

Aus der Abteilung Augenheilkunde
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)
im Zentrum Augenheilkunde und Hals- Nasen- Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Blutung aus feuchter altersbedingter Makuladegeneration
und Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Otto Heinz Hermann Fricke

aus

Göttingen

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. (em.) Dr. med. Dr. rer. nat. J. Petersen

II. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. C. Dellas

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 2012

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VII
A Einleitung	1
A.1 Anlass der Untersuchung	1
A.2 Altersbedingte Makuladegeneration	2
A.2.1 Epidemiologie	2
A.2.1.1.1 Ursache von Erblindung.....	2
A.2.1.2 Prävalenz.....	2
A.2.1.3 Inzidenz	2
A.2.1.4 Risiko- und Schutzfaktoren	3
A.2.2 Pathogenese der feuchten AMD	4
A.2.2.1 Veränderungen des Auges im Alter.....	4
A.2.2.2 Inadäquate Reaktion des Immunsystems.....	4
A.2.2.3 Pathogenese der choroidalen Neovaskularisation	5
A.2.3 Klinische Erscheinung der feuchten AMD	6
A.2.3.1 Trockene AMD	6
A.2.3.2 Feuchte AMD	6
A.2.3.3 Endstadium der feuchten AMD	7
A.2.3.4 Massenblutung als Komplikation der feuchten AMD.....	7
A.2.3.5 Subretinales Blutungsrisiko bei Patienten mit feuchter AMD.....	7
A.2.4 Behandlung der feuchten AMD	7
A.2.4.1 Intravitreale Injektion von Lucentis®.....	8
A.2.4.2 Photodynamische Therapie	8
A.2.4.3 Thermische Laserkoagulation.....	9
A.2.4.4 Operative Behandlung der feuchten AMD	9
A.3 Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten	10
A.3.1 Wirkungsmechanismus der Vitamin-K-Antagonisten	10

A.3.2	Substanzen.....	10
A.3.3	Indikation von Vitamin-K-Antagonisten.....	10
A.3.3.1	Der Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern..	11
A.3.3.1.1	Risiko eines embolischen Ereignisses bei Vorhofflimmern	11
A.3.3.1.2	Thromboembolie-Prophylaxe bei Vorhofflimmern.....	13
A.3.3.2	Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei mechanischen Herzklappenprothesen	15
A.3.3.3	Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei biologischen Herzklappenprothesen	15
A.3.3.4	Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose mit Vitamin-K-Antagonisten	16
A.3.3.5	Behandlung einer Lungenembolie mit Vitamin-K-Antagonisten .	17
A.3.4	Intensität der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten	17
A.3.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Vitamin-K-Antagonisten.....	18
A.3.5.1	Intrakranielle und abdominelle Blutungen	18
A.3.5.2	Okuläres Blutungsrisiko unter Antikoagulation.....	20
A.3.5.3	Subretinale Blutungen bei feuchter AMD und Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten.....	20
A.4	Ziel der Untersuchung.....	21
B	Material und Methoden	23
B.1	Patientenrekrutierung	24
B.1.1	Patientendatenbank des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG.....	24
B.1.2	Patientendatenbank des Fotolabors der UAKG.....	24
B.2	Auswertung der Patientenakten	25
B.3	Statistische Auswertung.....	26
B.3.1	Häufigkeit spontaner subretinaler Blutungen bei feuchter AMD .	26
B.3.2	Häufigkeit subretinaler Blutungen aus feuchter AMD unter Antikoagulation.....	27
B.3.3	Ausdehnung subretinaler Blutungen in Abhängigkeit von der Einnahme von Antikoagulanzen	27

B.3.4	Anteil der Patienten mit feuchter AMD und gleichzeitiger Antikoagulation mit Marcumar®	27
B.4	Suchmaschinen für die Literaturrecherche	28
C	Ergebnisse	29
C.1	Anzahl der ausgewerteten Akten	29
C.2	Subretinales Blutungsrisiko an feuchter AMD erkrankter Augen ohne den Einfluss von Antikoagulanzen	29
C.3	Häufigkeit subretinaler Blutungsereignisse aus feuchter AMD.....	32
C.3.1	Häufigkeit aller subretinaler Blutungen aus feuchter AMD	33
C.3.2	Häufigkeit von subretinalen Blutungen, die in den Glaskörper durchbrechen.....	35
C.4	Anteil der Patienten mit feuchter AMD und Marcumar®-Antikoagulation	37
C.4.1	Häufigkeit von Antikoagulanzen in der Anamnese in den beiden untersuchten Dateien	37
C.4.2	Häufigkeit der Marcumar®-Behandlung von fAMD-Patienten aus der Patientendatenbank des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG.....	37
C.5	Abschätzung der Risikoerhöhung für eine subretinale Blutung bei feuchter AMD und gleichzeitiger Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten.....	38
C.6	Größe subretinaler Blutungen in Abhängigkeit von der Einnahme von Antikoagulanzen.....	38
C.6.1	Vertikale und horizontale Ausdehnung.....	38
C.6.2	Fläche des Gesichtsfeldausfalls durch subretinale Blutungen.....	41
D	Diskussion	42
D.1	Studienansatz	42
D.1.1	Ideale Studienbedingungen	42
D.1.2	Unsicherheiten in der Datenerhebung.....	43
D.1.3	Einfluss unterschiedlicher Therapien für die feuchte AMD	44
D.1.4	Selektionsfehler bei der Datenerhebung	44
D.1.4.1	Selektion bestimmter Krankheitsverläufe.....	44
D.1.4.2	Selektion von fAMD-Patienten mit Marcumar®-Antikoagulation	

D.2 Spontanes Blutungsrisiko der an feuchter AMD erkrankten Augen	45
D.3 Risikoerhöhung subretinaler Blutungen bei Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten	48
D.3.1 Untergrenze der Häufigkeit subretinaler Blutungen in Abhängigkeit von Antikoagulanzen	48
D.3.2 Risikoabschätzung für subretinale Blutungen unter Antikoagulation bei feuchter AMD aus der Häufigkeit der Antikoagulanzen in den beiden verwendeten Dateien	48
D.3.3 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur	50
D.4 Ausdehnung subretinaler Blutungen in Abhängigkeit von der Einnahme von Antikoagulanzen	51
D.5 Risikoabwägung von Vitamin-K-Antagonisten bei feuchter AMD	53
D.5.1 Häufigkeit der Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten	53
D.5.2 Indizierter Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei feuchter AMD	54
D.5.2.1 Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern	54
D.5.2.2 Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei mechanischem Herzklappenersatz und feuchter AMD	55
D.5.2.3 Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei biologischem Herzklappenersatz und feuchter AMD	55
D.5.2.4 Antikoagulation bei tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie mit Vitamin-K-Antagonisten und feuchter AMD	56
D.6 Konsequenzen für den Augenarzt	57
E Zusammenfassung	58
F Literaturverzeichnis	61

Abkürzungsverzeichnis

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACCP	American College of Chest Physicians
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
CNV	Choroidale Neovaskularisation
ESC	European Society of Cardiology
fAMD	Feuchte altersbedingte Makuladegeneration
Fotodatei	Stichprobe an fAMD-Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit aus der Patientendatenbank des Fotolabors der UAKG gezogen wurde. „normale fAMD-Fälle“
GK-Blutung	Subretinale Blutung, die in den Glaskörper durchgebrochen ist.
PDT	Photodynamische Therapie
RPE	Retinales Pigmentepithel
Stationsdatei	Kollektiv bestehend aus allen fAMD-Patienten mit subretinaler Blutung aus der Patientendatenbank des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG, „Blutungsfälle“
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UAKG	Universitätsaugenklinik Göttingen
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

A EINLEITUNG

A.1 Anlass der Untersuchung

Je älter ein Mensch wird, desto höher ist das Risiko, dass er einerseits an feuchter altersbedingter Makuladegeneration (feuchte AMD, in zusammengesetzten Wörtern fAMD) und andererseits an einer Krankheit, die die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten indiziert, leidet.

Die schlimmste Verlaufsform der feuchten AMD ist eine subretinale Massenblutung, die zu einem starken Verlust der Sehfähigkeit bis hin zur Erblindung führt. Im vergangenen Jahrzehnt wurden in der Universitätsaugenklinik in Göttingen (UAKG) gehäuft Patienten mit schwerer subretinaler Massenblutung behandelt. Für die verantwortlichen Ärzte auffallend waren viele dieser Patienten mit Phenprocoumon (Marcumar® et sim.) – einem Vitamin-K-Antagonisten - antikoaguliert, so dass der klinische Eindruck entstand, dass Phenprocoumon das Auftreten einer subretinalen Massenblutung begünstigt. Um für solche Patienten eine Risiko-Abwägung zwischen Erblindung aufgrund der Phenprocoumon-Behandlung und kardio-vaskulären Komplikationen ohne Phenprocoumon-Behandlung durchführen zu können, sind quantitative Daten zu diesem Problemkomplex erforderlich und sollen in dieser Untersuchung erarbeitet werden.

A.2 Altersbedingte Makuladegeneration

A.2.1 Epidemiologie

A.2.1.1.1 Ursache von Erblindung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Ursache für Erblindung von Personen über 60 Jahren in den industrialisierten Staaten (Congdon et al. 2004, Klein et al. 2006 a). Aufgrund des demographischen Wandels und dem damit verbundenen Altern der Bevölkerung wird eine Verdoppelung der Erblindungsfälle durch AMD (Friedman et al.2004) und eine Zunahme der Erkrankungsfälle an AMD um 50% erwartet (Congdon et al. 2004). Die feuchte AMD macht nur einen Anteil von 10-20% der AMD-Erkrankungen aus. Sie ist jedoch für 90% der Fälle schwerer Sehfähigkeitsverluste verantwortlich (Votruba und Gregor 2001).

A.2.1.2 Prävalenz

Die Prävalenz der AMD wurde in zehn Querschnittsstudien untersucht. Die Prävalenzzahlen für die AMD unterscheiden sich je nach Studie und angewandter Diagnose-Methode. Gemeinsames Ergebnis aller Studien ist ein starker Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter. Die durchschnittliche Prävalenz (Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung) in der Altersgruppe 65-74 Jahre liegt bei ca. 20%, in der Altersgruppe 75-84 Jahre bei ca. 35%. Auch die Prävalenz der fortgeschrittenen Stadien der AMD – untersucht in sechs Studien - steigt mit dem Alter. Für die oben genannten Altersgruppen liegt sie bei ca. 1%, bzw. 5%. Komplizierend ist, dass in einigen Studien sowohl die feuchte AMD (subretinale Gefäßneubildung) als auch die geographische Atrophie (großflächige Fenestrations des retinalen Pigmentepithels) als fortgeschrittenes Stadium definiert wurde, in anderen nur die feuchte AMD (Holz und Pauleikhoff 1997).

A.2.1.3 Inzidenz

Auch die Inzidenzzahlen der AMD (Wahrscheinlichkeit der Neu-Erkrankung) steigen mit dem Alter. Liegt die Fünfzehnjahres-Inzidenz für Frühformen der AMD in der Altersgruppe von 43-54 Jahre noch bei 6,9%, steigt sie in den Altersgruppen 65–74 Jahre auf 25,3% und 75-86 Jahre auf 24,4%. Für die Spätformen der AMD liegt die Fünfzehnjahres-Inzidenz für die oben genannten Altersgruppen bei 4,0%, 5,8% und 7,6%

(Klein et al. 2007). In der Tendenz gleiche aber etwas höhere Werte veröffentlichten auch Wang et al. 2007.

A.2.1.4 Risiko- und Schutzfaktoren

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer feuchten AMD sind nach heutigem Stand der Wissenschaft Alter – wie in A.2.1.3 beschrieben –, Rauchen (Thornton et al. 2005), erhöhter Body-Mass-Index (Clemons et al. 2005) und genetische Disposition anerkannt. Die genetische Disposition als Risikofaktor wurde sowohl in mehreren epidemiologischen Untersuchungen (siehe A.2.2.2) als auch in der Grundlagenforschung bestätigt (Ting et al. 2009).

Die Prävalenz der feuchten AMD ist bei Afrikanern und Lateinamerikanern niedriger als bei Kaukasiern (Holz und Pauleikhoff 1997, Klein et al. 2006 b, Tong et al. 2003).

Der Einfluss von UV-Strahlung als Risikofaktor wurde diskutiert. Allerdings können die meisten Studien diesen nicht belegen. Das Hauptproblem ist die Quantifizierung der UV-Exposition im Verlauf des Lebens (Cruickshanks et al. 2001, Taylor et al. 1992). Zwei neuere Veröffentlichungen zeigen eine Risikoerhöhung für feuchte AMD bei ausgedehnter Sonnenexposition und einen protektiven Effekt durch das Tragen von Sonnenbrillen (Bialek-Szymańska et al. 2007, Tomany et al. 2004 a).

Während erhöhtes Serum-Cholesterin das Risiko für die Entwicklung einer trockenen AMD anhebt, hat es geringen protektiven Einfluss auf die Entstehung einer feuchten AMD (Tomany et al. 2004 b).

Nahrungsergänzungsmittel bestehend aus Antioxidanzien (500mg Vitamin C, 400 IU Vitamin E und 15 mg Beta-Karotin und 80 mg Zinkoxid) verlangsamten die Progredienz der trockenen AMD und erniedrigen die Häufigkeit der Konversion von trocken zu feucht. Sie erniedrigen die Wahrscheinlichkeit einer Konversion um ca. 25%. Da die Konversionswahrscheinlichkeit der AMD von trocken zu feucht unbehandelt nur 10-15% beträgt, liegt die Risikosenkung insgesamt bei 2,5% bis 3% (Age-related Eye Disease Study Research Group 2001).

A.2.2 Pathogenese der feuchten AMD

Allgemeiner Konsens herrscht heute über die Annahme, dass die Erkrankung an AMD ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen ist (Evans 2001, Swaroop et al. 2007).

A.2.2.1 Veränderungen des Auges im Alter

Nach heutigem Krankheitsverständnis beruht die AMD auf einer Dysfunktion des retinalen Pigmentepithels (RPE) bedingt durch Überladung mit Lipofuscin, oxidativem Stress, Drusenbildung, Abnahme der Dicke der Choroidea und Zunahme der Dicke der Bruchschichten Membran. Die genannten Prozesse sind überwiegend altersbedingt und spielen sich sowohl in Augen, die an AMD erkranken, als auch in lebenslang gesunden Augen ab (Augustin und Kirchhof 2009).

