

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Klinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chris-P. Lohmann

Die intravitreale Therapie des Makulaödems bei retinalen venösen Verschlüssen – Ein retrospektiver klinischer Vergleich von Ranibizumab und Dexamethason-Medikamententräger

-Jasmin Selina Trattnig-

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Mathias Maier
2. Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chris-P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 05.09.2016 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.06.2017 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	3
1.1 Einteilung und Epidemiologie	3
1.2 Risikofaktoren	3
1.3 Pathogenese	4
1.4 Symptomatik und Diagnostik	5
1.4.1 Klinisches Bild	5
1.4.2 Prognose und Spontanverlauf	6
1.4.3 Diagnostische Möglichkeiten	6
1.5 Therapiemöglichkeiten	9
1.5.1 Isovolämische Hämodilution	9
1.5.2 GRID-Laserkoagulation	9
1.5.3 Intravitreale operative Medikamenteneingabe	10
1.6 Indikationsstellung	13
1.7 Aktuelle Therapierichtlinien	13
1.8 Ziel der Arbeit	14
2 MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Studiendesign	15
2.2 Studienaufbau	15
2.3 Populationsbeschreibung	16
2.4 Durchführung der intravitrealen Injektion	17
2.5 Statistische Auswertung	18
3 ERGEBNISSE	19
3.1 Injektionen	19
3.2 Dexamethason	19
3.2.1 Visus	19
3.2.2 Zentrale Netzhautdicke	21
3.2.3 Augeninnendruck	22
3.3 Ranibizumab	23
3.3.1 Visus	23
3.3.2 Zentrale Netzhautdicke	24
3.3.3 Augeninnendruck	25
3.4 Vergleich Dexamethason/Ranibizumab	27

3.4.1 Visus	27
3.4.2 Zentrale Netzhautdicke	32
3.4.3 Augeninnendruck	34
3.5 Subgruppenanalyse Verschlussart	36
3.5.1 Visus	36
3.6 Subgruppenanalyse Verschlussdauer	38
3.6.1 Visus	38
3.6.2 Visus - Dexamethason	40
3.6.3 Visus – Ranibizumab	42
4 DISKUSSION	44
4.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse	44
4.2 Einschränkungen der Studie	44
4.3 Vergleichbarkeit der Therapiegruppen	45
4.4 Ergebnisse im Literaturvergleich.....	47
4.5 Schlussfolgerung	52
5 ZUSAMMENFASSUNG	53
6 LITERATURVERZEICHNIS	55
7 Tabellenverzeichnis.....	60
8 Abbildungsverzeichnis	61
9 ANHANG.....	62
9.1 Visus-Umrechnungstabelle.....	62
9.2 Abkürzungsverzeichnis	63
10 DANKSAGUNG.....	64

1 EINLEITUNG

1.1 Einteilung und Epidemiologie

Retinale Venenverschlüsse stellen nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste vaskuläre retinale Augenerkrankung dar und sind meist mit einer Verminderung der Sehleistung verbunden (Jaulim et al. 2013, Klein et al. 2000). Je nach Lokalisation unterscheidet man zwischen Zentralvenenverschlüssen (ZVV) und Venenastverschlüssen (VAV) sowie der Untergruppe der Hemizentralvenenverschlüsse (Hemi-ZVV) (Feltgen 2008, Jaulim et al. 2013, Lang und Lang 2012). Die Einteilung zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Verschlüssen spiegelt den Schweregrad des Verschlussereignisses wieder (Feltgen 2008).

Die Prävalenz des retinalen venösen Verschlusses beträgt zwischen 0,7% und 1,6% (Mitchell et al. 1996, Mirshahi et al. 2008). Die Inzidenz innerhalb von 5 Jahren beträgt 0,8% und innerhalb von 10 Jahren 1,7% (Klein et al. 2000, Cugati et al. 2006). Ein Venenastverschluss kommt in etwa dreimal häufiger vor als ein Verschluss der Zentralvene. Hemizentralvenenverschlüsse haben eine niedrigere Prävalenz als ZVV und werden in Studien meist nicht als eigene Verschlussgruppe untersucht (Wegner und Egger 2013). Die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigt mit zunehmendem Alter an. Am häufigsten wird die Diagnose zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr gestellt, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind. Das Risiko eines Wiederverschlusses am betroffenen Auge beträgt 2% und ist damit geringer als das Risiko eines Verschlusses am Partnerauge mit 5-12% innerhalb der ersten 5 Jahre (Feltgen 2008).

1.2 Risikofaktoren

Systemische Risikofaktoren sind meist Ursache von retinalen Gefäßverschlüssen. Zahlreiche kardiovaskuläre Erkrankungen (Arteriosklerose, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, Rauchen) erhöhen das Risiko um das 3- bis 5-fache und führen zudem häufiger zu ischämischen Netzhautschäden. Häufigkeitsangaben zu den assoziierten Risikofaktoren variieren stark und liegen zwischen 32-70% bei arterieller Hypertonie, 22-50%

bei koronarer Herzerkrankung, 30-60% bei Hyperlipidämie und 14-34% bei Diabetes mellitus. Diese Faktoren spielen bei jüngeren Patienten mit retinalen Venenverschlüssen hingegen eine geringere Rolle. Eine internistische Untersuchung sollte jedoch in allen Fällen durchgeführt werden, wenn eine Erkrankung der retinalen Gefäße diagnostiziert wird. Dabei sollte auf das Vorliegen einer Erkrankung des Blutgerinnungssystems geachtet werden (z.B. Faktor-V-Leiden-Mutation oder Antiphospholipid-AK-Syndrom). Rheologische Abweichungen sind ein wichtiger Faktor: Vor allem ein erhöhter Hämatokrit, eine erhöhte Blutviskosität, eine verstärkte Aggregationsneigung der Erythrozyten sowie eine erniedrigte Verformbarkeit der Erythrozyten. Bei den okulären Risikofaktoren sind lokale Entzündungen, eine okuläre Hypertension, ein Traumaereignis, Sehnervenkrankungen und arteriovenöse Malformationen zu nennen. Ein Glaukom erhöht das Risiko an einem retinalen Zentralvenenverschluss zu erkranken um das 5- bis 7-fache. 2-8% aller Glaukompatienten entwickeln einen ZVV (Hansen 2012). Ein weiterer prädisponierender Faktor ist das höhere Lebensalter. 50% der Verschlüsse ereilen Patienten, die älter als 65 Jahre sind (Kanski 2008).

1.3 Pathogenese

Der Entstehung eines retinalen Venenverschlusses liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde (Lang 2007). Die Prinzipien der Virchow-Trias (Endothelalterationen, Veränderung der Blutströmungsgeschwindigkeit und der Blutviskosität) gelten auch bei retinalen Gefäßen (Feltgen 2008, Hatz und Prünte 2012). Im Verlauf eines Verschlusses kommt es zu thrombotischen Veränderungen im Gefäßsystem. Durch die intraluminale Einengung mit einhergehender Behinderung des venösen Abflusses kommt es zu einer Steigerung des hydrostatischen Druckes. Daraus entwickelt sich eine Störung in der endothelialen Blut-Retina-Schranke. Durch die darauffolgenden Transsudation von Flüssigkeit können sich Blutungen und extrazelluläre Makulaödeme entwickeln (Feltgen 2008). Bei geringgradiger Ausprägung des Verschlusses können sich kleine Veränderungen bei Rekanalisation wieder zurückbilden. Ist die Kapillarschädigung stärker ausgeprägt, verbleibt häufig ein chronisches Makulaödem, welches den Hauptfaktor der Visusminderung darstellt (Lang und Lang 2012, Hansen 2012). Dieses kann bei persistierendem Auftreten zu degenerativen Veränderungen der Netzhaut führen (Keane und Sadda 2011). Besteht eine massivere Okklusion bilden sich ischämische Areale aus, welche die Expression und Ausschüttung von verschiedenen Zytokinen und anderen Faktoren hervorrufen (Lang und Lang 2012, Noma et al. 2005).

Der Wachstumsfaktor, VEGF-A (vascular endothelial growth factor), spielt hier eine wichtige Rolle. Dieser Faktor fördert die Entstehung von Neovaskularisationen und trägt mit seiner permeabilitätssteigernden Wirkung wesentlich zum Erhalt bzw. zur Verstärkung des Makulaödems bei (Feltgen 2008, Noma et al. 2005). Die Freisetzung von VEGF wird durch die Hypoxie in den retinalen Zellen sowie durch Interleukin-6 (IL-6) stimuliert (Aiello et al. 1995, Cohen et al. 1996). IL-6 gehört zur Gruppe der Zytokine und besitzt ebenfalls die Eigenschaft die endotheliale Permeabilität zu steigern (Noma et al. 2005).

Retinale Venenverschlüsse entstehen häufig aufgrund von arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße. Netzhautarteriolen besitzen mit ihrer korrespondierenden Vene eine gemeinsame Adventitia. Bei Verdickung der Arteriolen kann es daher leichter zu einer mechanischen Kompression der zugehörigen Venen kommen, was wiederum die Bildung eines Thrombus begünstigt (Kanski 2008). Venenastverschlüsse werden oft im superotemporalen Quadranten diagnostiziert. Es wird angenommen, dass eine hohe Rate an arteriovenösen Kreuzungsstellen in diesem Quadranten der Grund hierfür ist (Jaulim et al. 2013). Der Prädilektionsort von Zentralvenenverschlüssen liegt hingegen meist auf Höhe der Lamina cribrosa (Kanski 2008).

1.4 Symptomatik und Diagnostik

1.4.1 Klinisches Bild

Das Leitsymptom retinaler Venenverschlüsse ist ein plötzlicher und schmerzloser Visusabfall (Heimann und Kellner 2010). Neben dem charakteristischen Verschwommensehen werden auch Mouches volantes, Metamorphopsien und relative Gesichtsfelddefekte beschrieben (Feltgen 2008, Heimann und Kellner 2010). Meist morgens nach dem Aufwachen bemerkt, verbessert sich die Sehschärfe im Laufe des Tages häufig wieder. Die Vorstellung beim Augenarzt erfolgt oft erst nach länger dauernder Sehverschlechterung, nach 1-3 Wochen (Feltgen 2008). Bei Erstvorstellung beträgt der Visus häufig zwischen 0,1 und 0,5. Bei jüngeren Patienten zeigt sich zu Beginn oft keine Sehminderung, sondern erst nach Entwicklung eines zystoiden Makulaödems (Hansen 2012). Eine initiale Sehschärfe unter 0,1 liegt meist nur bei ischämischen Verschlüssen von Zentralvenen oder Astvenen mit Makulabeteiligung vor (Feltgen 2008).

1.4.2 Prognose und Spontanverlauf

Da retinale Venenverschlüsse subakut chronische Erkrankungen sind, ist sowohl die Prognose komplex als auch der Verlauf nur schwer vorherzusagen. Das Spektrum reicht von vollständiger Heilung bis hin zu schmerzhafter Erblindung mit Neovaskularisationsglaukom. In den ersten Wochen bis Monaten zeigen 30-50% der Augen eine leichte Progression. Es kann sich aber auch Jahre hinziehen bis der Endpunkt des Fortschreitens erreicht wird. Die Entwicklung eines chronischen Makulaödems durch Zusammenbruch der Blut-Retina Schranke und neovaskuläre Entwicklungen infolge von VEGF-Freisetzung sind wesentliche Faktoren für eine schlechte Prognose (Hansen 2012). Eine ernste Komplikation von Neovaskularisationen sind rezidivierende Glaskörperblutungen und präretinale Blutungen, die eine weitere Sehminderung mit sich bringen (Kanski 2008).

Die Central Vein Occlusion Study (CVOS) ist eine prospektive Studie, die einen Zusammenhang zwischen anfänglicher und abschließender Sehschärfe herstellen konnte. Hier wiesen 65% der Patienten mit einer initialen Sehschärfe von $\geq 0,5$ das gleiche Ergebnis auch am Ende der Studie auf. Bei einer Sehschärfe von 0,1-0,4 verbesserten sich 19% auf $> 0,5$, 37% verschlechterten sich auf $< 0,1$ und 44% stagnierten im gleichen Bereich. Bei einem Ausgangsvisus $< 0,1$ wiesen 80% der Patienten denselben Visus auch bei Studienabschluss auf (CVOS Group 1997). Die Ausdehnung von Venenastverschlüssen ist geringer als die von ZVV. Oft werden periphere VAV ohne Makulabeteiligung als Zufallsbefunde diagnostiziert oder erst bei neovaskulären Komplikationen wahrgenommen (Feltgen und Hoerauf 2012). In der Branch Vein Occlusion Study (BVOS) erreichten 37% der Patienten eine Visusverbesserung > 2 logmar Zeilen nach VAV mit Makulabeteiligung im Spontanverlauf. Nach 3 Jahren betrug der mittlere Visusanstieg 2,3 logmar Zeilen (BVOS Group 1984).

1.4.3 Diagnostische Möglichkeiten

Neben der Anamnese beinhaltet eine vollständige ophthalmologische Untersuchung Visusprüfung (bestkorrigiert mit spielender Pupille), Messung des intraokularen Druckes, Spaltlampenuntersuchung, Gonioskopie, Funduskopie in Mydriasis, optische Kohärenztomographie (OCT) und Fluoreszenzangiographie (Feltgen 2008, Hoerauf et al. 2010). Der technologische Fortschritt erlaubt mit der OCT-Angiographie eine neue diagnostische Möglichkeit. Der Stellenwert dieser Untersuchungsmethode in der klinischen Anwendung wird sich allerdings erst im Verlauf zeigen (Fang et al. 2016).

- Spaltlampenuntersuchung

Der vordere Augenabschnitt sollte in den ersten 6 Monaten alle 4-6 Wochen auf Vorliegen einer Rubeosis iridis untersucht werden (Hoerauf et al. 2010). Eine Neovaskularisation auf der Iris und dem Kammerwinkel kann zu einem sekundären Winkelblockglaukom führen (Feltgen 2008).

- Funduskopie

Die Untersuchung der Netzhaut dient sowohl der Diagnosestellung als auch der Verlaufsbeobachtung. Hiermit erfolgt je nach Lokalisation des Verschlusses die Einteilung zwischen Venenast-, Zentralvenen-, sowie Hemizentralvenenverschlüssen (Mirshahi et al. 2011). Bis auf die Ausdehnung sind die Fundusveränderungen für alle Typen vergleichbar (Feltgen 2008). Bei frischen Verschlüssen treten oberflächliche und tiefe flammenartige intraretinale Blutungen auf. Die Venen sind vermehrt geschlängelt und erweitert (Mirshahi et al. 2011). Cotton-Wool-Herde sind Zeichen einer lokalen Ischämie und zeigen sich als weißliche Nervenfasereinfarkte in der Umgebung. Nach wenigen Tagen bis Wochen können sich im Bereich der Makula Ödeme vom zystoiden extrazellulären Typ bilden. Außerdem zeigt sich eine Schwellung des Sehnervenkopfes (Hansen 2012).

Ältere Verschlüsse weisen weniger Blutungen auf, Cotton-Wool-Herde sind kaum noch sichtbar, die Tortuositas der Gefäße ist geringer und die Bildung von Kollateralgefäßen ist erkennbar (Feltgen 2008). Das Makulaödem kann sich zunächst noch weiter ausdehnen und vermindert sich meist nur sehr langsam. Nach Jahren kann eine trockene pigmentierte Narbe zurückbleiben. Bei persistierender Störung der Blut-Retina-Schranke kann sich eine seröse Netzhautabhebung und bei Austritt von Lipiden können sich harte Exsudate entwickeln (Hansen 2012, Feltgen und Hoerauf 2012).

- Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie dient zur Festlegung des Perfusionstyps, zur Einschätzung des Makulaödems und Ischämiegrades, sowie zur Darstellung von nicht perfundierten Netzhautarealen und präretinalen Neovaskularisationen. Die Aussagekraft einer frühen Angiographie kann durch vorhandene Glaskörper-, oder weitere retinale Blutungen beeinträchtigt werden, sodass erst nach deren Resorption die Beurteilbarkeit verbessert wird (Klein et al. 2000, Feltgen 2008).

Nach intravenöser Verabreichung des Farbstoffes wird die Zeit zwischen erstmaliger Anfärbung der Arterien auf der Papille bis zur vollständigen venösen Füllung bestimmt

(maximale venöse Füllungszeit). Die normale arteriovenöse Passagezeit beträgt ≤ 12 s. Eine verzögerte Venenfüllung von mehr als 20 Sekunden spricht für das Vorliegen eines ischämischen Verschlusses. Das Ausmaß des nicht perfundierten Bereichs wird in Papillenflächen angegeben. In der Spätphase sieht man eine intensive Anfärbung der Gefäßwände und Farbstoffaustritt aus den gestauten Venen im betroffenen Areal. Das Makulaödem ist durch eine diffuse Hyperfluoreszenz sichtbar. Bei älteren Verschlüssen erkennt man Neovaskularisationen anhand ihrer Leckage und kann sie damit von Shuntgefäßen unterscheiden (Hansen 2012, Mirshahi et al. 2011).

Eine einmalige Klassifikation ist nicht ausreichend, da zunächst nicht ischämische Verschlüsse im Verlauf ischämisch werden können. Die Konversionsrate beim ZVV beträgt 9,4% innerhalb der ersten 6 Monate und 12,6% innerhalb 18 Monate. Die Angiographie ist daher ebenfalls in der Verlaufskontrolle von Bedeutung (Hayreh et al. 1994).

- Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nicht invasives Verfahren, welches hochauflösende Schnittbilder der Retina anfertigt und damit Aufschluss über die Netzhautmorphologie liefert. Die OCT ist ein hilfreiches diagnostisches Mittel zur Quantifizierung des Makulaödems. Insbesondere dient es zur Indikationsstellung und Entscheidungsfindung des therapeutischen Vorgehens sowie zur Feststellung des Therapieerfolges in der Verlaufskontrolle. Zur Beurteilung des Ischämiegrades ist es weniger gut geeignet (Hansen 2012).

- OCT – Angiographie

Die OCT-Angiographie ist ein neues, nicht-invasives bildgebendes Verfahren. Basierend auf Bewegungskontrasten erlaubt es eine hochauflösende, dreidimensionale Darstellung von retinalen und choroidalen Gefäßen. Die Untersuchung wird ohne Farbstoff durchgeführt und erfordert keine Weitstellung der Pupillen. In der klinischen Anwendung steht die Untersuchungsmethode noch am Anfang, jedoch scheint die OCT-Angiographie in Zukunft eine wertvolle Ergänzung in der Diagnostik sowie im Verlauf und eine mögliche Alternative zur Fluoreszenzangiographie zu sein (Fang et al. 2016).

1.5 Therapiemöglichkeiten

In den letzten Jahren wurden entscheidende Fortschritte in der Therapie des Makulaödems bei retinalen Venenverschlüssen gemacht (Hansen 2012, Rehak und Rehak 2008).

Es folgt eine kurze Vorstellung der aktuell wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten.

1.5.1 Isovolumische Hämodilution

Die isovolämische Hämodilution beinhaltet eine Kombination aus Aderlass und gleichzeitiger Verabreichung von Plasmaexpandern (Hydroxyäthylstärke/HAES 10%). Die Behandlung wird mit 3-4 Wiederholungen über einen Zeitraum von 6 Wochen durchgeführt (Feltgen und Hoerauf 2012). Bei gestörter Mikrozirkulation verbessert die isovolämische Hämodilution die Fließeigenschaften des Blutes und erhöht damit den Sauerstoffgehalt im Gewebe. Ziel ist die Senkung des Hämatokrits auf 32-35% (Feltgen und Hoerauf 2012, Feltgen 2008). Es gibt verschiedene Verfahren (Hämodilution, Plasmapherese, Pentoxifyllin, Troxerutin), um die Blutviskosität zu senken, dabei konnte die Hämodilution den stärksten Effekt erzielen. In den meisten Studien konnte ein signifikanter Visusanstieg erreicht werden, jedoch werden die Studien durch ihre geringen Fallzahlen noch immer kontrovers diskutiert. Die aktuelle Empfehlung sieht eine isovolämische Hämodilution als ergänzende Behandlung bei jungen Verschlüssen (< 6 Wochen) vor (Hoerauf et al. 2010).

1.5.2 GRID-Laserkoagulation

Die zentral gitterförmige Laserbehandlung (GRID) wurde früher zur Behandlung des Makulaödems bei VAV eingesetzt. Zur Anwendung bei ZVV oder Hemi-ZVV wurde sie hingegen nicht empfohlen. In der Central Vein Occlusion Studie (CVOS) konnte zwar bei Patienten mit ZVV eine Reduktion des Makulaödems nachgewiesen werden, jedoch kam es zu keinem visuellen Benefit (Hoerauf et al. 2010, CVOS Group 1995).

