalem Skalenniveau wurde mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt [Untersteiner 2007]. Als nicht parametrischer Zwei-Stichprobentest wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1. Blutungsgröße

Zunächst wurde die Veränderung der Blutungsgröße innerhalb des vorgegebenen Zeitraums untersucht. Dabei ergaben sich folgende Werte:

Präoperativ lag der Median bei 10,01 mm², nach einem Monat verringerte sich die Blutungsgröße auf 8,36 mm², nach drei Monaten sank sie weiter auf 5,81 mm² und nach sechs Monaten ging der Median weiter zurück auf 4,05 mm² (siehe Diagramm 1 und Tabelle 1). Nach einem Monat postoperativ konnten die Werte von 29% (14/48) der Patienten ausgewertet werden, nach drei Monaten von 33% (16/48) und nach sechs Monaten von 23% (11/48).

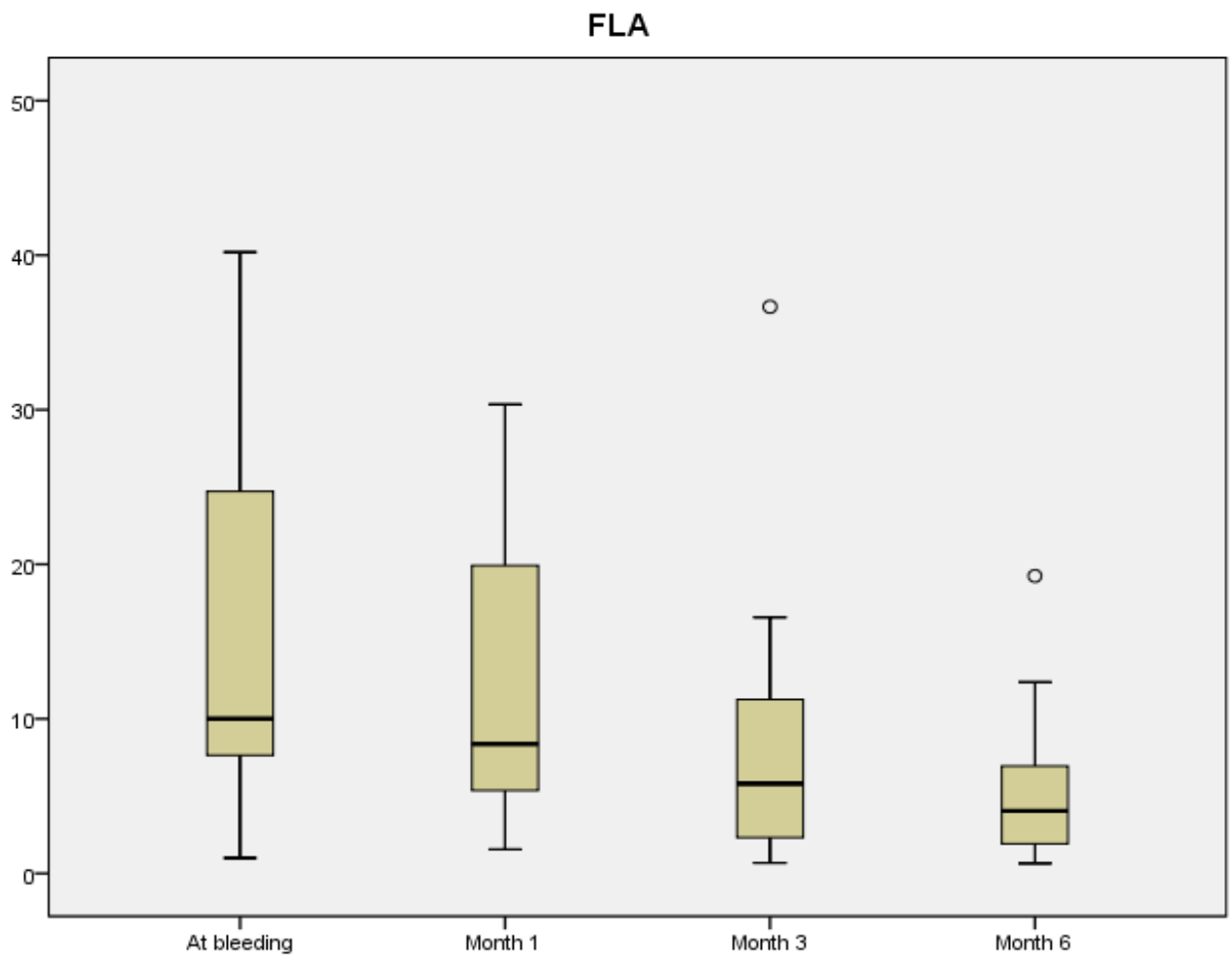


Diagramm 1: Darstellung im Box-Plot :Blutungsgröße in mm². Auf der x-Achse sind die Kontrollzeitpunkte dargestellt und auf der y-Achse die Größe in mm²

Zeitpunkt	Patientenzahl gesamt	Median in mm²
präoperativ	23	10,01
1 Monat	14	8,36
3 Monate	16	5,81
6 Monate	11	4,05

Tabelle 1: Werte der Fluoreszenzangiographie

Mit dem Wilcoxon-Test wurde untersucht, ob die präoperative Blutungsgröße mit der Blutungsgröße nach einem, drei und sechs Monaten korreliert. Dies tat sie auch: sowohl nach

drei Monaten ($p= 0,037$), als auch nach sechs Monaten ergab sich eine Korrelation ($p= 0,015$), nicht aber nach einem Monat.

Da die Patienten die Nachkontrollen nicht immer regelmäßig wahrgenommen wurden, ergibt sich eine lückenhafte Datenlage, die sich insbesondere bei der Erfassung der Blutungsgröße bemerkbar macht. Präoperativ wurden 23 Patienten (48%) erfasst, nach einem Monat waren es 14 (30%), nach drei Monaten 16 (33%) und nach sechs Monaten waren es 11 Patienten (23%). Acht Monate nach dem Eingriff war von keinem der Patienten eine fluoreszenzangiographische Aufnahme verfügbar.

5.2. Zentrale Netzhautdicke

Präoperativ betrug die zentrale Netzhautdicke im Median $337 \mu\text{m}$. Dieser Ausgangswert verringerte sich nach einem Monat um $31 \mu\text{m}$, nach drei Monaten nochmals um $14 \mu\text{m}$ und nach sechs Monaten erneut um $41 \mu\text{m}$ (siehe Diagramm 2 und Tabelle 2). Nach acht Monaten lagen nicht genügend auswertbare Daten vor, weil dann nur noch sechs Patienten für ein OCT zur Verfügung standen. Nach einem Monat konnten die Werte von 31% (15/48) der Patienten erfasst werden, nach drei und nach sechs Monaten von 40% (39/48) (siehe Tabelle 2).

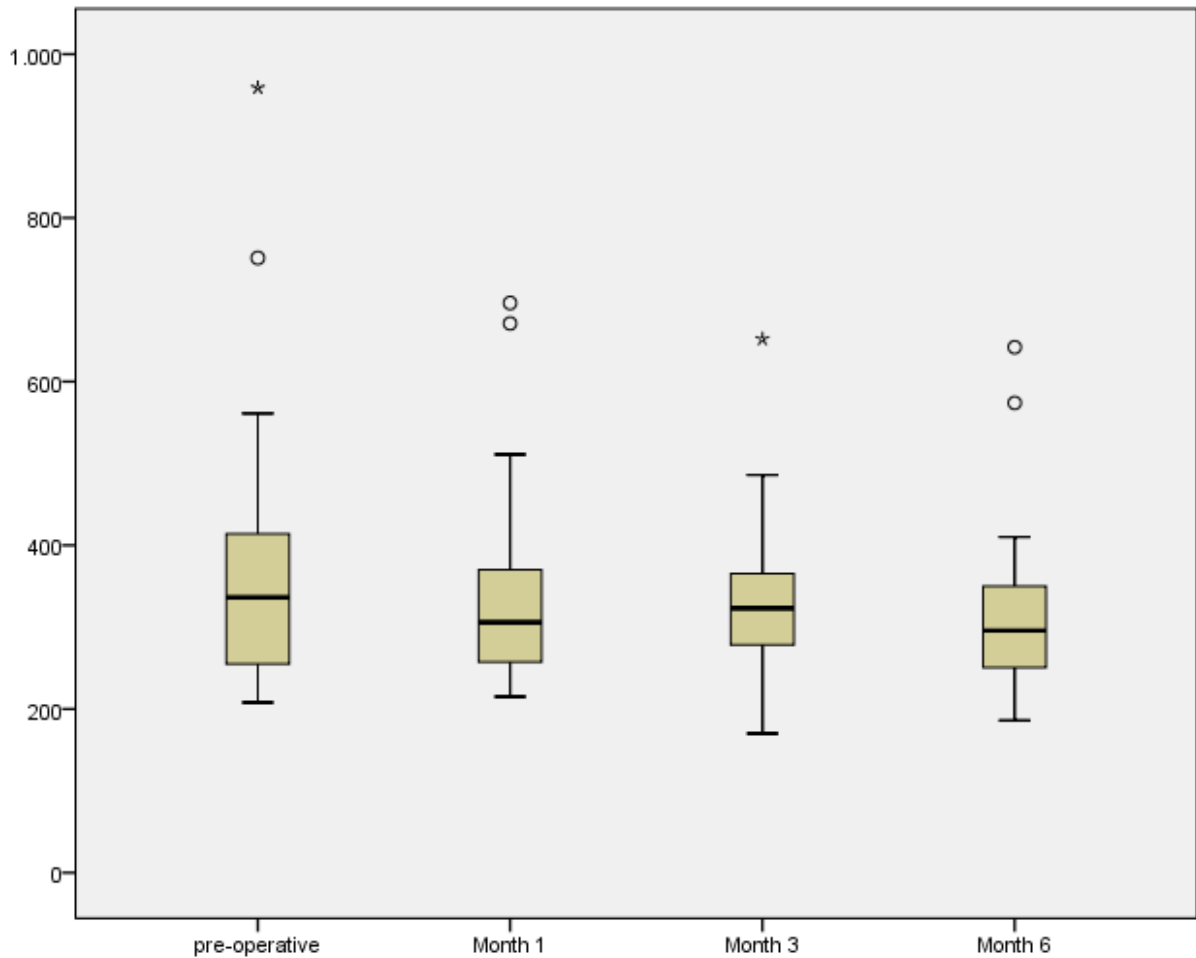


Diagramm 2: Darstellung im Box-Plot: Zentrale Netzhautdicke in µm. Auf der x-Achse sind die Kontrollzeitpunkte dargestellt und auf der y-Achse die Netzhautdicke in µm.

Zeitpunkt	Patientenzahl gesamt	Median in µm
präoperativ	30	337
1 Monat	15	306
3 Monate	19	323
6 Monate	19	296

Tabelle 2: Werte der optischen Kohärenztomographie

Mit dem Wilcoxon-Test wurde untersucht, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der präoperativen zentralen Netzhautdicke und der nach einem, drei, sechs und acht Monaten gibt. Dieser ließ sich nachweisen für die Messung nach drei und nach sechs Monaten ($p=0,015$).

5.3. Verdrängung der Blutung

Von Bedeutung für den Erfolg der Therapie ist die Verdrängung der subretinalen Hämorrhagie nach infrafoveal bzw extrafoveal. Um die Blutung zu lokalisieren, wurden die Bilder der Fluoreszenzangiographie von 42 Patienten ausgewertet.

Bei 33% der Patienten (14/42) wurde beim ersten Kontrolltermin nach dem Eingriff die Hämorrhagie komplett aus der Makula verdrängt. Dies gelang im Durchschnitt innerhalb von 4 Monaten. Bei sieben Patienten (17%) wurde die subretinale Blutung nach extrafoveal verdrängt, bei sechs Patienten (14%) nach parafoveal inferior der Fovea. Bei einem Patienten war die Blutung parafoveal lokalisiert mit einer minimalen Restblutung foveal. Bei 11 Patienten (26%) hatte sich nichts bewegt, die Hämorrhagie zeigte sich beim Kontrolltermin noch foveal.

5.4. Einnahme von Antikoagulantien

Einer der Risikofaktoren für das Auftreten einer subretinalen Hämorrhagie ist die Einnahme von Antikoagulantien [Feman 1972]. Daher wurde dieser Parameter bei der Auswertung der Daten gesondert betrachtet, speziell im Hinblick auf die postoperative Visusentwicklung. Prinzipiell wird davon ausgegangen, dass hier der Visusverlauf schlechter ausfällt als beim Vergleichskollektiv, das nicht auf die Einnahme von Antikoagulantien angewiesen ist [Tilanus 2000].

In dieser Studie nahmen 33% (16/48) der Patienten Antithrombotika. Davon standen 15% (7/48) unter der Therapie von Phenprocoumon. 19 % nahmen regelmäßig Acetylsalicylsäure. 13% (2/16) nahmen sowohl Acetylsalicylsäure, als auch Phenprocoumon ein. Zudem hatten 19% (8/48) eine koronare Herzerkrankung (KHK). Hypertonie stellt einen weiteren Risikofaktor für das Auftreten einer subretinalen Hämorrhagie dar [Kuhli-Hattenbach 2009]. 27% (13/48) gaben an, an arterieller Hypertonie zu leiden. Von den Hypertonikern nahmen 46% (6/13) auch Antikoagulantien ein.

Untersucht werden sollte, ob ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antikoagulantien und der Rezidiv-Häufigkeit zu finden war.

5.5. Rezidive

Bei 11 von den 48 (23%, 4 Männer (36%) und 7 Frauen (63%)) untersuchten Patienten traten innerhalb des untersuchten Zeitraums Rezidive auf, im Mittel nach 2 Monaten.

Von den 11 Patienten, die eine rezidivierende subretinale Hämorrhagie entwickelten, hatten 73% (8/11) keine Therapie mit Antikoagulantien. Insgesamt nahmen 33% (16/48) der Patienten Antikoagulantien. Davon entwickelten drei Patienten ein Rezidiv. Mit dem exakten Test nach Fischer ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,01$) zwischen der Entwicklung eines Rezidivs in Kombination mit der Therapie mit Antikoagulantien zeigen.

Die Studie zeigt aber auch, dass die Einnahme von Acetylsalicylsäure oder Phenprocoumon nicht zwangsläufig ein Rezidiv erwarten lässt. Von den 37 Patienten ohne Rezidiv nahmen 13(35%) Antikoagulantien. Der exakte Test nach Fischer ergibt hier keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p=0,729$).

5.6. Visus

Für die Lebensqualität und die Zufriedenheit des Patienten mit der durchgeführten Operation stellt der Visus den wichtigsten Parameter dar.

Nach einem Monat konnten die Werte von 96% (46/48) der Patienten erfasst werden, nach drei Monaten von 98% (47/48), nach sechs Monaten von 88% (42/48) und nach acht Monaten von 70% (34/48) (Tabelle 3). Ein Patient verstarb innerhalb des Kontrollzeitraums. Ein weiterer Patient verlor sein Augenlicht auf dem betroffenen Auge auf Grund des Fortschreitens der AMD.

Bei erstmaliger Bestimmung des Visus bei Auftreten der Blutung lag der Median bei logMAR 1,3(20/400). Dieser Wert blieb auch einen und drei Monate nach der Operation stabil. Nach sechs Monaten postoperativ verbesserte sich der Median auf logMAR 1,1(20/250) und nach acht Monaten postoperativ nochmals bis auf logMAR 1,0 (20/200) (Diagramm 3 und Tabelle 3).