A.2.2.2 Inadäquate Reaktion des Immunsystems

Der nächste Schritt in der Entstehung der feuchten AMD ist eine genetisch bedingte unverhältnismäßige Reaktion des Immunsystems auf die RPE-Dysfunktion. Diese ist in den meisten Fällen assoziiert mit dem Polymorphismus Y402H im Gen für den Komplement-Faktor H (CFH). Dieser Polymorphismus führt zum Verlust der Fähigkeit des CFHs, die Komplementkaskade des angeborenen Immunsystems zu inhibieren. Dadurch kommt es zu einer überschießenden Immunreaktion mit Schädigung des körpereigenen Gewebes (Augustin und Kirchhof 2009, Kanda et al. 2008).

12 Studien haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Träger des Polymorphismus Y402H gezeigt (Ting et al. 2009). Allerdings sind ca. 30% aller Erkrankten von diesem Polymorphismus nicht betroffen (Augustin und Kirchhof 2009).

Ein weiterer Genort mit Mutationen, die mit einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos an AMD einhergehen, liegt auf Chromosom 10 und nennt sich Age-related Maculopathy Susceptibility 2-Gen. Der Locus liegt in der Promotorregion von HTRA1 (Dewan et al. 2006, Yang et al. 2006), welche für eine unter zellulärem Stress aktivierte Serumproteinkinase codiert (Yang et al. 2006).

Die durch diese Mutationen, oxidativen Stress und Ischämie ausgelöste chronische Entzündung wird für die Entstehung der für die frühe AMD typischen, weichen Drusen verantwortlich gemacht (Hageman et al. 2001).

Die Beteiligung des Immunsystems im Allgemeinen und des CFHs im Speziellen bei der Entstehung der AMD wird durch das Vorliegen zahlreicher Entzündungsproteine, u. a. des CFH in den Drusen, die sich im Verlaufe der Erkrankung bilden, bekräftigt (Gehrs et al. 2006, Hageman et al. 2005).

Dass dieser Pathomechanismus vornehmlich die Makula schädigt, liegt an der Tatsache, dass die Makula der Ort des höchsten Stoffwechselumsatzes in der Retina ist (O'Shea 1998).

Dieses Modell zur Pathogenese der AMD erklärt einerseits den Risikofaktor genetische Disposition. Zum anderen ist auch Rauchen als Risikofaktor kausal verständlich, da durch Rauchen u. a. eine Erhöhung der Aktivität des Komplementsystems ausgelöst wird (Gehrs et al. 2006).

A.2.2.3 Pathogenese der choroidalen Neovaskularisation

Choroidale Neovaskularisation (CNV) ist definiert als das Wachstum neuer, krankhafter Gefäße aus der Choroidea durch die Bruch'sche Membran unter die Netzhaut. Diese neigen zu Blutung und Leckage (Eter 2009). Durch die CNV wird aus einer trockenen AMD eine feuchte (Gehrs et al. 2006).

Die oben genannten entzündlichen Prozesse und die damit verbundene Ausbildung von Drusen (Hageman et al. 2001) sowie die Dickenzunahme der Bruch'schen Membran (Ramrattan et al. 1994) und die Abnahme der Choroidea führen zu einem erschwerten metabolischen Austausch zwischen RPE und Choroidea (Moore und Clover 2001, Grunwald et al. 1998) und so zu verstärkten pro-angiogenen Stimuli innerhalb des Retina-RPE-Choroidea-Komplexes (Eter 2009). Dies äußert sich vor allem in einer vermehrten Bildung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (Ambati et al. 2003).

Experimente an genetisch veränderten Mäusen haben gezeigt, dass ein VEGF-Anstieg alleine nicht zum Auswachsen choroidaler Neovaskularisationen durch die Bruch'sche Membran führt (Okamoto et al. 1997, Schwesinger et al. 2001). Eine CNV entsteht nur, wenn die Bruch'sche Membran aufgrund von Altersveränderungen oder durch eine andere Schädigung durchlässig wird. Im Tierversuch wurde dies an Augen von Primaten gezeigt, deren Bruch'schen Membranen durch Laserherde geschädigt wurde. Dadurch ließ sich eine CNV induzieren (Ryan 1982). Dem entspricht die Beobachtung, dass die Lamina elastica der Bruch'schen Membran bei Patienten mit früher AMD, aktiver CNV und disziformer Narbe durchlässiger als die gesunder Augen ist (Chong et al 2005). Dazu ist die Lamina elastica der Bruch'schen Membran im Makulabereich deutlich dünner als extramakulär.

Dies ist wahrscheinlich neben dem oben genannten erhöhten Stoffwechsel im Makulabereich ein weiterer Grund für das Auftreten der CNV gerade im Makulabereich (Chong et al 2005).

A.2.3 Klinische Erscheinung der feuchten AMD

A.2.3.1 Trockene AMD

In der Regel ist die trockene AMD die Grundlage, auf der sich die feuchte AMD entwickelt. Pathognomonische klinische Zeichen für eine beginnende trockene AMD sind Pigment-Verklumpungen im RPE und Drusen. Drusen sind kleine gelbe Ablagerungen, die zwischen dem RPE und der Bruch'schen Membran liegen. Im weiteren Verlauf sterben die RPE-Zellen ab und hinterlassen so genannte Fensterdefekte, die den Blick auf die Aderhaut freigeben. Dieses fortgeschrittene Stadium der trockenen AMD wird als geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels bezeichnet (Gehrs et al. 2006).

A.2.3.2 Feuchte AMD

In ca. 10-15% entwickelt sich aus der trockenen AMD eine so genannte feuchte AMD. Eine AMD wird unter zwei Umständen, die auch gemeinsam eintreten können, als feucht bezeichnet:

1. Es befindet sich Flüssigkeit, Exsudat und/oder Blut im Extrazellulärraum zwischen der Retina und dem RPE.
2. Das RPE löst sich von der Bruch'schen Membran, die Flüssigkeit findet sich zwischen dem RPE und der Bruch'schen Membran (sog. RPE-Abhebung).

Die feuchte AMD wird durch Fluoreszenz-Angiographie und Optische Kohärenz-Tomographie diagnostiziert.

Angiographisch kann die feuchte AMD in drei verschiedene Subtypen eingeteilt werden:

1. Lässt sich eine klar begrenzte CNV darstellen, wird diese Form als „klassisch“ bezeichnet.
2. Zeigt sich eine diffuse Leckage ohne scharfe Grenzen, spricht man von „okkulten Form“.
3. Füllt sich eine begrenzte Fläche, die sich in der Spätphase der Angiographie homogen anfärbt, liegt eine RPE-Abhebung vor (Gehrs et al. 2006).

A.2.3.3 Endstadium der feuchten AMD

Unbehandelt und auch in vielen Fällen trotz Therapie entwickelt sich die feuchte AMD im Verlaufe einiger Monate zur disziformen Narbe, genannt Junius-Kuhnt-Makulopathie. Diese Narbe kann klein und begrenzt sein oder aufgrund anhaltender Exsudation bis zu den retinalen Gefäßbögen reichen. Klinisch äußert sie sich durch ein Zentralskotom und führt meist zu einem irreversiblen Visusverlust auf kleiner 0,1 (Gehrs et al. 2006; Eter 2009).

A.2.3.4 Massenblutung als Komplikation der feuchten AMD

Die choroidale Neovaskularisation kann vor allem unter antikoagulatorischer Therapie Ausgangspunkt für sehr ausgedehnte subretinale Blutungen sein. Diese können in den Glaskörper durchbrechen (GK-Blutung) (Eter 2009). Durch Trübung des Glaskörpers und Störung des Nährstofftransportes zur Retina kommt es zu einer starken Visuseinschränkung bis hin zur Erblindung am betroffenen Auge. Weiterhin wirkt das aus den Erythrozyten freigesetzte Eisen retinotoxisch (Glatt und Machemer 1982).

A.2.3.5 Subretinales Blutungsrisiko bei Patienten mit feuchter AMD

Es gibt bislang keine Veröffentlichungen, die sich mit dem quantitativen subretinalen Blutungsrisiko der feuchten AMD beschäftigen.

A.2.4 Behandlung der feuchten AMD

In Deutschland ist die intravitreale Injektion von Ranibizumab (Lucentis®) das Mittel der Wahl zur Behandlung der feuchten AMD (Anm.: Aufgrund der besseren Lesbarkeit und des höheren Bekanntheitsgrades wird im Folgenden der Handelsname Lucentis® verwendet). Bei Therapieversagen oder Ablehnung der intravitrealen Injektionen durch den Patienten ist die photodynamische Therapie (PDT) das Alternativverfahren (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft et al. 2009). Bei klassischen extrafovealen CNVs ist auch eine thermische Laserkoagulation möglich (Eter 2009, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft et al. 2009).

Große CNVs, ausgedehnte subretinale Blutungen, RPE-Risse und Glaskörperblutungen können nur operativ behandelt werden (Eter 2009, Petersen et al. 2008).

A.2.4.1 Intravitreale Injektion von Lucentis®

Lucentis® ist ein Fragment eines humanisierten, monoklonalen Antikörpers (s. u.), welcher VEGF bindet (Ferrara et al. 2007). Durch diese Bindung wird VEGF geblockt und kann somit keine angiogenese- und hyperpermeabilitätfördernde Wirkung entfalten. Die Entstehung von choroidaler Neovaskularisation und retinalem Ödem wird verhindert (Eter 2009).

Als humanisiert wird ein Antikörper bezeichnet, wenn er von einer anderen Spezies produziert wird. Allerdings wird auf diese Spezies humanes Genmaterial übertragen, damit diese Spezies Antikörper mit humanen Anteilen produzieren kann (Aktories et al. 2005). Lucentis® wird mit Hilfe von gentechnisch veränderten Bakterien (*Escherichia coli*) produziert (Singh und Kaiser 2007).

In der FOCUS-, der MARINA- und der ANCHOR-Studie wurde die überlegene Wirksamkeit intravitrealer Injektionen von Ranibizumab zum Visuserhalt bei feuchter AMD im Vergleich zu Placebo und PDT gezeigt (Brown DM et al. 2006, Rosenfeld et al. 2006).

Lucentis® wird per intravitrealer Injektion appliziert. Von den deutschen Fachgesellschaften werden initial drei Injektionen im Abstand von jeweils einem Monat empfohlen. Die Indikation zu weiteren Injektionen wird danach abhängig vom Krankheitsverlauf gestellt (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft et al. 2009). Dieses Behandlungsschema ist noch nicht endgültig festgesetzt und Gegenstand laufender Untersuchungen.

A.2.4.2 Photodynamische Therapie

Bei der PDT wird der Photosensibilisator Verteporfin (Visudyne®) infundiert, der durch Bestrahlung mit Licht einer spezifischen Wellenlänge von 692 nm photochemisch zerfällt. In Anwesenheit von Sauerstoff wird das Zielgewebe, in diesem Fall das Endothel der CNV, geschädigt. Es bildet sich ein Thrombus, der die CNV verschließt (Fingar 1996, Husain et al. 1999).

Mehrere Studien zeigten Anfang des 20. Jahrhunderts die überlegene Wirkung der PDT gegenüber einer Placebobehandlung bei feuchter AMD, insbesondere wenn ein hoher Anteil an klassischer CNV vorliegt (Bressler et al. 2002, Blumenkranz et al. 2002, Blinder et al. 2003). Allerdings ist mittlerweile gezeigt worden, dass die PDT zur Behandlung der feuchten AMD nicht so wirksam ist wie die intravitreale Injektion von Lucentis® (siehe A.2.4 und A.2.4.1).

A.2.4.3 Thermische Laserkoagulation

Bei der thermischen Laserkoagulation wird die CNV mittels Umwandlung des absorbierten Laserlichtes in Wärme zerstört und dabei die pathologischen Blutgefäße der CNV obliteriert (Fine u. Murphy 1983). Dabei wird unvermeidlich die darüber liegende Netzhaut zerstört, so dass die Laserkoagulation ein absolutes Skotom hinterlässt. Heutzutage liegt eine eindeutige Indikation zur thermischen Laserkoagulation nur noch bei klassischer extrafoveal lokalisierter CNV vor, für die es in verschiedenen Studien gesicherte positive Effekte gibt (Macular Photocoagulation Study Group 1991, Macular Photocoagulation Study Group 1990, Moorfields Macular Study Group 1982, Eter 2009).

A.2.4.4 Operative Behandlung der feuchten AMD

Bei stark fortgeschrittener feuchter AMD mit großen CNV, bei subretinalen Blutungen und Glaskörperblutungen sowie bei RPE-Rissen ist die intravitreale Injektion von Lucentis® nicht mehr wirksam. Eine beschränkte Therapieoption bietet dann nur noch die Eröffnung des subretinalen Raumes im Rahmen einer invasiven Netzhaut-Glaskörper-Chirurgie. Die Weiterentwicklung der operativen Behandlungsmöglichkeiten ist zurzeit Gegenstand der Forschung (Eter 2009, Petersen et al. 2008).

A.3 Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

In diesem Abschnitt wird ein kurzer Überblick über die Wirkweise und die unterschiedlichen Substanzen der Vitamin-K-Antagonisten gegeben. Danach werden die Indikationen für Vitamin-K-Antagonisten dargestellt, wobei der Schwerpunkt auf deren therapeutischen Nutzen gelegt wird.

A.3.1 Wirkungsmechanismus der Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten hemmen die Synthese der Gerinnungsfaktoren VII, IX und X und des funktionstüchtigen Prothrombins (Karow und Lang-Roth 2008).

A.3.2 Substanzen

Eingesetzt werden:

- Phenprocoumon (Falithrom®, Marcumar®, marcuphen®, Phenpro-ratiopharm®)
- Warfarin (Coumadin®)

Der Hauptunterschied zwischen den beiden Substanzen besteht in ihrer Halbwertszeit von 40h bei Warfarin und 150h bei Phenprocoumon, wobei die Geschwindigkeit der Verstoffwechslung beider Medikamente von Patient zu Patient stark variiert (Mutschler et. al 2001).

Im weiteren Text werden die Vitamin-K-Antagonisten wie folgt bezeichnet. Bei allgemeinen Aussagen über diese wird der Terminus „Vitamin-K-Antagonisten“ benutzt. In Bezug auf Studien wird der darin untersuchte Vitamin-K-Antagonist beim Namen genannt. Aufgrund der besseren Lesbarkeit und der höheren Bekanntheit wird anstelle von „Phenprocoumon“ „Marcumar®“ verwendet.