Die Branch Retinal Vein Occlusion Studie (BVOS) untersuchte die Wirkung der GRID-Laserkoagulation bei Patienten mit Makulaödem infolge eines VAV. Die Verschlussdauer betrug zwischen 3-18 Monate und der Ausgangsvisus lag bei $\leq 0,5$. Nach 3 Jahren konnte bei 65% ein Visusgewinn von ≥ 2 Zeilen erreicht werden, im Vergleich zu 37% in der Kontrollgruppe (Feltgen 2008, BVOS Group 1984). Nach Veröffentlichung dieser Studie wurde die GRID-Lasertherapie zur Standardtherapie bei VAV (Roomasa et al. 2011).

Inzwischen gibt es jedoch effektivere Behandlungsoptionen, sodass die Laserbehandlung nicht mehr zwingend anzuwenden ist (Hoerauf et al. 2012).

1.5.3 Intravitreale operative Medikamenteneingabe

Die Entwicklung der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe (IVOM) stellte einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des Makulaödems infolge von retinalen Venenverschlüssen dar. Für die Eingabe werden sowohl Kortikosteroide, als auch VEGF-Inhibitoren verwendet (Feltgen und Hoerauf 2012).

- Kortikosteroide

Kortikosteroide besitzen antiinflammatorische Effekte, reduzieren die Gefäßpermeabilität, inhibieren die Fibrindeposition und leukozytäre Einwanderung, stabilisieren die Blut-Retina-Schranke und hemmen die Freisetzung von VEGF, TNF-alpha, Prostaglandinen und anderen Zytokinen (Leopold 1985, Hoerauf et al. 2010).

Das Kortisonpräparat Triamcinolon (Volon A® oder Kenalog®), als Off-Label-Präparat verwendet, wird meist in 4mg Dosierung intravitreal injiziert und hat eine Depotwirkung von mehreren Monaten (Hoerauf et al. 2010). In der prospektiven, multizentrischen und randomisierten SCORE-Studie wurde die Wirkung von Triamcinolon beim Makulaödem nach RVV untersucht. Es konnte eine signifikante Visusverbesserung beim ZVV, nicht aber beim VAV, gegenüber der fokalen Lasertherapie erreicht werden (Scott et al. 2009, Ip et al. 2009). Durch die schwierige Dosierbarkeit und das breite Nebenwirkungsspektrum wird Triamcinolon aktuell hinter anderen Behandlungsmöglichkeiten gereiht (Hoerauf et al. 2010, Hoerauf et al. 2012).

Dexamethason (Ozurdex®) ist ein alternatives Kortikosteroidpräparat und besitzt eine 5-fach höhere Potenz als Triamcinolon. Aufgrund der geringen intravitrealen Halbwertszeit von 5,5 Stunden nach Applikation wird Dexamethason als Slow-Release-System verwendet. Der Wirkstoff wird hierbei an eine selbstauflösende Polymermatrix gebunden, welche mithilfe eines 22-Gauge-Applikators über die Pars Plana in den Glaskörper injiziert wird. Der Wirkstoff wird über einen Zeitraum von 180 Tagen langsam abgegeben (Hoerauf et al. 2010,

Hansen 2012, Haller et al. 2010). Das Präparat wurde in der GENEVA-Studie, einer internationalen, prospektiven, multizentrischen und randomisierten Phase-III-Parallelgruppenstudie, untersucht. Die maximale Wirkung konnte 2 Monate nach einmaliger intravitrealer Applikation mit einer Abnahme in den Folgemonaten beobachtet werden. Nach 6 Monaten konnte keine signifikante Visusverbesserung mehr erreicht werden. Ähnlich verhielt es sich mit der Reduktion des Makulaödems (Haller et al. 2010). In der anschließenden Folgestudie konnte durch erneute Applikation des Medikamententrägers eine Steigerung des Visus festgestellt werden (Haller et al. 2011). Die wichtigsten Nebenwirkungen und Risiken nach lokaler Applikation von Kortikosteroiden sind intraokuläre Drucksteigerung, Kataraktprogression sowie die Entwicklung einer Endophthalmitis (Hoerauf et al. 2010).

- Anti-VEGF-Therapie

Die Entwicklung der VEGF-Inhibitoren stellte einen weiteren Fortschritt in der Therapie des Makulaödems bei retinalen Venenverschlüssen dar. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) führt zu Neovaskularisationen und Erhöhung der Gefäßpermeabilität und durch den Zusammenbruch der Blut-Retina Schranke zu Entwicklung eines Makulaödems. Durch Inhibition kann die Erkrankung damit auf kausaler molekularer Ebene behandelt werden. Die Substanzen Pegaptanib (Macugen®), Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) und neuerlich Aflibercept (Eylea®) sind in der Vergangenheit untersucht worden (Feltgen 2008, Shahsuvaryan 2012).

Pegaptanib (Macugen®), ein VEGF-Aptamer, ist für die Therapie der feuchten Makuladegeneration zugelassen und richtet sich nur gegen die Unterform VEGF-A₁₆₅. Obwohl mittlerweile publizierte Studien für die Behandlung des RVV vorliegen, ist die Datenlage immer noch unzureichend (Hansen 2012, Shahsuvaryan 2012).

Bevacizumab (Avastin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen alle Splice-Varianten von VEGF-A richtet (Hansen 2012, Shahsuvaryan 2012). Bevacizumab hat sich als Off-Label-Präparat im klinischen Alltag durchgesetzt und wird als Alternativpräparat häufig verwendet (Hoerauf et al. 2012).

Zur Behandlung des Makulaödems bei retinalen Venenverschlüssen ist Ranibizumab (Lucentis®) zugelassen. Als humanisiertes, monoklonales und rekombinantes Antikörperfragment bindet Ranibizumab alle Isoformen von VEGF-A. Damit werden die VEGF-A- Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2, welche sich auf der endothelialen Oberfläche befinden, inhibiert. Vor der Indikationserweiterung wurde Ranibizumab bereits bei der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration und beim diabetischen Makulaödem eingesetzt (Lang und Lang 2012). Die Ergebnisse der beiden prospektiven, randomisierten und kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien BRAVO (VAV) und CRUISE (ZVV) wurden 2011 publiziert (Brown et al. 2011, Campochiaro et al. 2011). Bei monatlicher intravitrealer Injektion über 6 Monate konnten jeweils signifikante Visusverbesserungen und deutliche Reduktionen des Makulaödems nachgewiesen werden. HORIZON ist eine anschließende Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeitwirkung von Ranibizumab. Nach 12 Monaten konnten trotz geringerer Injektionsfrequenz nur geringe Abweichungen der funktionellen und morphologischen Ergebnisse im Vergleich zur BRAVO und CRUISE-Studie festgestellt werden (Heier et al. 2012). Die Nebenwirkungen werden als sehr gering eingestuft (Brown et al. 2011, Campochiaro et al. 2011).

Aflibercept (Eylea®), auch VEGF Trap-eye genannt, ist ein rekombinantes Fusionsprotein, welches nicht nur multiple Isoformen von VEGF-A, sondern auch VEGF-B und Placental Growth Factor (PlGF) bindet (Papadopoulos et al. 2012, Semeraro et al. 2013). Die Zulassung von Aflibercept zur Behandlung des Makulaödems infolge ZVV im Jahr 2013 basierte auf den Studien GALILEO und COPERNICUS (Holz et al. 2013, Boyer et al. 2012). Die Indikationserweiterung für den Einsatz bei VAV erfolgte 2015 auf der Grundlage der VIBRANT Studie (Campochiaro et al. 2015).

1.6 Indikationsstellung

Aus der Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA) von 2012 zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss ist zu entnehmen, dass eine Therapie indiziert ist, *„wenn es aufgrund eines Makulaödems nach retinalem Venenverschluss zu einer relevanten Visusverschlechterung kommt, wobei die Indikation auch bei einer Sehschärfe von 1,0 gegeben sein kann. Injektionen bei einer Sehschärfe unter 0,05 sollten nur erfolgen, wenn aufgrund des morphologischen Befundes noch berechtigte Aussicht auf eine Visusverbesserung durch die Therapie auf über 0,05 besteht“* (Hoerauf et al. 2012).

1.7 Aktuelle Therapierichtlinien

Die folgende Behandlungsempfehlung wurde aus dem veröffentlichten Schreiben der DOG, BVA und der Retinologischen Gesellschaft vom 07.06.2012 entnommen.

Die Behandlung des Makulödems bei RVV mit VEGF-Inhibitoren gilt als erfolgreich und nebenwirkungsarm. Initial sollten drei Injektionen in jeweils monatlichen Abständen erfolgen. Anschließend sollte nach einem PRN-Schema (Pro-Re-Nata) vorgegangen werden. Dies bedeutet eine wiederholte Injektion nach Bedarf, z.B. bei Visusverlust durch ein rezidivierendes Makulaödem. Eine monatliche Kontrolle innerhalb der ersten 6 Monate nach einer Behandlungsserie ist sinnvoll.

Fällt die Entscheidung für die Therapie des Makulaödems auf ein Steroid-Präparat, erfolgt eine einmalige Applikation des Dexamethason-Medikamententrägers oder die Injektion von Triamcinolon. Aufgrund der schlechteren Dosierbarkeit und im Vergleich höherer Nebenwirkungsrate ist Dexamethason gegenüber dem Triamcinolon-Präparat vorzuziehen. Nach intravitrealer Medikamenteneingabe sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen. Nach 4 Monaten sollte die Indikation für eine benötigte Reinjektion geprüft werden. Dabei ist zu beachten, dass bei kürzeren Abständen die Rate an Nebenwirkungen ansteigen kann (Hoerauf et al. 2012).

1.8 Ziel der Arbeit

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf der Untersuchung der beiden Medikamente Dexamethason (Ozurdex®) und Ranibizumab (Lucentis®). Die Zulassung für die Behandlung des Makulaödems infolge retinaler Venenverschlüsse erhielt Dexamethason im Jahr 2010 und Ranibizumab 2011. Zugrunde lagen die Phase-III-Studien GENEVA (Dexamethason) sowie BRAVO und CRUISE (Ranibizumab).

Die Studien sind im Aufbau nicht identisch und dadurch die Wirksamkeit der beiden Substanzen nicht vergleichbar. In vielen Aspekten, wie Studienpopulation, Einschlusskriterien, Verschlussalter und Therapieschema, zeigen sich eindruckliche Unterschiede. Verschiedene Injektionsfrequenzen und die unterschiedliche Wirkdauer lassen keinen aussagekräftigen Vergleich bezüglich funktioneller und morphologischer Änderung, gemessen an einem bestimmten Kontrollzeitpunkt, zu. Außerdem unterliegen Phase-III-Studien hohen internationalen Ansprüchen, sodass strenge Einschlusskriterien das Patientenkollektiv in der klinischen Praxis nicht widerspiegeln. Durch eine gewisse Selektion der Probanden können Studienergebnisse die Wirkweise eines Medikamentes verzerrt darstellen. Abweichende Parameter gegenüber dem klinischen Setting sind zum Beispiel eine kurze Verschlussdauer, ein initial hoher Visuswert oder ein gering ausgeprägtes Makulaödem. Auch eine zeitliche Verzögerung der Therapie durch vorherige Antragsstellung und finanzieller Genehmigung seitens der Krankenkassen im klinischen Alltag ist denkbar. Dies spielt unter standardisierten Bedingungen in Zulassungsstudien keine wesentliche Rolle. Im Gegensatz zu den Zulassungsstudien fand in der hier vorliegenden Studie keine Patientenselektion statt. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Makulaödem infolge retinaler Venenverschlüsse, unabhängig ihrer Werte im Visus oder OCT, ihres Verlaufs oder der Prognose. Untersucht wird die Wirkung der zwei Substanzen Dexamethason und Ranibizumab im Langzeitverlauf über 12 Monate anhand der Parameter bestkorrigierter Visus, Ödemgröße und Veränderung des Augeninnendruckes. Im Fokus stehen dabei die Ausarbeitung und Beurteilung der funktionellen und morphologischen Langzeitergebnisse der Substanzen, sowie die Abwägung und kritische Reflexion, ob die Ergebnisse der Zulassungsstudien auf die klinische Anwendung übertragbar sind.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

In der retrospektiven Analyse erfolgte die Erhebung der Daten anhand von Patientenakten der Augenklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München. Im Zeitraum von Oktober 2012 bis März 2013 wurden 106 Patientenakten analysiert.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Makulaödem infolge eines retinalen venösen Verschlusses. Für die finale Auswertung der Langzeitergebnisse wurden nur die Patienten selektiert, die einen dokumentierten Therapieverlauf über 6 Monate aufwiesen. Die Fallzahl wurde so von 106 auf 64 reduziert. Folgende Werte wurden erhoben: Alter, Geschlecht, Verschlussdatum, Vorerkrankungen, Verschlussart, Vorbehandlungen, Verschlussalter, gewähltes Medikament (Dexamethason oder Ranibizumab), Therapieverlauf mit den Kontrollparametern bestkorrigierter Visus, zentrale Netzhautdicke und Augeninnendruck, Injektionsfrequenz und Komplikationen während des Behandlungszeitraumes.

2.2 Studienaufbau

Bei Erstvorstellung wurde nach gründlicher Anamnese, der bestkorrigierte Visus erhoben, mittels Applanationstonometrie nach Goldmann der Augeninnendruck gemessen, eine Untersuchung des vorderen Augenabschnittes mittels Spaltlampe sowie eine Funduskopie in Mydriasis durchgeführt. Die Messung der zentralen Netzhautdicke erfolgte anhand von Schnittbildern, die mittels optischer Kohärenztomographie, Spectral-Domain-OCT (©Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) aufgenommen wurden. Eine Fluoreszenzangiographie komplementierte die Diagnostik.

Für die Auswertung der Daten wurde der dezimale Visus anhand einer Tabelle (siehe Anhang) in den ETDRs-Visus konvertiert. Grund dafür ist die bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den Zulassungsstudien.

Das Behandlungsschema sieht die einmalige Applikation von Dexamethason (Ozurdex®) oder die Injektion von Ranibizumab (Lucentis®) mit initial drei Spritzen in jeweils 4-wöchigen Abständen vor. Für Reinjektionen wurde nach dem PRN (Pro re nata)-Schema (Injektion nach Bedarf) vorgegangen. Allgemein hielt man sich an die Empfehlungen der Stellungnahme der DOG, BVA und Retinologischen Gesellschaft zur Therapie des Makulaödems bei retinalen Venenverschluss von 2012 (Hoerauf et al. 2012).

Für die wesentlichen Verlaufsparemeter bestkorrigierter Visus, zentrale Netzhautdicke sowie Augeninnendruck wurde ein Beobachtungszeitraum von insgesamt 12 Monaten mit Kontrollzeitpunkten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten gewählt. Da nicht alle Patienten ihre Verlaufskontrolluntersuchungen über 12 Monate nur in der Universitätsklinik, sondern ebenfalls bei niedergelassenen Augenärzten absolvierten, wurde versucht die Daten mittels telefonischer Nachfrage für einen möglichst langen Verlauf zu vervollständigen.

2.3 Populationsbeschreibung

Eingeschlossen wurden insgesamt 64 Augen von 62 Patienten, davon wurden 33 mit Dexamethason und 31 mit Ranibizumab behandelt.

Die Studienpopulation wird in der folgenden Tabelle näher beschrieben:

Therapie n=64	Dexamethason n=33				Ranibizumab n=31			
	rechts		links		rechts		links	
Auge	17	51,5%	16	48,5%	18	58,1%	13	41,9%
Geschlecht	Männlich		Weiblich		Männlich		Weiblich	
	22	66,7%	11	33,3%	16	51,6%	15	48,4%
Alter	Min	Max	Mittel	SD	Min	Max	Mittel	SD
	42	79	62,52	11,422	45	82	65,71	9,742
Verschlussart	ZVV		VAV		ZVV		VAV	
	16	48,5%	17	51,5%	16	51,6%	15	48,4%
Verschlussdauer in Wochen	Min	Max	Mittel	SD	Min	Max	Mittel	SD
	2,4	526,1	99,380	125,36	0,1	60,4	8,119	13,531
Vorbehandlung	Ja		Nein		Ja		Nein	
	26	78,8%	7	21,2%	17	54,8%	14	45,2%
Laserbehandlung während Therapie	Ja		Nein		Ja		Nein	
	4	12,1%	29	87,9%	3	9,7%	28	90,3%

Tab.1: Patientenkollektiv

Hervorzuheben ist die Verschlussdauer, die in der Dexamethasongruppe im Mittel bei 99,4 Wochen, in der Ranibizumabgruppe bei 8,1 Wochen liegt. Die Verschlussdauer ist definiert als der Zeitraum ab dem Verschlussdatum bis zur ersten dokumentierten Injektion mit dem gewählten Medikament. Mit 78,8% wurden in der Dexamethasongruppe mehr Patienten vorbehandelt (Bevacizumab, Laserphotokoagulation, Triamcinolon, Dexamethason, Ranibizumab) als in der Ranibizumabgruppe mit 54,8%.

Von den insgesamt 64 Fällen konnten 8 als ischämische Verschlüsse identifiziert werden, davon 6 in der Dexamethasongruppe und 2 in der Ranibizumabgruppe. In der Dexamethasongruppe konnte eine Konversion im Sinne einer neu aufgetretenen Ischämie während der Therapie festgestellt werden.

2.4 Durchführung der intravitrealen Injektion

Die Durchführung der intravitrealen Injektion erfolgte gemäß der Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes für Augenärzte (BVA) in Deutschland für die intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) vom April 2007 (Jaissle und Bartz-Schmidt 2007).

Die ambulant durchgeführten Eingriffe fanden im Operationssaal statt, welcher die Voraussetzungen der räumlichen Ausstattung nach Abschnitt C, §6.4 und 5 gemäß der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen bei ambulanten Operationen erfüllt. Die Durchführung erfolgte nur von erfahrenen Fachärzten, die über genaue Kenntnisse der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe, die entsprechenden Techniken und das Knowhow im Komplikationsmanagement verfügten. Präoperativ wurden die Patienten über die Risiken (Intraokulare Blutung, Endophthalmitis, Anstieg des Augeninnendruckes und rhegmatogene Netzhautablösung) aufgeklärt. Nach Gabe eines medikamentösen Mydriaticums mit jeweils einem Tropfen Tropicamid (Mydriaticum-Stulln®) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS 5%) wurde die topische Anästhesie mit 1-2 Tropfen des Lokalanästhetikums Thilorbin® (Oxybuprocain 4mg/ml + Fluoreszein 0,8mg/ml) verabreicht. Anschließend wurden die Bindehaut, die Fornices und Karunkel mit einer 5%igen Povidon-Jod-Lösung 10ml (Braunol® Lösung) gespült. Ein zweimaliges Abstreichen der Wimpern, Lider und der periorbitalen Haut mit Povidon-Jod 10% (Braunol® Lösung)- getränkten Wattetupfern wurde ebenfalls durchgeführt. Es erfolgten das standardmäßige Vorgehen der

chirurgischen Händedesinfektion, das Tragen steriler Handschuhe und die Verwendung steriler Medizinprodukte in Single-Dose-Packungen. Nach sterilem Abdecken und Einsetzen eines sterilen Lidspekulums, erfolgte eine erneute Spülung mit 5%- Povidon-Jod-Lösung, dann wurde das Auge über die Pars plana im 3,5mm Limbusabstand mit einer 30-Gauge-Nadel (Lucentis®) bzw. 22-Gauge-Nadel (Ozurdex®) eingestochen und das Medikament verabreicht. Im Anschluss wurde die Lichtscheinwahrnehmung geprüft, um eine Perfusionsstörung der Netzhaut aufgrund eines Augennendruckanstieges auszuschließen und ggf. mittels drucksenkender Medikamente einzugreifen. Obligat ist ebenfalls eine applanatorische Augendruckkontrolle 30-60 Minuten nach IVOM (Jaissle und Bartz-Schmidt 2007, Fegert 2011, Lang und Lang 2012).

Ein Kombinationspräparat (Isopto-Max® Augentropfensuspension) mit den Inhaltsstoffen Dexamethason (1mg/ml), Neomycinsulfat 3500 I.E./ml und Polymyxin-B-sulfat (6000I.E./ml) wurde für 7 Tage 4-mal täglich postoperativ verordnet (Fegert 2011).

2.5 Statistische Auswertung

Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte in tabellarischer Form mit dem Softwareprogramm Excel Microsoft 2010. Anschließend wurden die Daten mittels SPSS Windows Version 21 bearbeitet, womit die statistische Auswertung und die Erstellung der Graphiken durchgeführt wurden. Als statistisches Verfahren kamen der Wilcoxon-Test, Mann-Whitney U-Test sowie der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist bei einem p-Wert von $< 0,05$ gegeben, ein hoch signifikanter Unterschied bei $p < 0,01$.