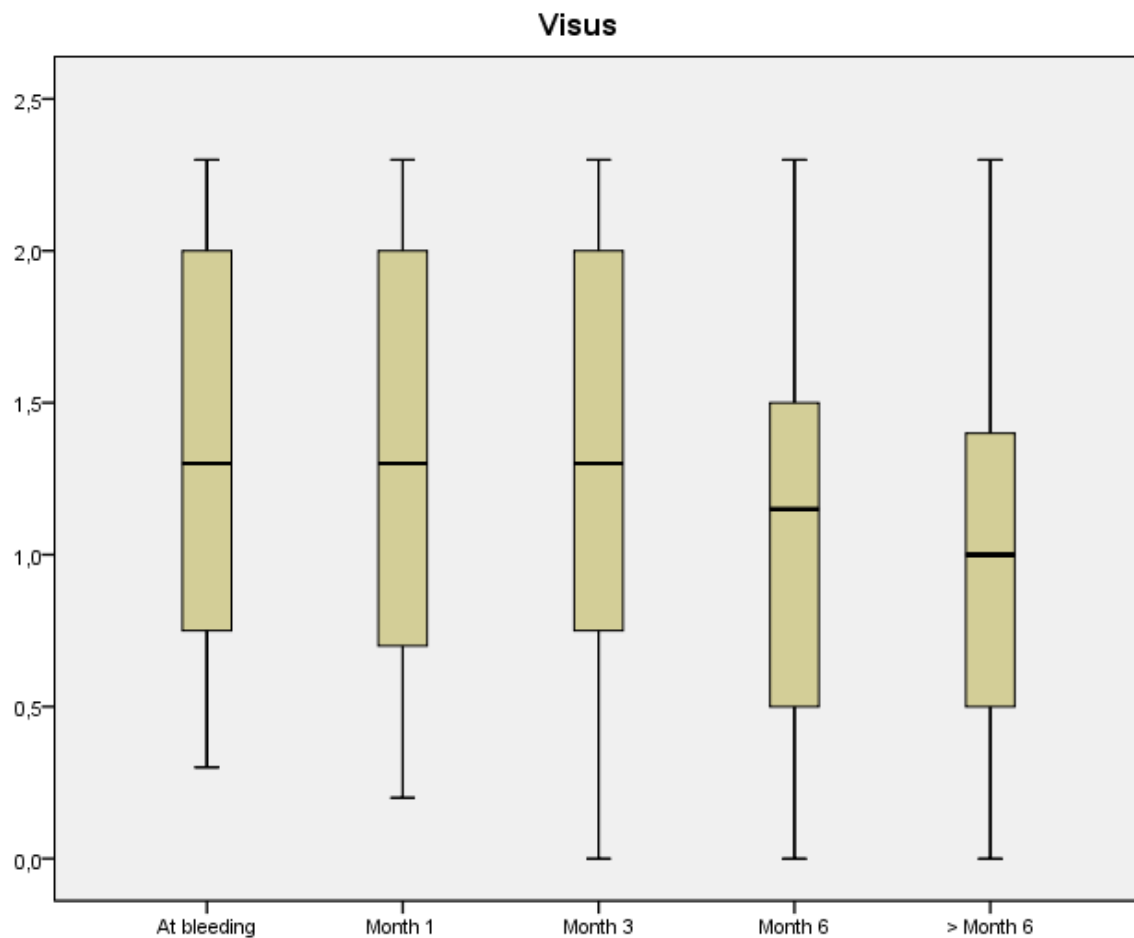


Diagramm 3: Darstellung im Box-Plot :Visusverlauf in logMAR. Auf der x-Achse sind die Kontrollzeitpunkte dargestellt und auf der y-Achse die Werte in logMAR.

Zeitpunkt	Patientenzahl	
	gesamt	Median
präoperativ	48	1,3
1 Monat	46	1,3
3 Monate	47	1,3
6 Monate	42	1,15
>6 Monate	34	1,05

Tabelle 3: Visus (in logMAR) im Verlauf

Einen Monat nach der Behandlung konnten 4% (2/46) der Patienten lesen. Nach drei Monaten waren es immer noch 4% (2/47). Nach sechs Monaten hatten 17% (7/42) der Patienten den Lesevisus erreicht.

Die Prüfung des Fernvisus ergab bei 29% (12/42) der Patienten beim letzten Kontrolltermin einen Visus von logMAR 0,5 (20/63) oder besser.

Vergleicht man den Fernvisus nach einem, drei, sechs und acht Monaten jeweils mit dem präoperativen Visus, so ergeben sich folgende Werte: Nach einem Monat verbesserte sich bei 41% (19/46) Patienten der Visus. Bei 35% (16/46) verschlechterte sich der Visus und bei 24% (11/46) war der Visus stabil. Nach drei Monaten verbesserte sich der Visus bei 40% (19/47), bei 43% (20/47) verschlechterte sich der Visus und bei 17% (8/47) war der Wert identisch mit dem Ausgangsvisus. Nach sechs Monaten zeigten 52% (22/42) Patienten eine Visusverbesserung, lediglich 33% (14/42) eine Verschlechterung des Visus und bei 14% blieb der Visus stabil. Nach acht Monaten zeigten 41% (14/34) eine Visusverbesserung, 35% (12/34) eine Visusverschlechterung und bei 23% (8/34) blieb der Visus stabil.

Mit dem Wilcoxon-Test wurde untersucht, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem präoperativen Visus und dem Visus nach einem, drei, sechs und acht Monaten gibt. Dies ist nicht so. Es gibt nur eine gewisse Tendenz ($p=0,077$). Jedoch ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Visus nach einem Monat und dem Visus nach sechs Monaten ($p=0,044$).

Im Folgenden wird überprüft, welche der Untersuchungsparameter den Visus beeinflussen und ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachzuweisen ist.

5.6.1. Visus und Blutungsgröße

Der präoperative Visus wurde mit der präoperativen Blutungsgröße verglichen. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient für nicht normalverteilte Variablen zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Parametern ($p=0,369$) (Tabelle 4).

		Visus präoperativ	Blutungsgröße präoperativ
Visus präoperativ	Korrelationskoeffizient	1,00	0,197
	Signifikanz (2-seitig)	-	0,369
	N	23	23

Tabelle 4: Korrelation zwischen präoperativem Visus und präoperativer Blutungsgröße (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient)

5.6.2. Visus und zentrale Netzhautdicke

Verglichen wurde der Zusammenhang zwischen Visus und zentraler Netzhautdicke präoperativ und nach sechs Monaten. Präoperativ war kein statistisch signifikanter Zusammenhang feststellbar. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient für die Verteilung nicht normalverteilter Variablen ergab $p=0,240$ bei den untersuchten 40 Patienten. Im Gegensatz dazu zeigte sich nach sechs Monaten eine statistisch signifikante Korrelation (Spearman Korrelationskoeffizient $p= 0,042$, siehe Tabelle 5).

		Zentrale Netzhautdicke 6 Monate	Visus 6 Monate
Zentrale Netzhautdicke 6 Monate	Korrelationskoeffizient	1,00	0,47
	Signifikanz (2-seitig)	-	0,042
	N	19	19

Tabelle 5: Korrelation zwischen Visus und zentraler Netzhautdicke präoperativ und nach sechs Monaten (Spearman Rangkorrelationskoeffizient)

5.6.3. Visus und Antikoagulantien

Der Unterschied im Visus bei Patienten mit antithrombotischer Therapie und solchen ohne wurde mit dem T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Er zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (siehe Tabelle 6).

Zeitpunkt	Antikoagulantien	Patientenzahl gesamt	Sig. (2-seitig)
präoperativ	nein	37	,570
	ja	11	,588
1 Monat	nein	35	,288
	ja	11	,313
3 Monate	nein	36	,546
	ja	11	,542
6 Monate	nein	32	,783
	ja	10	,800

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Visus und Einnahme von Antikoagulantien

5.6.4. Visus und Phenprocoumon

Bei obig durchgeführtem T-Test wurden sowohl die Patienten, die Acetylsalicylsäure einnahmen als auch die mit Phenprocoumon berücksichtigt. Untersuchte man mit demselben Test für unabhängige Stichproben nur die Patienten, die mit Phenprocoumon behandelt wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Ergebnissen aus Tabelle 6, lediglich eine gewisse Tendenz ($p=0,077$) für die Zeit nach sechs Monaten. Die Ergebnisse für die verschiedenen Kontrollzeitpunkte sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Zeitpunkt	Phenprocoumon	Patientenzahl gesamt	Sig. (2-seitig)
präoperativ	nein	41	,662
	ja	7	,617
1 Monat	nein	39	,313
	ja	7	,252
3 Monate	nein	40	,331
	ja	7	,281
6 Monate	nein	38	,489
	ja	4	,077

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Visus und der Einnahme von Phenprocoumon

5.6.5. Visus und Verdrängung der Blutung

Als Letztes wurde untersucht, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Verdrängung der Hämorrhagie und dem Visus gibt. In diesem Fall wurden nur die Patienten betrachtet, bei denen in der Fluoreszenzangiographie beim ersten Nachsorgetermin eine vollständige Verdrängung der Hämorrhagie beobachtet wurde. Der T-Test für unabhängige Stichproben zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Parametern (siehe Tabelle 8).

Zeitpunkt	Verdrängung der Blutung	Patientenzahl	Sig (2-seitig)
1 Monat	nein	28	0,229
	ja	14	0,232
3 Monate	nein	28	0,083
	ja	14	0,117
6 Monate	nein	27	0,602
	ja	13	0,617

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Visus und Verdrängung der Blutung (T-Test für unabhängige Stichproben)

5.7. Therapie mit VEGF-Inhibitoren

Um die zugrunde liegende choroidale Neovaskularisation zu behandeln, ist eine intravitreale Reinjektion von VEGF-Inhibitoren über die Operation hinaus notwendig [Ergänzungsstellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte. Stand: Dezember 2010].

Bereits im Monat der Operation wurden sechs Patienten erneut mit Bevacizumab bzw. Ranibizumab behandelt. Einen Monat nach dem Eingriff bekamen 15 Patienten (42%) Bevacizumab oder Ranibizumab intravitreal injiziert. Nach zwei Monaten waren es 23 (64%), nach drei Monaten 20 (56%), nach vier Monaten 18 (30%). Nach fünf Monaten sank die Zahl der Patienten auf 11 (31%), nach sechs Monaten auf acht (22%). Nach sieben Monaten waren es ebenfalls acht Patienten (11%). Nach acht Monaten sank die Zahl weiter auf sechs (17%),

nach neun Monaten auf drei (8%). Nach zehn Monaten wurden noch vier (11%) Patienten mit VEGF-Inhibitoren behandelt.

Eine zweimalige Behandlung im Monat erfolgte bei sechs Patienten. In Monat eins postoperativ: ein Patient, in Monat drei: zwei Patienten, in Monat vier: ein Patient, in Monat sechs: zwei Patienten.

12 Patienten (25%) wurden nach der Operation nicht mehr mit VEGF-Inhibitoren weiterbehandelt. Von diesen 12 Patienten erblindete ein Patient innerhalb des Beobachtungszeitraums am behandelten Auge. Bei einem anderen Patienten konnte der behandelnde Ophthalmologe nicht ausfindig gemacht werden, um ihn zu diesem Thema zu konsultieren. Ein dritter Patient war im festgelegten Zeitraum nicht mehr beim Ophthalmologen.

5.8. Komplikationen

Komplikationen, wie Hypotonie, Endophthalmitis oder Ablatio retinae wurden bei keinem der Patienten beschrieben. Bei einem Patienten wurde aufgrund eines intraoperativ aufgetretenen Anstiegs des Augeninnendrucks eine Parazentese durchgeführt.

6. Diskussion

6.1. Operationsverfahren

Im Folgenden wird die Corevitrektomie, die in unserer Studie zum Einsatz kam, mit der pars plana Vitrektomie verglichen. Darüber hinaus wird diskutiert, ob eine intravitreale oder eine subretinale Injektion von rtPA mehr Vorteile bietet.

6.1.1. Corevitrektomie versus Pars-plana Vitrektomie

Es wurden bereits zahlreiche Studien veröffentlicht, die statt der von uns angewandten Corevitrektomie eine pars-plana Vitrektomie durchführten.

Bei der pars-plana Vitrektomie wird der Glaskörper mit Hilfe des Vitrektoms stückchenweise herausgeschnitten. Um einen Kollaps des Glaskörpers zu verhindern, wird gleichzeitig der intraokulare Druck mittels einer Infusion physiologischer Kochsalzlösung aufrechterhalten. Die Infusionskanüle, die Beleuchtungsquelle und das Vitrektom werden durch die Pars plana des Ziliarkörpers in das Auge eingeführt. Das Operationsmikroskop gibt Einblick in den Glaskörperaum. Eine mögliche Folge der Vitrektomie bei phaken Augen ist die Entstehung einer Linsentrübung. Selten bilden sich Netzhautforamina, Blutungen oder eine Endophthalmitis [Lang Augenheilkunde 2008].

Hauptert et al. [2001] beispielsweise behandelten elf Patienten mit einer dicken subretinalen Hämorrhagie mit einer pars plana Vitrektomie, subretinaler Injektion von rtPA und Gas. Der tissue plasminogen Aktivator wurde subretinal injiziert, um den Kontakt zur Retina und dem RPE so gering wie möglich zu halten. Danach wurde bei acht Patienten SF₆- Gas injiziert und in den drei anderen Fällen Luft. Die Blutung wurde bei allen Patienten verdrängt, wobei sie in allen Fällen unterhalb des Foveazentrums lokalisiert war. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 6,5 Monate.

Bei Hauptert et al. verbesserte sich der bestkorrigierte postoperative Visus bei neun Patienten (82%). Am Ende der Untersuchung verbesserte sich der Visus bei acht Patienten (73%), blieb bei einem Patienten stabil und verschlechterte sich bei zwei Patienten. Tendenziell verschlechterte sich der Visus im Laufe der Zeit. Der finale Visus war in neun Fällen schlechter als der bestkorrigierte postoperative Visus.

Die Ergebnisse unserer Studie sind ähnlich. Hier verbesserte sich der Visus bei 52 % der Patienten nach sechs Monaten, bei 33% verschlechterte er sich. Tendenziell verbesserte sich der Visus im Vergleich zum präoperativen Ausgangsvisus. Jedoch wurde in dieser Studie zusätzlich mit VEGF-Inhibitoren weiterbehandelt. Allerdings ist die von Hauptert et al [2001] untersuchte Patientenzahl sehr gering.

Hauptert et al. führen als Vorteile der von ihnen gewählten Operationsmethode zum einen die kurze Dauer des Eingriffes an, zum anderen die Möglichkeit einer direkten Injektion von rtPA in das Koagel.

Eine Pars plana Vitrektomie führten auch Treumer et al. [2010] bei 12 Patienten durch. Sie injizierten rtPA, Bevacizumab und SF₆ Gas mit einer 41-gauge flexiblen Kanüle. Der bestkorrigierte Visus verbesserte sich statistisch signifikant von logMAR 1,9 auf logMAR 1,2

($p=0,01$) nach einem Monat. Nach drei Monaten verbesserte er sich auf logMAR 0,9 ($p=0,006$). Insgesamt stieg der Visus nach drei postoperativen Monaten bei zehn Patienten, bei einem blieb er stabil und bei einem verschlechterte er sich.