A.3.3 Indikation von Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten werden zur Prophylaxe und Therapie von Thromboembolien bei Vorhofflimmern, Phlebothrombosen und nach operativem Herzklappenersatz sowie zur Behandlung und Rezidivprophylaxe von Lungenembolien angewendet. Die folgenden Abschnitte referieren den Kenntnisstand zum jeweiligen therapeutischen Nutzen.

A.3.3.1 Der Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 1-2%. Wie die Prävalenz der feuchten AMD nimmt die Prävalenz des Vorhofflimmerns mit steigendem Alter zu. Bei Personen zwischen 40 und 50 liegt sie bei 0,5. Ab dem Alter 80 Jahre und älter liegt sie zwischen 5-15%. (Go et al. 2001, Stewart et al. 2001, Krahn et al. 1995).

A.3.3.1.1 Risiko eines embolischen Ereignisses bei Vorhofflimmern

Die größte Gefahr, die vom Vorhofflimmern ausgeht, ist, einen Schlaganfall zu erleiden. Dieses Risiko variiert abhängig von bestimmten Faktoren von Patient zu Patient (siehe unten).

Wenn gleichzeitig ein Herzklappenfehler vorliegt, ist das Risiko einer systemischen Embolisation höher als bei Vorhofflimmern ohne Klappenfehler (Camm et al. 2010).

Das Vorhofflimmern wird je nach Dauer in fünf verschiedene Typen unterteilt (Camm et al. 2010):

- Erste (ev. einmalige) Episode
- Paroxysmal: Selbstlimitiert in weniger als sieben Tagen
- Persistierend: Später selbstlimitiert als innerhalb der ersten sieben Tagen oder per Kardioversion terminierbar
- Lang persistierend: Dauer > ein Jahr mit der Entscheidung für eine rhythmuskontrollierende Therapie
- Permanent: Dauer von einem Jahr ohne Versuch einer Kardioversion, bzw. erfolglose Kardioversion.

Die meisten Studien untersuchten persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern. Allerdings ist das Risiko eines embolischen Ereignisses bei paroxysmalem Vorhofflimmern ähnlich (Hart et al. 2000, Hohnloser et al. 2007, Lip et al. 2008).

Mehrere Metaanalysen nennen fünf unabhängige Risikofaktoren:

- Alter über 75 Jahre
- Anamnese eines Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)
- Diabetes mellitus

- Hypertonie
- Struktureller Herzfehler (linksventrikuläre Dysfunktion oder Hypertrophie).

Als zusätzlicher, allerdings inkonsistenter Risikofaktor wurde in diesen Metaanalysen das weibliche Geschlecht genannt (The Atrial Fibrillation Investigators 1994, Hughes und Lip 2008, Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group 2007).

Zur Risikoeinschätzung wurden eine Vielzahl von Algorithmen entwickelt. Der am häufigsten eingesetzte ist der CHADS2-Score. Dieser Algorithmus wurde am intensivsten validiert (Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group 2008, Gage et al. 2001). Der CHADS2-Score berechnet sich aus:

- Herzinsuffizienz → 1 Pkt.
- Hypertonie → 1Pkt.
- Alter > 74 Jahre → 1 Pkt.
- Diabetes mellitus → 1 Pkt
- Anamnese eines ischämischen Schlaganfalls oder TIA → 2 Pkt..

Das Risiko, bei Vorhofflimmern einen Schlaganfall oder ein peripheres thrombotisches Ereignis zu erleiden, steigt mit zunehmendem CHADS2-Score. Die angegebenen Werte für das Risiko variieren allerdings zwischen den Veröffentlichungen:

CHADS2-Score	Schlaganfallrisiko pro Jahr ohne Antikoagulation	
	GAGE et al. 2001	GO et al. 2003
0	1,9%	0,49%
1	2,8%	1,52%
2	4,0%	2,50%
3	5,9%	5,27%
4	8,5%	6,02%
5	12,5%	6,88% (zusammengefasster Wert für CHADS2 5 & 6)
6	18,2%	

Tabelle 1 Das jährliche Risiko, bei Vorhofflimmern einen Schlaganfall oder ein peripheres thrombotisches Ereignis ohne Antikoagulation zu erleiden, abhängig vom CHADS2-Score.

Eine Weiterentwicklung des CHADS2-Scores zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos wurde in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Behandlung des

Vorhofflimmerns 2010 empfohlen. Diese Weiterentwicklung wird mit dem Akronym CHA₂DS₂VASc bezeichnet und errechnet sich aus:

- Herzinsuffizienz → 1 Pkt.
- Hypertonie → 1Pkt.
- Alter > 74 Jahre → 2 Pkt.
- Diabetes mellitus → 1 Pkt
- Anamnese eines ischämischen Schlaganfalls oder TIA → 2 Pkt.
- Gefäßerkrankung (Myokardinfarktanamnese, periphere arterielle Verschlusskrankheit, plaqueartige Kalkablagerungen in der Aorta) → 1Pkt.
- Alter 65-74 Jahre → 1Pkt.
- Weibliches Geschlecht → 1Pkt..

Dieser Algorithmus wurde eingeführt, weil er im Gegensatz zum CHADS2-Score weitere Risikofaktoren berücksichtigt und so bei Patienten mit niedrigem und mittlerem thromboembolischen Risiko besser differenzieren soll (Camm et al. 2010). Auch dieser Score wurde in einer Studie validiert. Das jährliche Schlaganfallrisiko steigt von 0% bei null Punkten auf 15% bei neun Punkten (Maximalwert) an (Lip et al. 2010).

A.3.3.1.2 Thromboembolie-Prophylaxe bei Vorhofflimmern

Viele klinische Studien und 3 Metaanalysen haben gezeigt, dass Warfarin die Inzidenz von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern ohne Klappenfehler im Vergleich zu Placebo oder Aspirin signifikant reduziert. Das in A.3.3.1.1 genannte Schlaganfallrisiko wird durch Warfarin um ca. 50%-60% gesenkt (Hart et al. 2007, Van Walraven et al. 2002, Cooper et al. 2006).

Je höher der CHADS2-Score ist, desto höher ist der therapeutische Nutzen von Vitamin-K-Antagonisten in der Prophylaxe eines ischämischen Schlaganfalls (Go et al. 2003).

CHADS2-Score	Anzahl mit Warfarin zu behandelnder Patienten zur Verhinderung eines Schlaganfalles bei Vorhofflimmern
0	417
1	125
2	81
3	33
4	27
5-6	44

Tabelle 2: Anzahl Behandelter zur Verhinderung eines Schlaganfalls (number needed to treat) bei Vorhofflimmern mit Warfarin in Abhängigkeit vom CHADS2-Score (nach Go et al. 2003).

Ab einem Score von zwei ist der therapeutische Nutzen einer Warfarin-Behandlung gesichert, bei eins ist er klein und eine Gefährdung des Patienten durch die Nebenwirkungen des Warfarin kann nicht signifikant ausgeschlossen werden (Singer et al. 2009). Entsprechend den neuen ESC-Leitlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns von 2010 soll die Entscheidung über eine Antikoagulation anhand des CHA₂DS₂VASc-Scores gefällt werden (Camm et al. 2010). Bei null Punkten soll nicht antikoaguliert werden, bei einem Punkt entweder mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder mit Thrombozytenaggregationshemmern und ab zwei Punkten mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Camm et al. 2010). Eine Studie analog der Untersuchung von Singer et al. von 2009, die den therapeutischen Nutzen untersucht, fehlt bisher. Auf die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Vitamin-K-Antagonisten wird in A.3.5 detailliert eingegangen.

Das Ziel der Therapie des Vorhofflimmerns kann sein, die Herzfrequenz zu kontrollieren oder es wieder in einen Sinusrhythmus zu überführen. Beide Therapieansätze stellen für den Patienten ein ähnliches Risiko dar, einen Schlaganfall zu erleiden (Wyse et al. 2002, van Gelder et al. 2002).

A.3.3.2 Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei mechanischen Herzklappenprothesen

Mechanische Herzklappenprothesen bestehen aus gewebeverträglichem Kunststoff (Siewert 2006). Patienten mit mechanischen Herzklappenprothesen ohne orale antikoagulatorische Behandlung haben ein Risiko von 4% pro Jahr, einen Schlaganfall zu erleiden (Cannegieter et al. 1994). Mit Warfarin-Behandlung liegt das Risiko bei 1,0 – 1,5% jährlich (Cannegieter et al. 1994, Cannegieter et al 1995., Kontozis et al. 1998), mit Aspirin bei 2,2% (Cannegieter et al. 1994).

Daher sehen die Leitlinien der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), American College of Chest Physicians (ACCP) und die European Society of Cardiology (ESC)) den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei allen Patienten mit mechanischen Herzklappenprothesen vor (Bonow et al. 2008, Salem et al. 2008, Butchart et al. 2005).

A.3.3.3 Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei biologischen Herzklappenprothesen

Das Risiko, direkt nach der Implantation einer biologischen Herzklappe einen Schlaganfall zu erleiden, ist sehr hoch. Am höchsten ist es, wenn die Mitralklappe ersetzt wird. Dann beträgt es ohne Antikoagulation 1,5% innerhalb der ersten 10 Tage nach Implantation (Heras et al. 1995) und 2,9% innerhalb des ersten Monats (Ionescu et al. 1982).

Daher stellt sich die Frage einer kurzfristigen postoperativen Antikoagulation. Die Richtlinien der ESC befürworten den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten in den ersten drei Monaten nach Einsetzen einer biologischen Aorten- oder Mitralklappe (Butchart et al. 2005). Die ACC/ASA bezeichnet diese Indikation als begründet und das ACCP empfiehlt Vitamin-K-Antagonisten nur bei Mitralklappenersatz innerhalb der ersten 3 Wochen (Bonow et al. 2008, Salem et al. 2008,). Die Datenlage hierfür ist jedoch dünn. Es gibt keine randomisierte, doppelblinde Studie, die einen klinischen Vorteil für den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten gegenüber Aspirin belegt. Die neuste und einzige prospektive, nicht-doppelblinde Studie bezweifelt den Vorteil von Warfarin im Vergleich zu Aspirin (Gherli et al. 2004). Die Aussagen der retrospektiven Studien sind widersprüchlich. Es gibt sowohl Studien, die einen Vorteil in der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten gegenüber Aspirin® aufzeigen, als auch Studien, die aussagen, dass die Medikamente gleichwertig in der Schlaganfallprophylaxe sind (Salem et al. 2008).

Im Gegensatz zu dem stark erhöhten Risiko kurz nach Klappenimplantation ist das

Langzeitrisiko für ein thromboembolisches Ereignis deutlich geringer (Heras et al. 1995 Cohn et al. 1982, Salem et al. 2008), so dass die Richtlinien der ACC/AHA, des ACCP und der ESC keine allgemeine Empfehlung für die Dauerbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten nach der Implantation von biologischen Herzklappenprothesen aussprechen. Nur wenn zusätzliche Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis vorliegen, wird zur Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten geraten. Als Risikofaktor sind hier Vorhofflimmern, Hyperkoagulabilität und eine niedrige Ejektionsfraktion zu nennen (Bonow et al. 2008, Salem et al. 2008, Butchart et al. 2008).

A.3.3.4 Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose mit Vitamin-K-Antagonisten

50% aller Patienten mit proximaler, tiefer Beinvenenthrombose entwickeln eine szintigrafisch nachweisbare Lungenembolie (Herold 2010). Daher ist eine antikoagulatorische Behandlung indiziert. Mehrere Studien haben den Nutzen einer solchen Behandlung eindeutig gezeigt (Kearon et al. 2008). Die Thromboembolie-Prophylaxe wird mit Heparin und einem Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt. Heparin wird initial für eine Woche zur Antikoagulation eingesetzt. Gleichzeitig wird der Einsatz eines Vitamin-K-Antagonisten für mindestens drei Monate begonnen (Kearon et al. 2008). Statt unfraktioniertem Heparin wird der Einsatz von subkutanem niedermolekularem Heparin empfohlen, da es unfraktioniertem Heparin in Hinsicht auf Mortalität, Rezidiv- und Blutungsrisiko überlegen ist (van Dongen et al. 2004). Der therapeutische Nutzen einer längeren Antikoagulation wurde in einer Metaanalyse mit 2994 Patienten aus 8 Studien eindrucksvoll gezeigt. Im Vergleich zu einer Antikoagulation von ein bis vier Monaten wird das Rezidivrisiko eines venös-thrombotischen Ereignisses (tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie) bei längerer Antikoagulation von drei Monaten bis zu zeitlich unbegrenzter Therapie von 8% auf 1% gesenkt. Allerdings weisen die Autoren auch daraufhin, dass das absolute Risiko für ein Beinvenenrezidiv mit der Zeit abnimmt, aber das Blutungsrisiko durch die Behandlung mit Warfarin bleibt, so dass auch diese Studie keine eindeutige Aussage über die ideale Dauer der Antikoagulation erlaubt (Hutten u. Prins 2006). Ähnliche Ergebnisse zeigt eine weitere Metaanalyse aus 11 Studien. Diese zeigt eine Senkung des Rezidivrisikos einer venösen Thromboembolie (vor allem tiefe Beinvenenthrombose) von 7% auf 5% durch verlängerte Antikoagulation. Im Rahmen dieser Metaanalyse wurden verlängerte Behandlungsdauern (Median 6 Monate) mit kurzen Behandlungsdauern verglichen (Median 1,75 Monate) (Ost et al. 2005). Auch Kearon et al. nannten 2008 insgesamt fünf Studien, die aussagen, dass eine längere Antikoagulation von

Vorteil ist.

Die Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Angiologie machen die Dauer der Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten abhängig von Risikofaktoren und einer evtl. Thrombose-Anamnese:

- bei Vorliegen eines temporären Risikofaktors (Trauma, OP, Immobilisation) eine Behandlungszeit von 3 Monaten
- bei idiopathischer Genese distal 3 Monate
- bei idiopathischer Genese proximal >3 Monate, dann bei geringem Blutungsrisiko und gutem Monitoring unbegrenzt
- bei Rezidiven oder dem Vorliegen einer aktiven Krebserkrankung eine zeitlich unbegrenzte Behandlung (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2010).