3 ERGEBNISSE

3.1 Injektionen

Therapie n=64	Dexamethason n=33				Ranibizumab n=31			
Injektionen in 12 Monaten	Min	Max	Mittel	SD	Min	Max	Mittel	SD
	1	2	1,52	0,508	3	10	4,97	1,923

Tab.2: Injektionsfrequenz

Die Injektionsfrequenz liegt bei 1,52/Jahr in der Dexamethasongruppe sowie bei 4,97/Jahr in der Ranibizumabgruppe.

3.2 Dexamethason

3.2.1 Visus

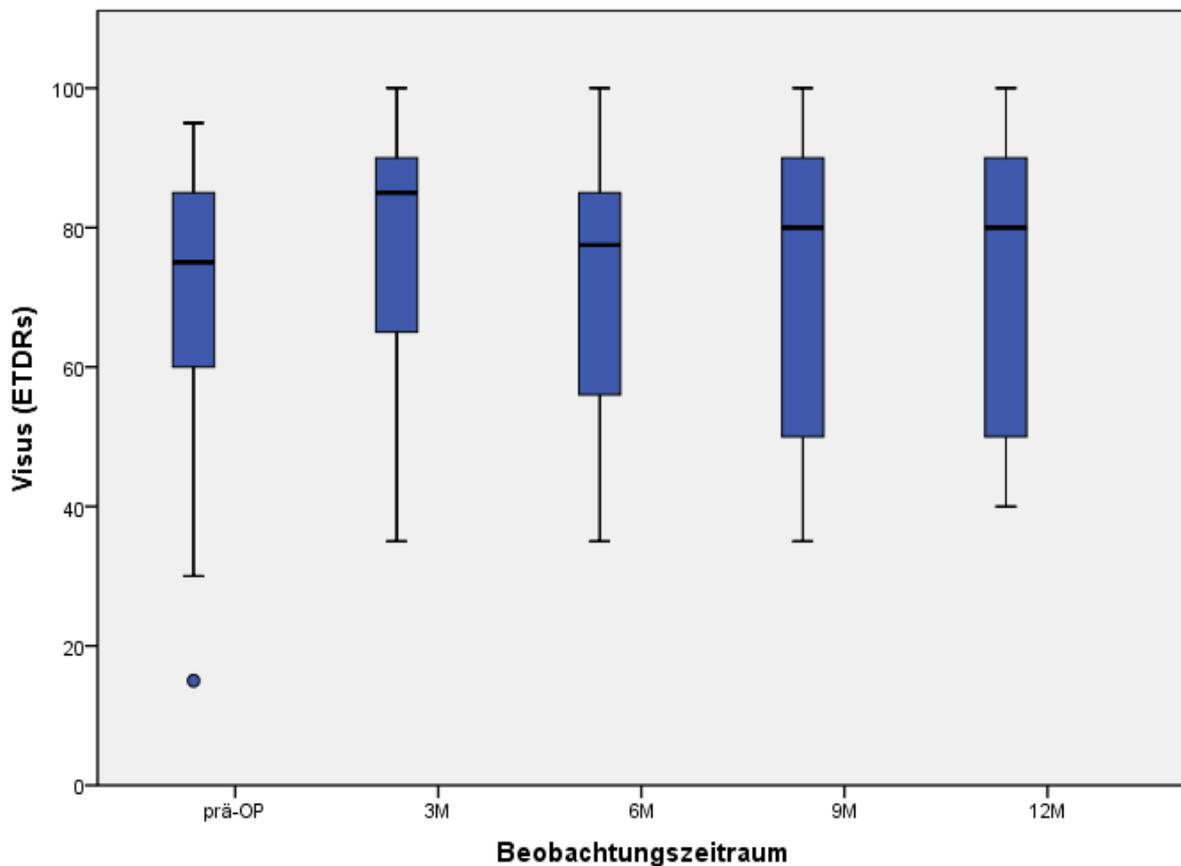


Abb.1: Dexamethason: Visusverlauf

Die Graphik präsentiert den Visusverlauf über 12 Monate in der Dexamethasongruppe. Der präoperative Mittelwert beträgt 68,03 Buchstaben und steigt im 3. Monat auf 77,03 Buchstaben, welches ein statistisch hoch signifikantes Ergebnis bedeutet (Wilcoxon $p=0,004$). Im weiteren Verlauf zeigt sich eine Stabilisierung der Werte ohne signifikante Veränderung.

Dexamethason Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	33	32	30	22	18
Minimum	15	35	35	35	40
Maximum	95	100	100	100	100
Median	75,00	85,00	77,50	80,00	80,00
Arithmetisches Mittel	68,03	77,03	72,37	73,64	75,28
Standardabweichung	20,537	18,529	18,479	21,447	19,589
Wilcoxon p-Wert		0,004	0,134	0,938	0,528

Tab.3: Dexamethason: Visusverlauf (ETDRs)

3.2.2 Zentrale Netzhautdicke

Die folgende Abbildung stellt die Änderung der zentralen Netzhautdicke im Verlauf im OCT der Dexamethason-Monotherapiegruppe dar.

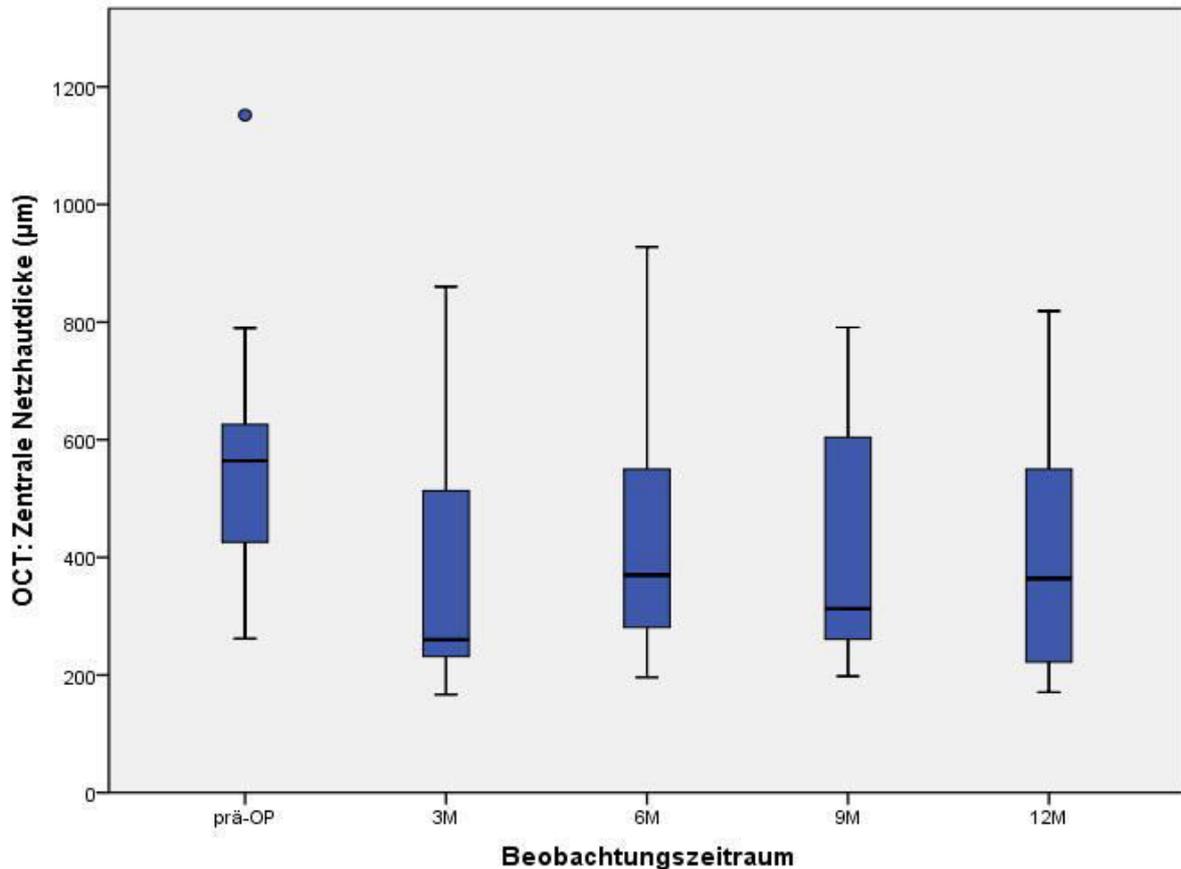


Abb.2: Dexamethason: Verlauf der zentralen Netzhautdicke

Zu allen postoperativen Kontrollzeitpunkten ergibt sich ein statistisch signifikanter bzw. hoch signifikanter Unterschied in Bezug auf den präoperativen Wert (3M $p < 0,001$; 6M $p = 0,005$; 9M $p = 0,028$; 12M $p = 0,041$). Der Mittelwert der zentralen Netzhautdicke beträgt präoperativ $547,39\mu\text{m}$. Die stärkste Abnahme ist im 3. Monat zu verzeichnen mit einer Makuladicke von $354,50\mu\text{m}$ (Reduktion: $192,89\mu\text{m}$).

Dexamethason OCT	präOP	3M	6M	9M	12M
n	33	32	30	21	15
Minimum	262	167	196	198	171
Maximum	1152	860	928	791	819
Median	564,00	260,00	370,00	313,00	364,00
Arithmetisches Mittel	547,39	354,50	410,37	416,24	416,53
Standardabweichung	174,371	183,845	170,782	204,434	200,508
Wilcoxon p-Wert		<0,001	0,005	0,028	0,041

Tab.4: Dexamethason: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (μm)

3.2.3 Augeninnendruck

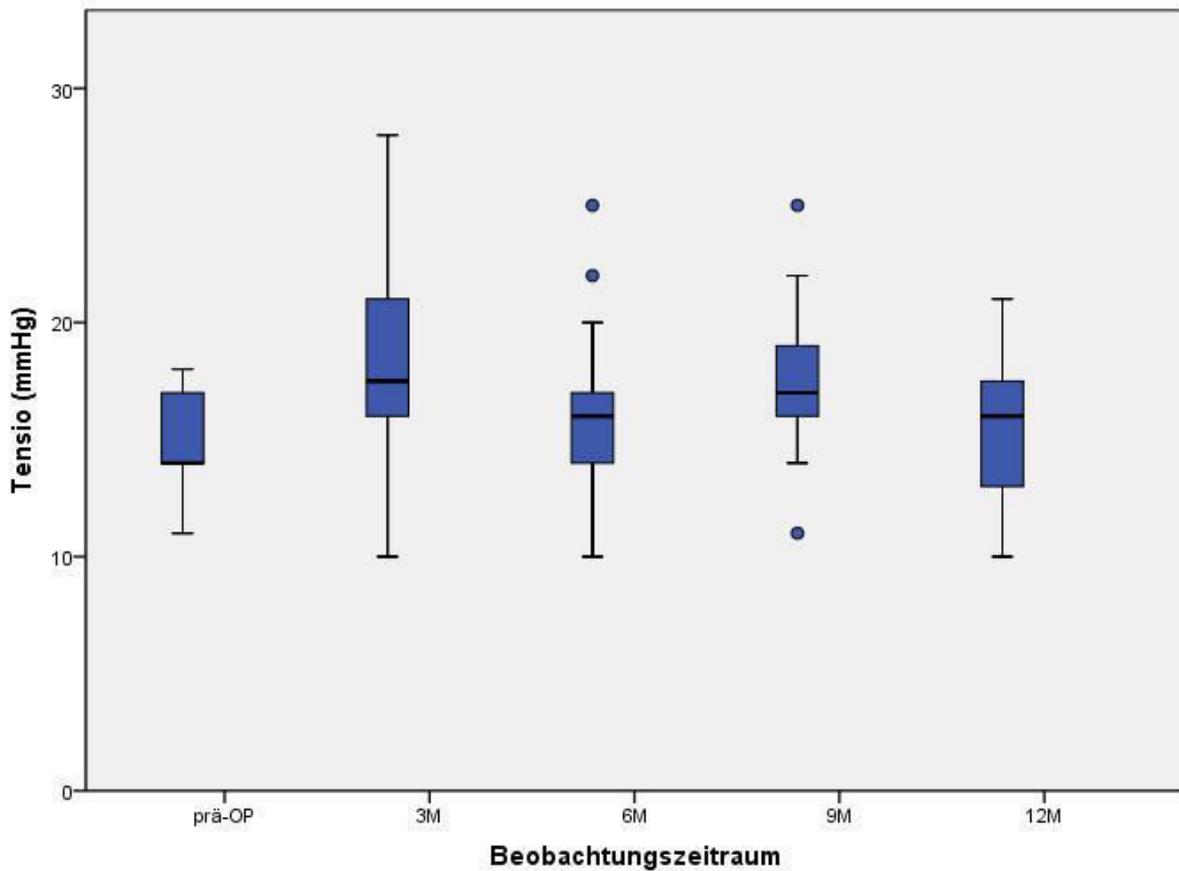


Abb.3: Dexamethason: Verlauf des Augeninnendruckes

Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter bzw. hoch signifikanter Unterschied im 3. und 9. Monat gegenüber dem präoperativen Befund (3M $p=0,004$; 9M $p=0,017$). Der größte Anstieg wird im 3. Monat erreicht mit 18,40mmHg gegenüber 15,03mmHg präoperativ. Ein Maximalwert von 28mmHg wurde ebenfalls in diesem Monat gemessen.

Dexamethason IOD	präOP	3M	6M	9M	12M
n	30	30	29	18	20
Minimum	11	10	10	11	10
Maximum	18	28	25	25	21
Median	14,00	17,50	16,00	17,00	16,00
Arithmetisches Mittel	15,03	18,40	15,86	17,44	15,50
Standardabweichung	2,205	4,423	3,204	3,129	2,947
Wilcoxon p-Wert		0,004	0,744	0,017	0,500

Tab.5: Dexamethason: Verlauf des Augeninnendruckes (mmHg)

3.3 Ranibizumab

3.3.1 Visus

Im Folgenden wird der Visusverlauf der Monotherapiegruppe mit Ranibizumab dargestellt.

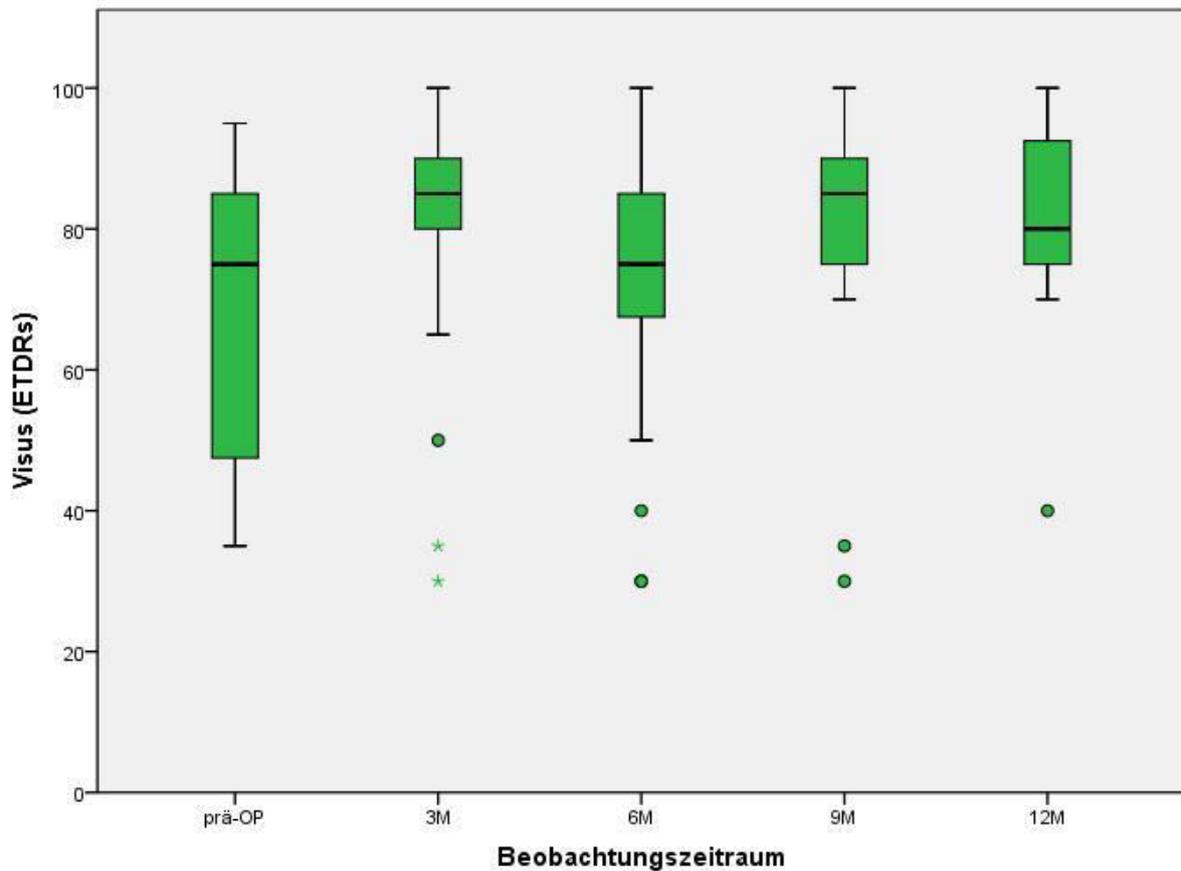


Abb.4: Ranibizumab: Visusverlauf

Der Visus verbessert sich im 3. Monat von 66,77 präoperativ auf 80,36 Buchstaben im Mittel, was einen statistisch hoch signifikanten Wert von $p=0,003$ hervorbringt. Im 9. Monat wird ebenfalls ein Signifikanzniveau von $p=0,025$ erreicht mit einem mittleren Visus von 80,00 Buchstaben.

Ranibizumab Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	31	28	28	18	11
Minimum	35	30	30	30	40
Maximum	95	100	100	100	100
Median	75,00	85,00	75,00	85,00	80,00
Arithmetisches Mittel	66,77	80,36	72,86	80,00	80,00
Standardabweichung	22,006	17,101	19,024	19,478	16,432
Wilcoxon p-Wert		0,003	0,135	0,025	0,436

Tab.6: Ranibizumab: Visusverlauf (ETDRs)

3.3.2 Zentrale Netzhautdicke

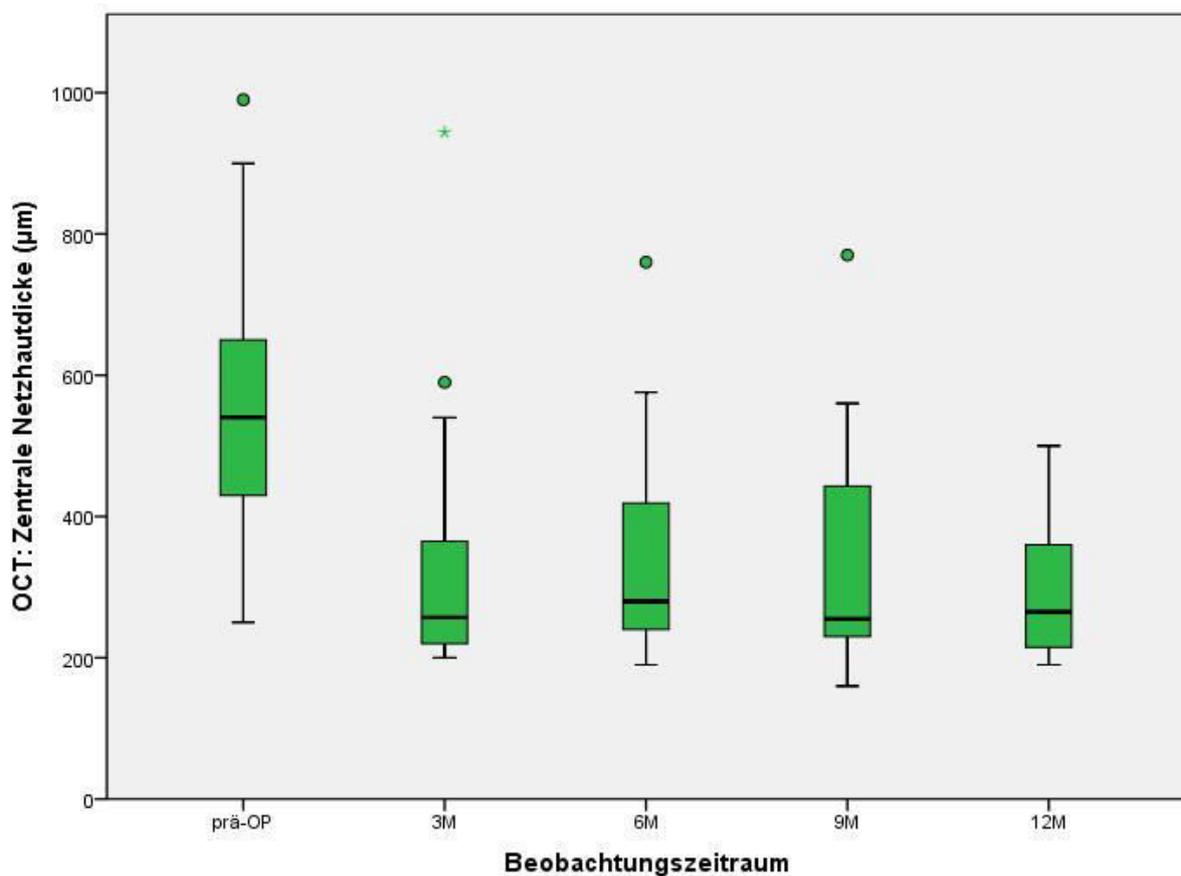


Abb.5: Ranibizumab: Verlauf der zentralen Netzhautdicke

Eine Abnahme des Makulaödems ist zu jedem Kontrollzeitpunkt ersichtlich, welche auch statistisch signifikant bzw. hoch signifikant ist (3M $p < 0,001$; 6M $p < 0,001$; 9M $p = 0,003$; 12M $p = 0,012$). Eine maximale Reduktion von 272,58 µm wird im 12. Monat erreicht.