In der hier präsentierten Studie blieb der Visus nach einem postoperativen Monat konstant bei logMAR 1,3. Der Visus verbesserte sich bei 19 Patienten, bei acht Patienten blieb er stabil und bei 20 Patienten verschlechterte er sich. Jedoch verbesserte sich der Visus innerhalb des Untersuchungszeitraums von logMAR 1,3 auf logMAR 1,0 nach acht Monaten.

Bei der von uns verwendeten Corevitrektomie wird im Gegensatz zur Pars plana Vitrektomie nur ca. 1/10 des Glaskörpervolumens entfernt (ca. 0,4-0,45ml) [Barkri et al. 2007]. Dieses hat gegenüber der Pars plana Vitrektomie folgende Vorteile: es geht schneller als eine komplette Glaskörperentfernung und die Halbwertszeit des verwendeten VEGF-Inhibitors wird nicht beeinträchtigt und ist genauso lange im Auge wie mit vollständigem Glaskörper [Yanyali et al. 2007]. Im Gegensatz zu Augen ohne Vitrektomie, kann nach Corevitrektomie mehr Gas injiziert werden und damit ist über die erste Zeit der Druck zur Verdrängung der Blutung aus der Fovea besser gewährleistet. Für ältere Menschen ist die postoperative Bauchlage, die mitentscheidend ist, dass die Hämorrhagie aus dem Zentrum verdrängt werden kann, häufig schwierig. Mit mehr Gas, und dadurch mehr Druck, ist der Erfolg der Operation weniger stark von der Compliance der Patienten abhängig.

Bei Treumer et al. traten intraoperativ bei zwei Patienten Komplikationen auf. Zum einen ein semizirkulärer Riss im RPE, hervorgerufen durch die unbeabsichtigte Injektion von rtPA und Bevacizumab in den sub-RPE Raum, und zum anderen entwickelte sich ein sekundäres Makulaforamen, vermutlich verursacht durch mechanischen Stress, den das Volumen der Lösung verursachte. Desweiteren traten bei zwei Patienten nach drei und nach fünf postoperativen Wochen rezurrenente Hämorrhagien auf. Insgesamt waren diese Komplikationen nicht auf die durchgeführte Pars plana Vitrektomie zurückzuführen.

In der hier präsentierten Studie gab es bis auf einen Druckanstieg, der mittels Parazentese behandelt wurde, keine Komplikationen.

Alles in Allem gibt es zwischen der Corevitrektomie und der Pars plana Vitrektomie keine gravierenden Unterschiede, weder beim Visus noch bei der Komplikationsrate. Wir empfehlen unsere Dreifachtherapie bei subretinalen Blutungen von ≤ 5 Papillendurchmessern und von \leq einer Netzhautdicke (gemessen mit dem OCT). Liegt eine flache, kleine oder

extrafoveoläre Hämorrhagie vor, so ist die alleinige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren ausreichend. Vermutlich gibt es deshalb auch noch keinen anerkannten Goldstandard wie das Blut aus der Fovea zu entfernen ist, damit nach einer subretinalen Hämorrhagie hierdurch kein toxischer Folgeschaden entsteht.

6.1.2. Intravitreale Injektion von rtPA versus subretinale Injektion von rtPA

Bereits in den 1990er Jahre wurde rtPA zum Auflösen von submakulären Hämorrhagien erstmalig eingesetzt [Lewis 1994]. Mittlerweile existieren Studien, die Vor- und Nachteile der verschiedenen Injektionsarten (intravitreal und subretinal) diskutieren.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde bei allen Patienten rtPA ausschließlich intravitreal injiziert. Hillenkamp et al. [2010] verglichen die intravitreale und die subretinale Injektion von rtPA miteinander. Dabei untersuchten sie den Visus, die Komplikationsrate und die Verdrängung der Hämorrhagie aus der Fovea. Es wurde eine 20-gauge Pars plana Vitrektomie durchgeführt. Die retrospektive nicht randomisierte Studie umfasste 47 Patienten. Der Untersuchungszeitraum betrug zwischen einem und drei Monaten.

Die Patienten in Gruppe A wurden mit intravitrealer Injektion von rtPA behandelt. Die Dosis betrug 0,2 ml. Diese Gruppe setzte sich aus 18 Patienten zusammen, von denen 15 eine AMD und drei ein Makroaneurysma der Retinalarterie hatten. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 78 Jahren.

Die Patienten der Gruppe B wurden entsprechend mit einer subretinalen Injektion von rtPA behandelt. In diesem Fall betrug die Dosis zwischen 0,05 und 0,1 ml und wurde in Kochsalzlösung aufgelöst. Diese Gruppe bestand aus 29 Patienten, von denen 26 eine AMD hatten und zwei ein Makroaneurysma der Retinalarterie und einer ein stumpfes okuläres Trauma. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 75 Jahren.

Beide Gruppen wurden zudem mit einer intravitrealen Injektion von 20% SF6 Gas behandelt.

In Gruppe A gelang mit der Therapie eine komplette Verdrängung der Blutung aus der Fovea lediglich in 22% (4/18) der Fälle. In Gruppe B lag dieser Wert bei 55% (16/ 29). Die Anzahl an kompletten Verdrängungen war statistisch signifikant höher, als in Gruppe A ($p=0,025$, Chi-Quadrat-Test).

In Gruppe A betrug der Visus vor der Operation logMAR 1,03 bei den Patienten mit AMD. Nach der Operation betrug der Visus logMAR 0,83. Bei 44% (8/18) der Patienten zeigte sich eine Visusverbesserung. In Gruppe B betrug der Visus bei den 26 Patienten mit AMD vor der Operation logMAR 1,23 und nach der Operation logMAR 0,97. Bei 65 % (19/29) der Patienten zeigte sich eine Visusverbesserung, also ein besseres Ergebnis als im Vergleichskollektiv.

Die Komplikationen, die bei den Patienten in Gruppe A mit intravitrealer rtPA-Eingabe auftraten, waren wesentlich geringer als in Gruppe B. Ein Patient erlitt eine Glaskörperblutung und bei einem weiteren Patienten trat erneut eine subretinale Blutung auf, kurze Zeit nach dem Eingriff.

In Gruppe B trat bei drei Patienten eine Netzhautablösung auf. Es gab desweiteren zwei Fälle von Glaskörperblutung ohne Netzhautablösung. Zudem traten bei zwei Patienten erneut subretinale Blutungen auf. Bei einem Patienten gab es einen Riss im retinalen Pigmentepithel. Um das Komplikationsrisiko zu senken, schlugen Hillenkamp und Kollegen eine Patientenselektion vor hinsichtlich Einnahme von Antikoagulantien, da alle Patienten mit postoperativ aufgetretenen Glaskörperblutungen solche einnahmen. Alles in allem folgern Hillenkamp et al. aus ihren Ergebnissen, dass sich bei Patienten mit einer subretinalen rtPA Injektion der Visus deutlicher verbessert und es zu einer höheren Verdrängungsrate kommt als bei den Patienten, die mit einer intravitrealen Injektion behandelt wurden. Sie führen das bessere Ergebnis im Visusverlauf auf die schnellere Verdrängung bei der subretinalen Injektion zurück. Allerdings sei die Anzahl an behandelten Patienten zu gering, um darüber fundierte Aussagen treffen zu können.

Wir kommen zu einem anderen Schluss.

Glaskörperblutungen intra- oder unmittelbar postoperativ gab es in unserer Studie nicht. Drei Fälle mit Glaskörperhämorrhagie ereigneten sich bei zwei Patienten nach zwei postoperativen Monaten und bei einem nach fünf postoperativen Monaten. In keinem Fall bestand eine Antikoagulantientherapie. Operationskomplikationen gab es nicht. Rezidive kamen in 23% (11/48) vor, hängen allerdings mit der Progredienz der Grunderkrankung zusammen.

Hillenkamp et al. berichten von 65% Visusverbesserung in Gruppe B mit subretinaler Injektion von rtPA gegenüber 44% in Gruppe A mit intravitrealer Gabe. Betrachtet man hier jedoch ausschließlich die Patienten mit AMD, so zeigen sich folgende Ergebnisse:

Präoperativ logMAR 1,23 und postoperativ Visus logMAR 0,97 (Gruppe B) zu präoperativ logMAR 1,03 und postoperativ logMAR 0,83 (Gruppe A) ist statistisch unwesentlich und für ergibt für den Patienten keinen Unterschied, zumal die subretinale Injektion mit deutlich mehr Komplikationen behaftet ist. In der vorgestellten Studie verbesserte sich der Visus von logMAR 1,3 präoperativ auf logMAR 1,0 nach einem Jahr. 55% der Patienten zeigten eine Visusverbesserung am Ende des Untersuchungszeitraums. Damit ähneln sich hier die Ergebnisse. Jedoch ist zu beachten, dass die Visusentwicklung nicht ausschließlich von der Art und Weise des injizierten rtPAs abhängig ist, sondern auch davon, wie schnell nach Auftritt der Symptome interveniert wird und welche Einschlusskriterien für die Studie gelten. Hillenkamp et al. schlossen Patienten aus, die eine massive submakuläre Blutung aufwiesen, die sich über den Äquator hinweg ausgebreitet hatte. Außerdem wurden nur Patienten behandelt, die innerhalb von 14 Tagen nach Auftreten von Symptomen in die Klinik kamen. Fibrin und Eisen, das durch den Abbau von Hämoglobin entsteht, wirken toxisch auf die Netzhaut [Bhisitkul et al 2008, Toth et al 1992, Glatt et al 1982]. Je länger diese Noxen einwirken können, umso mehr Schäden entstehen. Deshalb ist eine schnelle Intervention nötig [Heriot 1996].

Somit sind in der vorliegenden Studie Subgruppen enthalten, die wegen der von Anfang an schlechten Prognose das erzielte Gesamtergebnis im Visus reduzieren. Umso bemerkenswerter ist das Ergebnis von 55% Visusverbesserung im Vergleich zu Hillenkamp et al. mit 65% (Gruppe B) und 44% (Gruppe A), insbesondere deshalb, weil dieses Ergebnis erreicht wurde ohne Komplikationen bei der Durchführung.

Die komplikationslose Durchführbarkeit spricht dafür, die rtPA-Injektion intravitreal zu geben.

6.1.3. Komplikationen

Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten traten keinerlei Komplikationen auf, die auf den Eingriff zurückzuführen wären. Dies trifft auch für Meyer et al. zu [2008]. Auch bei ihnen traten weder Fälle von Endophthalmitis noch von Uveitis auf. Auch Sandhu et al. [2010] kommen zu diesem Ergebnis. Bei drei Patienten traten innerhalb des Untersuchungszeitraums Glaskörperblutungen auf. Bei zwei Patienten trat diese zwei Monate nach dem Eingriff auf. Bei einem Patient erst fünf Monate postoperativ. Somit ist es

äußerst fraglich, ob diese Hämorrhagie auf den Eingriff zurückzuführen ist oder ob, was aufgrund des zeitlichen Abstandes wahrscheinlicher ist, eine andere Ätiopathogenese dahinter steckt, wie eine diabetische Retinopathie oder die AMD.

6.2. Behandlungsmöglichkeiten der subretinalen Hämorrhagie

Da sich bisher kein Goldstandard bei der Behandlung der subretinalen Hämorrhagie etabliert hat, gibt es zahlreiche Studien, die unterschiedliche Therapieverfahren anwenden. Im Folgenden werden einige davon mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen dargestellt.

6.2.1. Bevacizumab

Höhn et al. [2010] injizierten bei zehn Patienten intravitreal Bevacizumab und SF₆-Gas. Die Injektion erfolgte über die Pars plana in den mittleren Glaskörperraum. Bei acht Patienten beobachteten sie eine Dislokation der Blutung. Der präoperative Visus lag bei logMAR 1,3, nach einem Monat verbesserte er sich auf logMAR 0,8. Im Median betrug der Beobachtungszeitraum 11,7 Monate. Am Ende des Beobachtungszeitraums verbesserten sich drei Augen, drei verschlechterten sich und vier Augen blieben stabil. Neun Patienten wurden über die Operation hinaus weiterhin mit VEGF-Inhibitoren therapiert.

Stifter et al. [2007] behandelten 21 Augen von 19 Patienten mit einer intravitrealen Injektion von Bevacizumab. Diese Patienten hatten sich gegen rtPA und SF₆ Injektionen entschieden, waren nicht in der Lage nach dem Eingriff in Bauchlage zu liegen oder wiesen eine Blutung auf, die vor allem oberhalb der Foveola lokalisiert war. In dieser Studie wurden ausschließlich großflächige Blutungen von mindestens drei Pupillendurchmessern oder mehr behandelt. Ein weiteres Einschlusskriterium war die Lokalisation der Hämorrhagie in der Fovea. Eine erneute Behandlung mit Bevacizumab wurde bei einem Visusverlust in Kombination mit persistierender submakulärer Blutung und Ödem oder bei Vorliegen einer aktiven CNV in der FLA oder im OCT durchgeführt. Im Median wurden die Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums drei Mal mit Bevacizumab behandelt. Nach vier Monaten verbesserte sich der Visus bei 48% der behandelten Patienten, bei 9% war er stabil und bei 43% der Patienten verschlechterte er sich wieder. Der Visus von 12 Patienten wurde nach einem Jahr noch einmal bestimmt. Hier verbesserte sich der Visus bei 25% der Patienten im Vergleich zum Ausgangsvisus, blieb bei 17% stabil und verschlechterte sich bei 58%. Der

Visus korrelierte statistisch signifikant mit der zentralen Netzhautdicke nach 16 Wochen ($p=0,015$). Zu Beginn betrug die Blutungsgröße $19,73 \pm 8,2 \text{ mm}^2$ und nahm im Verlauf des Untersuchungszeitraums statistisch signifikant ab ($p=0,05$). Stifter et al. beobachteten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen subfovealer und extrafovealer subretinaler Hämorrhagie beim Visus, bei der zentralen Netzhautdicke sowie bei der Blutungsgröße.

In unserem Fall wurden bessere Visusergebnisse erzielt. Nach acht Monaten verbesserte sich der Visus bei 41% (14/34) der Patienten, bei 35% (12/34) verschlechterte er sich und bei 23% (8/34) blieb er stabil. Der Visus verbesserte sich von logMAR1,3 präoperativ auf logMAR 1,0 nach acht Monaten. Vergleicht man Blutungsgröße und Visus, so fällt auf, dass große Hämorrhagien tendenziell mit einem schlechteren Visus einhergehen. Da präoperativ die meisten Patienten (48%) erfasst werden konnten, wurde mittels des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt, ob eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem präoperativen Visus und der präoperativen Blutungsgröße vorlag. Dies war nicht der Fall ($p=0,369$). Somit geht eine flächenmäßig große Blutung nicht immer mit einem schlechten Visus einher. Auch die umgekehrte Schlussfolgerung, dass eine flächenmäßig kleine Blutung mit einem guten Visus einhergeht, ist nicht zulässig.