A.3.3.5 Behandlung einer Lungenembolie mit Vitamin-K-Antagonisten

Zur Akutbehandlung einer Lungenembolie wird subkutan appliziertes, niedermolekulares Heparin eingesetzt (van Dongen et al. 2004). Gleichzeitig wird eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten begonnen, da dies das Mittel der Wahl zur Rezidivprophylaxe ist (Kearon et al. 2008, Hutten u. Prins 2006).

Für die Dauer der Therapie gelten dieselben, unter A.3.3.4 aufgeführten Empfehlungen zur Rezidivprophylaxe nach tiefer Beinvenenthrombose (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2010).

A.3.4 Intensität der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

Der laborchemische Wert, mit dem die Intensität der Antikoagulation traditionell kontrolliert wird, ist der Quick-Wert. Allerdings sind die Werte zwischen den verschiedenen Laboren nicht vergleichbar. Dies liegt an unterschiedlichen Seren, welche zur Bestimmung verwendet werden. Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurde der International Normalized Ratio (INR) zur Intensitätskontrolle der antikoagulatorischen Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten von der Weltgesundheitsorganisation eingeführt (Hirsh u. Poller 1994).

A.3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Vitamin-K-Antagonisten

Durch die Hemmung der Blutgerinnung erzielen Vitamin-K-Antagonisten den therapeutischen Effekt, der von A.3.3.1 bis A.3.3.5 beschrieben wird. Andererseits ist die Antikoagulation mit dem Risiko spontaner, im schlimmsten Fall lebensbedrohlicher Blutungen in verschiedenen Organbereichen belastet. Die meisten lebensbedrohlichen Blutungen ereignen sich abdominell oder intracerebral (Linkins et al. 2003).

A.3.5.1 Intrakranielle und abdominelle Blutungen

Das Risiko einer intrakraniellen oder abdominellen Blutung ist von vielen, zum Großteil patientenspezifischen Faktoren abhängig. Das Risiko, eine durch Vitamin-K-Antagonisten ausgelöste Blutung zu erleiden, ist abhängig von folgenden Faktoren:

- Erhöhtes Lebensalter (je nach Studie unterschiedlich angegeben: >60, >65, >75, oder >80 Jahre)
- Weibliches Geschlecht
- Diabetes mellitus
- Vorliegen einer malignen Erkrankung
- Hypertonie (z.B. systolisch >180 oder diastolisch >100 mmHg)
- Alkoholismus oder eine Lebererkrankung
- Schwere chronische Nierenerkrankung, erhöhtes Kreatinin
- Anämie
- Frischer Myokardinfarkt
- Lungenembolie
- Niedrige Compliance, erhöhte Fallneigung
- Anamnese eines Schlaganfalls oder einer intracerebralen Blutung
- Peptisches Ulkus
- Gerinnungsstörung, Thrombozytopenie
- Gleichzeitige Anwendung von Aspirin, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Thrombozytenaggregationshemmern, Antibiotika, Amiodaron

- Unregelmäßige INR-Kontrolle und ein INR >3.0
- INR >1.2 zu Beginn der Behandlung
- Anamnese einer schweren Blutung unter Warfarin bei einem INR im üblichen therapeutischen Bereich.

(Delaney et al. 2007, Limdi et al. 2009, Fitzmaurice et al. 2002, Veeger et al. 2005, Oden und Fahlen 2002, Beyth et al. 1998, Kuijter et al. 1999, Hylek und Singer 1994, Wells et al. 2003, Shireman et al. 2004, Douketis et al. 2006, Gage et al. 2006, Anand et al. 2007, Ruiz-Gimenez et al. 2008)

Aufgrund dieser vielen Einflüsse auf das Risiko, eine schwere Blutung unter der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten zu entwickeln, ist es sehr schwierig, das individuelle Blutungsrisiko zu benennen (Dahri und Loewen 2007).

Aus einer großen Metaanalyse, die das Blutungsrisiko von Vitamin-K-Antagonisten bei tiefer Beinvenenthrombose untersucht hat, ist bekannt, dass das Blutungsrisiko, eine letale oder intrakranielle Blutung zu erleiden, jeweils etwas über 1% pro Jahr beträgt. Die intrakranielle Blutung kann selbstverständlich auch letal sein. Das Risiko für eine schwere Blutung beträgt ca. 7% (Linkins et al. 2003). Risiken für eine schwere Blutung von 2% und für eine letale von 0,4% wurden durch eine weitere Metaanalyse von Studien zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern aufgezeigt (van Walraven et al. 2002). Als „schwere Blutung“ wird eine Blutung dann bezeichnet, wenn ihretwegen eine Krankenhauseinweisung oder Bluttransfusion notwendig ist, sie intrakraniell, retroperitoneal oder in einer Körperhöhle lokalisiert ist oder sie tödlich verläuft. Anzumerken ist hier, dass in die Studien nur Patienten ohne bekannte Risikofaktoren für eine Blutung aufgenommen wurden

Das Blutungsrisiko ist von der Intensität der Behandlung abhängig. Die Dosierung muss einerseits hoch genug sein, um eine ausreichende Antikoagulation für die Prophylaxe thrombo-embolischer Ereignisse zu bewirken. Andererseits muss sie niedrig genug sein, um das Risiko einer schweren Blutung nicht unverhältnismäßig stark zu erhöhen. Als Konsens für diese Abwägung gilt, dass ein INR zwischen 2-3 für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern und die thrombo-embolische Rezidivprophylaxe optimal ist (Kearon et al. 2008, Camm et al. 2010). Für die Schlaganfallprophylaxe bei mechanischen Herzklappen wird ein INR von 2,5-3,5 empfohlen (Bonow et al. 2008, Salem et al. 2008, Butchart et al. 2005).

A.3.5.2 Okuläres Blutungsrisiko unter Antikoagulation

In einer Fall-Kontroll-Studie (Biyik et al. 2007) lag der Anteil der Personen mit okulären Blutungen unter Warfarin-Behandlung bei 11,4% von 210 Untersuchten. Hingegen traten okuläre Blutungen in der Kontrollgruppe ohne Warfarin-Behandlung nur bei 3,8% der 210 untersuchten Personen auf. In dieser Untersuchung wurden alle okulären Blutungsereignisse gezählt. 18 Blutungsereignisse (entspricht 9% aller Untersuchten) der Patientengruppe mit Warfarin-Behandlung involvierten zum Teil oder isoliert die Macula.

A.3.5.3 Subretinale Blutungen bei feuchter AMD und Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

Wie in A.2.3.4 beschrieben besteht bei feuchter AMD das Risiko einer subretinalen Massenblutung und einer Blutung in den Glaskörper. Die klinische Beobachtung am Schwerpunkt für Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG lässt ein erhöhtes Risiko für eine solche Blutung bei Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten vermuten. Es gibt bislang keine Studie, die die Risikoerhöhung dieser beiden Blutungsformen bei feuchter AMD und Vitamin-K-Antagonisten-Antikoagulation benennt.

Es gibt eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Tilanus et al. 2000), in der 50 Patienten mit AMD und massiven subretinalen oder Glaskörper-Blutungen mit Patienten mit AMD und kleinen subretinalen Blutungen verglichen wurden. Hier fiel auf, dass die Patienten mit massiver intraokulärer Blutung 11,6mal häufiger mit Warfarin behandelt wurden als die Patienten der Kontrollgruppe. Allerdings wurde aus dieser Beobachtung keine Risikoerhöhung abgeleitet.

Der Verdacht, dass subretinale Blutungen bei Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten im Vergleich zu subretinalen Blutungen ohne Antikoagulation stärker ausgeprägt sind, besteht aufgrund der klinischen Beobachtung am Schwerpunkt für Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG. Dieser Verdacht wird durch eine Studie bekräftigt: Bei der Untersuchung von 71 konsekutiven Fällen von Patienten, die eine subretinale Blutung bei feuchter AMD erlitten haben, wurde gezeigt, dass Patienten, die antikoagulatorisch behandelt wurden, im Durchschnitt größere Blutungen erleiden als Patienten ohne antikoagulatorische Behandlung. Des Weiteren zeigte sie, dass das Risiko einer subretinalen Blutung unter oraler Antikoagulation durch einen arteriellen Hypertonus zusätzlich erhöht wird. Einschränkend ist an dieser Stelle anzumerken, dass in dieser Arbeit Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten und mit Thrombozytenaggregationshemmern zusammengefasst wurde (Kuhli-Hattenbach et al. 2010).

A.4 Ziel der Untersuchung

Das Risiko, bei feuchter AMD eine subretinale Blutung wie in A.2.3.4 beschrieben zu erleiden, ist bisher nicht quantitativ untersucht worden. Weiterhin ist die Risikoerhöhung einer solchen Blutung durch Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nicht explizit bestimmt worden (siehe A.3.5.3).

Daher hat diese Arbeit zum Ziel folgende drei Fragestellungen zu beantworten:

1. Wie hoch ist das spontane subretinale Blutungsrisiko aus feuchter AMD?
2. Wie sehr wird das subretinale Blutungsrisiko durch die Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten erhöht?
3. Vergrößert die Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten die Ausdehnung der subretinalen Blutungen?

Die ideale Studienform für eine solche Untersuchung wäre eine randomisierte Doppelblindstudie, die aber ethisch aufgrund der Nebenwirkungen einerseits und des gesicherten therapeutischen Nutzens bei korrekter Indikation nicht vertretbar ist.

Eine prospektive Beobachtungsstudie mit einheitlichen Kontrolluntersuchungen und Anamneseerhebungen wäre auch eine mögliche Studienform. Diese ginge allerdings mit einem nicht vertretbaren Aufwand und einer viel zu langen Studiendauer einher, so dass sie nicht durchführbar ist.

In der Patientendatenbank des Fotolabors (ausführliche Erklärung siehe B.1.2) der UAKG sind 1600 Fluoreszenzangiographieuntersuchungen unter dem Stichwort feuchte AMD zwischen dem 1.1.2002 und dem 30.6.2008 archiviert. Des Weiteren befinden sich in der Stationsdatenbank des Zentrums für Glaskörper- und Netzhautchirurgie Krankheitsverläufe von 138 Augen, die im oben genannten Zeitraum unter den Stichworten „fAMD“ und „subretinale Blutung“ abgespeichert wurden.

Mit diesen Daten sollen die oben genannten Fragestellungen retrospektiv beantwortet werden. Dafür werden folgende Parameter bestimmt:

1. Das spontane Blutungsrisiko aus den Krankheitsverläufen, die in der Datenbank des Fotolabors archiviert sind
2. Die Erhöhung des subretinalen Blutungsrisikos aus dem Verhältnis der Anwendungsäufigkeit von Marcumar® in beiden Datenbanken
3. Die Vergrößerung der subretinalen Blutung durch die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten durch den Vergleich von subretinalen Blutungen mit und ohne

Marcumar®

B MATERIAL UND METHODEN

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, das subretinale Blutungsrisiko aus feuchter AMD unter antikoagulatorischer Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten abzuschätzen. Es handelt sich dabei um die bedingte Wahrscheinlichkeit $w_{AMD}(B|A)$ oder in Worten: Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten mit feuchter AMD, dass er eine subretinale Blutung B unter der Bedingung einer bestehenden Antikoagulation A erleidet. Diese Größe ist retrospektiv nicht direkt zugänglich, da sie Erfassung und lückenlose Verlaufskontrolle eines Kollektivs antikoagulierter fAMD-Patienten voraussetzt. Dennoch ist eine Abschätzung aus retrospektiven Daten mit folgender Überlegung unter Verwendung der BAYES-Formel möglich (Oberhofer 1979):

Die Wahrscheinlichkeit $w_{AMD}(B,A)$ für einen AMD-Patienten, sowohl von einer subretinalen Blutung, als auch von Antikoagulation betroffen zu sein, lässt sich auf zwei verschiedene Weisen mit bedingten Wahrscheinlichkeiten ausdrücken:

Erstens handelt es sich um das Produkt der Wahrscheinlichkeit $w_{AMD}(A)$, als AMD-Patient antikoaguliert zu sein, mit der Wahrscheinlichkeit $w_{AMD}(B|A)$, unter Bedingung „Antikoagulation“ subretinal zu bluten:

$$w_{AMD}(B,A) = w_{AMD}(A) * w_{AMD}(B|A)$$

Zweitens lässt sich dieselbe Größe $w_{AMD}(B,A)$ ausdrücken als Produkt der Wahrscheinlichkeit $w_{AMD}(B)$, als AMD-Patient subretinal zu bluten, mit der Wahrscheinlichkeit $w_{AMD}(A|B)$, unter Bedingung „subretinale Blutung“ antikoaguliert zu sein.

$$w_{AMD}(B,A) = w_{AMD}(B) * w_{AMD}(A|B)$$

Setzt man diese beiden Ausdrücke gleich, so ergibt sich:

$$w_{AMD}(B|A) / w_{AMD}(B) = w_{AMD}(A|B) / w_{AMD}(A)$$

Die linke Seite ist die gesuchte Erhöhung des subretinalen Blutungsrisikos $w_{AMD}(B|A)$ unter Antikoagulation. Die Größen der rechten Seite sind:

- $w_{AMD}(A|B)$: Wieviele der fAMD-Patienten mit subretinaler Blutung sind antikoaguliert?
- $w_{AMD}(A)$: Wieviele der „normalen“ fAMD-Patienten sind antikoaguliert?

Diese Daten lassen sich retrospektiv erheben. Man benötigt dazu zwei Kollektive: Eins mit „normalen“ fAMD-Patienten und ein weiteres mit solchen, die eine subretinale Blutung erlitten haben. Diese Patientengruppen stehen mit der „Fotodatei“ und der „Stationsdatei“ zur Verfügung (siehe B.1).

B.1 Patientenrekrutierung

Patientendaten wurden aus zwei verschiedenen Quellen gewonnen:

- Aus der Patientendatenbank des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG
- Aus der Patientendatenbank des Fotolabors der UAKG.

B.1.1 Patientendatenbank des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG

Im Schwerpunkt Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG wurde von 1984 bis 2009 kontinuierlich eine dBase-Datenbank geführt, die Diagnosen und Therapien der dort untersuchten oder behandelten Patienten enthält. Diese Datenbank enthält auch 123 Patienten, die zwischen 1.1.2002 und 30.6.2008 mit einer subretinalen Blutung bei feuchter AMD aufgenommen wurden. Dieses Kollektiv erlaubt es, den Anteil antikoagulierter Patienten bei AMD-Blutung $w_{AMD}(A|B)$ zu bestimmen und wird im Folgenden „Stationsdatei“ genannt“.

Die Krankenakten dieser Patienten wurden im Zentralarchiv der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) zur Auswertung angefordert.