Ranibizumab OCT	präOP	3M	6M	9M	12M
n	30	24	26	18	8
Minimum	250	200	190	160	190
Maximum	990	944	760	770	500
Median	540,50	257,00	280,00	255,00	265,00
Arithmetisches Mittel	568,83	324,92	334,81	334,89	296,25
Standardabweichung	201,527	170,052	143,962	161,084	105,551
Wilcoxon p-Wert		<0,001	<0,001	0,003	0,012

Tab.7: Ranibizumab: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (μm)

3.3.3 Augeninnendruck

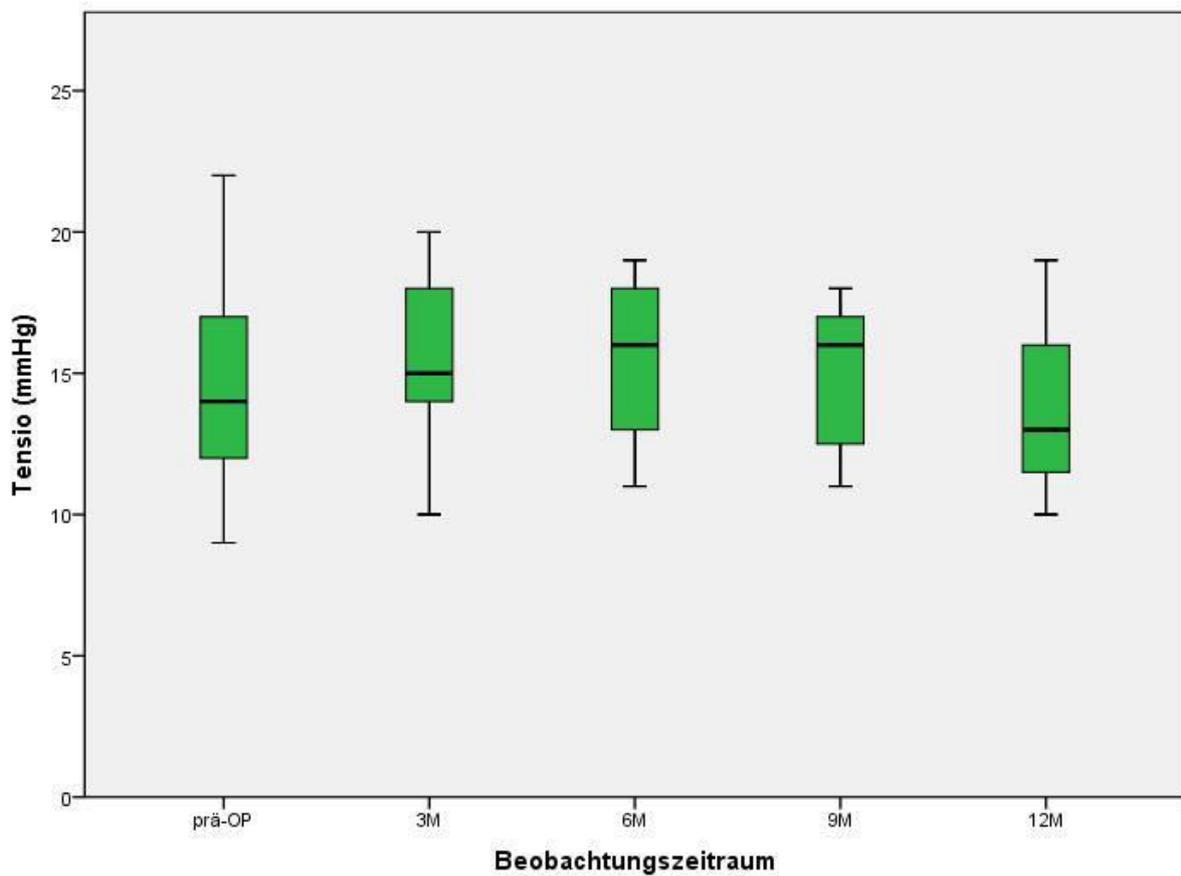


Abb.6: Ranibizumab: Verlauf des Augeninnendruckes

Hier kann zu keinem Kontrollzeitpunkt eine wesentliche Änderung verglichen mit dem Ausgangswert verzeichnet werden.

Ranibizumab IOD	präOP	3M	6M	9M	12M
n	23	13	9	7	3
Minimum	9	10	11	11	10
Maximum	22	20	19	18	19
Median	14,00	15,00	16,00	16,00	13,00
Arithmetisches Mittel	14,70	15,15	15,56	14,86	14,00
Standardabweichung	3,081	2,968	2,877	2,968	4,583
Wilcoxon p-Wert		0,596	0,865	0,577	0,655

Tab.8: Ranibizumab: Verlauf des Augeninnendruckes (mmHg)

3.4 Vergleich Dexamethason/Ranibizumab

3.4.1 Visus

Zur besseren Darstellung der Unterschiede und Gemeinsamkeiten werden in der folgenden Abbildung die Visusverläufe beider Therapiegruppen demonstriert.

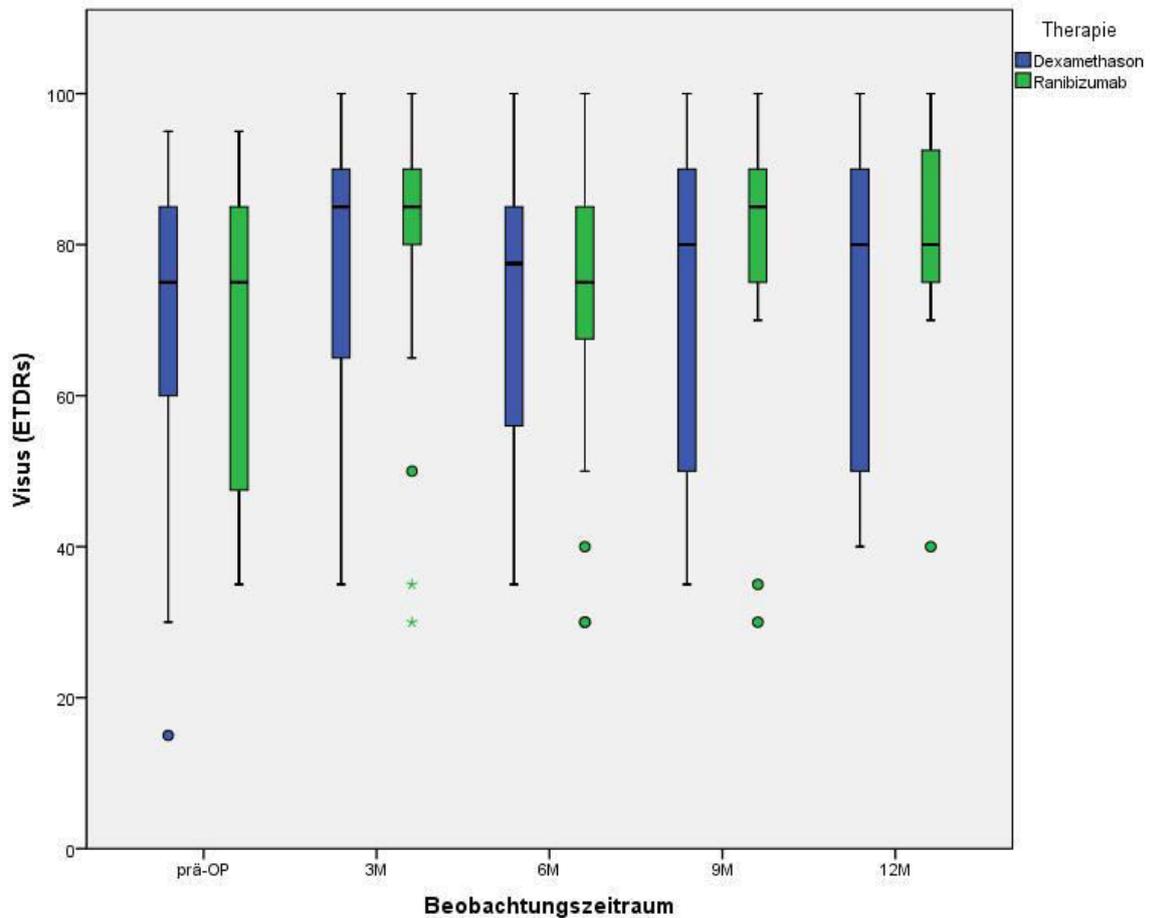


Abb.7: Vergleich: Visusverlauf

Sowohl in der Dexamethasongruppe als auch in der Ranibizumabgruppe ist ein Trend zur Visusverbesserung im Verlauf erkennbar. Beide Gruppen beginnen mit einem ähnlichen Ausgangswert (Dexamethason: 68,03 Buchstaben; Ranibizumab: 66,77 Buchstaben). Die stärkste Zunahme konnte in beiden Gruppen im 3. Monat erreicht werden (Dexamethason: 77,03 Buchstaben; Ranibizumab: 80,36 Buchstaben). Im Gruppenvergleich kann mittels Mann-Whitney U-Test kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Therapie	Dexamethason					Ranibizumab				
	präOP	3M	6M	9M	12M	präOP	3M	6M	9M	12M
n	33	32	30	22	18	31	28	28	18	11
Minimum	15	35	35	35	40	35	30	30	30	40
Maximum	95	100	100	100	100	95	100	100	100	100
Median	75,00	85,00	77,50	80,00	80,00	75,00	85,00	75,00	85,00	80,00
Arith. Mittel	68,03	77,03	72,37	73,64	75,28	66,77	80,36	72,86	80,00	80,00
Standardabweichung	20,537	18,529	18,479	21,447	19,589	22,006	17,101	19,024	19,478	16,432
Wilcoxon p-Wert		0,004	0,134	0,938	0,528		0,003	0,135	0,025	0,436

Visus	präOP	3M	6M	9M	12M	
Mann-Whitney U-Test		0,935	0,638	0,906	0,545	0,642

Tab.9: Vergleich: Visusverlauf (ETDRs)

Die nächste graphische Darstellung zeigt den prozentualen Anteil der Patienten der jeweiligen Therapiegruppe, welche eine Visusverbesserung ≥ 3 Zeilen (≥ 15 Buchstaben) erreicht haben.

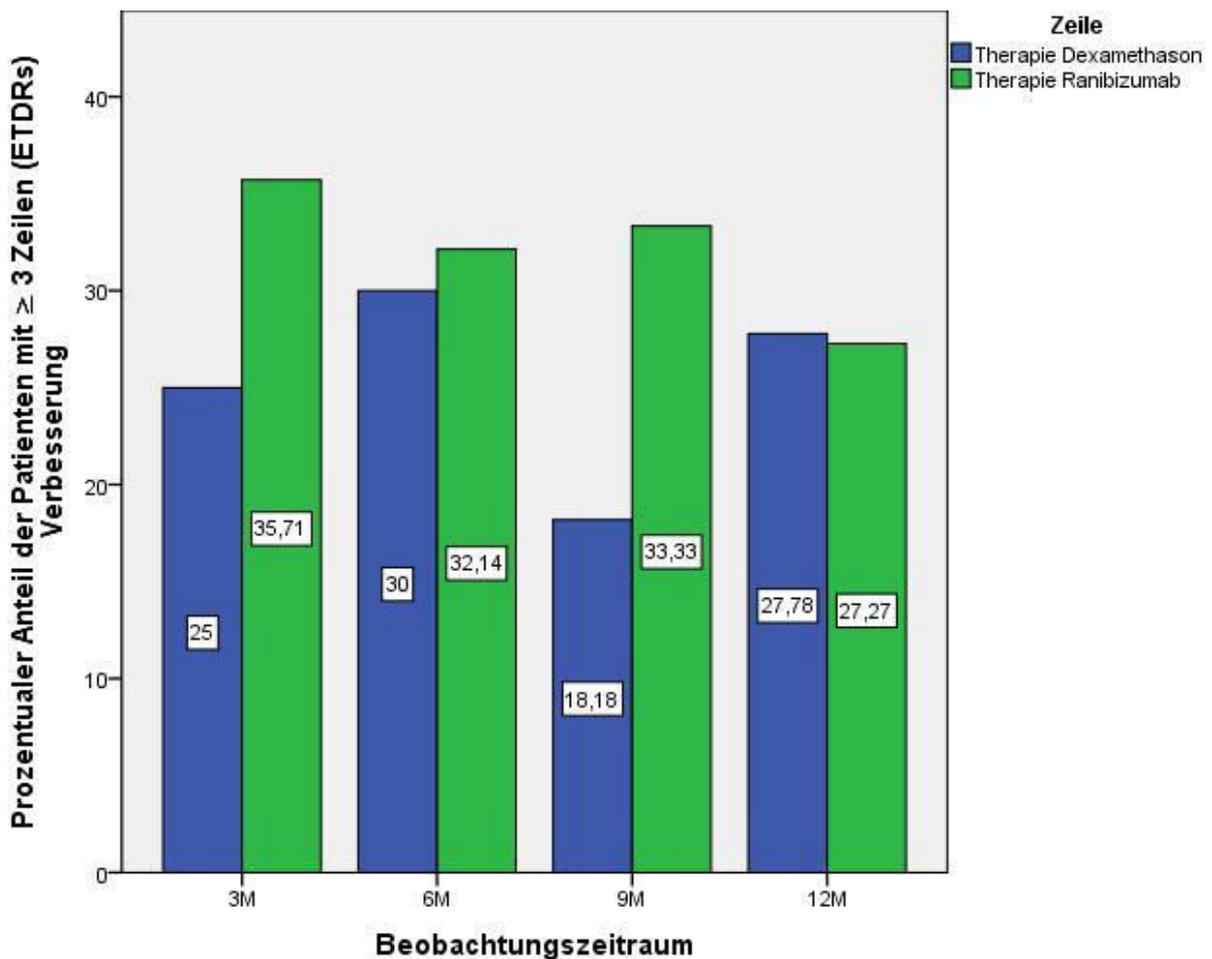


Abb.8: Vergleich: ≥ 3 Zeilen Visusanstieg

Es ist eine leichte Überlegenheit von Ranibizumab erkennbar, die im 9. Monat deutlich wird (Dexamethason: 18,18 Prozent; Ranibizumab: 33,33 Prozent). Es folgt jedoch eine Angleichung im 12. Monat (Dexamethason: 27,78 Prozent; Ranibizumab: 27,27 Prozent).

Der folgende Graph zeigt den mittleren Visusanstieg gemessen ab der Basislinie:

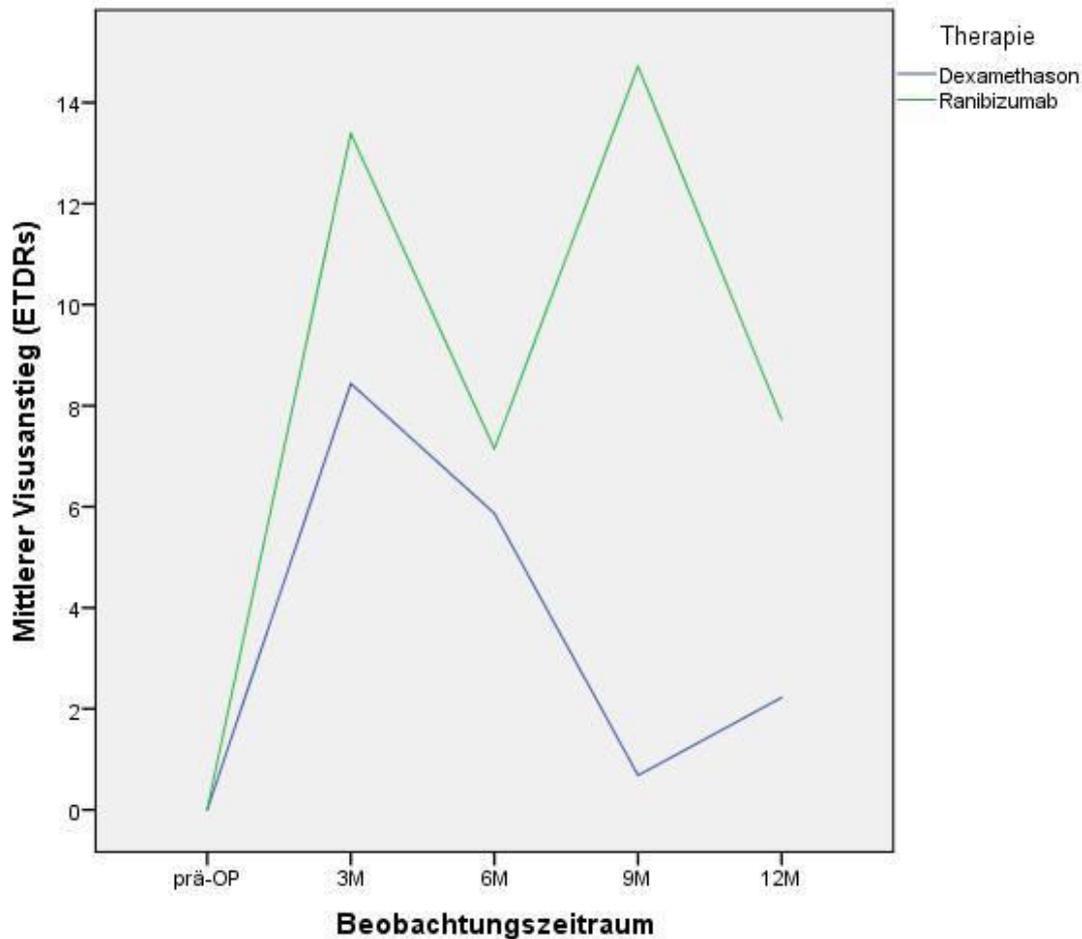


Abb.9: Vergleich: Mittlerer Visusanstieg ab Basislinie

Zu Beginn der Therapie verzeichnen beide Gruppen einen guten Visusgewinn im 3. Monat (Dexamethason: 8,44 Buchstaben im Mittel; Ranibizumab: 13,39 Buchstaben im Mittel). Im Gegensatz zu Ranibizumab fällt Dexamethason hingegen im weiteren Verlauf ab, verbleibt jedoch im positiven Bereich. Der tiefste Punkt wird im 9. Monat erreicht (0,68 Buchstaben).

Dexamethason				
Visus Anstieg	3M	6M	9M	12M
n	32	30	22	18
Minimum	-25	-20	-35	-35
Maximum	65	60	55	45
Median	5,00	2,50	0,00	2,50
Arithmetisches Mittel	8,44	5,87	0,68	2,22
Standardabweichung	16,483	17,620	19,536	19,571

Ranibizumab				
Visus Anstieg	3M	6M	9M	12M
n	28	28	18	11
Minimum	-10	-30	-15	-10
Maximum	55	60	60	45
Median	5,00	5,00	5,00	0,00
Arithmetisches Mittel	13,39	7,14	14,72	7,73
Standardabweichung	20,460	21,232	23,419	19,794

Tab.10: Vergleich: Mittlerer Visusanstieg ab Basislinie (ETDRs)

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit erlaubt das folgende Liniendiagramm mit Eintragung der Mittelwerte im Verlauf.