Nichtsdestotrotz spricht die Reduktion der Blutungsgröße während des Untersuchungszeitraums für den Erfolg der Behandlung. Von den zehn Patienten, von denen sowohl präoperative Aufnahmen, als auch Aufnahmen nach drei Monaten vorlagen, nahm die Blutungsgröße bei neun Patienten ab. Nur bei einem Patienten war dies nicht der Fall. Dieser Patient entwickelte ein Rezidiv. Nach sechs Monaten nahm bei acht Patienten die Blutungsgröße ab. Bei einem Patienten nahm sie zu. Diese Entwicklung wird durch den Wilcoxon-Test bestätigt. Die präoperative Blutungsgröße korreliert statistisch signifikant mit der Blutungsgröße nach drei Monaten ($p=0,037$) und nach sechs Monaten ($p=0,015$).

Im Median wurden die Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums drei Mal mit VEGF-Inhibitoren behandelt.

Obwohl Stifter et al. lediglich Bevacizumab verwendeten, ohne zusätzliche Gasinjektion, beobachteten sie dennoch eine schnelle Regression der submakulären Hämorrhagie. VEGF-Inhibitoren beeinflussen direkt die zugrundeliegende Neovaskularisation. Die Inaktivierung und Regression der Neovaskularisation senken das Risiko eines Rezidivs. Alles in allem ist diese Art der Therapie vor allem für die oben beschriebene Patientengruppe geeignet, ebenso wie für Patienten, die erst zwei Wochen nach Auftreten von Symptomen therapiert werden.

[Hattenbach et al. 2001, Schulze et al. 2002]. Die von Hattenbach et al. [2001] durchgeführte Subgruppenanalyse ergab, dass nur bei kleinen Blutungsgrößen (≤ 2 Papillendurchmesser) der Faktor Zeit eine Rolle in Bezug auf die Verbesserung des Visus spielt. Alles in allem sind die Visusergebnisse unserer Studie besser als die von Stifter et al.

Sacu et al. [2009] verglichen zwei Therapieformen miteinander. Sie behandelten 10 Patienten mit Bevacizumab (Gruppe B). Der präoperative Visus betrug 0,6 logMAR. Nach vier Monaten verbesserte sich der Visus bei 60% der Patienten und verschlechterte sich bei 40%. Im Durchschnitt wurden die Patienten $3,0 \pm 0,8$ - mal mit intravitrealen anti-VEGF Injektionen im Intervall von vier Wochen behandelt. Die zentrale Netzhautdicke betrug präoperativ $325 \pm 82 \mu\text{m}$. Nach vier Monaten betrug sie im Durchschnitt $241 \pm 58 \mu\text{m}$. Die Blutungsgröße war ebenfalls rückläufig. Präoperativ betrug sie $19,1 \pm 5,5 \text{ mm}^2$. Sie nahm statistisch signifikant ab auf $2,03 \pm 1,4 \text{ mm}^2$ ($p < 0,001$). Es gab keinerlei operative Komplikationen. Sacu et al. führten dieselben Untersuchungen bei 20 Patienten durch, die mit rtPA/SF6 Gas und VEGF-Inhibitoren behandelt wurden (Gruppe A).

Danach verglichen sie die beiden Gruppen miteinander. Es zeigte sich, dass die Gruppe mit der Monotherapie (Gruppe B) schlechter abschnitt, als die mit der Kombinationstherapie (Gruppe A). Nach rtPA/Gas und VEGF-Inhibitoren konnte der Visus bei 85% stabilisiert werden, verglichen mit der Monotherapie-Gruppe, bei der der Visus bei 60% der Patienten stabilisiert werden konnte. In Gruppe A verbesserte sich der Visus um eine Snellenzeile, in Gruppe B um keine. Des Weiteren benötigten die Patienten in Gruppe A weniger Re-Injektionen mit VEGF-Inhibitoren (1,6 Mal). Die Ergebnisse sind auf die schnelle Resorption der subretinalen Hämorrhagie in Gruppe A zurückzuführen. Zudem war die Zeitspanne zwischen Auftreten der Symptome und Behandlung in Gruppe A kürzer im Vergleich zu Gruppe B. Sacu et al. empfehlen die Kombinationstherapie bei Patienten mit akut aufgetretenen (< 3 Wochen) und bei ausgedehnten subfovealen Blutungen (4-10 Pupillendurchmesser). Diese Schlussfolgerung deckt sich mit den Ergebnissen aus unserer Studie.

Aus den dargestellten Ergebnissen kann gefolgert werden, dass bei besonderer Indikation die Monotherapie mit VEGF-Inhibitoren zur Behandlung der subretinalen Hämorrhagie angewandt werden kann. Dies gilt insbesondere für Patienten, die nicht in der Lage sind auf dem Bauch zu liegen. Allerdings muss man die Patienten darüber aufklären, dass die zu erwartenden Ergebnisse hinter der Tripletherapie zurückbleiben. Zudem müssen sie davon in

Kenntnis gesetzt werden, dass sie in häufigeren Abständen mit VEGF-Inhibitoren weitertherapiert werden müssen.

6.2.2. Gas

Es gibt zahlreiche Studien über die Behandlung der subretinalen Hämorrhagie mit Gas alleine. Gopalakrishan et al. [2007] behandelten 20 Patienten, unter denen nur fünf AMD-Patienten waren, mit einer intravitrealen Injektion von expansilem Perfluoropropangas (C3F8). Die Patienten wurden unmittelbar nach dem Eingriff dazu aufgefordert, die Bauchlage einzunehmen und diese eine Woche lang fortzuführen. Einschlusskriterien waren, ebenso wie in unserer Studie: symptomatische submakuläre Blutung, die länger als einen Monat bestand, allerdings ohne Berücksichtigung der Ätiologie, dicke Blutungen unter der Fovea und eine Hämorrhagie von mindestens fünf Papillendurchmessern. Bei sechs Patienten wurde die Hämorrhagie teilweise, bei 10 (50%) Patienten wurde sie komplett aus dem Zentrum der Fovea verdrängt. Einen Monat nach dem Eingriff verbesserte sich der Visus bei 12 (60%) von 20 Patienten, bei zwei Patienten verschlechterte er sich und bei sechs Patienten blieb er gleich. Nach drei Monaten verbesserte sich der Visus bei 14 von 20 Patienten und bei sechs Patienten verschlechterte er sich. Am Ende der Studie war der Visus statistisch signifikant besser: logMAR 0,72 gegenüber logMAR 1,6 initial ($p=0,01$, Wilcoxon signed rank test,). Betrachtet man die fünf AMD Patienten gesondert, so kommt man zu folgendem Ergebnis: Bei zwei (40%) Patienten wurde die Hämorrhagie verdrängt, bei den restlichen drei Patienten nicht.

In unserer Studie wurde die Hämorrhagie bei 33% der Patienten (14/42) aus der Fovea verdrängt. In unserer Studie verbesserte sich bei 41% (19/46) der Patienten der Visus nach einem Monat. Bei 35% (16/46) verschlechterte sich der Visus und bei 24% (11/46) war der Visus stabil. Nach drei Monaten verbesserte sich der Visus bei 40% (19/47), bei 43% (20/47) verschlechterte sich der Visus und bei 17% (8/47) war der Wert identisch mit dem Ausgangsvisus. Der Visus verbesserte sich von logMAR 1,3 auf logMAR 1,0.

Gopalakrishan et al. berichten allerdings von zehn Patienten mit Glaskörperblutung. Die Fluoreszenzangiographie zeigte bei allen fünf Patienten mit AMD, dass die Ursache der Hämorrhagie eine CNV war. Bei sechs Patienten löste sich die Blutung von selbst auf, bei vier Patienten wurde eine Vitrektomie durchgeführt. Ein Patient hatte eine narbige choroidale

neovaskuläre Membran. Ein anderer Patient entwickelte eine Netzhautablösung und eine massive subretinale Blutung.

Der Vergleich der beiden Studien ist auch in diesem Fall schwierig, da bei Gopalakrishan et al. nicht ausschließlich subretinale Hämorrhagien bei AMD-Patienten behandelt wurden, sondern auch andere Ätiologien. Betrachtet man jedoch nur die AMD-Patienten, so zeigt die bei allen aufgetretene Glaskörperblutung, dass die Grunderkrankung weiterfortschritt, da nur das Symptom Blutung behandelt wurde und nicht die Ursache, die zugrundeliegende CNV. Somit scheint diese Methode zwar für andere Ätiologien der subretinalen Hämorrhagie durchaus geeignet, allerdings bei Patienten mit AMD nur zusammen mit der Fortsetzung der anti-VEGF-Therapie.

Ähnliches berichten Ohji et al. [1998]. Sie verwandten ein anderes Gas. Es wurden fünf Patienten mit subretinaler Hämorrhagie mit einer intravitrealen Injektion von Perfluoropropan gas behandelt. Bei vier Patienten wurde die Hämorrhagie auf eine AMD zurückgeführt, bei einem Patienten auf ein rupturiertes arterielles Makroaneurysma. Bei drei Patienten wurde die Hämorrhagie bereits einen Tag nach dem Eingriff aus der Fovea verdrängt. In den anderen beiden Augen wurde sie teilweise verdrängt. Bei einem Patienten wurde die Blutung am wenigsten stark verdrängt. In diesem Fall war die Blutung kleiner als zwei Pupillendurchmesser. Ohji et al. folgerten, dass kleine Blutungen nicht mit Gas verdrängt werden können. Am Ende des Untersuchungszeitraums verbesserte sich der Visus bei allen fünf Augen um drei oder mehr Zeilen (gemessen mit Landolt C Ringen). Bei einem Patienten trat eine Glaskörperblutung auf, bei einem anderen Patienten eine Netzhautablösung. Die Fallzahl dieser Studie ist klein, und ein Vergleich mit unseren Ergebnissen schwierig.

Erkennbar ist jedoch bei allen Berichten über die Behandlung der subretinalen Hämorrhagie alleine mit Gas, dass diese Art der Therapie mehrere limitierende Faktoren hat. So spielt der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle. Wird die Hämorrhagie zu spät behandelt, ist auch keine Verdrängung mehr möglich, da das Blut thrombosiert ist. Ältere Blutungen sind nicht behandelbar. Die Therapie beschränkt sich lediglich auf die Verdrängung der Blutung. Die Grunderkrankung geht weiter.

Unsere Dreifachtherapie schneidet hier im Vergleich deutlich besser ab. Gas verdrängt die Blutung, rtPA löst den Thrombus, der VEGF-Inhibitor behandelt die CNV.

6.2.3. Gas und rtPA

Chen et al. [2007] untersuchten 104 Augen von 103 Patienten von denen 88 als Ursache der Hämorrhagie eine AMD aufwiesen, die mit einer intravitrealen Injektion von rtPA und SF₆ (Schwefelhexafluorid) bzw. C₃F₈ Gas (Perfluoropropangas) behandelt wurden. Davor wurde zur Druckentlastung und zur Vermeidung eines Refluxes der beiden Präparate bei allen Patienten eine Parazentese durchgeführt. Die Patienten wurden dazu aufgefordert, sich am Abend auf den Bauch zu legen. In unserer Studie sollten die Patienten bereits unmittelbar nach der Operation diese Position einnehmen. Alle Patienten sollten diese Position weitere 24 bis 48 Stunden beibehalten, falls sich bei Kontrolluntersuchung am nächsten Tag herausstellte, dass die Hämorrhagie noch nicht vollständig verdrängt worden war. Von den 85 Augen, deren Krankenakte komplett war, konnte die Hämorrhagie bei 63 (85%) Patienten vollständig aus der Fovea verdrängt werden, was in unserer Studie lediglich bei 14 Patienten (33%) erfolgte. Der Visus verbesserte sich nach drei Monaten um zwei Snellenzeilen oder mehr bei 77 (63%) Augen. Nach 12 Monaten waren es 52/81 Augen (64%). In unserem Fall verbesserte sich der Visus im Median nach sechs Monaten um zwei und nach acht Monaten um drei Dezimalzeilen. Nach sechs Monaten zeigten bereits 52% unserer Patienten (22/42) eine Visusverbesserung.

Als Komplikationen traten bei Chen et al. bei drei (3%) Patienten Netzhautablösungen auf und bei acht (8%) Patienten brach die Blutung in den Glaskörper durch. Dies wurde mit einer Vitrektomie behandelt. In unserer Studie gab es diese Komplikationen im Zusammenhang mit der Operation nicht. Die drei (7%) beobachteten Glaskörperblutungen fanden sich bei zwei Patienten zwei Monate nach dem Eingriff und bei einem Patienten nach fünf Monaten.

Mizutani et al. [2011] untersuchten die Daten von 53 Patienten, die mit einer intravitrealen Injektion von SF₆ Gas mit oder ohne rtPA zur Fibrinolyse behandelt wurden. Bei 39 Patienten war die Hämorrhagie AMD-assoziiert. Die Patienten sollten drei Tage lang auf dem Bauch liegen. Von den 39 Augen mit AMD wurden 36 mit beiden Präparaten behandelt und drei Augen wurden alleine mit Gas behandelt. Präoperativ war der Dezimalvisus im Durchschnitt 0,09 und am Ende des Untersuchungszeitpunktes betrug er 0,24. Die Nachbeobachtungszeit lag bei 18,4 ±16,6 Monaten. Am Ende hatten 13 (33%) Augen mit AMD einen Dezimalvisus von 0,5 oder mehr. Vergleicht man den Ausgangsvisus mit dem besten Visusergebnis am Ende der Untersuchung, so zeigt sich, dass sich der Visus bei 30 (76,9%) der AMD Patienten verbessert hat. Am Ende konnte dieser Visus allerdings nur bei 21 (53,8%) der Augen

stabilisiert werden. Aufgrund des verwendeten Dezimalvisus, der unterschiedlichen Art der Auswertung des Visus und des unterschiedlichen Untersuchungszeitraums, ist es schwierig die Studie von Mizutani et al. mit unserer zu vergleichen. Eine Gemeinsamkeit ist die Verbesserung des Visus im Rahmen der Nachbeobachtung. Auch bei Mizutani et al. gab es Rezidive. Von den 39 Augen mit AMD traten bei acht Augen rezidivierende Hämorrhagien auf. Die Inzidenzraten für ein Rezidiv betrugen 22,2% bei den Patienten, die mit rtPA und Gas behandelt wurden und 33,3% bei Patienten, die nur mit Gas behandelt wurden. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und der gewählten Behandlung ($p=0,578$). Die betroffenen Patienten wurden mit einer Pars plana Vitrektomie behandelt. In unserer Studie traten bei 11 (23%) der Patienten rezidivierende Hämorrhagien auf. Die Größenordnung entspricht somit der von Mizutani et al.

Bei fünf Patienten stellten Chen et al. postoperativ eine okuläre Hypertension fest. Zusätzlich wurden 16 AMD-Patienten mit einer photodynamischen Therapie (11 Augen) und mit VEGF-Inhibitoren behandelt (acht Augen).

Der Nachteil dieser Art von Therapie besteht darin, dass die zugrundeliegende AMD nicht behandelt wird, weil Gas und rtPA lediglich die Hämorrhagie aus der Fovea verdrängen. Die choroidalen Neovaskularisationen bleiben unberührt und werden weiter wachsen. Das erzielte Ergebnis kann damit nicht längerfristig sein. Ein weiterer Nachteil sind die beschriebenen Komplikationen, die in beiden Studien auftraten.