B.1.2 Patientendatenbank des Fotolabors der UAKG

Seit Beginn 2002 werden die Augenhintergrundfotos und Fluoreszenzangiogramme in der UAKG digital aufgenommen. Die Bilder sind in der Datenbank VisuPac (Zeiss) mit den zugehörigen Diagnosen archiviert und auf dem Rechner des Fotolabors unmittelbar aufrufbar. Neben vielen anderen Befunden sind dort insbesondere alle in der Klinik durchgeführten Fluoreszenzangiogramme abgelegt. Da die Fluoreszenzangiographie die Standardmethode zur Sicherung der Diagnose „feuchte AMD“ ist, sind hier alle Patienten mit feuchter AMD enthalten, sofern der Befund überhaupt die Durchführung der FAG ermöglichte (Dies war z. B. bei vollständig eingeblutetem Glaskörper nicht der Fall). Alle 1600 Bildersätze, die unter dem Stichwort „fAMD“ (für feuchte AMD) zwischen 1.1.2002 und 30.6.2008 abgespeichert wurden, wurden extrahiert. Aus diesen Sätzen wurden 208 über den Zeitabschnitt gleichmäßig verteilte Patientensätze, pro Quartal jeweils 8, mit der Zufallsfunktion des Computerprogramms Excel (Microsoft) ausgelost.

Das Kollektiv der Patientendatenbank des Fotolabors repräsentiert „normale“ fAMD-

Patienten. Aus ihnen lässt sich die Häufigkeit spontaner subretinaler Blutungen aus einer fAMD $w_{AMD}(B)$ wie auch die Häufigkeit von Antikoagulanzen $w_{AMD}(A)$ bei fAMD-Patienten abschätzen. Im Folgenden wird dieses Kollektiv „Fotodatei“ genannt.

B.2 Auswertung der Patientenakten

Alle angeforderten Akten aus beiden Datenbanken wurden nach der gleichen Vorgehensweise ausgewertet.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Erkrankungsalter: Das Alter, bei dem die Erkrankung feuchte AMD in der UAKG per Fluoreszenz-Angiographie bestätigt wurde. Das Erkrankungsalter war für Patienten, bei denen die letzte Untersuchung vor der subretinalen Blutung keine feuchte AMD, sondern lediglich eine trockene AMD ergab, direkt aus den Akten nicht bestimmbar. Daher wurde es folgendermaßen abgeschätzt. Die Hälfte der Zeit zwischen der letzten Untersuchung und dem Diagnosedatum der subretinalen Blutung wurde als Erkrankungsalter festgelegt. Bei Patienten, die zur Erstuntersuchung bereits mit einer subretinalen Blutung in die UAKG kamen, wurde das Erkrankungsalter mit *unbekannt* notiert.
- Erkrankungsdauer an feuchter AMD: Errechnet als Differenz zwischen Lebensalter bei Erkrankungsbeginn (s. o.) und Lebensalter bei stattgehabter Blutung aus der feuchten AMD oder Alter bei der letzten Untersuchung, wenn der Patient keine Blutung erlitten hatte.
- Geschlecht
- Seite des betroffenen Auges
- Subretinale Blutung ja oder nein. Subretinale Hämorrhagien wurden nur als Blutung definiert, wenn sie mindestens 5° sowohl in vertikaler als auch horizontaler Richtung ausgedehnt waren.
- Bei Blutung auch Blutungsgröße in vertikaler und horizontaler Richtung. Die Blutungsgröße wurde in Grad Gesichtsfeldausfall in vertikaler und horizontaler Ausdehnung angegeben. Als Maßstab für die Größe des Gesichtsfeldausfalls diente der Abstand Papille-Makula von 15° (Petersen et al. 2008, Petersen et al. 1998). Diese Werte wurden durch eigene Ausmessung in den Fundusfotos erhoben. Bei Blutungen in den Glaskörper wurde ein hundertprozentiger Gesichtsfeldausfall angenommen und daher mit 135° in vertikaler und mit 160° in horizontaler

Richtung quantifiziert (Deetjen et al. 2005).

- Einnahme von Antikoagulanzen: Diese wurden in drei Gruppen eingeteilt: -

1. keine Antikoagulation

2. Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Warfarin)

3. sonstige Antikoagulanzen: Acetylsalicylsäure (Aspirin® et sim.), Heparin, Clopidogrel (Plavix®). Im Rahmen dieser Arbeit werden auch Thrombozytenaggregationshemmer zu den Antikoagulanzen gezählt.

Wenn in der Akte zu einem Untersuchungsdatum eine Antikoagulation dokumentiert war, wurde davon ausgegangen, dass diese weiterhin regelmäßig durchgeführt wurde, auch wenn dies aus der Akte nicht explizit ersichtlich war.

B.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde teilweise in Zusammenarbeit mit Dr. Klaus Jung aus der Abteilung Medizinische Statistik der Universität Göttingen durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests mit $\alpha = 5\%$ festgelegt. Die Analysen in C.2 wurden mit der Software Statistica 9.0 und die Analysen in C.3 und C.4 mit der Software SAS (Version 9.1, SAS Institute) vorgenommen.

B.3.1 Häufigkeit spontaner subretinaler Blutungen bei feuchter AMD

Für die Bestimmung des spontanen, subretinalen Blutungsrisikos der an feuchter AMD erkrankten Augen wurde die Fotodatei („normale AMD-Fälle“) herangezogen. Ausschließlich die Verläufe, in denen sich kein Hinweis auf die Einnahme eines antikoagulatorischen Medikamentes fand, wurden berücksichtigt. Diese wurden als Kaplan-Meyer-Kurve auf zwei unterschiedliche Weisen dargestellt.

Zur ersten Auswertung wurden die Verlaufsdauern, so wie sie aus den Akten erhoben wurden, als Kaplan-Meyer-Kurve dargestellt. In dieser Darstellung fielen die Augen ohne subretinale Blutung zum Ende ihres Beobachtungszeitraums als zensiert aus dem Kollektiv raus.

Bei der zweiten Darstellung wurden alle Beobachtungszeiträume von den Augen, die keine subretinale Blutung erlitten, willkürlich auf fünf Jahre verlängert, um die Zensur vieler kurzer Krankheitsverläufe ohne Blutung zu umgehen. Dies geschah unter der Annahme, dass die Patienten keine Blutung erlitten hatten, weil sie sonst im Falle einer subretinalen

Blutung wieder in die UAKG gekommen wären. Ausführlich wird dies unter D.2 diskutiert.

B.3.2 Häufigkeit subretinaler Blutungen aus feuchter AMD unter Antikoagulation

Durch einfaches Abzählen wurde untersucht, wie häufig die Patienten in beiden Dateien mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden.

Weiter wurde mit nichtparametrischen, einfaktoriellen Varianzanalysen untersucht, welchen Einfluss unterschiedliche Antikoagulanzen, die Seite des betroffenen Auges (linkes oder rechtes Auge) oder die Erkrankungsdauer auf das Auftreten einer subretinalen Blutung oder einer GK-Blutung hatten.

B.3.3 Ausdehnung subretinaler Blutungen in Abhängigkeit von der Einnahme von Antikoagulanzen

Mit entsprechender parametrischer Varianzanalyse wurde untersucht, welchen Einfluss eine antikoagulatorische Behandlung und die Seite des betroffenen Auges (linkes oder rechtes Auge) auf die vertikale bzw. horizontale Ausdehnung der subretinalen Blutung hatten. Der Zusammenhang zwischen Befundalter und vertikaler bzw. horizontaler Ausdehnung wurde mit Pearson's Korrelationskoeffizient r bewertet.

Aus den durchschnittlichen Ausdehnungen in vertikaler und horizontaler Richtung wurde mit der Formel zur Berechnung von Ellipsenflächen $A = \pi * a * b$ das Gesichtsfeld berechnet, welches durch die subretinale Blutung verloren ging. Dieser Wert wurde von der Annahme ausgehend, dass 30 Quadratgrad einer Papillenfläche entsprechen, in die Anzahl der verlorengegangenen Papillenflächen umgewandelt.

B.3.4 Anteil der Patienten mit feuchter AMD und gleichzeitiger Antikoagulation mit Marcumar®

Der Anteil von Patienten mit gleichzeitiger Antikoagulation wurde auf zwei unterschiedliche Art und Weisen bestimmt.

Einmal durch Feststellung der Häufigkeit mit Marcumar® antikoagulierter Patienten aus der Fotodatei, indem die Akten durchgeschaut wurden.

Zum anderen wurden alle Patienten aus der Patientendatenbank des Schwerpunktes Netzhaut und Glaskörperchirurgie, die mit der Diagnose „feuchte AMD“ verschlüsselt

waren, gezählt. Da auch die Antikoagulation mit Marcumar® verschlüsselt war, konnte der Anteil antikoagulierter Patienten am Kollektiv aller Patienten mit feuchter AMD bestimmt werden. (Anmerkung: Bei diesem Kollektiv handelt es sich nicht um das Kollektiv, welches mit der Abkürzung „Stationsdatei“ bezeichnet wird. In dem hier ausgewerteten Kollektiv sind alle Patienten mit feuchter AMD enthalten. In der Stationsdatei befinden sich nur Patienten mit feuchter AMD und zusätzlich subretinaler Blutung.)

B.4 Suchmaschinen für die Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden die Internetseiten www.pubmed.org und www.uptodate.com genutzt.

C ERGEBNISSE

C.1 Anzahl der ausgewerteten Akten

Aus der Stationsdatei resultieren 124 Augen (101 Patienten, 55 weibliche, 46 männliche, durchschnittliches Lebensalter bei subretinaler Blutung 79 Jahre, Standardabweichung 6,8 Jahre).

Aus den 208 zufällig ausgewählten Datensätzen der Fotodatei wurden die Krankenakten von 120 Patienten mit 162 an feuchter AMD erkrankten Augen ausgewertet. Aus der Fotodatei wurden aus statistischen Gründen alle Patienten, die schon in der Stationsdatei vorhanden waren gelöscht, so dass zur statistischen Auswertung 110 Patienten (69 weibliche, 41 männliche, durchschnittliches Lebensalter am Ende des beobachteten Verlaufs 78,1 Jahre, Standardabweichung 10,1 Jahre) mit 148 Augen zur Verfügung standen. Für zwei Patienten, welche mit drei an feuchter AMD erkrankten Augen in der Auswertung vertreten sind, konnte keine Medikamentenanamnese erhoben werden. Bei dem Patienten, der mit 2 Augen vertreten ist, war nur „Herztablette“ in der Medikamentenanamnese angegeben. Der andere Patient konnte keine Aussage über die von ihm genommen Medikamente machen.

Der Unterschied zwischen der Anzahl ausgeloster und ausgewerteter Akten ergab sich aufgrund von drei Ursachen: Erstens musste bei einigen Patienten die Diagnose revidiert werden (Die in der Patientendatenbank eingetragene Diagnose ist die Verdachtsdiagnose zum Zeitpunkt der Fotoaufnahme). Zweitens werden AMD-Patienten im Laufe ihrer Erkrankung meist mehrfach fotografiert. Aufgrund dessen wurden einige Patienten doppelt ausgelost, aber natürlich nur einmal ausgewertet. Drittens wurden nicht alle angeforderten Akten vom Archiv zur Verfügung gestellt.

C.2 Subretinales Blutungsrisiko an feuchter AMD erkrankter Augen ohne den Einfluss von Antikoagulanzen

In Abbildung 1 ist der Krankheitsverlauf aller 63 Augen (50 Patienten, 33 weibliche, 17 männliche, durchschnittliches Alter der Augen bei subretinaler Blutung, bzw. letzter Untersuchung, wenn keine subretinale Blutung aufgetreten ist, 77 Jahre, Standardabweichung 10,4 Jahre) ohne antikoagulatorische Behandlung aus der Stationsdatei als Kaplan-Meyer-Kurve dargestellt. Alle Augen ohne Blutung fallen am Ende ihrer Beobachtungszeit, wie für eine Kaplan-Meyer-Kurve typisch, aus dem Kollektiv heraus. Diese Form der Darstellung zeigt ein spontanes subretinale Blutungsrisiko der an feuchter

AMD erkrankten Augen ein Blutungsrisiko von etwa 12% pro Jahr (25% nach zwei Jahren nach Diagnose und von 64% nach fünf Jahren nach Diagnose).

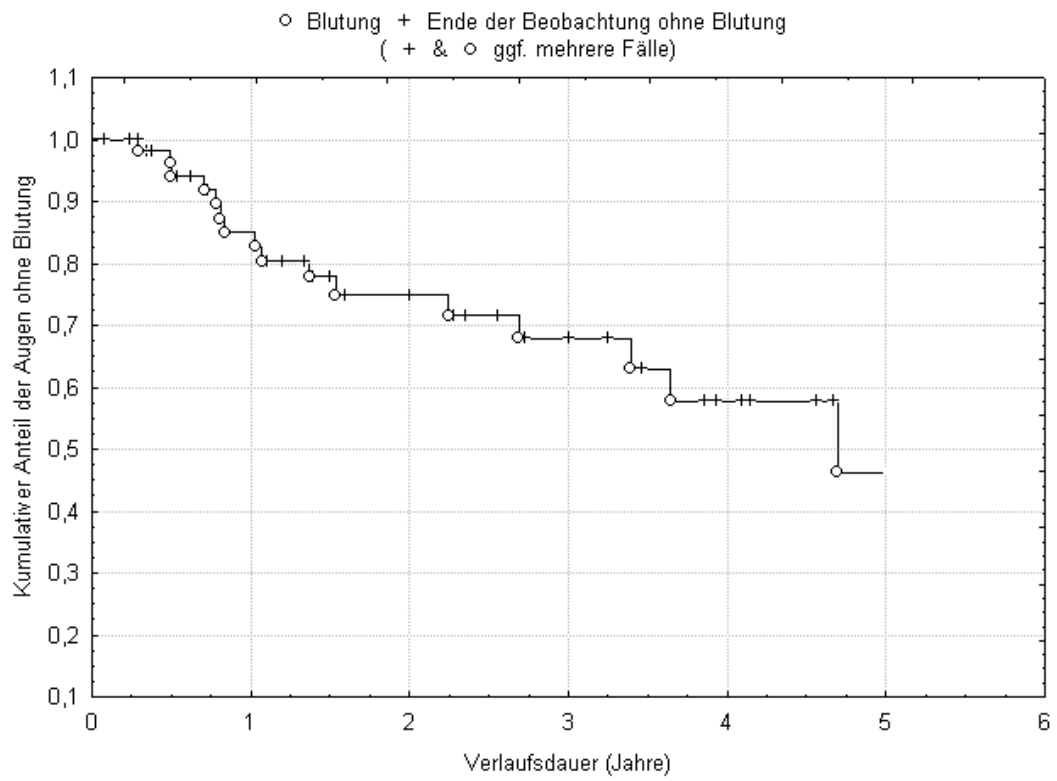


Abbildung 1: Blutungswahrscheinlichkeit an feuchter AMD erkrankter Augen dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

Um den hohen Anteil frühzeitig endender Beobachtungszeiträume von Augen, die keine subretinale Blutung erlitten hatten, zu umgehen, wurden für die Kaplan-Meyer-Kurve in Abbildung 2 alle Krankheitsverläufe ohne Blutung auf fünf Jahre willkürlich verlängert. Dies geschah in der Annahme, dass alle Patienten, die nach der Diagnosestellung nicht wieder zur Behandlung in die UAKG kamen, später auch keine subretinale Blutung erlitten hatten. Sonst hätten sie zur Therapie der Blutung die UAKG wieder aufgesucht. Bei dieser Art der Auswertung ist das Blutungsrisiko deutlich geringer: 17% zwei Jahre nach Diagnose und 25% fünf Jahren nach Diagnose (Abbildung 2).