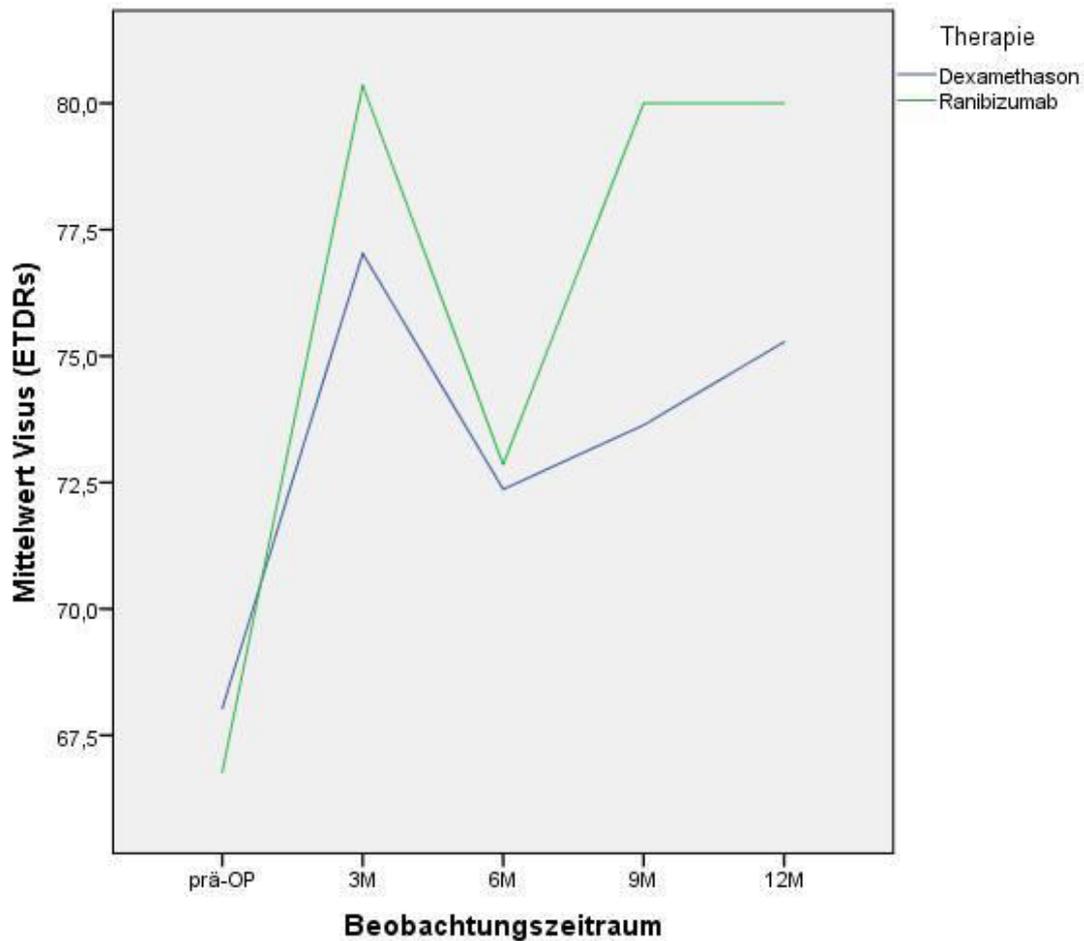


Abb.10: Vergleich: Visus Mittelwert

Zum ersten Kontrollzeitpunkt verzeichnen beide Therapiegruppen einen Anstieg der Visuswerte, fallen im 6. Monat im Mittel leicht ab und steigen dann erneut an.

Dexamethason					
Visus Mittelwert	präOP	3M	6M	9M	12M
n	33	32	30	22	18
Minimum	15	35	35	35	40
Maximum	95	100	100	100	100
Median	75,00	85,00	77,50	80,00	80,00
Arithmetisches Mittel	68,03	77,03	72,37	73,64	75,28
Standardabweichung	20,537	18,529	18,479	21,447	19,589

Ranibizumab					
Visus Mittelwert	präOP	3M	6M	9M	12M
n	31	28	28	18	11
Minimum	35	30	30	30	40
Maximum	95	100	100	100	100
Median	75,00	85,00	75,00	85,00	80,00
Arithmetisches Mittel	66,77	80,36	72,86	80,00	80,00
Standardabweichung	22,006	17,101	19,024	19,478	16,432

Tab.11: Vergleich: Visus Mittelwerte (ETDRs)

3.4.2 Zentrale Netzhautdicke

Im Folgenden werden die Verläufe der Änderungen der Retinadicke von beiden Therapiegruppen im Vergleich gezeigt.

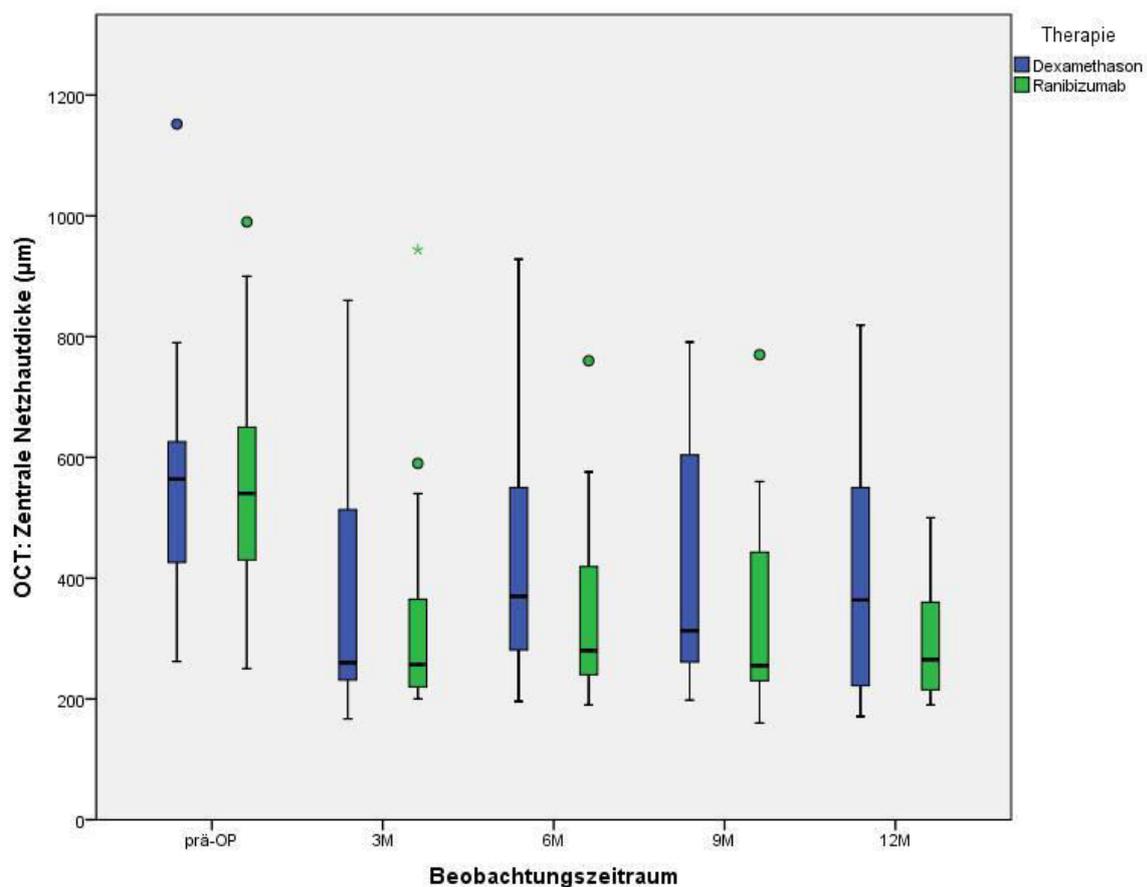


Abb.11: Vergleich: Verlauf der zentralen Netzhautdicke

Aus der Graphik geht hervor, dass in beiden Therapiegruppen während des gesamten Untersuchungszeitraumes eine postoperative Reduktion der mittleren zentralen Retinadicke erreicht wird. Im Vergleich zu Dexamethason verzeichnet Ranibizumab zu allen Kontrollzeitpunkten eine etwas größere Ödemreduktion. Der Mann-Whitney-U-Gruppentest errechnet keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Therapie	Dexamethason					Ranibizumab					
	OCT	präOP	3M	6M	9M	12M	präOP	3M	6M	9M	12M
n		33	32	30	21	15	30	24	26	18	8
Minimum		262	167	196	198	171	250	200	190	160	190
Maximum		1152	860	928	791	819	990	944	760	770	500
Median		564,00	260,00	370,00	313,00	364,00	540,50	257,00	280,00	255,00	265,00
Arith. Mittel		547,39	354,50	410,37	416,24	416,53	568,83	324,92	334,81	334,89	296,25
Standardabweichung		174,37	183,84	170,78	204,43	200,50	201,52	170,05	143,96	161,08	105,55
Wilcoxon p-Wert			<0,001	0,005	0,028	0,041		<0,001	<0,001	0,003	0,012

OCT	präOP	3M	6M	9M	12M
Mann-Whitney U-Test	1,000	0,619	0,061	0,192	0,238

Tab.12: Vergleich: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (μm)

3.4.3 Augeninnendruck

Hier wird der Verlauf des intraokularen Druckes im Vergleich dargestellt.

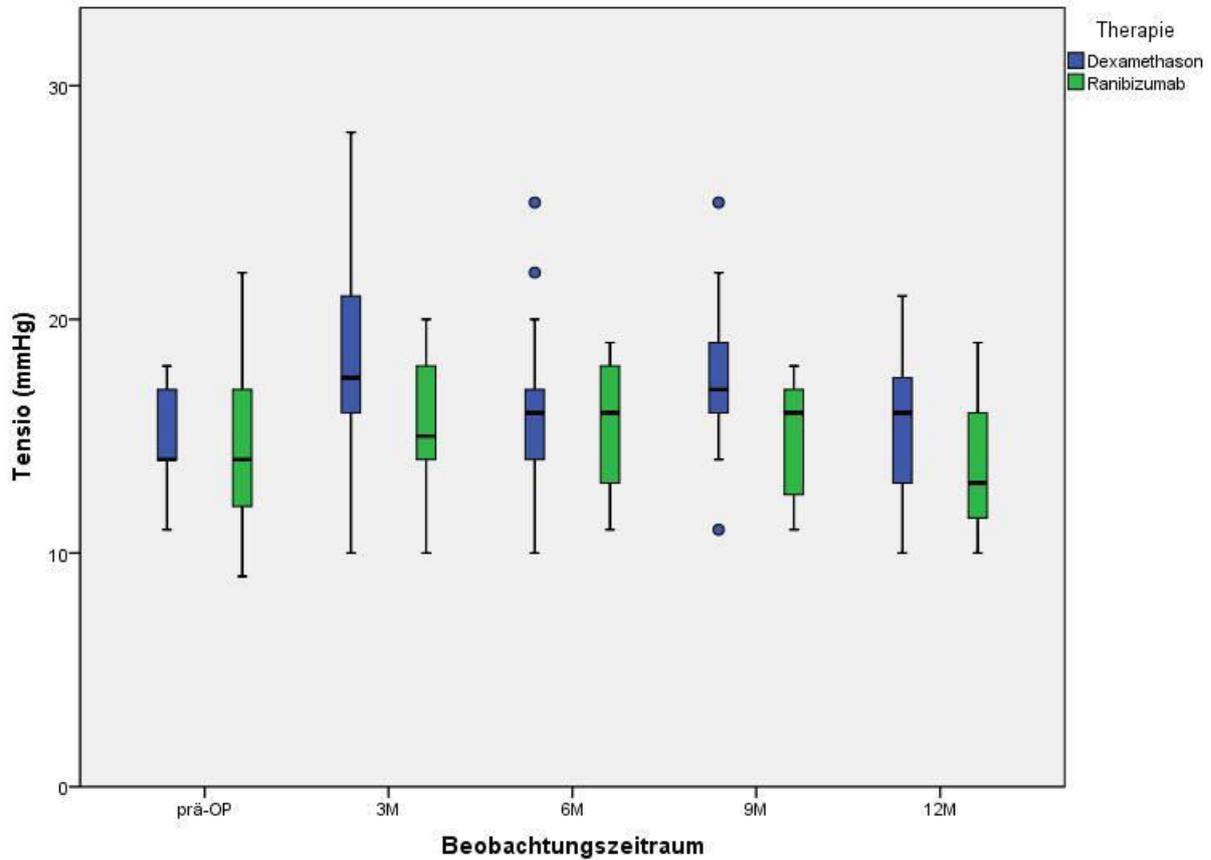


Abb.12: Vergleich: Verlauf des Augeninnendruckes

Im Vergleich zu Ranibizumab steigt der Augeninnendruck bei Dexamethason im 3. Monat im Mittel statistisch signifikant höher an, was der Mann-Whitney-U-Gruppenvergleichstest bestätigt ($p=0,015$). Bei ähnlichen Ausgangswerten (Dexamethason: 15,03mmHg; Ranibizumab: 14,70mmHg) steigt der Druck bei Gabe von Dexamethason im 3. Monat auf 18,40mmHg (+3,37mmHg) und bei Gabe von Ranibizumab auf 15,15mmHg (+0,45mmHg). Im weiteren Verlauf zeigt sich kein weiterer signifikanter Unterschied.

Therapie	Dexamethason					Ranibizumab					
	IOD	präOP	3M	6M	9M	12M	präOP	3M	6M	9M	12M
n		30	30	29	18	20	23	13	9	7	3
Minimum		11	10	10	11	10	9	10	11	11	10
Maximum		18	28	25	25	21	22	20	19	18	19
Median		14,00	17,50	16,00	17,00	16,00	14,00	15,00	16,00	16,00	13,00
Arith. Mittel		15,03	18,40	15,86	17,44	15,50	14,70	15,15	15,56	14,86	14,00
Standardabweichung		2,205	4,423	3,204	3,129	2,947	3,081	2,968	2,877	2,968	4,583
Wilcoxon p-Wert			0,004	0,744	0,017	0,500		0,596	0,865	0,577	0,655

IOD	präOP	3M	6M	9M	12M	
Mann-Whitney U-Test		0,560	0,015	0,919	0,110	0,514

Tab.13: Vergleich: Verlauf des Augeninnendruckes (mmHg)

3.5 Subgruppenanalyse Verschlussart

3.5.1 Visus

In der folgenden Abbildung werden die beiden Visusverläufe in der Subgruppenanalyse der Verschlussart (Zentralvenenverschluss vs. Venenastverschluss) dargestellt.

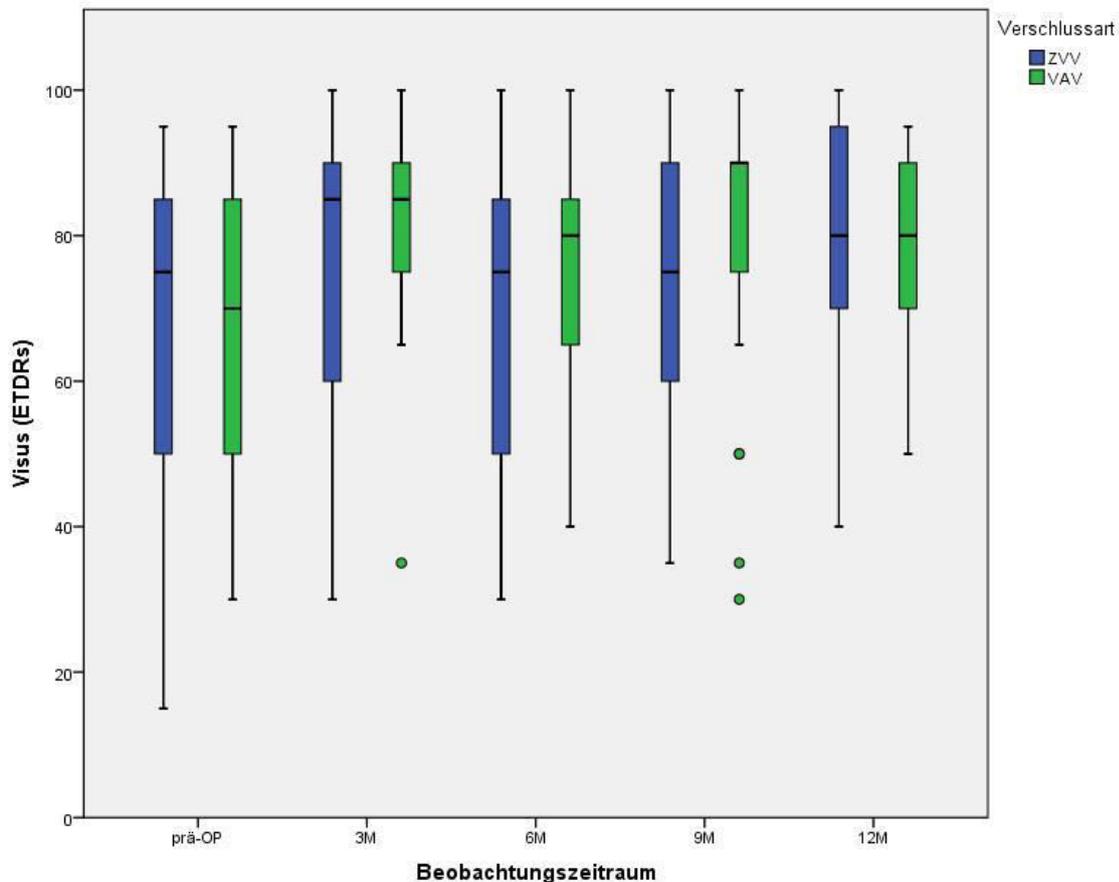


Abb.13: Verschlussart: Visusverlauf

Die Gruppe des Zentralvenenverschlusses weist ein statistisch signifikantes Ergebnis im 3. Monat im Vergleich zum präoperativen Befund auf ($p=0,013$). In der Gruppe des Venenastverschlusses gibt es im 3. sowie im 6. Monat statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf den präoperativen Status (3M: $p=0,001$; 6M $p=0,020$). Im Vergleich zwischen beiden Gruppen zeigt sich kein bedeutsamer Unterschied.

Verschlussart	ZVV				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	32	30	30	19	14
Minimum	15	30	30	35	40
Maximum	95	100	100	100	100
Median	75,00	85,00	75,00	75,00	80,00
Arithmetisches Mittel	67,81	74,50	70,03	73,16	77,14
Standardabweichung	21,058	20,357	19,539	20,222	20,728
Wilcoxon p-Wert		0,013	0,410	0,421	0,421

Verschlussart	VAV				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	32	30	28	21	15
Minimum	30	35	40	30	50
Maximum	95	100	100	100	95
Median	70,00	85,00	80,00	90,00	80,00
Arithmetisches Mittel	67,03	82,67	75,36	79,52	77,00
Standardabweichung	21,472	14,003	17,423	20,911	16,453
Wilcoxon p-Wert		0,001	0,020	0,145	0,453

Verschlussart					
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
Mann-Whitney U-Test	0,957	0,161	0,355	0,226	0,813

Tab.14: Verschlussart: Viususverlauf (ETDRs)

3.6 Subgruppenanalyse Verschlussdauer

Die Verschlussdauer wurde in der Subgruppenanalyse in 3 Gruppen eingeteilt:

1. 0 – 24,9 Wochen
2. 25-49,9 Wochen
3. > 50 Wochen

3.6.1 Visus

Die folgende Graphik zeigt die Visusentwicklung in Abhängigkeit von der Verschlussdauer.