6.2.4. Bevacizumab, Gas und rtPA

Meyer et al. [2008] behandelten 19 Patienten in einer Pilotstudie ebenfalls mit intravitrealer Injektion von rtPA, expansilem Gas und Bevacizumab. Die Blutungsgröße lag im Durchschnitt bei 1-3 Papillendurchmessern. Der Visus verbesserte sich im Durchschnitt nach einem Monat um 2,1 ETDRS Zeilen. Nach drei Monaten verbesserte er sich noch einmal um 3,7 ETDRS Zeilen. Bereits einen Monat nach dem Eingriff erreichten 25% der Patienten den Lesevisus. Nach drei Monaten hatten 35% der Patienten den Lesevisus erreicht. Jedoch berichteten die Autoren bei 12 Patienten von einer signifikanten Druckerhöhung, die unmittelbar durch eine Parazentese behandelt wurde. In unserer Studie benötigte nur ein Patient eine Parazentese.

Arias et al. [2010] behandelten 15 Patienten ebenfalls mit Gas, rtPA und Bevacizumab. In Abhängigkeit der Blutungsdicke wurde eine 23-gauge oder eine 25-gauge transkonjunktivale,

nahtlose Vitrektomie durchgeführt. Bei acht Patienten mit dicker subretinaler Blutung wurde rtPA subretinal injiziert, in den anderen sieben Fällen mit flacher Blutung wurde rtPA intravitreal injiziert. Fünf Patienten (33%) standen unter oraler antikoagulativer Medikation. Vier der fünf Patienten mit den größten Hämorrhagien standen unter Marcumar. Diese Beobachtung konnte von uns nicht bestätigt werden, da die Daten der Fluoreszenzangiographie dafür zu lückenhaft sind. Die Blutungsgröße betrug zwischen 15mm² und 41mm². In unserer Studie im Mittel 10,1 mm². Der Ausgangsvisus verbesserte sich von logMAR 1,5 auf logMAR 1,1. Der ETDRS Visus stieg um 3,6 Zeilen. Bei uns verbesserte sich der Visus von logMAR 1,3 auf logMAR 1,0 nach acht Monaten. Bei allen Patienten wurde die Hämorrhagie erfolgreich aus der Fovea verdrängt, was bei uns nur bei 33% der Patienten (14/42) Erfolg hatte.

In drei Fällen (20%) traten Glaskörperblutungen auf. Ein Patient entwickelte einen Riss im retinalen Pigmentepithel, wobei der Zeitpunkt nicht exakt bestimmbar war. Nur drei Patienten (20%) wurden weiterhin mit VEGF-Inhibitoren behandelt, da die CNV durch das verwendete Bevacizumab bei den restlichen Patienten rückläufig war. Wie bereits erwähnt, traten während des Untersuchungszeitraums Glaskörperblutungen auf, allerdings erst relativ spät. Wir führen das bessere Ergebnis auf die Fortführung der Therapie mit VEGF-Inhibitoren zurück. Unsere Patienten bekamen im Median drei Folge-Injektionen.

Sacu et al. [2009] behandelten 20 Patienten auch mit einer intravitrealen Injektion von rtPA, Gas und Bevacizumab, allerdings ohne Vitrektomie. VEGF-Inhibitoren wurden bei drei Patienten im Rahmen des Eingriffes injiziert. Die restlichen 17 Augen bekamen Bevacizumab innerhalb von drei Tagen nach dem Eingriff intravitreal verabreicht. Nach vier Monaten verbesserte sich der Visus bei 80% der Patienten (16/20), bei 15% (3/20) verschlechterte er sich und bei einem Patienten blieb der Visus unverändert. Der Ausgangsvisus betrug logMAR 1,1 und verbesserte sich statistisch signifikant auf logMAR 0,56. Die zentrale Netzhautdicke betrug zu Beginn der Studie 289 ±58. Nach vier Monaten verringerte sie sich statistisch signifikant um 70µm (p=0,001).

In unserer Studie nahm sie von initial 357µm auf 306µm nach drei Monaten ab. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen der zentralen Netzhautdicke und dem bestkorrigierten Visus, zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang nach sechs Monaten (p=0,042). Der Anstieg des Visus geht mit einer Abnahme der zentralen Netzhautdicke einher. Man muss allerdings beachten, dass die

Patienten im untersuchten Zeitraum mit VEGF-Inhibitoren weiter behandelt wurden. Somit ist dieser Erfolg am ehesten auf die Kombination von Operation und Weiterführung der Therapie mit VEGF-Inhibitoren zurückzuführen.

Obwohl bei Sacu et al. keine Vitrektomie durchgeführt wurde, entsprechen die Ergebnisse den unseren.

2012 veröffentlichten Ritzau-Tondrow et. al [2012] eine Studie mit 34 Augen von 33 Patienten und subretinaler Hämorrhagie. Sie führten ohne Corevitrektomie eine 41-gauge Kanüle transvitreal ein und injizierten rtPA, Gas und Bevacicumab in den Glaskörperraum. Obwohl bei einem Patienten eine Rezidivblutung, bei sieben Patienten ein Riss im retinalen Pigmentepithel, bei zwei Patienten eine Netzhautablösung und bei einem Patienten ein Makulaforamen postoperativ auftraten, und somit die Komplikationsrate deutlich höher war als in unserer Studie, plädieren die Autoren für diese Methode. Ihrer Meinung nach überwiegen klar die Vorteile. Zum einen könne der Eingriff in Lokalanästhesie durchgeführt werden und sei für die oftmals älteren Patienten wenig belastend und die Operationsdauer ist kurz. Zum anderen argumentieren sie, sei ohne Behandlung die Prognose sehr viel schlechter und der Nutzen wiege klar das Risiko einer Ablatio oder eines RPE-Risses auf.

Für diese Methode spricht Folgendes: Die Komplikationsrate ist niedrig, die Operation ist für den Patienten wenig belastend, häufig lässt sich der Visus verbessern, oft schon unmittelbar nach der Operation. Letzteres, nämlich die Verbesserung des Visus ist der wichtigste Parameter für den Patienten. Danach bewertet er den Erfolg des Eingriffes. Auch die von Meyer et al. und Arias et al. gemachten Beobachtungen decken sich mit unseren.

6.3. Bedeutung der weiterführenden Therapie mit VEGF-Inhibitoren

Die Behandlung der subretinalen Hämorrhagie ist zwar mit der Dreifachtherapie abgeschlossen, nicht aber die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung. Daher ist die weiterführende Therapie mit VEGF-Inhibitoren von entscheidender Bedeutung für den Verlauf der choroidalen Neovaskularisation. Da die Patienten dieser Studie innerhalb des Untersuchungszeitraums die weiterführende Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhielten, ist die Verbesserung des Visus nicht ausschließlich ein Resultat der verdrängten Hämorrhagie, sondern auch die Wirkung der kontinuierlichen Anti-VEGF-Therapie. VEGF ist der Mediator

für ein vermehrtes Wachstum der CNV-Membranen und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität mit konsekutivem zystoiden Makulaödem, das den Visus mindert. Voraussetzung für eine Verbesserung der Sehschärfe sind intakte Photorezeptoren.

Die MARINA Studie [Rosenfeld et al. 2006], in der 716 Patienten mit minimal klassischer und okkulten CNV multizentrisch, doppelblind und randomisiert in monatlichen Abständen behandelt wurden, konnte zeigen, dass unter Therapie mit Ranibizumab eine Visusverbesserung eintrat. Bei einer Dosierung von 0,3 mg verbesserte sich der Visus um 6,5 Buchstaben, bei einer Dosierung von 0,5 mg um 7,2 Buchstaben. Bei Patienten, die mit der Scheininjektion behandelt wurden, kam es dagegen zu einem Visusabfall von 10,4 Buchstaben. Basierend auf den Ergebnissen der MARINA [Rosenfeld et al. 2006] und der ANCHOR Studie [Brown et al. 2009], wurden Patienten in der PIER Studie [Abraham et al. 2010] zunächst für drei Monate monatlich (Aufsättigungsphase) mit Ranibizumab 0,3 mg, 0,5 mg bzw. mit einer Scheininjektion behandelt. Re-Injektionen erfolgten nach je drei Monaten. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Injektion mit Ranibizumab der Scheininjektion überlegen war. Bei diesem fixen Therapieschema konnte jedoch nur eine Stabilisierung der mittleren Sehschärfe erreicht werden. Der größte Visusanstieg wurde mit monatlicher intravitrealer Gabe von Ranibizumab erreicht. Der Nutzen von Ranibizumab war bei Patienten, die 12 oder mehr Monate nicht behandelt wurden, eingeschränkt. Auch in der Studie von Maier et al [2011], bei der 91 Augen mit klassischer und okkulten exsudativen AMD intravitreal mit 0,5 ml Ranibizumab behandelt wurden, konnte nach sechs Monaten lediglich eine Visusstabilisierung (74% der Patienten) erreicht werden. Die Patienten wurden nach den Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zunächst mit einer Initialdosis Ranibizumab behandelt (drei Injektionen im monatlichen Abstand). Die Weiterbehandlung richtete sich nach folgenden Kriterien: Zunahme der zentralen Netzhautdicke im OCT, Visusverschlechterung um ≥ 1 EDTRS Zeile bzw. Verschlechterung des Befundes in der FLA.

Welches Injektionsschema gilt derzeit als Goldstandard?

Das Schema setzt sich aus einer Initialdosis (loading dose) und einer Erhaltungsphase zusammen. Die Initialdosis besteht aus einer dreimaligen Ranibizumabinjektion, jeweils im Abstand von einem Monat. Danach schließt sich die Erhaltungsphase an, die aus monatlichen Kontrollen besteht. Bei aktiver CNV ist eine erneute Behandlung mit VEGF-Inhibitoren notwendig. Bei den wenigsten Patienten kann die Therapie nach der Aufladungsphase

eingestellt werden. Im Vordergrund der Behandlung steht die Visusstabilisierung. Die Behandlung darf erst abgebrochen werden, wenn die Morphologie eindeutig darauf schließen lässt, dass ein positiver Effekt durch die Therapie mit VEGF-Inhibitoren nicht mehr zu erwarten ist und die Sehschärfe $< 0,05$ beträgt und diese sich nicht mehr eindeutig verbessern lässt. Das Auftreten einer frischen subretinalen Blutung wird jedoch als Ausnahme zu dieser Regel betrachtet [Stellungnahme zur Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration Dezember 2010, siehe auch Abbildung 2].

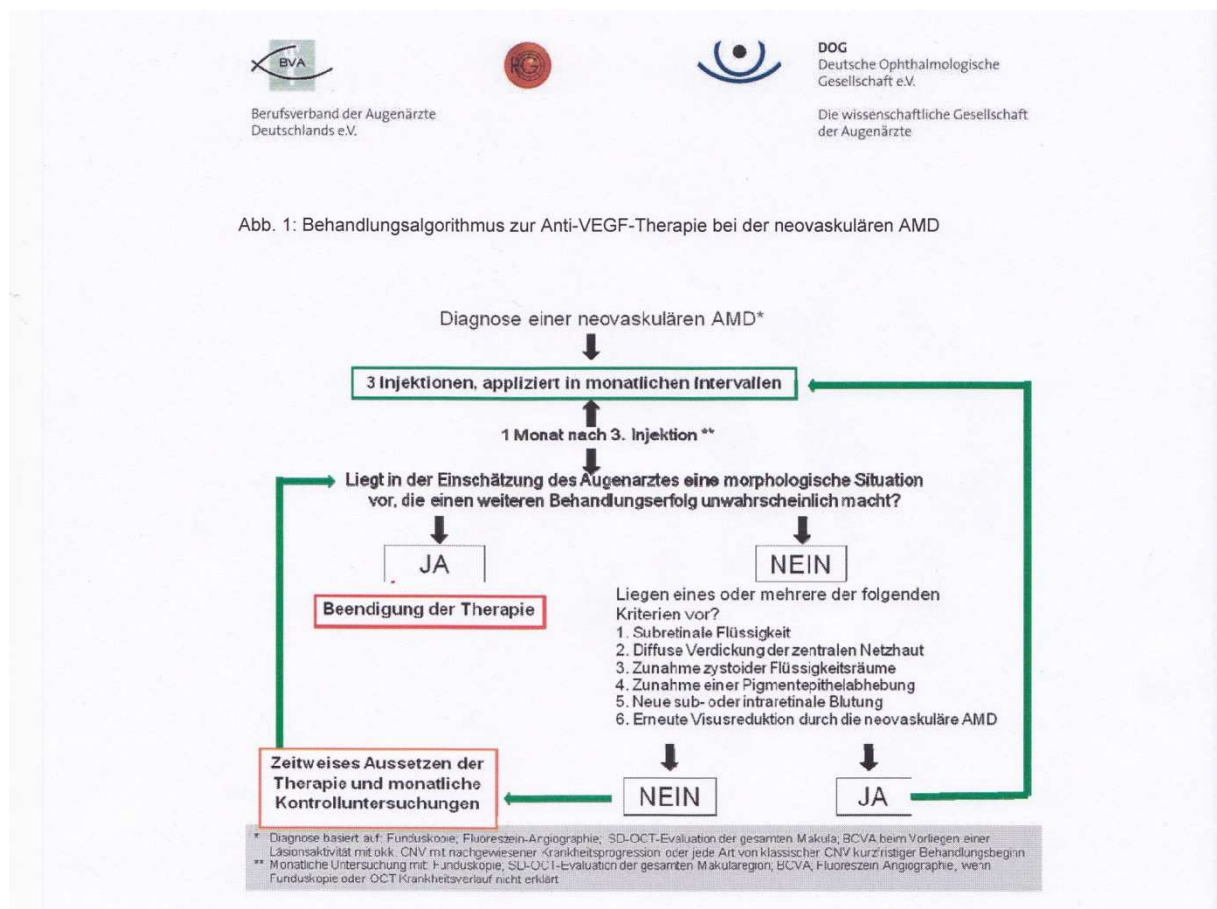


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus zur Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer AMD. (Ergänzungssternungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte. Stand: Dezember 2010)

In ihrer Stellungnahme vom Dezember 2010 zur Wiederbehandlung der AMD mittels anti-VEGF Therapie betonen die Retinologische Gesellschaft, die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte die höhere Sensitivität der morphologischen Kriterien gegenüber funktionellen Kriterien bei der Beurteilung der

Aktivität der CNV. Die Morphologie entscheidet somit über eine erneute Behandlung mit VEGF-Inhibitoren. Zur Bewertung des Befunds sind Domain-OCT-Untersuchung der gesamten Makularegion, Fluoreszenzangiographie sowie der bestkorrigierter Visus nötig. Wird erst bei funktioneller Verschlechterung behandelt, so ist meist ein Retinaschaden entstanden, der nicht mehr voll reversibel ist. Die überarbeitete aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft vom Dezember 2012 empfiehlt weiterhin eine Initialtherapie mit jeweils drei Injektionen Ranibizumab bzw. dem jetzt zur Verfügung stehenden Aflibercept im Abstand von vier Wochen. Das SD-OCT, spielt bei der Behandlung der exsudativen AMD eine bedeutendere Rolle als noch 2010. Durch die Bestimmung der morphologischen Parameter wird jetzt die Dauer und Frequenz der Therapie individuell auf den Patienten abgestimmt (siehe Abbildung 3). Die Behandlung erfolgt nach dem PRN-Schema.