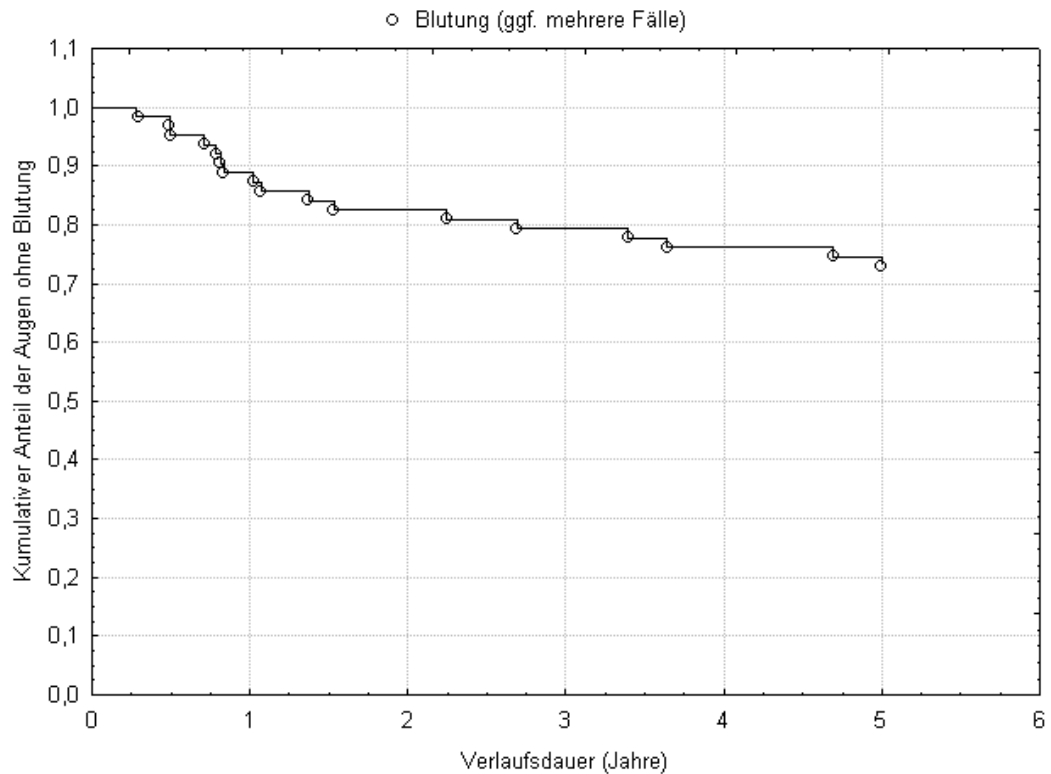


Abbildung 2: Blutungswahrscheinlichkeit an feuchter AMD erkrankter Augen dargestellt als Kaplan-Meyer-Kurve mit auf fünf Jahre verlängerten Beobachtungszeiträumen bei allen Patienten, die vorher keine Blutung erlitten haben.

C.3 Häufigkeit subretinaler Blutungsereignisse aus feuchter AMD

In den beiden folgenden Abschnitten wird die Häufigkeit von Blutungsereignissen in Abhängigkeit von der Einnahme von Antikoagulanzen, des Geschlechts, der Tatsache, ob die Blutung im rechten oder im linken Auge stattfand, und der Erkrankungsdauer untersucht. Hierfür wurden alle Augen aus beiden Dateien ausgewertet.

Für die Untersuchung der Antikoagulanzen wurde unterschieden, ob die Patienten gar keine antikoagulatorischen Medikamente einnahmen oder ob sie mit Marcumar® behandelt werden. Für den Fall, dass andere gerinnungshemmende Mittel in der Medikamentenanamnese vorkamen, wurde dies als „sonstige Antikoagulation“ bezeichnet.

In C.3.1 werden alle Blutungsereignisse betrachtet. In C.3.2 wird speziell die Häufigkeit subretinaler Blutungen, die in den Glaskörper durchgebrochen sind, untersucht.

C.3.1 Häufigkeit aller subretinaler Blutungen aus feuchter AMD

Bei Augen, die an feuchter AMD erkrankt sind und deren Träger zusätzlich noch Marcumar® einnehmen, treten deutlich mehr subretinale Blutungen auf als bei Augen, deren Träger nicht antikoagulatorisch oder mit einem sonstigen blutverdünnenden Medikament behandelt sind (Abbildung 3, Tabelle 1). Diese Beobachtung ist signifikant ($p = 0.026$).

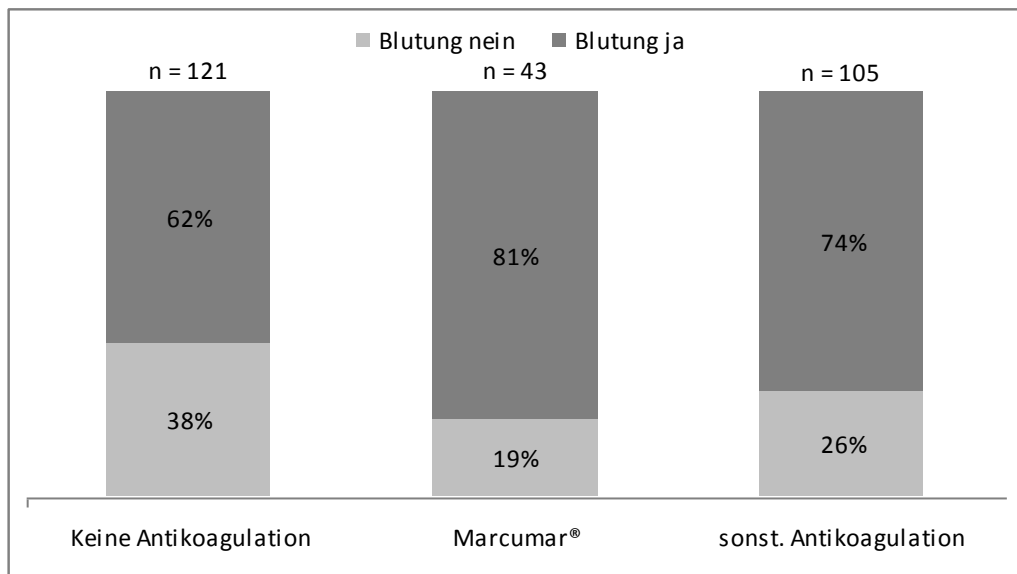


Abbildung 3: Aufteilung der Patienten nach stattgefundener oder nicht stattgefundener subretinaler Blutung in Abhängigkeit von der Medikamentenanamnese.

Die Blutungswahrscheinlichkeit für rechte bzw. linke AMD-Augen ist nicht signifikant verschieden. Das Geschlecht hat einen gerade eben signifikanten Einfluss auf die Blutungswahrscheinlichkeit. Männer scheinen etwas leichter eine subretinale Blutung zu erleiden als Frauen. Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Blutung unterscheidet sich nicht signifikant vom Alter ohne Blutung bei der letzten Untersuchung (Tabelle 3).

	Subretinale Blutung		P
	Ja	Nein	
Keine Antikoagulation (n=121=100%)	75 (62%)	46 (38%)	0,026
Marcumar (n=43=100%)	35 (81%)	8 (19%)	
Sonstige Antikoagulation (n=105=100%)	78 (74%)	27 (26%)	
Linkes Auge (n=146=100%)	95 (65%)	51 (35%)	0,11
Rechtes Auge (n=126=100%)	93 (74%)	33 (26%)	
Weiblich (n=156=100%)	98 (63%)	58 (37%)	0,046
Männlich (n=116=100%)	90 (78%)	26 (22%)	
Lebensalter bei Blutung; bzw. letzter Untersuchung, wenn keine Blutung vorlag (Jahre)	78.4 +/- 8,2	78.9 +/- 9,8	0,21

Tabelle 3: Einfluss der Antikoagulation, der Seite, des Geschlechts und des Lebensalters auf das Auftreten einer Blutung.

C.3.2 Häufigkeit von subretinalen Blutungen, die in den Glaskörper durchbrechen

Sehr ausgedehnte subretinale Blutungen haben die Tendenz, in den Glaskörper durchzubrechen (siehe C.2.3.4). Solche Extremfälle kommen bei den AMD-Blutungen unter Marcumar®-Einfluss signifikant häufiger vor (Abbildung 4, Tabelle 2, $p < 0,01$).

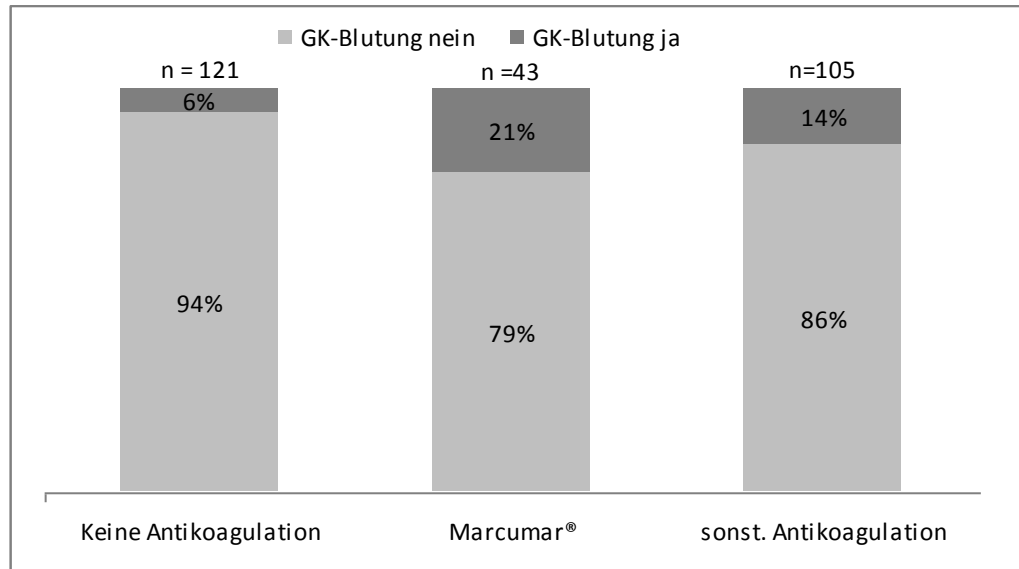


Abbildung 4: Subretinale Blutungen mit Durchbruch in den Glaskörpern bei feuchter AMD in Abhängigkeit von der Medikamentenanamnese.

Subretinale Blutungen bei feuchter AMD, die in den Glaskörper durchbrechen, treten am rechten und linken Auge sowie bei männlichen und weiblichen Patienten ungefähr gleichhäufig auf. Das Lebensalter zum Zeitpunkt der GK-Blutung unterscheidet sich nicht signifikant vom Alter ohne Blutung bei der letzten Untersuchung, bzw. dem Alter bei stattgefundener Blutung, die nicht in den Glaskörper durchgebrochen ist (siehe Tabelle 4).

	GK-Blutung		P
	Ja	Nein	
Keine Antikoagulation (n=121=100%)	7 (6%)	114 (94%)	< 0,001
Marcumar (n=43=100%)	9 (21%)	34 (79%)	
Sonstige Antikoagulation (n=105=100%)	15 (14%)	90 (86%)	
Linkes Auge (n=146=100%)	17 (12%)	129 (88%)	0,96
Rechtes Auge (n=126=100%)	14 (11%)	112 (89%)	
Weiblich (n=156=100%)	16 (13%)	140 (87%)	0,45
Männlich (n=116=100%)	15 (10%)	101 (90%)	
Lebensalter bei Blutung; bzw. letzter Untersuchung, wenn keine Blutung vorlag (Jahre)	78.6 +/- 8,9	78.1 +/- 7,0	0,21

Tabelle 4: Einfluss der Antikoagulation, der Seite, des Geschlechts und des Lebensalters auf das Auftreten einer GK-Blutung.

C.4 Anteil der Patienten mit feuchter AMD und Marcumar®-Antikoagulation

C.4.1 Häufigkeit von Antikoagulanzen in der Anamnese in den beiden untersuchten Dateien

Vergleicht man die beiden unterschiedlichen Dateien hinsichtlich der Einnahme von Antikoagulanzen, so zeigt sich, dass die Patienten der Stationsdatei deutlich häufiger mit Marcumar® oder einem anderen Antikoagulanzen behandelt wurden als die Patienten der Fotodatei. Dieser Unterschied ist signifikant (Tab. 5, $p < 0,01$) und hat Auswirkungen hinsichtlich der Risiko-Abschätzungen (siehe D.3.2).

	Datei		p
	Stationsdatei (n = 124 = 100%)	Fotodatei (n = 145 = 100%)	
Keine Antikoagulation	40 (32%)	81 (56%)	< 0,01
Marcumar®	28 (23%)	15 (10%)	
Sonstige Antikoagulation	56 (45%)	49 (34%)	

Tabelle 5: Medikamentenanamnese in den beiden Studiendateien.

Ursache ist, dass die Stationsdatei eine Selektionstendenz für große Blutungen und damit auf Antikoagulantien als deren Ursache aufweist.