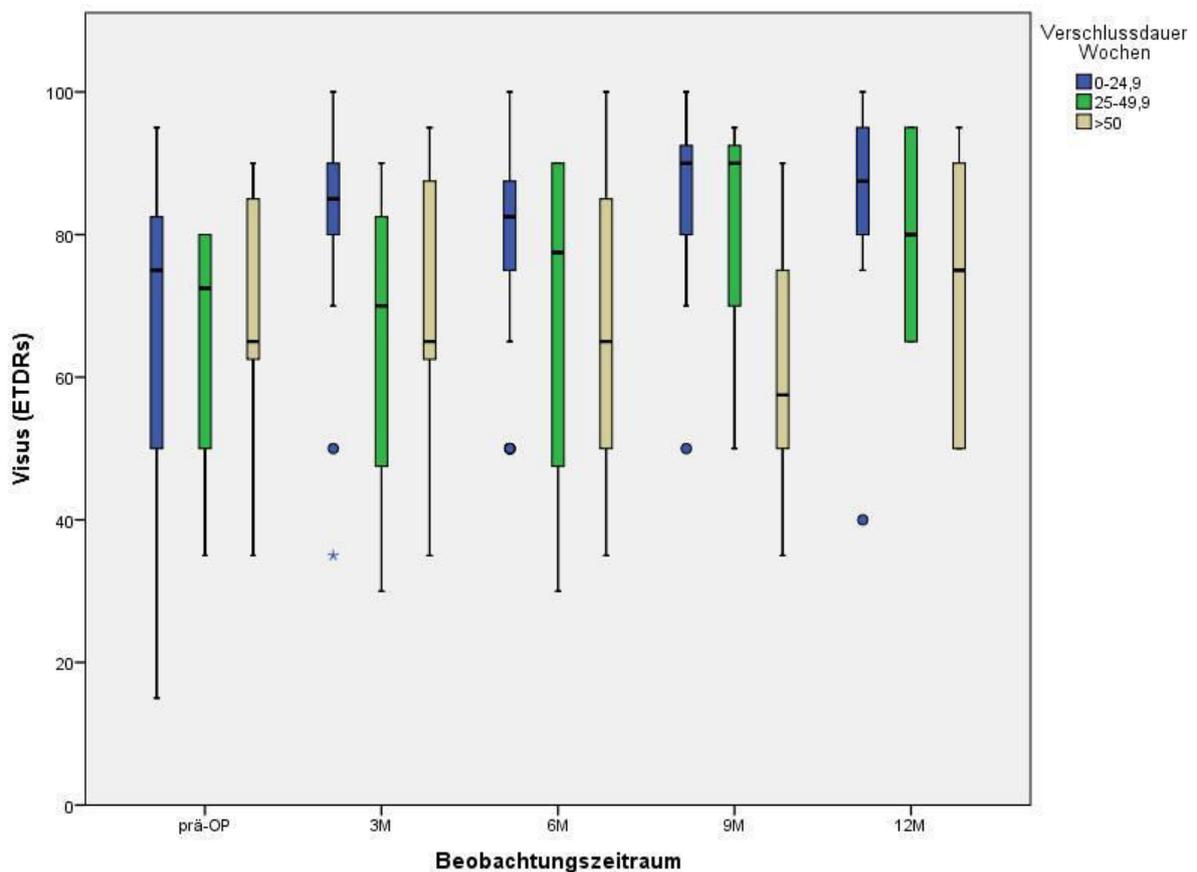


Abb.14: Verschlussdauer: Visusverlauf

Bei einer Verschlusszeit von 0-24,9 Wochen zeigt sich eine Verbesserung des Visus zu allen Kontrollzeitpunkten, welche in den Monaten 3 ($p < 0,001$), 6 ($p = 0,006$) und 9 ($p = 0,007$) statistisch hoch signifikant ist. Die Gruppe mit einer Verschlussdauer von 25-49,9 Wochen zeigt ebenfalls eine Stabilisierung im 3. und 6. Monat bzw. einen Anstieg der Werte im 9. und

12. Monat, welcher jedoch nicht signifikant ist. Anders verhält es sich mit der Gruppe der älteren Verschlüsse mit > 50 Wochen. Hier fällt der Visus im 6. sowie 9. Monat im Mittel ab und erreicht im 12. Monat annähernd den Wert des präoperativen Befundes. Es gibt eine statistische Signifikanz im 9. Monat (p=0,028). Vergleicht man die Gruppen im jeweiligen Monat mittels Kruskal-Wallis-Test untereinander, so findet man im 3. Monat (p=0,031) und 9. Monat (p=0,015) signifikante Unterschiede.

Verschlussdauer	0 – 24,9 Wochen				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	32	29	28	19	14
Minimum	15	35	50	50	40
Maximum	95	100	100	100	100
Median	75,00	85,00	82,50	90,00	87,50
Arithmetisches Mittel	67,50	84,31	78,39	85,26	84,29
Standardabweichung	22,683	13,998	14,469	12,073	15,424
Wilcoxon p-Wert		<0,001	0,006	0,007	0,211

Verschlussdauer	25 – 49,9 Wochen				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	4	4	4	3	2
Minimum	35	30	30	50	65
Maximum	80	90	90	95	95
Median	72,50	70,00	77,50	90,00	80,00
Arithmetisches Mittel	65,00	65,00	68,75	78,33	80,00
Standardabweichung	21,213	25,495	28,395	24,664	21,213
Wilcoxon p-Wert		1,000	0,276	0,785	0,317

Verschlussdauer	> 50 Wochen				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	15	15	14	10	9
Minimum	35	35	35	35	50
Maximum	90	95	100	90	95
Median	65,00	65,00	65,00	57,50	75,00
Arithmetisches Mittel	70,67	71,67	65,43	61,50	70,56
Standardabweichung	17,203	18,484	19,910	20,555	20,224
Wilcoxon p-Wert		0,587	0,108	0,028	0,609

Verschlussdauer					
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
Kruskal-Wallis-Test	0,819	0,031	0,155	0,015	0,281

Tab.15: Verschlussdauer: Visusverlauf (ETDRs)

3.6.2 Visus - Dexamethason

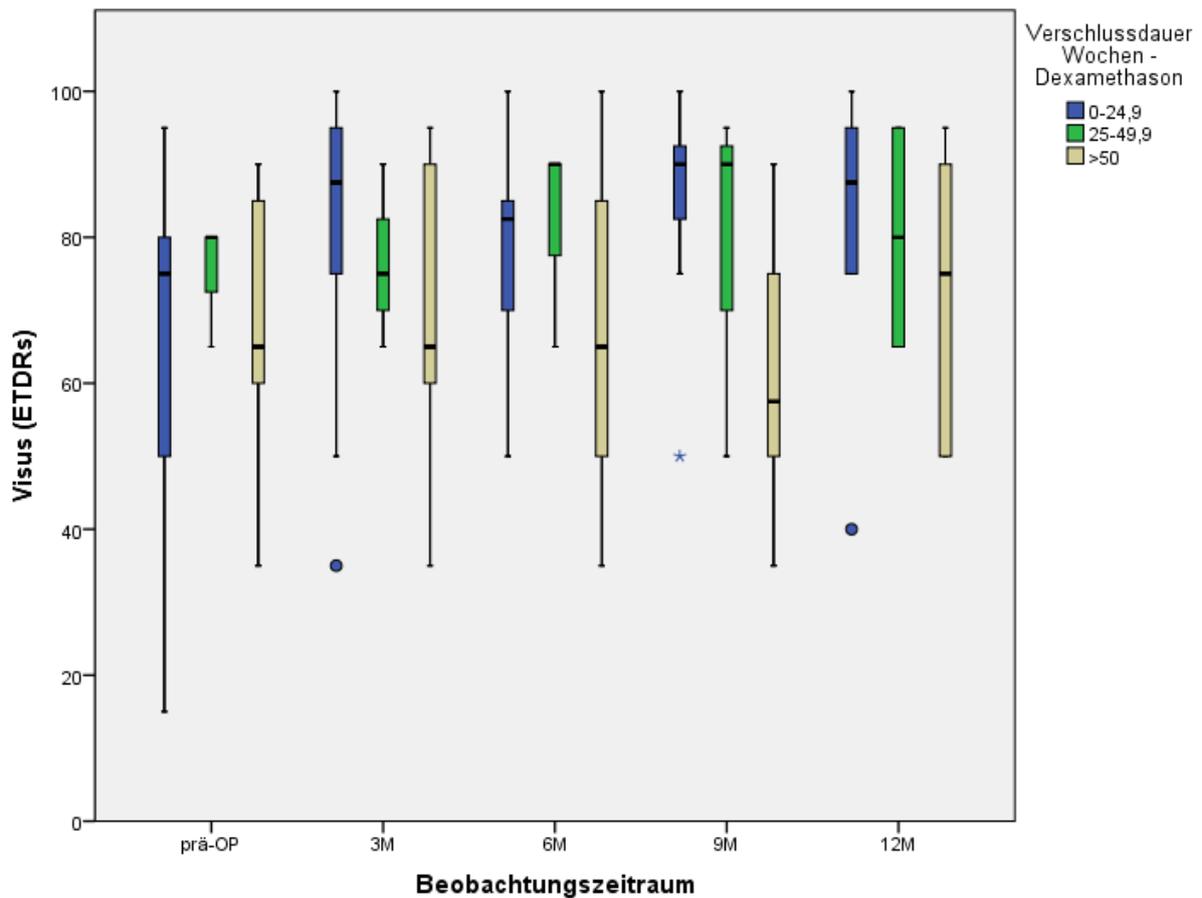


Abb.15: Verschlussdauer: Visusverlauf in der Dexamethasongruppe

In der Dexamethasongruppe verhalten sich die Visusverläufe ähnlich zu denen der Gesamtauswertung der Verschlussdaueranalyse. Bei den frischen Verschlüssen (0-24,9 Wochen) errechnen sich zwei signifikante Werte gegenüber dem präoperativen Befund (3M $p=0,007$; 6M $p=0,011$). Eine weitere Signifikanz findet sich im 9. Monat ($p=0,028$) der Gruppe der älteren Verschlüsse (>50 Wochen). Im Kruskal-Wallis Test ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im jeweiligen Monat.

Dexamethason					
Verschlussdauer	0 – 24,9 Wochen				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	13	12	12	7	6
Minimum	15	35	50	50	40
Maximum	95	100	100	100	100
Median	75,00	87,50	82,50	90,00	87,50
Arithmetisches Mittel	65,00	81,25	77,92	84,29	80,83
Standardabweichung	24,238	20,127	15,733	16,938	21,775
Wilcoxon p-Wert		0,007	0,011	0,066	0,786

Dexamethason					
Verschlussdauer	25 – 49,9 Wochen				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	3	3	3	3	2
Minimum	65	65	65	50	65
Maximum	80	90	90	95	95
Median	80,00	75,00	90,00	90,00	80,00
Arithmetisches Mittel	75,00	76,67	81,67	78,33	80,00
Standardabweichung	8,660	12,583	14,434	24,664	21,213
Wilcoxon p-Wert		0,655	0,157	0,785	0,317

Dexamethason					
Verschlussdauer	>50 Wochen				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	14	14	13	10	9
Minimum	35	35	35	35	50
Maximum	90	95	100	90	95
Median	65,00	65,00	65,00	57,50	75,00
Arithmetisches Mittel	69,64	71,07	64,31	61,50	70,56
Standardabweichung	17,372	19,032	20,258	20,555	20,224
Wilcoxon p-Wert		0,478	0,105	0,028	0,609

Dexamethason - Verschlussdauer					
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
Kruskal-Wallis-Test	0,857	0,291	0,159	0,065	0,563

Tab.16: Verschlussdauer Dexamethason: Visusverlauf (ETDRs)

3.6.3 Visus – Ranibizumab

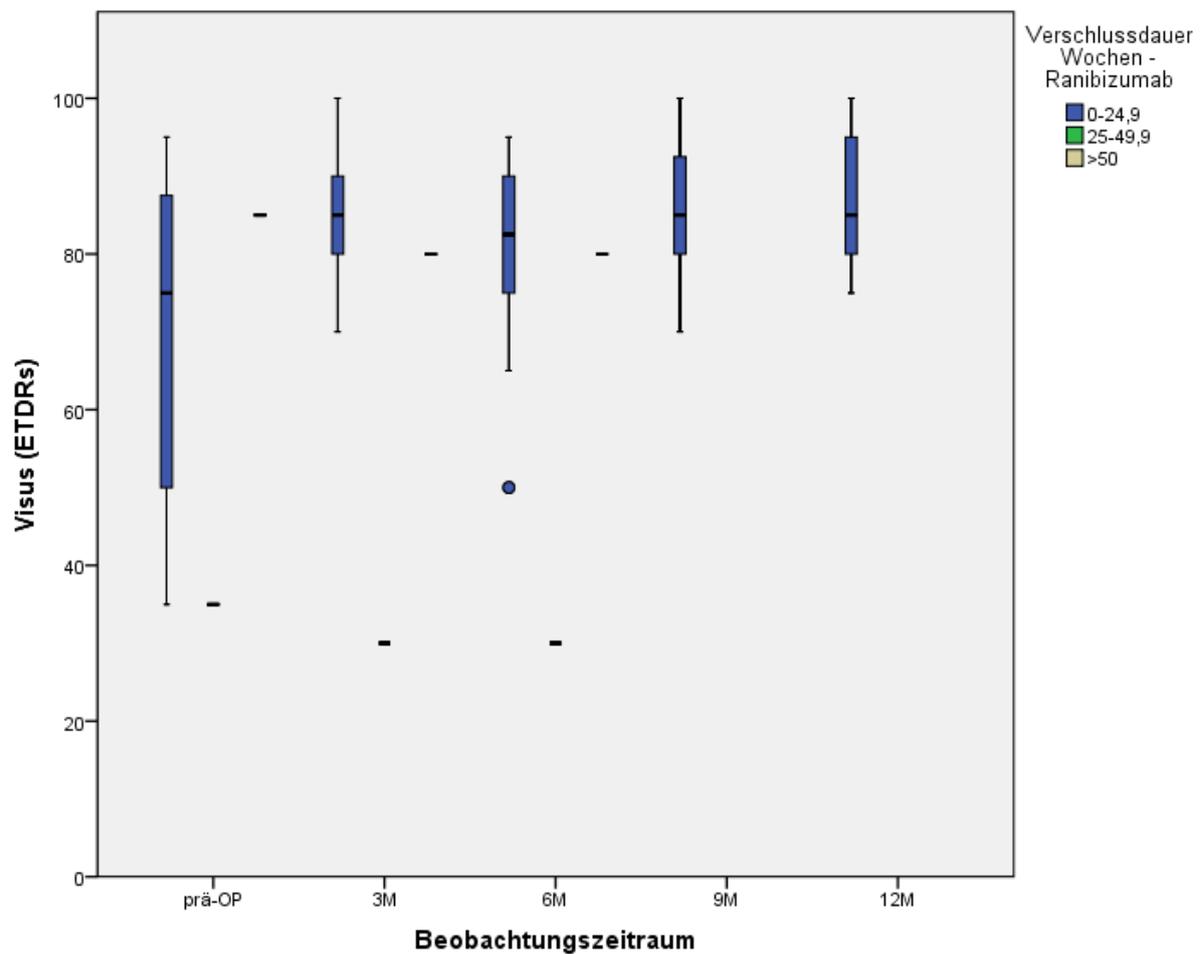


Abb.16: Verschlussdauer: Visusverlauf in der Ranibizumabgruppe

In der Tabelle der Ranibizumabgruppe ist eine Abnahme der Fallzahl in Abhängigkeit vom Verschlussalter deutlich zu erkennen. Bei frischen Verschlüssen sind im 3. Monat ($p=0,006$) und 9. Monat ($p=0,049$) signifikante Unterschiede ersichtlich.

Ranibizumab					
Verschlussdauer	0 – 24,9 Wochen				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	19	17	16	12	8
Minimum	35	70	50	70	75
Maximum	95	100	95	100	100
Median	75,00	85,00	82,50	85,00	85,00
Arithmetisches Mittel	69,21	86,47	78,75	85,83	86,88
Standardabweichung	22,064	7,238	13,964	9,003	9,234
Wilcoxon p-Wert		0,006	0,123	0,049	0,206

Ranibizumab					
Verschlussdauer	25 – 49,9 Wochen				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	1	1	1	0	0
Minimum	35	30	30		
Maximum	35	30	30		
Median	35,00	30,00	30,00		
Arithmetisches Mittel	35,00	30,00	30,00		
Wilcoxon p-Wert		0,317	0,317		

Ranibizumab					
Verschlussdauer	>50 Wochen				
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
n	1	1	1	0	0
Minimum	85	80	80		
Maximum	85	80	80		
Median	85,00	80,00	80,00		
Arithmetisches Mittel	85,00	80,00	80,00		
Wilcoxon p-Wert		0,317	0,317		

Ranibizumab - Verschlussdauer					
Visus	präOP	3M	6M	9M	12M
Kruskal-Wallis-Test	0,452	0,350	1,000		

Tab.17: Verschlussdauer Ranibizumab: Visusverlauf (ETDRs)

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Studie soll den Langzeitverlauf von Patienten mit Makulaödem infolge retinaler Venenverschlüsse in der Behandlung von Dexamethason oder Ranibizumab unter klinischen Bedingungen demonstrieren. In beiden Therapiegruppen konnte der Visus verbessert oder zumindest stabilisiert werden. Das Steroidpräparat (Ozurdex®) zeigte im Verlauf drei Monate nach intravitrealer Applikation eine statistisch signifikante Visusverbesserung gegenüber dem Ausgangswert mit Stabilisierung der Werte in den Folgemonaten. Eine ≥ 3 Zeilen Verbesserung erreichten 25 % im 3. Kontrollmonat und 27,8 % nach 12 Monaten. Im 9. Kontrollmonat konnten nur 18,2% eine ≥ 3 Zeilen Verbesserung erreichen. Der VEGF-Inhibitor (Lucentis®) zeigte im Visusverlauf im 3. und 9. postoperativen Beobachtungsmonat einen signifikanten Anstieg. 35,7% konnten eine ≥ 15 Buchstaben Verbesserung im 3. Monat und 27,3% im 12. Monat erreichen. In der optischen Kohärenztomographie (OCT) stellte sich ebenfalls in beiden Gruppen eine deutliche Reduktion des Ödems in der zentralen Netzhaut dar. Sowohl in der Dexamethasongruppe, als auch in der Ranibizumabgruppe konnte das Makulaödem zu jedem postoperativen Kontrollzeitpunkt statistisch signifikant reduziert werden. Der intraokulare Druck zeigte im Verlauf eine bekannte therapiebedingte okuläre Nebenwirkung des Dexamethason-Medikamententrägers auf. Es kam mit einem Gipfel im 3. sowie 9. Monat zu einem signifikanten Anstieg des intraokularen Druckes. Dieser konnte in allen Fällen konservativ mit entsprechenden drucksenkenden Medikamenten therapiert werden, sodass keine chirurgische Intervention notwendig war. Diese Nebenwirkung konnte bei Ranibizumab nicht beobachtet werden. Außerdem konnten keine signifikanten Unterschiede in funktioneller Hinsicht in der Subgruppenanalyse der Verschlussart (ZVV/VAV) gefunden werden.

4.2 Einschränkungen der Studie

In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie muss in der Bewertung der Ergebnisse die Fallzahl berücksichtigt werden. Eingeschlossen wurden insgesamt 64 Augen. Nicht alle Patienten wiesen einen vollständigen Verlauf über 12 Monate auf, daher nimmt die Fallzahl

im Verlauf und damit die Aussagekraft der Ergebnisse zunehmend ab. Somit ergibt sich vor allem eine Reduzierung der Fallzahlen im 9. und 12. Kontrollmonat. Damit verbunden ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, zum Beispiel durch einzelne Extremwerte zu diesen Zeitpunkten. Mögliche Ursachen für diese Abnahme können zum einen Therapieabbrecher oder Wechsler sein, zum anderen kann es durch eine geringe Wiedervorstellungsrate der Patienten in der Klinik bedingt sein. Gründe hierfür können sowohl ein sehr gutes als auch schlechtes Ansprechen auf das Behandlungsverfahren gewesen sein. Zudem wurden Verlaufskontrollen ebenfalls bei niedergelassenen Fachärzten für Augenheilkunde vorgenommen. Mitberücksichtigt muss das Fehlen eines Vergleichs der Studienergebnisse mit einer Kontrollgruppe (Scheininjektion), was in der retrospektiven Auswertung begründet liegt. Ergänzend muss noch hinzugefügt werden, dass keine reine Monotherapie in unserer Studie vorlag. Grund dafür waren die durchgeführten Laserkoagulationen nach Indikationsstellung. Auch dadurch wird die Belastbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt.