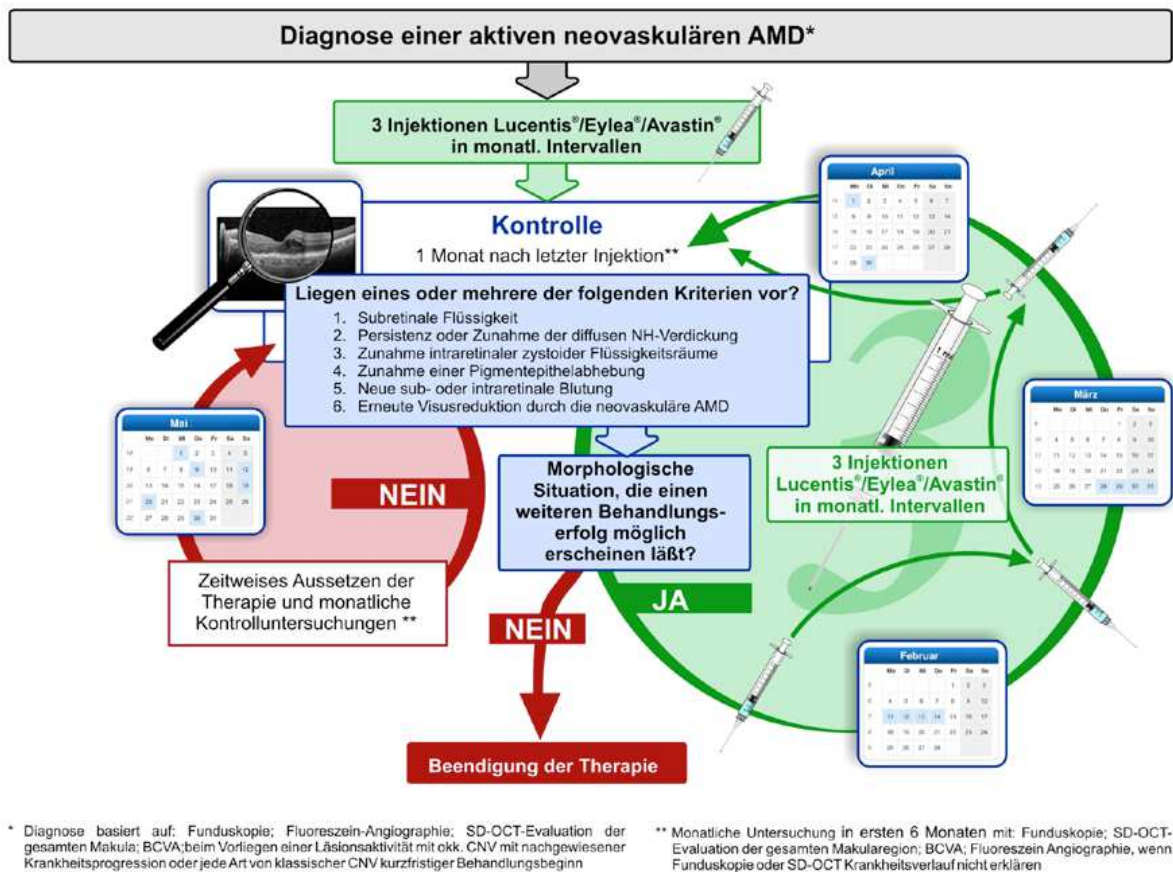


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus zur Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer AMD. (Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte. Stand: Dezember 2012).

Die CATT Studie [Martin et al. 2011] verglich die Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab. Hierbei wurde festgestellt, dass kein Unterschied in der Wirkungsweise der

beiden Medikamente besteht. Zudem wurde die Effektivität von zwei unterschiedlichen Therapieschemata untersucht. Beim Einsatz von Ranibizumab sowohl beim bedarfsorientierten, als auch beim monatlichen Therapieschema wurde dasselbe Ergebnis erzielt. Beim Einsatz von Bevacizumab waren beim bedarfsorientierten Therapieschema weniger Injektionen benötigt als beim starren, monatlichen Therapieschema. Die MANTA Studie [Krebs et al. 2013] verglich ebenfalls die Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab. Die Patienten erhielten drei Injektionen jeweils im monatlichen Abstand. Weiterbehandelt wurde, wenn sich das Sehvermögen um mehr als fünf Buchstaben verringerte, sich eine neue Blutung oder CNV zeigte, die zentrale Netzhautdicke um 100 µm anstieg oder im OCT eine persistierende Aktivität gefunden werden konnte. Zunächst erfolgte ein rascher Visusanstieg in beiden Gruppen, danach flachte die Kurve wieder ab. Auch in der MANTA Studie gab es keinen signifikanten Unterschied in der Wirkungsweise, der Anzahl an Reinjektionen und der Anzahl der unerwünschten Ereignisse zwischen Bevacizumab und Ranibizumab [Krebs et al. 2013].

Welche Gründe lassen sich für die vergleichsweise niedrige Re-Injektionsrate und das uneinheitliche Re-Injektionsschema in unserer Studie finden?

In unserer Studie wurden die Patienten zwischen 2007 und 2010 behandelt. Ranibizumab als erstes zugelassenes Medikament für die intravitreale anti-VEGF-Therapie stand erst im Februar 2007 zur Verfügung [Matthé 2011]. Somit war diese Art der Therapie zum von uns eingeschlossenen Zeitraum noch wenig etabliert. Zuweiser und Patienten waren noch nicht so umfangreich über die Behandlungsmöglichkeiten und –notwendigkeiten informiert.

Lange Wartezeiten auf einen Termin oder bei den Kontrollen waren unangenehm für die Patienten. Manche wollten die einmonatigen Kontrollen nicht wahrnehmen, oder waren dazu nicht in der Lage, oftmals wegen der verminderten Mobilität im Alter und aufgrund der Sehbehinderung. Häufig sind die Patienten abhängig von Angehörigen, die sie zum Arzt fahren. Vor allem auf dem Land ist das Netz der öffentlichen Verkehrsmittel oft nicht zufriedenstellend ausgebaut. Außerdem spielt für die Entscheidung zu einer weiterführenden Therapie der persönliche Leidensdruck eine entscheidende Rolle. Zeitweise war die Fortsetzung der anti-VEGF Therapie im unmittelbaren Anschluss nicht möglich, weil die Krankenkassen keine Kostenübernahme erklären wollten.

Wichtig ist die Bereitschaft des Patienten, monatlich den Nachsorgetermin wahrzunehmen. Um die kontinuierliche Betreuung zu verbessern, werden seit geraumer Zeit für den Patienten

die nächsten Injektionstermine bereits bei Entlassung vereinbart (drei Injektionen im Abstand von einem Monat). Diese Vorgehensweise wurde nach Durchführung unserer Studie in der Augenklinik Rechts der Isar etabliert. Nicht zu unterschätzen ist die Überzeugungskraft des behandelnden Augenarztes hinsichtlich der Notwendigkeit der Therapiefortsetzung. Auch die sofortige Erstattung der Kosten der anti-VEGF Therapie durch die Krankenkassen spielt dabei eine Rolle. Wird die Therapie nicht genehmigt, verzögert sich dabei auch die Behandlung [Schrader 2006].

Doch selbst bei strikter Einhaltung des empfohlenen Therapieschemas entstehen Probleme. Zum einen greift die Therapie „an einem Faktor der zur CNV-Entwicklung führenden Kaskade an und ist daher keine kausale Therapie [Matthé 2011].“ Des Weiteren muss man trotz Behandlung auf Rezidive vorbereitet sein. Derzeit gibt es noch keine eindeutig formulierten Kriterien, die bereits im Vorfeld auf die unterschiedlichen Verläufe der AMD schließen lassen und somit die Entstehung eines Rezidivs verhindern könnten.

Matthé et al. [2011] untersuchten 1149 Augen nach intravitrealer Injektion mit Ranibizumab im Zeitraum zwischen Februar 2007 und Mai 2010. Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Indikationsstellung und erster Injektion in der Aufladungsphase in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe betrug die Wartezeit ≤ 10 Tage und in der zweiten Gruppe >10 Tage. In der ersten Gruppe trat während der Wartezeit bei 23% der Patienten eine Visusverschlechterung ein. In der zweiten Gruppe waren es dagegen 40%. Nach abgeschlossener Aufladung verbesserte sich der Visus im Durchschnitt um 0,6 Zeilen. Betrachtet man beide Gruppen getrennt, konnte in der ersten Gruppe ein höherer Visusanstieg gemessen werden, nämlich +1,28 Zeilen, im Vergleich zu +0,52 Zeilen bei Injektionsbeginn nach mehr als 10 Tagen. Dies unterstreicht die außerordentliche Bedeutung einer frühzeitigen Behandlung. Matthé et al. fordern eine Intervention bei feuchter AMD innerhalb von einer Woche nach Diagnosestellung.

Heimes et al. [2010] behandelten 152 Augen mit drei Injektionen Ranibizumab jeweils im Abstand von einem Monat. Alle Patienten hatten am behandelten Auge eine exsudative AMD mit CNV. Der Beobachtungszeitraum betrug 75,5 Wochen. Im Durchschnitt wurden die Patienten im ersten Jahr 4,98 Mal mit Ranibizumab behandelt. Bei einer Verschlechterung des Visus und/ oder Zunahme der zentralen Netzhautdicke und/oder bei Auftreten einer neuen Leckage in der Fluoreszenzangiographie und/ oder bei neu aufgetretenen Hämorrhagien bekamen die Patienten gemäß des PrONTO Studienprotokolls drei weitere Injektionen in

monatlichem Abstand [Lalwani 2009]. Anschließend wurden die Patienten in vier Gruppen unterteilt, abhängig von der Verbesserung des Visus im ersten Behandlungszyklus. Die erste Gruppe zeichnete sich durch die größte Verbesserung des Visus aus. Die zweite zeigte auch eine Visusverbesserung, aber geringer. Als Ursache zeigte sich, dass in der ersten Gruppe das retinale Ödem rasch absorbiert wurde und sich die zentrale Netzhautdicke schnell normalisierte. Doch innerhalb des Untersuchungszeitraums fiel das Ergebnis ab und der Visus verschlechterte sich, weil es sehr bald zu rekurrenten Aktivitäten kam, mit erneuter Ödementwicklung. Die dadurch erzeugte immer wiederkehrende Verdickung der Retina, gefolgt von einer Abflachung nach Therapie, führt zur Zerstörung der Photorezeptoren und zu einem fortschreitenden Absinken des Visus.

In die dritte Gruppe wurden Patienten eingeteilt, deren Visus unverändert blieb und die vierte diejenigen mit Visusverschlechterung. In der ersten Gruppe verbesserte sich der Visus um logMAR 0,42. In Gruppe zwei um logMAR 0,15. In Gruppe vier verschlechterte er sich trotz Behandlung.

Die Entscheidung, ob ein Patient erneut mit VEGF-Inhibitoren behandelt wird, ist bei der Studie von Heimes et al. ausschließlich abhängig von morphologischen Gegebenheiten, wie der Zunahme der zentralen Netzhautdicke. Die Anzahl an Reinjektionen betrug durchschnittlich 5,8 pro Jahr. Eine erneute Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erfolgte bei Visusverschlechterung. Sind jedoch bereits zu Beginn der Therapie Photorezeptor- und Zellschäden im RPE entstanden, so wirkt sich dies entscheidend negativ auf den Visus aus und auf den Nutzen der anti-VEGF Therapie. So ist zu erklären, warum nach einem Jahr ein Visus auftritt, der nahezu den Werten vor Beginn der Therapie entspricht. Somit zeigt diese Studie die Wichtigkeit der frühzeitigen Intervention bereits bei morphologischen Anzeichen und auch, dass eine dauerhafte Therapie nötig ist, um den Visus zu stabilisieren und im optimalen Fall sogar zu verbessern. OCT-Kontrollen, gegebenenfalls unterstützt von der Fluoreszenzangiographie, und die frühzeitige und bedarfsgerechte Therapie mit VEGF-Hemmstoffen spielen die wichtigste Rolle. Regelmäßige Kontrollen beim Ophthalmologen sind für AMD-Patienten ein Muss, um eine Verschlechterung des Visus, bis hin zur Erblindung, zu verhindern.

Im Zeitraum unserer Studie befand sich Aflibercept als ein neues Medikament zur Inhibition der Angiogenese in der klinischen Phase III Studie. Dieses Medikament stellt einen synthetischen Rezeptor dar für VEGF und zeichnet sich durch eine Verlängerung der

Injektionsintervalle (zwei Monate, statt bisher einen) und einer mit Ranibizumab vergleichbaren Effektivität aus. Bisher gab es dazu noch keine publizierten Studien [Stellungnahme zur Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration Dezember 2010]. Dieses Medikament, das bereits in mehreren Ländern, wie den USA oder Australien zugelassen ist, wurde 2012 auch in Deutschland zur Behandlung der feuchten AMD zugelassen [Ohr & Kaiser 2012]. Es wird derzeit ein bedarfsorientiertes Therapieschema empfohlen. [Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte. Stand: Dezember 2012].

6.4. Auswirkungen der Antikoagulantieneinnahme

In unserer Studie waren die betroffenen Patienten im Median 83 Jahre alt. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz für die Einnahme antithrombotischer Medikamente, da im höheren Alter gehäuft cerebrovaskuläre oder auch kardiale Erkrankungen auftreten [Tilanus et al. 2000]. Je länger Patienten diese Präparate einnehmen, desto größer ist das Risiko einer Blutung [Schulman et al. 2003]. Auch das Risiko von Patienten mit AMD, eine subretinale Blutung zu entwickeln steigt mit zunehmendem Alter [Feman 1972]. Diese Beobachtung können wir bestätigen.

Hat die Einnahme von Antikoagulantien eine Auswirkung auf die Schwere der subretinalen Hämorrhagie und somit letztendlich auch auf den Visusverlauf?

Kuhli-Hattenbach et al. [2009] führten eine retrospektive Studie mit 71 Patienten durch, in der sie die Inzidenz und die Risikofaktoren für subretinale Hämorrhagien bei AMD-Patienten mit antithrombotischer und thrombozytenaggregationshemmender Therapie untersuchten. 28 Patienten wurden präoperativ antithrombotisch behandelt. 43 Patienten nahmen keine Medikamente. Diejenigen Patienten, die Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen, wiesen eine statistisch signifikant größere Blutung auf (9,71 Pupillendurchmesser) als diejenigen ohne. Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass sowohl Thrombozytenaggregationshemmer ($p < 0,001$), als auch Antikoagulantien ($p = 0,003$) mit einer signifikant größeren Blutung einhergehen.

Tilanus et al. [2000] verglichen 50 Patienten mit massiver und 50 Patienten mit kleiner subretinaler Hämorrhagie. Von den Patienten mit massiver Blutung nahmen 15 Antikoagulantien und acht Patienten Thrombozytenaggregationshemmer. In der Kontrollgruppe nahmen lediglich zwei Patienten Antikoagulantien und sechs Thrombozytenaggregationshemmer. Der Visus nach Auftreten der subretinalen Hämorrhagie war statistisch signifikant schlechter in der Gruppe mit der massiven Blutung ($p=0,0001$) und lag bei logMAR 2,3.

Wir konnten diese Korrelation in unserer retrospektiven Studie leider nicht untersuchen, weil von den 16 Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern, bzw. Antikoagulantien, lediglich bei fünf Patienten präoperativ eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt worden war. Somit ist es auch nicht möglich, die Patienten in zwei Gruppen, abhängig von der Blutungsgröße, einzuteilen. Vergleicht man jedoch den präoperativen Visus der Patienten, die Antithrombotika einnahmen, mit denen ohne Therapie, so zeigt sich nahezu kein Unterschied in den beiden Gruppen. Der Visus beträgt im Median bei ersteren logMAR 1,25 und bei letzteren logMAR 1,3. Zudem ergab der T-Test für unabhängige Stichproben keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Visus und der Einnahme von Antithrombotika. Dieses Ergebnis könnte allerdings auch durch die niedrige Patientenzahl beeinflusst sein.