C.4.2 Häufigkeit der Marcumar®-Behandlung von fAMD-Patienten aus der Patientendatenbank des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG

In der Patientendatenbank des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG befinden sich 825 Patienten mit der Diagnose feuchte AMD. Darunter sind 50 mit der Medikamentenanamnese Marcumar® dokumentiert, was einem Anteil von 6% entspricht. (Anmerkung: Bei diesem Kollektiv handelt es sich nicht um das Kollektiv, welches mit der Abkürzung „Stationsdatei“ bezeichnet wird. In dem hier ausgewerteten Kollektiv sind alle Patienten mit feuchter AMD enthalten. In der Stationsdatei befinden sich nur Patienten mit feuchter AMD und zusätzlich subretinaler Blutung.)

C.5 Abschätzung der Risikoerhöhung für eine subretinale Blutung bei feuchter AMD und gleichzeitiger Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten

Die Erhöhung des Risikos, eine subretinale Blutung im Rahmen einer feuchten AMD bei gleichzeitiger Antikoagulation zu erleiden, lässt sich mit der Formel:

$$w_{\text{AMD}}(\text{B} | \text{A}) / w_{\text{AMD}}(\text{B}) = w_{\text{AMD}}(\text{A} | \text{B}) / w_{\text{AMD}}(\text{A})$$

wie in B hergeleitet abschätzen.

Die linke Seite ist die gesuchte Erhöhung des subretinalen Blutungsrisikos $w_{\text{AMD}}(\text{B} | \text{A})$ unter Antikoagulation.

Die Größen der rechten Seite wurden in C.4 bestimmt:

- $w_{\text{AMD}}(\text{A} | \text{B})$: 23% der fAMD-Patienten mit subretinaler Blutung sind antikoaguliert (s. C.4.1)
- $w_{\text{AMD}}(\text{A})$: 10% bzw. 6% der „normalen“ fAMD-Patienten sind mit einem Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert (s. C.4.1 und C.4.2).

Das Risiko, eine subretinale Blutung unter Antikoagulation mit Marcumar® zu erleiden, ist dementsprechend um das 2,3fache bzw. 3,8fache erhöht.

C.6 Größe subretinaler Blutungen in Abhängigkeit von der Einnahme von Antikoagulanzen

C.6.1 Vertikale und horizontale Ausdehnung

Die vertikale und die horizontale Ausdehnung der subretinalen Blutungen aus feuchter AMD sind bei Augen von Patienten mit Marcumar®-Behandlung signifikant größer als bei Augen ohne oder mit sonstiger antikoagulatorische Behandlung (Tabellen 6 & 7, Abbildungen 5 u. 6, $p < 0,05$ bzw. $p = 0,03$). Sie betragen bei Marcumar®einnahme durchschnittlich vertikal 64° und horizontal 56° , ohne Antikoagulation 32° , bzw. 32° und bei sonstiger Antikoagulation 52° bzw. 48° . Sie unterscheiden sich nicht signifikant von der Tatsache, ob die Blutung am rechten oder linken Auge stattgefunden hat. Weiterhin korrelieren sie nicht mit dem Alter des Auges zum Blutungszeitpunkt (Tabelle 6 und 7).

Die große Standardabweichung der Werte beruht auf dem Anteil an Augen mit kompletter Erblindung durch den Durchbruch der subretinalen Blutung in den Glaskörper, welche mit 135° in vertikaler und mit 160° in horizontaler Richtung quantifiziert wurde (Deetjen et al. 2005). Angemessener ist deshalb eine nicht-parametrische Darstellung (Abbildung 5 und 6).

	Ausdehnung Vertikal	P
Keine Antikoagulation	32 +/- 42	< 0,05
Marcumar®	56 +/- 53	
Sonstige Antikoagulation	48 +/- 52	
Rechtes Auge	47 +/- 51	0,18
Linkes Auge	39 +/- 47	
Korrelation zw. Lebensalter und vertikaler Ausdehnung	r = -0,02	0,76

Tabelle 6: Einfluss des Medikaments, der Seite auf die vertikale Ausdehnung (in Grad Gesichtsfeldausfall) sowie die Korrelation zwischen Lebensalter und vertikaler Ausdehnung.

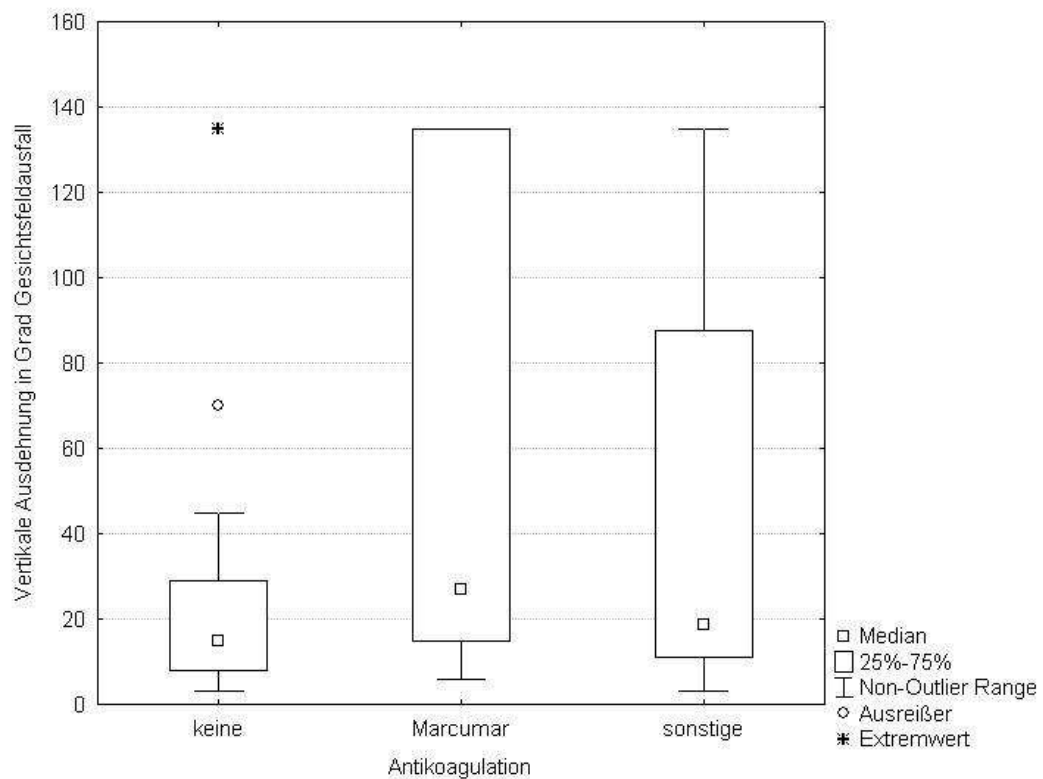


Abbildung 5: Vertikale Ausdehnung der subretinalen Blutungen in Abhängigkeit von der Antikoagulation in Grad Gesichtsfeldausfall.

	Ausdehnung Horizontal	P
Keine Antikoagulation	32 +/- 47	0,03
Marcumar®	64 +/- 65	
Sonstige Antikoagulation	52 +/- 62	
Rechtes Auge	42 +/- 56	0,23
Linkes Auge	51 +/- 60	
Korrelation zw. Lebensalter und horizontaler Ausdehnung	r = 0,04	0,66

Tabelle 7: Einfluss des Medikaments, der Seite auf die horizontale Ausdehnung (in Grad Gesichtsfeldausfall) sowie die Korrelation zwischen Lebensalter und horizontaler Ausdehnung.

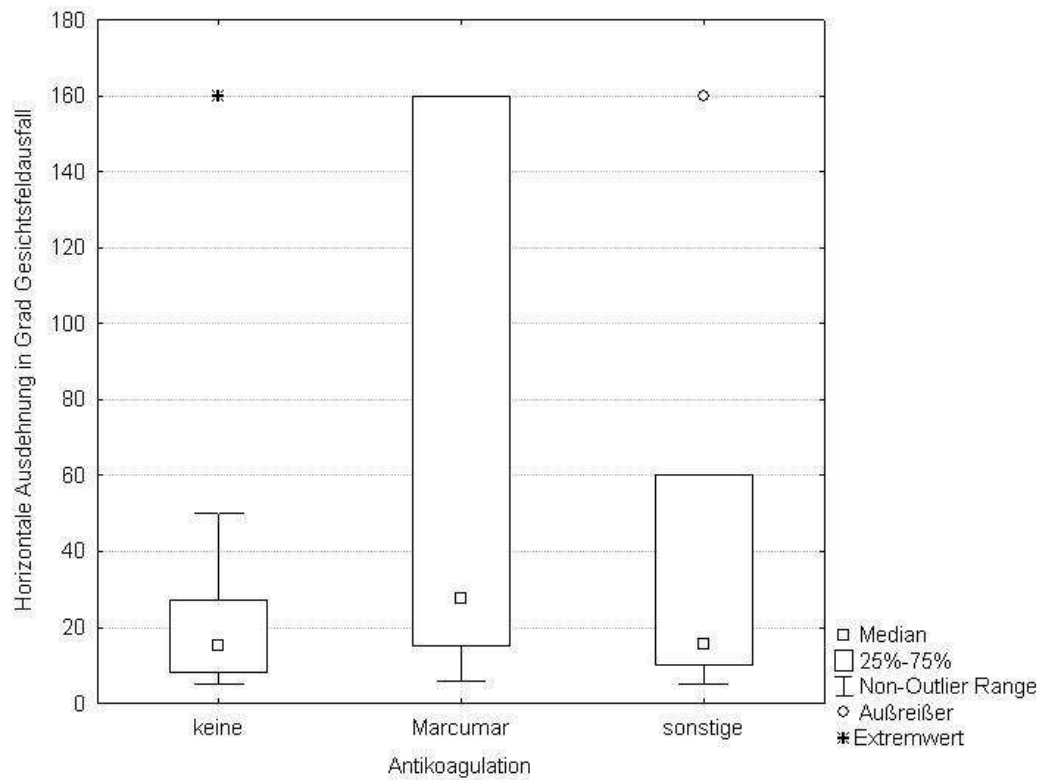


Abbildung 6: Horizontale Ausdehnung der subretinalen Blutungen in Abhängigkeit von der Antikoagulation in Grad Gesichtsfeldausfall.

C.6.2 Fläche des Gesichtsfeldausfalls durch subretinale Blutungen

Die vertikale und horizontale Ausdehnung der subretinalen Blutungen sind beinahe identisch. Dies entspricht der klinischen Beobachtung, dass die Blutungen meist eine kreisrunde bis ellipsenförmige Gestalt haben. Aus der mittleren horizontalen und vertikalen Ausdehnung ergeben sich unter der Annahme einer ellipsenförmigen Blutung folgende mittlere Gesichtsfeldausfälle: Unter Marcumar® 3255 Quadrat-Grad Gesichtsfeldausfall, ohne antikoagulatorischer Behandlung 804 Quadrat-Grad und mit sonstiger antikoagulatorischer Behandlung 1960 Quadrat-Grad. Unter Berücksichtigung, dass 30 Quadrat-Grad einer Papillenfläche entsprechen, bedeutet dies Gesichtsfeldausfälle von 109, 27 und 65 Papillenflächen. Der größere Gesichtsfeldausfall durch subretinale Blutungen unter Marcumar®-Behandlung ist auch in der nicht-parametrischen Darstellung der Abbildung 7 gut zu erkennen (Abbildung 7).

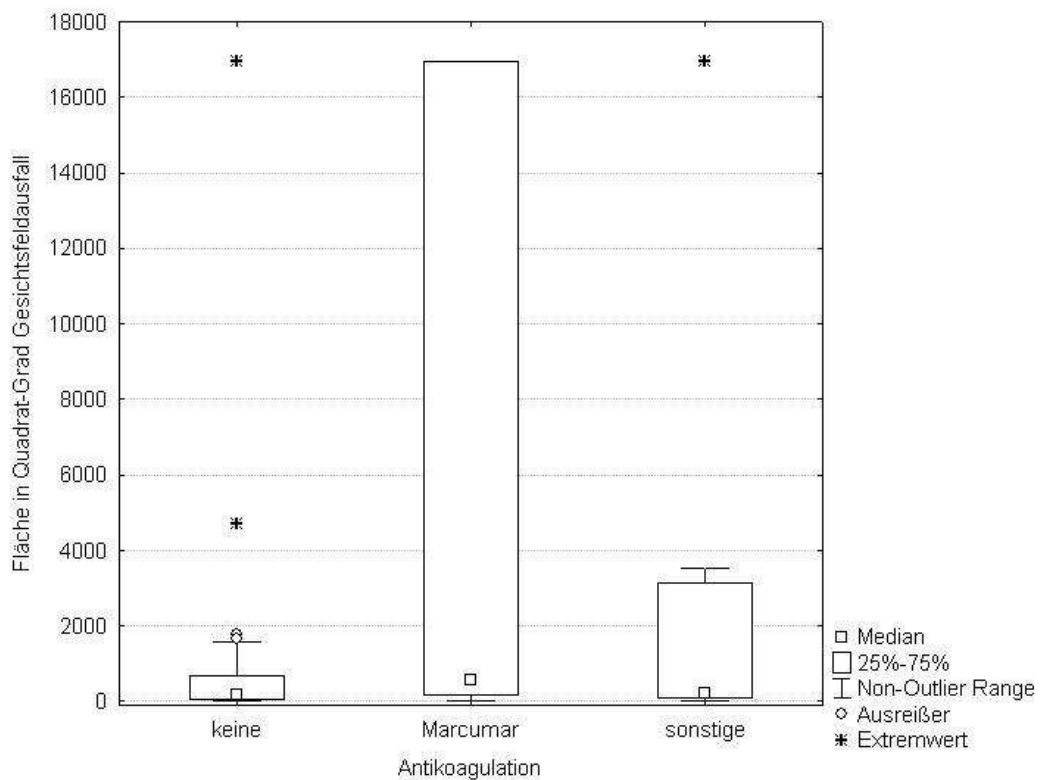


Abbildung 7: Fläche des Gesichtsfeldausfalls der subretinalen Blutungen in Abhängigkeit von der Antikoagulation in Quadrat-Grad Gesichtsfeldausfall.

Die bis an den Maximalwert reichenden 25%-75%-Boxen kommen dadurch zustande, dass GK-Blutungen mit einem maximalen Gesichtsfeldverlust von 135° vertikal und 160° horizontal quantifiziert wurden.