4.3 Vergleichbarkeit der Therapiegruppen

Möchte man die Ergebnisse der beiden Therapiegruppen gegenüberstellen, muss man einige Kriterien beachten, welche die Wertigkeit eines direkten Vergleichs deutlich einschränken. Ein wichtiger Punkt stellt das unterschiedliche Behandlungsschema der Therapieverfahren dar, sowie die Wirkdauer der beiden Medikamente. Studien belegen die maximale Wirkungsdauer von Dexamethason mit 2 Monaten nach einmaliger Applikation (Haller et al. 2011, Bezatis et al. 2013). Ranibizumab hingegen hat mit einer Halbwertszeit von 7,2 Tagen (Krohne et al. 2012) eine kürzere Wirkdauer und wurde gemäß der Empfehlung der DOG (Hoerauf et al. 2012) initial dreimal in monatlichen Abständen verabreicht. Außerdem wurde laut PRN-Schema nach der ersten Behandlungsreihe die Indikation für Reinjektionen individuell und zu unterschiedlichen Zeitpunkten gestellt. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu bestimmten Beobachtungszeitpunkten. Im Visusverlauf zeigt sich vorerst zum ersten Kontrollzeitpunkt in beiden Therapiegruppen ein gutes Ansprechen der Behandlung im Visusanstieg. Im weiteren Verlauf hingegen verschlechtern sich die Werte in der Dexamethasongruppe im Vergleich zur Ranibizumabtherapie leicht. Ein wichtiger Grund ist eine zu geringe Injektionsfrequenz. Nach damaligem Wissensstand wurde der Empfehlung nachgegangen Ozurdex® in 6-monatigen Abständen zu verabreichen. Die Wirkung sinkt

jedoch nach ihrem Maximum im zweiten Monat bereits, sodass sich die Werte in der Visuskontrolle und in der OCT-Messung wieder verschlechtern. Aus klinischer Beobachtung kann von einer Wirkdauer innerhalb von 3-4 Monaten nach intravitrealer Injektion ausgegangen werden. Die relativ kurze Wirkdauer des VEGF-Inhibitors Lucentis® kennt man hingegen bereits aus der klinischen Anwendung in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. Durch die dabei gewonnenen Erfahrungen bestehen keine kritischen Bedenken gegenüber einer hohen Injektionsfrequenz. In der Interpretation der Ergebnisse muss außerdem das Verschlussalter berücksichtigt werden. Die Subgruppenanalyse der Verschlussdauer zeigt unabhängig von der gewählten Therapie deutlich, dass ältere Verschlüsse mit einem prognostisch ungünstigeren funktionellen Ergebnis einhergehen. In der Studie wies Dexamethason eine mittlere Verschlussdauer von 99,4 Wochen auf. Dies deutet darauf hin, dass sich in dieser Gruppe viele Patienten mit chronischem Makulaödem und fortgeschrittenem Stadium ihrer Erkrankung befinden. In der Ranibizumabgruppe beträgt das mittlere Verschlussalter 8,2 Wochen, was einen hohen Prozentsatz an frischen Verschlüssen bedeutet. Dies zeigt sich auch an der deutlichen reduzierten Fallzahl im 9. und 12. Kontrollmonat. Ein weiterer Aspekt ist, dass 6 Patienten, die mit Dexamethason behandelt wurden, ischämische Verschlüsse aufwiesen, im Vergleich zur Ranibizumabgruppe mit nur 2 Patienten.

Aufgrund dieser Divergenzen ist eine direkte Vergleichbarkeit zwischen den Wirkstoffen zur Behandlung des Makulaödems infolge retinaler Venenverschlüsse in dieser Studie nur in geringem Maße möglich. Die erste Head-to-Head-Studie, die diesen direkten Vergleich anstrebte, wurde erst kürzlich veröffentlicht. COMRADE-C (Hoerauf et al. 2016) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie, welche Ranibizumab (n=124) gegen Dexamethason (n=119) bei Makulaödem infolge ZVV über einen 6-Monats-Kontrollzeitraum untersuchte. Das Studiendesign erlaubte eine einmalige Implantation von Dexamethason gefolgt von Scheininjektionen, sowie eine konsekutive dreimalige Gabe von Ranibizumab mit nachfolgenden PRN-Schema (Injektionsfrequenz: 4,52x/6 Monate). Ähnlich zu unseren Ergebnissen zeigte sich ein initial gutes Ansprechen der Therapie in beiden Gruppen im bestkorrigierten Visus. Ab dem 3. Beobachtungsmonat nimmt die Wirkung von Dexamethason jedoch kontinuierlich sowohl im funktionellen als auch morphologischen Aspekt ab. Im Gegensatz zu Ranibizumab (58,9%) zeigten in der Dexamethasongruppe nur 18,5% der behandelten Patienten eine ≥ 15 Buchstaben Verbesserung im 6. Monat. Auch zeigt die Zunahme der CRT ab dem 3. Monat eine Wirkabnahme von Dexamethason. Ein Tensioanstieg bei 38 (31,9%) Patienten, im Gegensatz

zu 7 (5,6%) in der Ranibizumabgruppe, bestätigt die bekannte okuläre Nebenwirkung von Dexamethason. Auch in dieser Studie kann die niedrige Injektionsfrequenz von Dexamethason bemängelt werden. Ranibizumab stellte sich in dieser Studie unter diesen Bedingungen als die effektivere Behandlungsmöglichkeit heraus.

4.4 Ergebnisse im Literaturvergleich

Im folgenden Kapitel werden die Studienergebnisse mit den Zulassungsstudien und der aktuellen Literatur gegenübergestellt und erörtert. Die Abweichungen in der Anwendung der Substanzen einerseits unter studienbasierten Rahmenbedingungen und andererseits in der alltäglichen klinischen Praxis werden anhand der verschiedenen Parameter dargestellt und diskutiert. Der Wirkstoff Aflibercept (Eylea®) wurde in unserer Studie nicht untersucht. Die Ergebnisse der Studien COPERNICUS und GALILEO (Brown et al. 2013, Korobelnik et al. 2013) werden hier zur Vollständigkeit und Aktualisierung des wissenschaftlichen und therapeutischen Standes ebenfalls mit aufgeführt.

- Visus

Im Gegensatz zu den Zulassungsstudien fand in unserer Studie keine Selektion der Patienten hinsichtlich des Ausgangsvisus als Einschlusskriterium statt. In der GENEVA-Studie (Haller et al. 2010) betrug das Minimum 34 Buchstaben, sowie 35 und 40 in der BRAVO und CRUISE Studie (Brown et al. 2011, Campochiaro et al. 2011). Ein geringer initialer Visus gilt als prognostisch ungünstig und kann mit einem höheren Risiko an Komplikationen, wie zum Beispiel ein ischämisches Ereignis, assoziiert sein. Zudem fällt der etwas niedrigere mittlere Ausgangsvisus der Zulassungsstudien im Vergleich auf (s. Tab.18). Dieser erlaubt eine höhere Steigerung der Werte im Verlauf und könnte ebenfalls ein Aspekt für ein positiveres Ergebnis sein.

Visus	Studie: DEX	Studie: RBZ	GENEVA	BRAVO	CRUISE	COPERNICUS
Mittelwert	68,03	66,77	54	54,6	48,3	50,0

Tab.18: Ausgangsvisus (ETDRs)

In der GENEVA-Studie (Haller et al. 2010) erzielte Dexamethason die maximale Wirkung 2 Monate nach Injektion. 29 % der Teilnehmer erreichten eine ≥ 15 Buchstaben Verbesserung. Nach 6 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden. In unserer Studie konnte ebenfalls zu Beginn nach 3 Monaten, zum 1. Kontrolltermin, eine signifikante Verbesserung erreicht werden. 25% erzielten zu diesem Zeitpunkt eine ≥ 3 Zeilen Verbesserung. Nach 6 Monaten wurde ebenfalls das Signifikanzniveau nicht überschritten. In der Studie von Bezatis et al. (2013) konnte ebenfalls das Wirkmaximum von Dexamethason nach 8 Wochen bestätigt werden.

In der BRAVO-Studie (Brown et al. 2011) konnten 61,1% (0,5mg) im 6. Monat und 60,3% im 12. Monat eine ≥ 3 Zeilen Verbesserung erreichen. Im Gegensatz zu 32,1% und 27,3% in unserer Studie. Ähnlich den Ergebnissen der BRAVO, schnitten die ZVV-Patienten in der CRUISE Studie (Campochiaro et al. 2011) besser ab als in der klinischen Auswertung. Hier waren es 47,7% und 50,8% im 6. und 12. Monat.

Ähnlich verhält es sich mit den Studien zur Untersuchung der Wirkung von intravitrealen Aflibercept bei ZVV. In der randomisierten, multizentrischen COPERNICUS Studie (Brown et al. 2013) konnten nach 6 Monaten 56,1 % der Patienten eine ≥ 15 Buchstaben Verbesserung erreichen, sowie 60,2% in der GALILEO-Studie (Korobelnik et al. 2013).

- Zentrale Netzhautdicke

Die höchste Ödemreduktion nach drei Monaten konnte in der GENEVA-Studie mit $208\mu\text{m}$ erreicht werden (Haller et al. 2010). Dies spiegelt sich ebenfalls in unseren Ergebnissen wieder. Mit $193\mu\text{m}$ Reduktion in der zentralen Netzhautdicke konnte in unserer Studie im selben Monat der stärkste morphologische Effekt nachgewiesen werden. Mit $345\mu\text{m}$ (6. Monat) und $347\mu\text{m}$ (12. Monat) erreichte die BRAVO-Studie eine größere Reduktion der Makuladicke als unsere Studie mit $234\mu\text{m}$ und $273\mu\text{m}$ (Brown et al. 2011).

Mit einer CRT-Reduktion von $452\mu\text{m}$ und $462\mu\text{m}$ im 6. und 12. Monat konnten in der CRUISE-Studie sogar eine noch deutlichere Ödemreduktion erreicht werden (Campochiaro et al. 2011). Eine ebenfalls starke Ödemreduktion mit $457,2\mu\text{m}$ (COPERNICUS) und $448,6\mu\text{m}$ (GALILEO) wurde in den Aflibercept Studien nach 6 Monaten erreicht (Brown et al. 2013, Korobelnik et al. 2013). Bezüglich der zentralen Netzhautdicke zeigte sich in der CRUISE und COPERNICUS Studie ein höherer Ausgangswert als in den anderen Studien im

Vergleich (s. Tab.19). Demnach zu urteilen, steht ein hoher initialer präoperativer Ausgangswert der CRT mit einer größeren Ödemreduktion im Zusammenhang.

CRT	Studie: DEX	Studie: RBZ	GENEVA	BRAVO	CRUISE	COPERNICUS
Mittelwert	547,4	540,5	550	520,5	685	665,8

Tab.19: Ausgangswerte der zentralen Netzhautdicke (μm)

- Intraokularer Druck

In der GENEVA-Studie (Haller et al. 2010) wurde nach 3 Monaten der höchste IOD gemessen. Zu diesem Zeitpunkt wiesen 16% der Patienten einen IOD ≥ 25 mmHg auf. Von ursprünglich 6% stieg die Zahl nach 6 Monaten auf 24% der Teilnehmer, die eine augendrucksenkende Therapie erhielten. In unserer Studie konnte ebenfalls nach 3 Monaten der stärkste Anstieg, im Mittel von 15mmHg auf 18,4mmHg, beobachtet werden. Sowohl in der BRAVO als auch CRUISE-Studie wurde kein relevanter Druckanstieg in den beiden Verläufen mit Ranibizumab festgestellt (Brown et al. 2011, Campochiaro et al. 2011). Dieses Erkenntnis deckt sich mit den klinischen Ergebnissen in dieser Studie.

- Verschlussalter

In der vorliegenden Studie fand keine Selektion der Patienten bezüglich des Verschlussdatums statt. Es liegt dadurch eine starke Diskrepanz der beiden Therapiegruppen vor. Dexamethason hat eine mittlere Verschlussdauer von 25 Monaten, im Vergleich zu Ranibizumab mit 2 Monaten. In der Subgruppenanalyse ist ebenfalls ersichtlich, dass die Verschlussdauer eine Rolle in der funktionellen Entwicklung spielt. Diese Korrelation deckt sich mit anderen Studienergebnissen (Hoerauf et al. 2012, Yeh et al. 2012), in denen eine frühzeitige Therapie bessere Resultate erzielte als bei weiter fortgeschrittenen chronischen Krankheitsverläufen.

Verschlussalter	Studie: DEX	Studie: RBZ	GENEVA	BRAVO	CRUISE	COPERNICUS
Mittelwert	25	2	5,3	3,5	3,3	2,4

Tab.20: Verschlussdauer (Monate)

Verschlussalter	GENEVA	BRAVO	CRUISE
< 3 Monate	17%	65%	69%

Tab.21: Verschlussalter < 3 Monate

Auffällig ist die hohe Anzahl an frischen Verschlüssen in den Zulassungsstudien. So wiesen 65% sowie 69% der Patienten in der BRAVO und CRUISE Studie und 17% in der GENEVA Studie ein Verschlussalter < 3 Monaten auf. Als Ausschlusskriterium galt jeweils eine Verschlussdauer > 12 Monate. Hier ist zu bedenken, dass auch spontane Verbesserungen nach frischen Verschlüssen die Entwicklung beeinflussen. Die Zulassungsstudien können daher die Frage nach Therapieerfolg bei chronisch-fortgeschrittenem Makulaödem nicht zufriedenstellend beantworten. Jedoch belegen die Studien, dass ein frühzeitiger Behandlungsbeginn wesentlich für eine gute Prognose und Verlauf von Bedeutung ist (Brown et al. 2011, Campochiaro et al. 2011, Haller et al. 2010, Heier et al. 2012). Bezatis et al. (2013) untersuchte in einer Subgruppenanalyse der SOLO-Studie ebenfalls den Einfluss der Verschlussdauer auf die funktionellen und anatomischen Ergebnisse nach Ozurdex®-Implantation. Die Studie bestimmte 3 Gruppen (A: <12 Wochen, B: 12-48 Wochen, C: >48 Wochen). Interessant ist, dass sich in der multifaktoriellen ANOVA-Auswertung jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Visusanstieg oder Netzhautdicke zeigte. Nur die mittlere Netzhautdicke bei VAV-Patienten war in der Gruppe A statistisch signifikant besser ($p=0,029$), verglichen zur Gruppe C, zwischen Ausgangsbefund und 24 Wochen nach Injektion.

- Injektionsfrequenz

Injektionen	Studie: DEX	Studie: RBZ	GENEVA	BRAVO	CRUISE	GALILEO
Mittelwert	1,52	4,97	2	8,4 – 9,1	8,8 – 9,6	11,8

Tab.22: Injektionen innerhalb 12 Monate

Die Zulassungsstudien weisen eine wesentlich höhere Rate an Injektionen im Gegensatz zu unserer Studie auf (s. Tab.22). Ranibizumab wurde innerhalb der ersten 6 Monate monatlich gespritzt, wohingegen in unsere Studie der damaligen Empfehlung einer initialen Aufsättigung mit drei Injektionen und anschließender Therapie nach PRN-Schema nachgegangen wurde. Es wurden 4,97 Injektionen innerhalb 12 Monate durchgeführt. Die Häufigkeit der Dexamethason-Gaben war mit 1,52 Injektionen ebenfalls unterdurchschnittlich. Bezatis et al. (2013) untersuchte in der SOLO-Studie die funktionellen

Ergebnisse nach einmaliger Ozurdex®-Implantation und Auswirkungen einer frühzeitigen Reinjektion. Indikationskriterien waren eine Visusminderung > 1 Zeile oder Zunahme der zentralen Netzhautdicke $\geq 150\mu\text{m}$. Die SOLO-Studie zeigt die Notwendigkeit einer frühen Reinjektion für beide Verschlussarten. 40,7% der Patienten mit VAV und 50% mit ZVV wurden frühzeitig therapiert bei einer mittleren Zeitspanne von $17,50 \pm 4,20$ Wochen (VAV) bzw. $17,68 \pm 4,20$ Wochen (ZVV).

Die BEVORDEX- Studie (Gillies et al. 2014, Fraser Bell et al. 2016) ist eine klinische Head-to-Head-Studie zwischen Bevacizumab und Dexamethason-Implantat zur Behandlung des diabetischen Makulaödems. Im Gegensatz zum Studiendesign vieler anderer Untersuchungen wurde hier die Möglichkeit einer Reinjektion im Abstand von 16 Wochen für eine erneute Ozurdex®-Gabe gegeben. Innerhalb der ersten 12 Monate erreichte man eine durchschnittliche Injektionsfrequenz von 2,8 Implantationen, sowie 2,2 im zweiten Jahr. Die Bevacizumabgruppe erhielt im Schnitt 9,1 bzw. 4,8 Injektionen innerhalb des ersten bzw. zweiten Jahres.

Mit einer höheren Injektionsfrequenz können bessere funktionelle und morphologische Resultate erzielt werden. Die Datenerhebung der vorliegenden Studie wurde in einem Zeitraum durchgeführt, in der die Wissensgrundlage einer frühen Reinjektion nicht gegeben war. Generell hielt man sich an die Empfehlung der DOG (Hoerauf et al. 2012). Heutzutage hat man aus Studienergebnissen gelernt, sodass man weniger zurückhaltend agiert.

- **Komplikationen und Nebenwirkungen**

In unserer Studie konnte eine Glaskörperblutung in der Dexamethasongruppe beobachtet werden. Ansonsten waren keine wesentlichen Nebenwirkungen oder Komplikationen, ausgenommen des intraokularen Druckanstieges, zu verzeichnen. In den Zulassungsstudien konnten bekannte lokale Nebenwirkungen (okuläre Hypertension, Kataraktprogression, Endophthalmitis) sowie systemische Ereignisse (ischämischer/ hämorrhagischer Schlaganfall, Myokardinfart) nachgewiesen werden. Ranibizumab zeigte sich im Allgemeinen nebenwirkungsärmer. Zahlreiche Studien bestätigen das jeweilige Nebenwirkungsprofil der Medikamente (Brown et al. 2011, Campochiaro et al. 2011, Haller et al. 2010, Schmitz et al. 2013, Gillies et al. 2014, Fraser Bell et al. 2016). Schmitz et al. (2013) untersuchte in der multizentrischen, retrospektiven ZERO-Studie die Zuverlässigkeit und Sicherheit von

Ozurdex®-Implantaten an 342 Patienten. Über einen Zeitraum von 8 Monaten und einer durchschnittlichen Anzahl von 1,2 Injektionen wurden intra-, frühpostoperative- und spätpostoperative Komplikationen in 1 bis maximal 2- monatlichen Abständen erfasst. Als häufigste Nebenwirkung wurde ein Tensioanstieg (>21mmHg) bei 45 Patienten (19%) beobachtet, wobei eine konservative antiglaukomatöse Therapie ausreichte und kein operativer Eingriff notwendig war. Eine Progression der Linsentrübung wurde bei 10 Patienten (4,2%) festgestellt, sowie eine Glaskörperblutung bei 6 Patienten (1,8%) im gesamten Beobachtungszeitraum. In seltenen Fällen kam es zu einer Luxation in die Vorderkammer (1,7%) und in 2 Fällen zu einem neu aufgetretenen Makulaforamen. Es traten keine Endophthalmitiden, postinterventionellen Hypotonien, Linsenverletzungen oder Netzhautablösungen auf. In der ZERO-Studie zeigte sich das Risikoprofil von Ozurdex® in der klinischen Anwendung insgesamt nicht höher als in der GENEVA Studie. Bezatis et al. (2013) konnte in der SOLO-Studie trotz einer höheren Injektionsfrequenz ebenso keine bedeutenden Komplikationen innerhalb eines 24-Wochen-Beobachtungszeitraumes feststellen. In der 24-montigen Beobachtung der BEVORDEX-Studie (Fraser Bell et al. 2016) führte man bei 11 von 30 (37%) Patienten, welche mit Dexamethason behandelt wurden, eine Kataraktoperation durch. Im Vergleich war dieser Eingriff bei nur 2 von 32 (6%) der Bevacizumab therapierten Patienten notwendig. Zudem zeigte sich auch hier ein Tensioanstieg unter Therapie mit dem Dexamethason- Medikamententräger.

4.5 Schlussfolgerung

Beide Medikamente sind sichere und zuverlässige Therapiemöglichkeiten in der Behandlung des Makulaödems bei retinalen Venenverschlüssen. Bedingt durch strenge Ein- bzw. Ausschlusskriterien und Studiendesign fallen die Ergebnisse der Zulassungsstudien stärker aus im Vergleich zur klinischen Anwendung. Um das volle Potenzial ausschöpfen zu können sind ein früher Therapiebeginn, engmaschige Kontrollen und eine frühzeitige Indikationsstellung zur Wiederbehandlung wichtige Voraussetzungen für optimale funktionelle und morphologische Ergebnisse. Den aktuellen Studien zufolge ist die Wirksamkeit und Sicherheit einer wiederholten Gabe gewährleistet und es werden kürzere Intervalle nach individueller Prüfung bei Bedarf empfohlen (Augustin et al. 2015, Coscas et al. 2014, Quergues L. et al. 2013, Hoerauf et al. 2016). Da die Frage nach einem klaren Behandlungsprotokoll zur Wiederbehandlung noch nicht eindeutig geklärt ist, sind weitere Studien zur Evaluierung in Zukunft notwendig.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der retinale Venenverschluss ist nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste vaskuläre retinale Augenerkrankung (Jaulim et al. 2013, Klein et al. 2000). Der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke mit Ausbildung eines Makulaödems und Freisetzung von Wachstumsfaktoren sind Folgen, die zu einem Visusverlust führen (Feltgen 2008, Noma et al. 2005, Hansen 2012). Es gibt zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten, um den funktionellen und morphologischen Veränderungen entgegenzuwirken.