In der Studie von Tilanus et al. war die Odds Ratio für die Therapie mit Antikoagulantien 11,6. Das bedeutet, dass ein Patient mit massiver subretinaler Hämorrhagie 11,6-mal wahrscheinlicher Antikoagulantien einnimmt. Bei der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ist das Odds Ratio nur 2,1. Somit kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von Antikoagulantien das Auftreten einer massiven Blutung signifikant erhöht, was sich wiederum negativ auf den Visus auswirkt. Somit sollten Antikoagulantien bei Patienten mit exsudativer AMD nur bei strenger Indikation verordnet werden.

Auch in unserer Studie wurde mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben der Zusammenhang zwischen Phenprocoumon und dem Visus überprüft. Wir hatten ein anderes Ergebnis. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Lediglich zwischen dem Visus nach sechs Monaten und der Einnahme von Antikoagulantien war eine gewisse Tendenz erkennbar ($p=0,077$). Auch hier kann die geringe Patientenzahl das Ergebnis in seiner Aussagekraft beeinflussen.

6.5. Entstehung des Rezidivs

Häufig wurde in früheren Studien darüber berichtet, dass systemische Antikoagulation einen Risikofaktor für eine rezidivierende subretinale Hämorrhagie darstellen könnte.

In unserem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv von 48 traten bereits innerhalb eines Jahres 11 Rezidive (23%) auf. Aufgrund dieser Tatsache kommt der Ursachenfindung eine wichtige Rolle zu.

Zwischen der Einnahme von Antithrombotika und der Entstehung eines Rezidivs fand der exakte Test nach Fisher eindeutig einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p=0,01$) in unserer Studie. Damit ist in der Praxis eine engmaschige Untersuchung von AMD-Patienten, die auf diese Medikamente angewiesen sind, zwingend notwendig. Ebenso ist es die Aufgabe des Ophthalmologen, diese Patienten zu sensibilisieren und ihnen die Wichtigkeit einer schnellen Intervention bei Auftreten einer rezidivierenden subretinalen Hämorrhagie zu vermitteln. In einer Pressemitteilung des Kompetenznetzes Vorhofflimmern heißt es über Patienten mit niedrigem Apoplexrisiko: „Fast die Hälfte dieser Patienten waren oral antikoaguliert, obwohl die Leitlinien nur ASS oder gar keine antithrombotische Behandlung vorsehen [2010].“ Somit sollten diese Hochrisikopatienten noch einmal mit der Frage beim Kardiologen vorgestellt werden, ob die antithrombotischen Medikation unbedingt nötig ist. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist in diesem Fall von entscheidender Bedeutung.

Welche Ursachen könnte die hohe Rezidivrate in unserer Studie noch haben?

Frühe Arbeiten, wie z.B. Wade et al. [1990], berichten über postoperative Rezidive, die durch die OP selbst hervorgerufen wurden. Die Autoren behandelten fünf Patienten mit AMD-assoziiertes subretinaler Hämorrhagie mit Pars plana Vitrektomie und einer internen Drainage. Ein Patient entwickelte postoperativ ein Rezidiv, das in Zusammenhang mit der Behandlungsmethode gebracht wurde. Da die Rezidive bei uns im Durchschnitt erst nach zwei Monaten auftraten, scheidet ein unmittelbarer Zusammenhang mit dem OP-Vorgang selbst aus.

Wie könnte die Rezidivrate langfristig gesenkt werden?

Zum einen, wie bereits erwähnt, durch den sensiblen Umgang mit antikoagulativer Medikation. Interdisziplinäre Zusammenarbeit ist hierbei nötig. Zum anderen durch anerkannte Kontroll- und Behandlungsschemata über längere Zeit (Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des

Berufsverbands der Augenärzte. Stand: Dezember 2012). Zahlreiche Autoren, wie Sacu et al [2009] führen an, dass bei der Kombination von rtPA/ Gas und VEGF-Inhibitoren auch die zugrunde liegende Neovaskularisation behandelt wird. Damit sind sie der Ansicht, dass somit auch bereits das Risiko eines Rezidivs vermindert ist. Dies können wir nicht bestätigen.

Unsere Studie zeigt, dass die einmalige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren keinesfalls als Prävention einer rekurrenten Hämorrhagie ausreicht.

Außerdem halten wir es für wichtig, dass der Glaskörper nicht komplett entfernt wird. Ansonsten werden die injizierten VEGF-Hemmstoffe schneller ausgewaschen und die Wirksamkeit ist vermindert, wie Sandhu et al. [2010] feststellten. Deshalb bevorzugen wir die Corevitrektomie, bei der durch die Entfernung von nur ca. 1/10 des Glaskörpervolumens die Halbwertszeit von Bevacizumab nicht beeinträchtigt ist.

6.6. Defizit der Studie

Das wohl größte Defizit der Studie ist, dass bei weitem nicht alle Patienten zur postoperativen Nachsorge erschienen. Zu den Kontrollen nach einem, drei und sechs Monaten konnten weniger als die Hälfte der Patienten erfasst werden. Damit kann nur bei diesen Patienten eine Aussage zu den in Punkt drei genannten Fragen gemacht werden. Diese Zahl ist zu gering, um eindeutig statistisch signifikante Zusammenhänge zu erkennen.

Aus organisatorischen Gründen wurde nicht bei allen Patienten bei der Kontrolle auch eine Fluoreszenzangiographie oder eine OCT-Untersuchung durchgeführt. Die Visusprüfung erfolgte mit Zahlen-Optotypen in 1m oder 5m Abstand. Außerdem handelt es sich um eine retrospektive Studie.

Daher sind prospektive Studien mit einer größeren Studienpopulation notwendig, um die effektivste Methode bei der Behandlung der subretinalen Hämorrhagie herauszufinden.

7. Patientenbeispiel

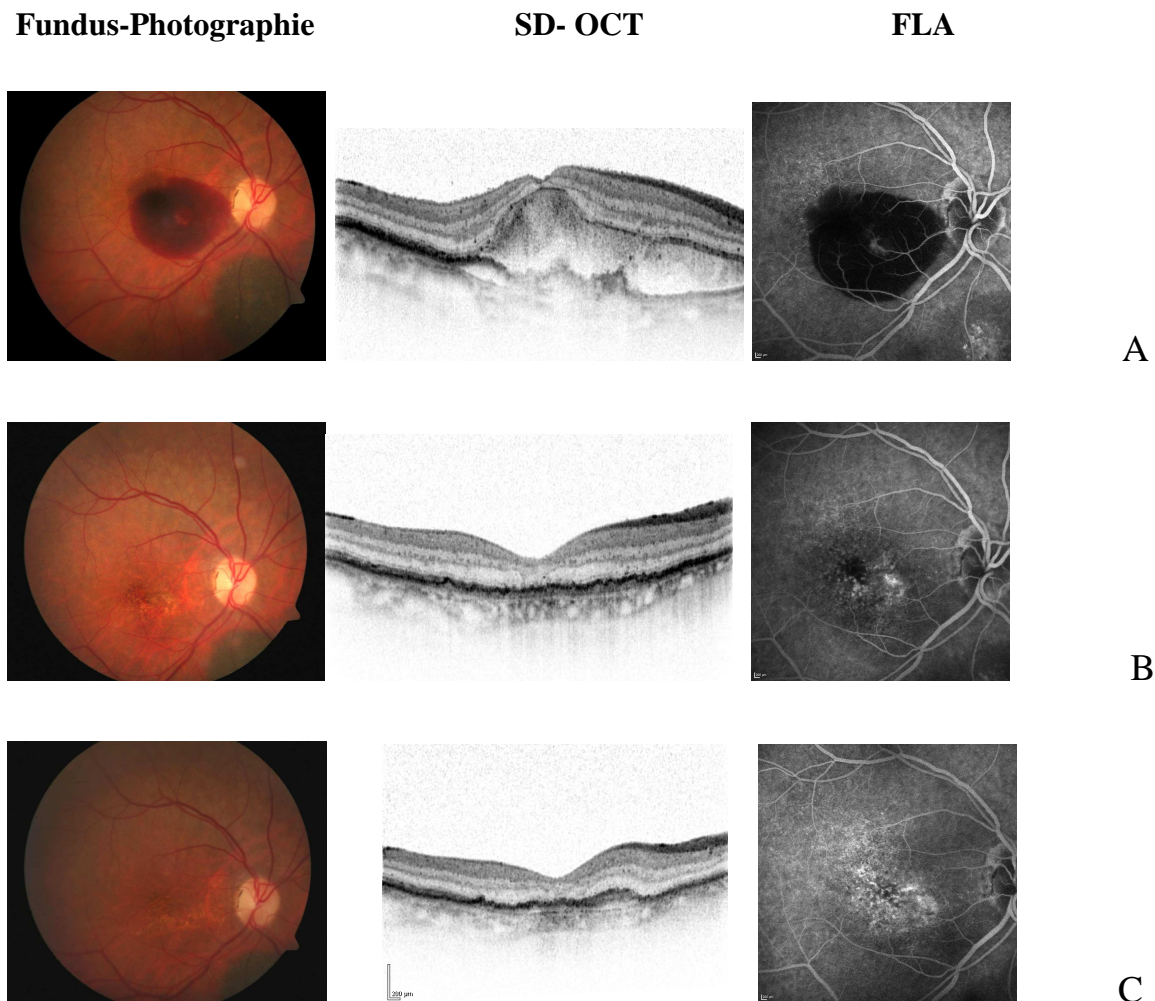


Abbildung 4: 83-jährige Frau mit subretinaler Blutung bei AMD. Im Juli 2009 Behandlung mit Corevitrektomie, Bevacizumab, SF6 Gas und rtPA. A, Präoperativer Visus am rechten Auge logMAR 1,3, zentrale Netzhautdicke 630 μm und Blutungsgröße 12,02 mm^2 . B, 3 Monate postoperativ Visusverbesserung auf logMAR 0,7, Rückgang der zentrale Netzhautdicke auf 340 μm und Verringerung der Blutungsgröße auf 0,67 mm^2 . C, 6 Monate postoperativ nochmalige Visusverbesserung auf logMAR 0,5, Rückgang der zentrale Netzhautdicke auf 233 μm und Verringerung der Blutungsgröße auf 0,3 mm^2 . Im Untersuchungszeitraum Weiterbehandlung mit VEGF-Inhibitoren am rechten Auge: neun Mal. Kein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums.

8. Zusammenfassung

Der natürliche Verlauf der subretinalen Hämorrhagie bei altersabhängiger Makuladegeneration ist in der Regel mit einem schlechten Visusverlauf assoziiert [Bennett et al. 1990, Avery et al. 1999, Chen 1996]. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass persistierende subretinale Hämorrhagien Schäden an der Retina erzeugen, hervorgerufen durch die Freisetzung toxischer Substanzen wie Eisen, Fibrin und Hämosiderin und durch den eingeschränkten Transport von Nährstoffen [Glatt & Machemer 1982, Toth et al. 1991, Cibis & Yamashita 1959]. 1990 führte Lewis die Behandlung mit rtPA zur Therapie der subretinalen Hämorrhagie ein. Mit der Einführung der anti-VEGF Therapie ergaben sich neue Aspekte in der Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Effekt der simultanen intravitrealen Injektion von rekombinanten tissue plasminogen activator (rtPA), Gas und Bevacizumab über eine 23-gauge Corevitrektomie bei Patienten mit subretinaler Hämorrhagie bei altersabhängiger Makuladegeneration zu bewerten. Es wurden anhand eines Kollektivs von 48 Patienten der Visusverlauf, die Veränderung von Blutungsgröße und die Netzhautdicke präoperativ und nach einem, drei, sechs und acht Monaten postoperativ ausgewertet.

Der Visus betrug zu Beginn der Studie logMAR 1,3 und blieb dabei nach einem und nach drei Monaten postoperativ. Nach sechs Monaten verbesserte er sich auf logMAR 1,1. Nach acht Monaten stieg er nochmals an bis auf logMAR 1,0. Präoperativ betrug die Blutungsgröße im Median 10,01 mm², nach einem Monat verringerte sie sich auf 8,36 mm², nach drei Monaten auf 5,81 mm² und nach sechs Monaten auf 4,05 mm². Die zentrale Netzhautdicke betrug im Median 337 µm präoperativ. Sie verringerte sich nach einem Monat postoperativ um 31 µm, nach drei Monaten um 14 µm und nach sechs Monaten um 41 µm.

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten zur Behandlung der subretinalen Hämorrhagie, bedingt durch die altersabhängige Makuladegeneration. Neben rtPA zur Verflüssigung der thrombotischen Anteile und expansilem Gas zur Verdrängung der Hämorrhagie aus der Fovea plädieren wir zusätzlich für die 23-gauge Corevitrektomie.

Ihre Vorteile sind: der minimal invasive Charakter, die sich selbst verschließende Wunde bei 23-gauge Instrumenten, die kurze Operationszeit und die schnelle Erholungsphase des Patienten postoperativ. Da nur 1/10 des Glaskörpervolumens bei diesem Eingriff entfernt werden, wird die Halbwertszeit des VEGF-Inhibitors nicht reduziert, im Gegensatz zur

kompletten Vitrektomie [Yanyali et al 2007, Barki et al. 2007]. Es kann ein größeres Volumen an expansilem Gas eingegeben werden, wodurch die verminderte Compliance bezüglich Bauchlage bei älteren Patienten ausgeglichen werden kann. Die Komplikationsrate ist gering.

Wir fanden in unserer Studie eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Einnahme von Antikoagulantien und einem Rezidiv ($p=0,01$, exakter Test nach Fischer). Andere Autoren bestätigen dies, wie z.B. Feman et al. [1972].

Wir empfehlen unsere Dreifachtherapie bei subretinalen Blutungen von ≤ 5 Papillendurchmessern und von \leq einer Netzhautdicke (gemessen mit dem OCT). Liegt eine flache, kleine oder extrafoveoläre Hämorrhagie vor, so ist die alleinige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren ausreichend. Bei einer großen Hämorrhagie präfoveal und bei subfovealer Lage, sollte eine Pars-plana Vitrektomie, eine subretinale Lavage oder evtl. eine CNV-Extraktion durchgeführt werden.

Obwohl in manchen Fällen der Visus nicht verbessert werden kann, muss dennoch die Hämorrhagie aus der Fovea entfernt werden, um größeren Schaden durch die toxischen Blutbestandteile zu verhindern.

Prospektive Studien mit einer größeren Fallzahl sind notwendig, um die effektivste Methode herauszufinden. Der retrospektive Charakter und das Fehlen einer Kontrollgruppe sind die Defizite dieser Studie. Die bisher erzielten Ergebnisse und Erfahrungen zeigen jedoch, dass für die oben genannten Indikationen die kombinierte Therapie mit rtPA, Gas und Bevacizumab eine gute Therapieoption bei der Behandlung der subretinalen Hämorrhagie bei AMD ist. Engmaschige Kontrollen beim Ophthalmologen sind nötig, und die Therapie mit VEGF-Inhibitoren zur Behandlung der Grunderkrankung muss fortgesetzt werden.

9.Literaturverzeichnis

Abraham P, Yue H, Wilson L (2010): Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol.* 150(3):315-324.

Aktuelle Ergänzungsstellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte: Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie. Stand: Dezember 2010.

Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adams AP (2003): Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 48(3):257-93.

Arias L, Monés J (2010): Transconjunctival sutureless vitrectomy with tissue plasminogen activator, gas and intravitreal bevacizumab in the management of predominantly hemorrhagic age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology* 4:67-72.

Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM (1996): Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 16:183-189.

Bach M, Kommerell G (1998): Sehschärfestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monatsbl Augenheilkunde* 212:190-195.

Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ (2007): Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 114:855-859.

Bartz-Schmidt KU, Holz FG (2006): Bevacizumab-Therapie im „off-label use“ bei der altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 103:461-462.

Bennett S, Folk J, Blodi C, Klugman M (1990): Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 109:33-37.

Berkow JW (1984): Subretinal neovascularization in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 97:143-146.

Bhaskara A, Eng C (2008): Bevacizumab in the treatment of a patient with metastatic colorectal carcinoma with brain metastases. *Clin Colorectal Cancer*: 7(1):65-8.

Bhisitkul R.B., Winn BJ, Lee O-T, Wong J, de Souza Pereira D, Porco TC, He X, Hahn P, Dunaief JL (2008): Neuroprotective effect of intravitreal triamcinolone acetonide against photoreceptor apoptosis in a rabbit model of subretinal hemorrhage. *Invest Ophthalmol* 49 (9): 4071-4076.

Burmedi D, Becker S, Heyl V, Wahl H-W, Himmelsbach I (2002): Emotional and social consequences of age-related low vision: A narrative review. *Visual impairment research* 4(1): 47-71.

Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T (2009): Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116:57e5–65 e.

Brown DM, Regillo CD (2007): Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 144:627-637.

Chaber S, Helbig H, Gamulescu MA (2010): Time-domain-OCT versus Frequency-domain-OCT. *Ophthalmologie* 107:36-40.

Chen HX, Cleck JN (2009): Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 465–447.

Chen JC (1996): Sutureless pars plana vitrectomy through self-sealing sclerotomies. *Arch Ophthalmol* 114: 1273-127.

Chen CY, Hooper C, Chiu D, Chamberlain M, Karia N, Heriot WJ (2007): Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas. *Retina* 27:321-328.

Cibis PA, Yamashita T (1959): Experimental aspects of ocular siderosis and hemosiderosis. *Am J Ophthalmol* 48:465-480.

Coll GE, Sparrow JR, Marinovic A, Chanc S (1995): Effect of intravitreal tissue plasminogen activator on experimental subretinal hemorrhage. *Retina*: 15(4):319-326.

Daus W, Völcker HE (1991) Klinik, Differentialdiagnose und Histopathologie der spontanen subretinalen Massenblutung. *Klin. Monatsblatt Augenheilkunde* 199(1):16-21.

Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005, Physiologie, 4. Aufl., Elsevier Urban & Fischer, S. 91–98, 115, 120–121.

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2007): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand Juni 2007.

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2010): Neue Aspekte der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie. Stand Dezember 2010.

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2012): Die anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand Dezember 2012.

Duke-Elder S (1966): Massive hemorrhages from the choroid. In: *System of Ophthalmology*. Kimpton, London IX: S. 27—34.

Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM (1995). Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 146:1029-1039.

Eckardt C (2005): Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina* 25(2):208-211.

El Baba F, Jarrett WH II, Harbin TS Jr, Fine SL, Michels RG, Schachat AP, Green WR (1986): Massive hemorrhage complicating age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 93:1581-1592, 1986.

Femann SS, Bartlett RE, Roth AM, Foos RY (1972): Intraocular hemorrhage and blindness associated with systemic anticoagulation. *JAMA* 220: 1354-1355.

Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW (1996): Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 122:349-403.

Glatt H, Machemer R (1982): Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol* 94:762-773.

Gopalakrishnan M, Giridhar A, Bhat S, Saikumar SJ, Elias A, N S (2007): Pneumatic displacement of submacular hemorrhage. Safety, efficacy, and patient selection. *Retina* 27:329-334.

Grehn F, 2008: *Augenheilkunde, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag*, p. 38, p. 205-208, p. 242-244

Hassenstein A, Spital G, Schoz F, Henschel A, Richard G, Pauleikohoff D (2009): Optische Kohärenztomographie in der Makuladiagnostik. *Ophthalmologie* 106:116-126.

Hattenbach LO, Klais C, Koch FHJ, Gumbel HOC (2001): Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in the treatment of submacular hemorrhage under various conditions. *Ophthalmology* 108(8): 1485-1492.

Hauptert CL, McCuen BW 2nd, Jaffe GJ, Steuer ER, Cox TA, Toth CA, Fekrat S, Postel EA (2001): Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 131(2):208-215.

Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG (1995): Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113:325-332.

Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, Coker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG (1996): Optical coherence tomography of age-related macula degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 103:1260-1270.

Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Gutfleisch M, Spital G, Dietzel M, Pauleikoff D (2010): Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection scheme. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249(5):639-644.

Heriot WJ (1996): Management of submacular hemorrhage with intravitreal tPA injection and pneumatic displacement (discussion). *Ophthalmology* 106: 1900-1906.

Hesse L (2001): Einsatz von Enzymen am hintern Augenabschnitt. *Ophthalmologie* 98:1176-1180.

Hesse L (2012): Intravitreale Injektionen. Medikamente bei subretinalen Blutungen. *Ophthalmologie* 109:644-647.

Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, Gabel VP, Sachs HG (2010): Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 248(1):5-11.

Höhn F, Mirshahi A, Hattenbach LO (2010): Kombinierte intravitreale Injektion von Bevacizumab und SF6-Gas bei AMD-assoziiierter, submakulärer Hämorrhagie. *Ophthalmologie* 107:328-332.

Hrach CJ, Johnson MW, Hassan AS, Sieving PA, Elner VM (2000): Retinal toxicity of commercial intravitreal tissue plasminogen activator solution in cat eyes. *Arch Ophthalmol* 118:659-663.

Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA (1991): Optical coherence tomography. *Science* 254:1178-1181.

- Johnson MW**, Olsen KR, Hernandez E, Irvine WD, Johnson RN (1990): Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 108:259-263.
- Kellner U**, Wachlin J (2008): *Retina Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*, Stuttgart Georg Thieme Verlag KG, p. 33, p. 36-37, p. 41.
- Kohn S.**, Nagy JA, Dvorak HF, Dvorak AM (1992). Pathways of macromolecular tracer transport across venule and small veins. Structural basis for the hyperpermeability of tumor blood vessels. *Lab Invest* 67:597-607.
- Krebs I**, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, Schönherr U, Haas A, Ansari-Shahrezaei S, Binder S; MANTA Research Group (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(3):266-271.
- Kuhli-Hattenbach C**, Fischer IB, Schalnus R, Hattenbach LO (2009): Subretinal hemorrhages associated with age-related macular degeneration in patients receiving anticoagulation or antiplatelet therapy. *Am J Ophthalmol* 149(2):316-321.
- Ladewig MS**, Ziemssen F, Jaissle G, Helb H-M, Scholl HPN, Eter N, Bartz-Schmidt KU, Holz FG (2006): Intravitreales Bevacizumab bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 103:463-470.
- Lakhanpal RR**, Humayun MS, de Juan E Jr, Lim JJ, Chong LP, Chang TS, Javeheri M, Fuji GY, Barnes AC, Alexandrou TJ (2005): Outcomes of 140 consecutive cases of 25-gauge transconjunctival surgery for posterior segment disease. *Ophthalmology* 112:817-824.
- Lalwani GA**, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M (2009): A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 148(1):43-58.
- Lang GK** 2008: *Augenheilkunde*. 2, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, p. 289, p. 293-298, p. 337-34.
- Lewis H** (1994): Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *AM J Ophthalmol* 118(5):559-568.
- Lopez PF**, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR (1996): Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:855-868.
- Martin DF**, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ (2011): Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 364:1897-1908.
- Matthé E**, Sandner D (2011): Frühzeitige Behandlung mit Ranibizumab (Lucentis®) bei exsudativer AMD. Voraussetzung für einen Erfolg. *Ophthalmologie* 108:237-243.
- Maier MM**, Feucht N, Fegert C, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Lohmann C (2011): Ranibizumab intravitreal zur Behandlung okkult und klassischer choroidaler Neovaskularisation (CNV) bei AMD. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228(2): 161-167.
- Meyer CH**, Scholl HP, Eter N, Helb HM, Holz FG (2008): Combined treatment of acute subretinal haemorrhages with intravitreal recombinant tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab: a retrospective pilot study. *Acta Ophthalmologica* 86: 490-494.

Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS (2005): Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 112:1035-1047.

Mizutani T, Yasukawa T, Ito Y, Takase A, Hirano Y, Yoshida M, Ogura Y (2011): Pneumatic displacement of submacular hemorrhage with or without tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249(8):1153-1157.

Ohji M, Saito Y, Hayashi A, Lewis JM, Tano Y (1998): Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol*: 116:1326-1332.

Ohr M, Kaiser PK (2012): Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis*.3:153-161.

Parver LM, Linkoff H (1978): Mechanics of intraocular gas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*:17(1):77-79.

Pauleikhoff D, Scheider A, Wiedmann P, Gelisken F, Scholl HPN, Roeder I, Mohr A, Zlateva G, Xu X (2009). Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration in Deutschland. *Ophthalmologe* 106:242-251.

Pressemitteilung (2010): “Bundesweites Patientenregister liefert aktuelle Daten über Vorhofflimmern in Deutschland“, herausgegeben vom Kompetenznetz Vorhofflimmern. *Notfall & Hausarztmedizin* 35(3):121.

Puliafito CA, Hee MR, Lin ChP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG (1995): Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 102:217-229.

Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG (2004): Optical coherence tomography of ocular diseases SLACK incorporated, 6900 grove road Thorofare, NJ 1-55642-609-7, pp 3-34 2nd ed.

Rippe B, Haraldsson B (1994): Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory. *Physiol Rev* 74:163-219.

Ritzau-Tondrow U, Baraki H, Hoerauf H (2012): Minimal invasive Therapie submakulärer Blutungen bei exsudativer altersbedingter Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 109: 670-675.

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY (2006): Ranibizumab for neovascular age related-macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1419-1431.

Rosengren B (1938): Results of treatment of detachment of the retina with diathermy and injection of air into the vitreous. *Acta Ophthalmol* 16:573-579.

Sachsenweger M 2003, Duale Reihe Augenheilkunde, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, p. 248-251, p. 254-255, p. 274-277.

Sacu S, Stifer E, Vései-Marlovits, Michels S, Schütze C, Prünke C, Schmidt-Erfurth U (2009): Management of extensive subfoveal haemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 23:1404-1410.

Sandhu SS, Manvikar S, Steel DHW (2010): Displacement of submacular hemorrhage associated with age-related macular degeneration using vitrectomy and submacular tPA injection followed by intravitreal ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 4:637-642.

Schmidt RF, Lang F (2007): Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, Heidelberg, Springer, p 542.

Schrader WF (2006): Altersbedingte Makuladegeneration Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft, Ophthalmologie 103: 742-748.

Schulman S (2003): Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. N Engl J Med 349:675-683.

Schulze SD, Hesse L (2002): Tissue plasminogen activator plus gas injection in patients with subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration: predictive variables for visual outcome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240:717-720.

Steller A, Gerke E (2004): Stabilität des postoperativen Visus nach rt-PA-SF6-Behandlung der submakulären Hämorrhagie bei altersabhängiger Makuladegeneration. Ophthalmologie: 101:500-504.

Stifter E, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Polak K, Hirn C, Schmidt-Erfurth U (2007): Intravitreal Bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration with large submacular hemorrhage. Am J Ophthalmol 144:886-892.

Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG (1993): In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. Opt Lett 18:1864-1866.

Tewari A, Shah GK, Fang A (2008): Visual outcomes with 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. Retina: 28(2):258-262.

Tilanus MA, Vaandrayer W, Cuypers MH, Verbeel AM, Hoyng CB (2000): Relationship between anticoagulant medication and massive intraocular hemorrhage in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 238:482-485.

Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, Birngruber R, Cain CP, Di Carlo CD, Roach WP (1997): A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. Arch Ophthalmol 115:1425-1428.

Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LS, Landers MB 3rd (1991): Fibrin directs early damage after experimental subretinal hemorrhage. Arch Ophthalmol 109:723-729.

Toth CA, Benner JD, Hjelmeland LM, Landers MBD, Morse LS (1992): Ultramicrosurgical removal of subretinal hemorrhage in cats. Am J Ophthalmol 113:175-182.

Treumer F, Klatt C, Roeder J, Hillenkamp J (2010): Subretinal coapplication of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. Br J Ophthalmol. 94:48-53.

Untersteiner H 2007, Statistik-Datenauswertung mit Excel und SPSS, Wien, Facultas Verlags-und Buchhandels AG, p.83.

Wade ED, Flynn HW Jr, Olsen KR, Blumenkranz MS, Nicholson DH (1990): Subretinal hemorrhage management by pars plana vitrectomy and internal drainage. Arch Ophthalmol 108:973-987.

Wahl H-W, Heyl V, Langer N (2008): Quality of life by limited vision in old age: the example of age-related macula degeneration. Ophthalmologie 105(8):735-743.

Wolf-Schnurrbusch UEK, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, Enzmann V, Wolf S (2009): Macular Thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50:3432-3437.

Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF (2007): Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 144(1):124-126.

10. Abkürzungsverzeichnis

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration

AMD: Altersabhängige Makuladegeneration

CATT: Comparison of AMD Treatment Trials

CNV: Choroidale Neovaskularisation

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FLA: Fluoreszenzangiographie

G: Gauge

HRA: Heidelberg Retina Angiograph

KD: Kilodalton

KHK: Koronare Herzerkrankung

LogMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

MANTA: Multicenter Anti-VEGF Trial in Austria

MARINA: Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-Body Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

OCT: Optische Kohärenztomographie

P: Probability

PIER: 2-Year Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab

PRN: Pro Re Nata

PrONTO: Prospective OCT Study With Lucentis for Neovascular AMD

ROI: Region of Interest

RPE: Retinales Pigmentepithel

RtPA: Rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator

SD-OCT: Spektraldomänen Optische Kohärenztomografie

SF6: Sulphur Hexafluorid

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

V.I.S.I.O.N: VEGF-Inhibition in Ocular Neovascularization

11. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chris Lohmann bedanken, in dessen Augenklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München ich diese Arbeit absolvieren durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Mathias Maier, für seine umfangreiche und kompetente Betreuung. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite, gab mir für die Arbeit wichtige Denkanstöße und fungierte für mich als Mentor. Durch ihn habe ich die Faszination für das Fach Augenheilkunde kennen gelernt.

Frau Dr. med. Carolin Perz, meine Betreuerin, half mir mit ihrem unermüdlichen Einsatz, mit ihren hilfreichen Anleitungen und mit ihrem zu jedem Zeitpunkt vorhandenen Verständnis bei fachlichen Fragen, sowie mit ihrer außerordentlich gewissenhaften Durchsicht.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für ihre Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Großen Dank Herrn Dr. Tibor Schuster und Herrn Alexander Hapfelmeier vom Institut für medizinische Statistik der Technischen Universität München, die mir bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit Hilfestellung gaben und nicht müde wurden, mir statistische Zusammenhänge zu erläutern.

Meinen Eltern, Rosemarie Konrad und Dr. Gerhard Konrad, möchte ich für ihr Verständnis, ihr Vertrauen und ihre Geduld danken.