Die hier präsentierte Arbeit untersuchte die Wirkung von Dexamethason (Ozurdex®) und Ranibizumab (Lucentis®) anhand der Parameter bestkorrigierter Visus, zentrale Netzhautdicke und intraokulärer Druck. 64 Augen (Dexamethason: n=33; Ranibizumab: n=31) wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen, welche an der Augenklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt wurde. Im 12-Monats Kontrollzeitraum zeigten sich in beiden Therapiegruppen positive Verläufe. Der Visus konnte im Schnitt verbessert oder zumindest stabilisiert werden. Das Makulaödem reduzierte sich signifikant an nahezu allen Kontrollzeitpunkten gegenüber den präoperativen Werten. Dexamethason wies mit der Erhöhung des Augeninnendruckes eine bekannte Nebenwirkung auf. Der Einfluss des Verschlussalters auf die Prognose konnte ebenfalls gezeigt werden. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie sind für einen günstigen Krankheitsverlauf entscheidend. Mit den hier gegebenen Wiederbehandlungskriterien kann man eine leichte Überlegenheit von Ranibizumab gegenüber Dexamethason sehen, wobei Einschränkungen in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Als Konsequenz sollte man Patienten, die mit Dexamethason behandelt werden, enghmaschiger kontrollieren und ggf. die Indikation zur Reinjektion frühzeitig stellen.

Die Ergebnisse wurden anschließend mit den Zulassungsstudien und der aktuellen Literatur verglichen mit der Frage, ob in der klinischen Anwendung vergleichbare Resultate erzielt werden. Es konnte festgestellt werden, dass das Patientenkollektiv in der klinischen Studie im Allgemeinen einen höheren Ausgangsvisus aufweist, welcher eine geringere Steigerung ermöglicht. Die Venenverschlüsse haben im Mittel ein älteres Verschlussdatum und befinden sich damit öfter in einem bereits fortgeschrittenen Stadium mit chronischem Makulaödem. Die Injektionsfrequenz ist im Durchschnitt geringer als in den Zulassungsstudien. Obwohl die Ergebnisse dieser Studie ein ähnlich gutes Ansprechen zeigen, fallen die Resultate jedoch weniger stark, durch die genannten Unterschiede, aus.

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag dazu, einen Zugewinn an Erkenntnissen für die Verwendung von Dexamethason und Ranibizumab in der Therapie des Makulaödems bei retinalen Venenverschlüssen zu erlangen. Trotz Limitationen bei geringer Fallzahl und heterogenem Patientenkollektiv liefert diese Studie ergänzende Informationen bezüglich der Anwendung der beiden Medikamente im klinischen Alltag.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A., Takagi H., Iwamoto M.A., *Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells*. Arch Ophthalmol. 1995. 113, p: 1538 –1544
- Augustin A.J., Holz F.G., Haritoglou C., Mayer W.J., Bopp S., Scheuerle A.F., Maier M., Sekundo W., Sandner D., Shirlaw A., Hattenbach L.O., *Retrospective Observational Study in Patients Receiving a Dexamethasone Intravitreal Implant 0.7mg for Macular Oedema Secondary to Retinal Vein Occlusion*. Ophthalmologica. 2015. 233(1), p: 18-26. doi: 10.1159/000368840. Epub 2014 Dec 5
- Bezatis A., Spital G., Höhn F., Maier M., Clemens C.R., Wachtlin J., Lehmann F., Hattenbach L.O., Feltgen N., Meyer C.H., *Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up – The SOLO study*, Acta Ophthalmol. 2013
- Boyer D., Heier J., Brown D.M., Clark W.L., Vitti R., Berliner A.J., Groetzbach G., Zeitz O., Sandbrink R., Zhu X., Beckmann K., Haller J.A., *Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study*. Ophthalmology. 2012. 119(5), p: 1024-1032
- Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., Ho A.C., Gray S., Saroj N., Adamis A.P., Rubio R.G., Murahashi W.Y., *Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study*. Ophthalmology. 2011. 118, p: 1594-1602
- Brown D.M., Heier J.S., Clark W.L., Boyer D.S., Vitti R., Berliner A.J., Zeitz O., Sandbrink R., Zhu X., Haller J., *Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study*. Am J Ophthalmology. 2013. 155, p: 429-437
- Campochiaro P.A., Brown D.M., Awh C.C., Lee S.Y., Gray S., Saroj N., Murahashi W.Y., Rubio R.G., *Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study*. Ophthalmology. 2011. 118, p: 2041-2049
- Campochiaro P.A., Clark W.L., Boyer D.S., Heier J.S., Brown D.M., Vitti R., Kazmi H., Berliner A.J., Erickson K., Chu K.W., Soo Y., Cheng Y., Haller J.A., *Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study*. Ophthalmology. 2015. 122(3), p: 538-544
- Cohen T., Nahari D., Cerem L.W., Neufeld G., Levi B.Z., *Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor*. J Biol Chem. 1996. 271, p: 736 –741
- Coscas G., Augustin A., Bandello F., de Smet M.D., Lanzetta P., Staurenghi G., Parravano M.C., Udaondo P., Moisseiev E., Saubrane G., Yatziv Y., Loewenstein A., *Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion*. Eur J Ophthalmol, 2014. 24 (1): 1-9

- Cugati S., Wang J.J., Rochtchina E., Mitchell P., *Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study*. Arch Ophthalmol, 2006. 124, p: 726 – 732
- Fang P.P., Harmening W.M., Müller P.L., Lindner M., Krohne T.U., Holz F.G., *Technische Grundlagen der OCT-Angiographie*, Ophthalmologe. 2016. 113, p: 6–13
- Fang P.P., Lindner M., Steinberg J.S., Müller P.L., Gliem M., Charbel Issa P., Krohne T.U., Holz F.G., *Klinische Anwendungen der OCT-Angiographie*, Ophthalmologe. 2016. 113, p:14–22
- Fegert C., *Intravitreale Therapie mit Ranibizumab als Monotherapie sowie in Kombination mit der Photodynamischen Therapie zur Behandlung der exsudativen AMD*. Fakultät für Medizin der Technischen Universität München. Dissertation. 2011
- Feltgen N., Hoerauf H., Retinaler Venenastverschluss, *Retinale Gefäßerkrankungen*, Jousseaume A.M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012. 1.Auflage, p: 215-224
- Feltgen N., Venenverschlüsse, *Retina: Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. Kellner U., Wachtlin J. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008. 1. Auflage. p: 207–214
- Fraser-Bell S., Lim L.L., Campain A., Mehta H., Aroney C., Bryant J., Li J., Quin G.J., McAllister I.L., Gillies M.C., *Bevacizumab or Dexamethasone Implants for DME: 2-year Results (The BEVORDEX Study)*. Ophthalmology. 2016 Jan 9. pii: S0161-6420(15)01462-1. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.012. [Epub ahead of print]
- Gillies M.C., Lim L.L., Campain A., Quin G.J., Salem W., Li J., Goodwin S., Aroney C., McAllister I.L., Fraser-Bell S., *A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study*. Ophthalmology. 2014. 121(12), p :2473-2481
- Haller J.A., Bandello F., Belfort R., Blumenkranz M.S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y.H., Jiao J., Li X.Y., Whitcup S.M., *Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. Twelve-Month Study Results*. Ophthalmology. 2011. 118, p: 2453–2460
- Haller J.A., Bandello F., Belfort R., Blumenkranz M.S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y.H., Jacques M.L., Jiao J., Li X.Y., Whitcup S.M., *Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion*. Ophthalmology. 2010. 117, p: 1134-1146
- Hansen L.L., Zentralvenenverschluss, *Retinale Gefäßerkrankungen*, Jousseaume A.M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012. 1.Auflage, p: 189-215
- Hatz K., Prünke C., *Retinale Venenverschlüsse. Neue und alte Therapien einer ophthalmologisch-internistischen Erkrankung*. Schweiz Med Forum. 2012. 12, p: 170-174
- Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P., *Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics*. Am J Ophthalmol. 1994. 117, p: 429–441

- Heier J.S., Campochiaro P.A., Yau L., Li Z., Saroj N., Rubio R.G., Lai P., *Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions. Long-term Follow-up in the HORIZON Trial.* Ophthalmology. 2012. 119, p: 802–809
- Heimann H., Kellner U., Vaskuläre Retinopathien, *Atlas des Augenhintergrundes*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart , 2010, 1. Auflage, p: 120-153
- Hoerauf H., Feltgen N., Bartz-Schmidt K.U., Bertram B., Bornfeld N., Hansen L.L., Heimann H., Helbig H., Kampik A., Kirchhof B., Lemmen K.D., Pauleikhoff D., Roider J., *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss*, Klein Monatsbl Augenheilkd. 2010. 227, p: 542-556
- Hoerauf H., Feltgen N., Bartz-Schmidt K.U., Bertram B., Bornfeld N., Hattenbach L.O., Heimann H., Helbig H., Kampik A., Kirchhof B., Lemmen K.D., Pauleikhoff D., Roider J., *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. Therapeutische Strategien.* 2012.
- Hoerauf H., Feltgen N., Weiss C., Paulus E.M., Schmitz-Valckenberg S., Pielen A., Puri P., Berk H., Eter N., Wiedemann P., Lang G.E., Rehak M., Wolf A., Bertelmann T., Hattenbach L.O., COMRADE-C Study Group. *Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study.* Am J Ophthalmol. 2016. doi: 10.1016/j.ajo.2016.04.020. [Epub ahead of print]
- Holladay J.T., *Visual Acuity Measurements.* J Cataract Refract Surg. 2004 (30), p: 287-290
- Holz F.G., Roider J., Ogura Y., Korobelnik J.F., Simader C., Groetzbach G., Vitti R., Berliner A.J., Hiemeyer F., Beckmann K., Zeitz O., Sandbrink R., *VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study.* Br J Ophthalmol. 2013. 97(3), p: 278-284
- Ip M.S., Scott I.U., VanVeldhuisen P.C., Oden N.L., Blodi B.A., Fisher M., Singerman L.J., Tolentino M., Chan C.K., Gonzalez V.H., The SCORE Study Research Group, *A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Observation to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion.* Arch Ophthalmol. 2009. 127, p: 1101–1114
- Jaisse G.B., Bartz-Schmidt K.U., *Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI)*, April 2007
- Jaulim A., Ahmed B., Khanam T., Chatziralli I.P., *Branch Retinal Vein Occlusion: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, Clinical Features, Diagnosis, and Complications. An Update of the Literature.* Retina, 2013. 33, p: 901–910

- Kaiser P.K., *Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis)*. Trans Am Ophthalmol Soc. 2009 Dec. 107, p: 311-24.
- Kanski J.J., *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, 2008, 6.Auflage, p: 599-608
- Keane P.A., Sadda S.R., *Retinal vein occlusion and macular edema – critical evaluation of the clinical value of Ranibizumab*. Clinical Ophthalmology, 2011. 5, p: 771–781
- Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Meuer S.M., *The Epidemiology of Retinal Vein Occlusion: The Beaver Dam Eye Study*. Tr Am Ophth Soc, 2000. 98, p: 133-143
- Korobelnik J.F., Holz G.F., Roider J., Ogura Y., Simader C., Schmidt-Erfurth U., Lorenz K., Honda M., Vitti R., Berliner A.J., Hiemeyer F., Stemper B., Zeitz O., Sandbrink R., GALILEO Study Group. *Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion. One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study*. Ophthalmology. 2014. 121, p: 202-208
- Krohne T.U, Liu Z., Holz F.G., Meyer C.H., *Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans*. AM J Ophthalmol. 2012. 154, p: 682-686
- Lang G.E.: *Zentralvenenverschlüsse*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2007. 224, p: 95-109
- Lang G.E., Lang S.J., *Venöse und arterielle Gefäßverschlüsse der Netzhaut*. Augenheilkunde up2date, 2012. 1, p: 15–32
- Leopold I.H., Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents. *Surgical Pharmacology of the eye*. Sears M.L., Tarkkanen A. (Hrsg.), Raven Press, New York, 1985, p: 83-133
- Mirshahi A., Feltgen N., Hansen L.L., Hattenbach L.O., *Retinal Vascular Occlusions. An Interdisciplinary Challenge*. Dtsch Arztebl Int, 2008. 105, p: 9-474
- Mirshahi A., Lorenz K., Kramann C., Stoffelns B., Hattenbach L.O., *Ophthalmologische Diagnostik und Bildgebung bei venösen retinalen Gefäßverschlüssen*, Ophthalmologe. 2011. 108, p: 111–116
- Mitchell P., Smith W., Chang A., *Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study*. Arch Ophthalmol, 1996. 114, p: 7–1243
- Noma H., Funatsu H., Yamasaki M., Tsukamoto H., Mimura T., Sone T., Jian K., Sakamoto I., Nakano K., Yamashita H., Minamoto A., Mishima H.K., *Pathogenesis of Macular Edema With Branch Retinal Vein Occlusion and Intraocular Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-6*. Am J Ophthalmol. 2005. 140, p: 256–261
- Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., Rafique A., Rosconi M.P., Shi E., Pyles E.A., Yancopoulos G.D., Stahl N., Wiegand S.J., *Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab*. Angiogenesis. 2012. 15, p: 171–185

- Quergues L., Quergues G., Lattanzio R., Gigante S.R., Del Turco C., Corradetti G., Cascavilla M.L., Bandello F., *Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion*. Ophthalmologica. 2013. 229 (1): 21-25
- Rehak J., Rehak M., *Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities*. Current Eye Research. 2008. 33, p: 111–131
- Roomasa C., Smith M., Campochiaro P.A., *Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions*. Clinical Ophthalmology. 2011. 5, p: 705–713
- Schmitz K., Maier M., Clemens C.R. Höhn F., Wachtlin J., Lehmann F., Bertelmann T., Rüdiger K., Horn M., Bezatis A., Spital G., Meyer C.H., German Retinal Vein Occlusion Group, *Zuverlässigkeit und Sicherheit von intravitrealen Ozurdex-Injektionen. Die ZERO-STUDIE*. Ophthalmologie. 2013. 111(1), p: 44-52
- Scott I.U., Ip M.S., MD, VanVeldhuisen P.C., Oden N.L., Blodi B.A., MD, Fisher M., Chan C.K., Gonzalez V.H., MD, Singerman L.J., Tolentino M., The SCORE Study Research Group, *A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Standard Care to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion*. Arch Ophthalmol. 2009. 127, p: 1115–1128
- Semeraro F., Morescalchi F., Duse S., Parmeggiani F., Gambicorti E., Costagliola C., *Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use*. Drug Des Devel Ther. 2013. 7, p: 711–722
- Shahsuvaryan M.L., *Therapeutic potential of intravitreal pharmacotherapy in retinal vein occlusion*. Int J Ophthalmol. 2012. 5, p: 759-770
- The Branch Vein Occlusion Study Group, *Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion*. Am Ophthalmol. 1984. 98, p: 271-282
- The Central Vein Occlusion Study Group. *Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion*. Ophthalmology. 1995. 102, p: 1425–1433
- The Central Vein Occlusion Study Group, *Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion*. Arch Ophthalmol. 1997. 115, p: 486–491
- Wegner M., Egger S., *Leitbild Diagnose und Therapie retinaler Venenverschlüsse*. Spektrum Augenheilkd. 2013. 27, p: 163-170
- Yeh W.S., Haller J.A., Lanzetta P., Kuppermann B.D., Wong T.Y., Mitchell P., Whitcup S.M., Kowalski J.W., *Effect of the Duration of Macular Edema on Clinical Outcomes in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant*. Ophthalmology. 2012. 119, p: 1190–1198

7 TABELLENVERZEICHNIS

Tab.1: Patientenkollektiv

Tab.2: Injektionsfrequenz

Tab.3: Dexamethason: Visusverlauf (ETDRs)

Tab.4: Dexamethason: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (μm)

Tab.5: Dexamethason: Verlauf des Augeninnendruckes (mmHg)

Tab.6: Ranibizumab: Visusverlauf (ETDRs)

Tab.7: Ranibizumab: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (μm)

Tab.8: Ranibizumab: Verlauf des Augeninnendruckes (mmHg)

Tab.9: Vergleich: Visusverlauf (ETDRs)

Tab.10: Vergleich: Mittlerer Visusanstieg ab Basislinie (ETDRs)

Tab.11: Vergleich: Visus Mittelwerte (ETDRs)

Tab.12: Vergleich: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (μm)

Tab.13: Vergleich: Verlauf des Augeninnendruckes (mmHg)

Tab.14: Verschlussart: Visusverlauf (ETDRs)

Tab.15.: Verschlussdauer: Visusverlauf (ETDRs)

Tab.16: Verschlussdauer Dexamethason: Visusverlauf (ETDRs)

Tab.17: Verschlussdauer Ranibizumab: Visusverlauf (ETDRs)

Tab.18: Ausgangsvisus (ETDRs)

Tab.19: Ausgangswerte der zentralen Netzhautdicke (μm)

Tab.20: Verschlussdauer (Monate)

Tab.21: Verschlussalter < 3 Monate

Tab.22: Injektionen innerhalb 12 Monate

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.1: Dexamethason: Visusverlauf

Abb.2: Dexamethason: Verlauf der zentralen Netzhautdicke

Abb.3: Dexamethason: Verlauf des Augeninnendruckes

Abb.4: Ranibizumab: Visusverlauf

Abb.5: Ranibizumab: Verlauf der zentralen Netzhautdicke

Abb.6: Ranibizumab: Verlauf des Augeninnendruckes

Abb.7: Vergleich: Visusverlauf

Abb.8: Vergleich: ≥ 3 Zeilen Visusanstieg

Abb.9: Vergleich: Mittlerer Visusanstieg ab Basislinie

Abb.10: Vergleich: Visus Mittelwert

Abb.11: Vergleich: Verlauf der zentralen Netzhautdicke

Abb.12: Vergleich: Verlauf des Augeninnendruckes

Abb.13: Verschlussart: Visusverlauf

Abb.14: Verschlussdauer: Visusverlauf

Abb.15: Verschlussdauer: Visusverlauf in der Dexamethasongruppe

Abb.16: Verschlussdauer: Visusverlauf in der Ranibizumabgruppe

9 ANHANG

9.1 Visus-Umrechnungstabelle

logMar	dezimal		ETDRs	Snellen
0,0	1,0		100	20/20
0,1	0,8		95	20/25
0,2	0,63		90	20/32
0,3	0,5		85	20/40
0,4	0,4		80	20/50
0,5	0,32		75	20/63
0,6	0,25		70	20/80
0,7	0,20		65	20/100
0,8	0,16		60	20/125
0,9	0,125		55	20/160
1,0	0,10		50	20/200
1,1	0,08	=1/12	45	20/250
1,2	0,063	=1/15	40	20/320
1,3	0,05	=1/20	35	20/400
1,4	0,04	=1/25	30	20/500
1,5	0,03	=1/35	25	20/630
1,6	0,025	=1/40	20	20/800
1,7	0,02	=1/50	15	20/1000
1,8	0,016		10	20/1250
1,9	0,0125		5	20/1600
2,0	0,01	=FZ	0	20/2000
2,1				
2,2				
2,3	0,005	=HBW		20/4000
2,4				
2,5				
2,6				
2,7				
2,8				
2,9				
3,0	0,001	=LP		

Holladay 2004, Kaiser 2009

9.2 Abkürzungsverzeichnis

ABB.	Abbildung
ARITH	Arithmetisches Mittel
BRAVO	Branch Retinal Vein Occlusion Study
BZW.	Beziehungsweise
CRT	Central Retinal Thickness (Zentrale Netzhautdicke)
CRUISE	Central Retinal Vein Occlusion Study
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GENEVA	Global evaluation of implantable dexamethasone in retinal vein occlusion with macular edema
GGF.	Gegebenenfalls
IOD	Intraokulärer Druck
IL-6	Interleukin-6
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
N	Anzahl
OCT	Optische Kohärenztomographie
PIGF	Placental Growth Factor
PRN	Pro Re Nata
RBZ	Ranibzumab
RVV	Retinale Venenverschlüsse
TAB.	Tabelle
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VS.	Versus
ZVV	Zentralvenenverschluss

10 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit zur Promotion bedanken.

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr. med. Mathias Maier, für die fachliche Unterstützung und kompetente Betreuung während meiner gesamten Tätigkeit.

Ein herzliches Dankschön geht ebenso an Dr. med. Thomas Groneberg. Mit seinem uneingeschränkten Engagement wurde ich mit wertvollen Ratschlägen und Anregungen bereichert.

Dr. med. Nikolaus Feucht und das gesamte Team der Augenklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und freundliche Zusammenarbeit.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern für ihre grenzenlose Unterstützung bedanken, ohne die dieses Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.