D DISKUSSION

D.1 Studienansatz

Vor der Diskussion der einzelnen Ergebnisse soll hier eine allgemeine Bewertung der Datenerhebung und –auswertung vorangestellt werden.

D.1.1 Ideale Studienbedingungen

Die Risikoerhöhung durch einen Vitamin-K-Antagonisten, eine subretinale oder eine Glaskörper-Blutung bei feuchter AMD zu verursachen, ist die Kernfrage dieser Arbeit, wofür eine doppelblinde, randomisierte Studie die Methode mit dem höchsten Evidenzgrad wäre. Dies ist ethisch aber nicht vertretbar. Man müsste fAMD-Patienten, bei denen keine Indikation für die Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten vorliegt, antikoagulieren. Bei einem Nebenwirkungsrisiko für eine schwere Blutung von ca. 2-7% pro Jahr und für eine intrakranielle oder sogar letale von jeweils 0,4-1% (Linkins et al. 2003, van Walraven et al. 2002), ist das Risiko, welchem die Probanden ausgesetzt würden, unvertretbar. Alternativ könnte man auch die Hälfte der Patienten mit feuchter AMD und Krankheiten, die den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten erfordern, mit Placebo behandeln, um den Unterschied in der Prognose der feuchten AMD zu beobachten. Bei den in A.3.3 ausführlich beschriebenen Überlebensvorteilen durch eine antikoagulatorische Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ist dies ebenfalls nicht zu vertreten. Weiterhin wäre eine doppelblinde Behandlung dadurch erschwert, dass die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten mit dem INR regelmäßig kontrolliert werden muss (Hirsh u. Poller 1994).

Das zweitbeste Studien-Design wäre eine prospektive Fall-Kontroll-Studie, in der der Krankheitsverlauf von Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose schon dauerhaft mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, beobachtet wird. Als Vergleichsgruppe werden Patienten mit feuchter AMD, aber ohne antikoagulatorische Behandlung betrachtet. Diese Studie wäre ethisch vertretbar, weil kein Teilnehmer auf ein indiziertes Medikament verzichten müsste, bzw. unnötig den Risiken einer antikoagulatorischen Behandlung ausgesetzt würde. Das größte Problem einer solchen Studie wäre die Rekrutierung von ausreichend vielen Patienten mit einer antikoagulatorischen Behandlung bei Diagnosestellung. Mit den Krankheitsverläufen der Kontrollgruppe ohne Vitamin-K-Antagonist wäre zusätzlich das spontane, antikoagulationsunabhängige subretinale Blutungsrisiko zu errechnen. Diese Studie wäre sehr zeitaufwändig und würde unverhältnismäßig große Ressourcen erfordern. Auf diese Problematik wird unter D.2 noch einmal ausführlich eingegangen.

D.1.2 Unsicherheiten in der Datenerhebung

Bei einer retrospektiven Untersuchung muss besonderes Augenmerk auf Unsicherheiten der Daten und mögliche Selektionseffekte sowie deren Einfluss auf Ergebnisse und Schlussfolgerungen gelegt werden.

Eine Unsicherheit in den Daten ist die ungenaue Bestimmung des Erkrankungsbeginns an feuchter AMD. Es wurde der Tag der Diagnose-Stellung in der UAKG verwendet. Sicherlich lag dieser in vielen Fällen deutlich später als der wirkliche Krankheitsbeginn, weil manche Patienten zuerst anderswo augenärztlich behandelt wurden und erst spät mit starken Verschlechterungen zur Behandlung in die UAKG kamen. Tendenziell wird die Erkrankungsdauer also zu kurz angenommen. Anstelle des Diagnosetages wäre es prinzipiell auch möglich, den Zeitpunkt der einsetzenden Visusveränderung als Krankheitsbeginn zu wählen. Allerdings ist dies mindestens ebenso unzuverlässig, da der Visus der durchschnittlich älteren Patienten längere Zeit vor dem Beginn der feuchten AMD wegen trockener AMD oder anderer altersbedingter Erkrankungen, z.B. fortschreitender Katarakt, reduziert gewesen ist.

Eine weitere Schwäche der Datenlage ist die unvollständige Medikamentenanamnese, die in den Akten zu finden war. Dementsprechend birgt die der Auswertung zugrunde liegende Annahme, dass einmalige Dokumentation von Antikoagulanzen eine dauerhafte antikoagulatorische Therapie bedeute, den Fehler, dass einige Verläufe fälschlicherweise einer antikoagulatorischen Therapie zugeordnet wurden, obwohl die Antikoagulanzen abgesetzt wurden. Wie in A.3.3 gezeigt, gibt es auch temporäre Indikationen für Vitamin-K-Antagonisten. In welche Richtung diese Problematik das Ergebnis für die Risikoerhöhung, eine subretinalen Blutung bei feuchter AMD unter Vitamin-K-Antagonisten zu entwickeln, beeinflusst, ist unklar, weil eine falsche Zuordnung sowohl Krankheitsverläufe mit als auch ohne Blutung betrifft.

D.1.3 Einfluss unterschiedlicher Therapien für die feuchte AMD

Weiter sind die absoluten Blutungshäufigkeiten sicher vom Wandel der Therapie-Optionen – Laserkoagulation, PDT und intravitreale Injektion von Lucentis® -während des Beobachtungszeitraums beeinflusst. Die hier vorgestellten Ergebnisse geben also nicht das subretinale Blutungsrisiko von AMD-Augen wieder, die nach den aktuell gültigen Richtlinien der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und dem Berufsverband der Augenärzte behandelt werden. Injektionen von Lucentis® als heutiges Mittel der Wahl (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft et. al 2009) standen im Untersuchungszeitraum erst kurzzeitig zur Verfügung. Es ist wahrscheinlich, dass die Injektionsbehandlung mit VEGF-Hemmern inzwischen zu einer deutlichen Risikoabsenkung für subretinale Blutung bei feuchter AMD geführt hat.

D.1.4 Selektionsfehler bei der Datenerhebung

D.1.4.1 Selektion bestimmter Krankheitsverläufe

Zu einer Selektion komplizierter Krankheitsverläufe in der Fotodatei kommt es aufgrund der Tatsache, dass aus allen 1600 fAMD-Datensätzen, die sich in der Datenbank des Fotolabors der UAKG befanden, zufällig 208 ausgelost wurden. Jeder Datensatz steht für eine Fotountersuchung an einem Tag. Dies bedeutet, dass Patienten, die an mehreren Tagen untersucht wurden, mehrfach in der Datenbank vertreten sind, wodurch Krankheitsverläufe ohne Progression nicht so häufig fotografiert werden wie die Krankheitsverläufe mit Blutung. Somit sind die schweren Krankheitsverläufe in den 1600 Datensätzen überrepräsentiert. Diese Überrepräsentation ist sehr wahrscheinlich auch in den ausgelosten 208 Datensätzen gegeben. Dies wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt: Wenn irgendein Datensatz des Patienten ausgelost wurde, wurde sein gesamter Krankheitsverlauf ausgewertet. Rückblickend hätte der Krankheitsverlauf besser nur ausgewertet werden dürfen, wenn die Erstuntersuchung, bei der die Diagnose feuchte AMD gestellt wurde, ausgelost wurde. Die gleichwertige Behandlung aller Datensätze der Datenbank des Fotolabors bei der Auslosung begünstigt somit die Auswahl komplizierter Fälle.

Dieser Selektionsfehler wird durch eine andere Selektion zum Teil kompensiert. Um bei der Auswertung der verbundenen Stations- und Fotodatei Datensätze nicht doppelt zu berücksichtigen, wurden die Patienten, die in beiden Dateien vertreten sind, aus der Fotodatei gelöscht. Da in der Stationsdatei nur Patienten vertreten sind, die eine subretinale

Blutung erlitten haben, handelt es sich bei den gelöschten Patienten ausschließlich um Patienten mit Blutung. Es handelt sich um 10 Patienten mit 14 Augen, was ungefähr 10% des Kollektivs darstellt.

D.1.4.2 Selektion von fAMD-Patienten mit Marcumar®-Antikoagulation

Für die beiden ermittelten Werte von fAMD-Patienten, die zusätzlich mit Marcumar® antikoaguliert waren, bestehen Selektionsprobleme:

Der in C.4.1 bestimmte Anteil einer Antikoagulation mit Marcumar® bei fAMD-Patienten aus der Fotodatei von 10% ist wahrscheinlich aufgrund einer Selektion zu Gunsten von fAMD-Patienten mit Marcumar®-Antikoagulation zu hoch. Diese Selektion erklärt sich wie folgt: Der Anteil an Patienten mit Marcumar®-Behandlung in diesem Kollektiv ist höher als im Gesamtkollektiv aller Patienten mit feuchter AMD, weil komplizierte Krankheitsverläufe im Zusammenhang mit der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten stehen. Weshalb in der Fotodatei komplizierte Krankheitsverläufe überrepräsentiert sind, wird in D.1.4.1 erläutert.

Eine Selektion zugunsten schwerer Krankheitsverläufe unter Marcumar® liegt auch bei der in C.4.2 durchgeführten Bestimmung des Anteils aller fAMD-Patienten mit Marcumar®-Antikoagulation von 6% in der Patientendatenbank des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie vor. Vornehmlich Patienten mit schweren Verläufen der feuchten AMD werden an die UAKG überwiesen. Da die gleichzeitige Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten das Risiko eines komplizierten Krankheitsverlaufs, wie in dieser Arbeit gezeigt, erhöht, sind wahrscheinlich auch in dieser Patientendatenbank Patienten mit Marcumar®-Antikoagulation häufiger vertreten als in der Gesamtpopulation aller fAMD-Patienten.

D.2 Spontanes Blutungsrisiko der an feuchter AMD erkrankten Augen

Das natürliche Blutungsrisiko unbehandelter, an feuchter AMD erkrankter Augen ist heute nicht mehr zuverlässig zu erfassen, da die Erkrankung in zunehmendem Maße therapeutisch beeinflussbar geworden ist und entsprechend auch alle Augen in der UAKG nach dem jeweils aktuellem Stand der Augenheilkunde behandelt wurden. So hat die seit Anfang 2008 in großem Umfang eingesetzte Injektion von Antikörpern gegen VEGF (Lucentis®) schwere Blutungsverläufe sehr selten werden lassen.

Die aus den Kaplan-Meyer-Kurven in Abbildung 1 und 2 ermittelten

Blutungswahrscheinlichkeiten von 21%, bzw. 17% nach zwei Jahren und 47% bzw. 25% nach fünf Jahren geben den oberen bzw. den unteren Grenzwert des Risikos, eine subretinale Blutung bei feuchter AMD ohne den Einfluss von gerinnungshemmenden Medikamenten zu erleiden, an.

Der jeweils höhere Wert ist mit Sicherheit zu hoch, was sich folgendermaßen erklärt: Datensätze der Patienten, die nur für einen kurzen Zeitraum in Behandlung der UAKG waren, wurden mit Ende ihrer tatsächlichen Beobachtungszeit aus dem Kollektiv gestrichen („zensiert“). Dadurch wird die Population, zu der das subretinale Blutungsrisiko errechnet wird, mit der Verlaufszeit immer kleiner. Das heißt, dass ein subretinales Blutungsereignis nach dem Wegfall der Patienten mit kurzer Beobachtungsdauer, die keine subretinale Blutung erlitten haben, prozentual einen immer größeren Effekt hat. Patienten, die eine subretinale Blutung erlitten haben, sind häufig mit viel längeren Beobachtungszeiten in der Auswertung vertreten, weil sie zur Behandlung der Blutung oft einige Jahre nach der Diagnosestellung der feuchten AMD in die UAKG zurückkamen. Die UAKG ist für Göttingen und die weitere Umgebung das Zentrum, in dem subretinale Blutungen behandelt werden können. Patienten, die keine subretinale Blutung erlitten haben, werden nach Diagnosestellung der feuchten AMD zum Teil außerhalb der UAKG von anderen Augenärzten weiter behandelt. Somit sind sie mit viel kürzeren Beobachtungszeiträumen vertreten und fehlen gegen Ende der Auswertung im Gesamtkollektiv.

Aus dem eben beschriebenen Grund, nämlich dass Patienten, die eine subretinale Blutung erlitten hatten, im Mittel viel länger in Beobachtung der UAKG waren als Patienten, die keine subretinale Blutung erlitten und eben deshalb nicht wiederkamen, wurden die Beobachtungszeiträume aller Patienten, die keine subretinale Blutung erlitten hatten, willkürlich auf den Auswertzeitpunkt von fünf Jahren verlängert. Bei dieser Betrachtung ergibt sich ein subretinales Fünfjahresblutungsrisiko von ca. 25%. Dieser Wert stellt die untere Grenze des Blutungsrisikos dar, weil davon ausgegangen werden muss, dass Patienten, die nicht wiederkamen, zum Teil vorzeitig verstarben. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt 75 Jahre. Die Fünfjahres-Sterbewahrscheinlichkeit beträgt 23% (Statistisches Bundesamt 2010). Somit konnten 23% der Patienten auch keine Blutung mehr im Langzeitverlauf ihrer feuchten AMD erleiden. Andererseits sind möglicherweise einige Patienten trotz einer subretinalen Blutung nicht mehr in die UAKG gekommen, weil eine andere Krankheit, wie Demenz oder schlechter Allgemeinzustand, dies verhindert hat. Das kann den Einfluss vorzeitiger Todesfälle etwas gemindert haben.

Ein weiterer Grund, warum der auf diese Weise ermittelte Wert die untere Grenze der des Blutungsrisikos darstellt, liegt an der willkürlichen Verlängerung aller Krankheitsverläufe ohne subretinale Blutung auf fünf Jahre. Dabei wurden auch die Krankheitsverläufe von zwei Patienten mit zwei fAMD-Augen auf fünf Jahre verlängert, deren Erkrankung erst 2004 (also weniger als 5 Jahre vor Beginn der Auswertung ab dem 01.01.2009) diagnostiziert wurde.

Die in D.1.4.1 beschriebenen Selektionsproblematiken beeinflussen das Ergebnis der Untersuchung wahrscheinlich nicht gravierend, da sie gegenläufig sind.

Mit dem Zweijahresblutungsrisiko von 16-21% und dem Fünfjahresblutungsrisiko von 25-47% ist eine Bestimmung des spontanen, subretinalen Blutungsrisikos der unbehandelten feuchten AMD trotz der genannten Einschränkungen gelungen.

Dies ist ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung, da es in der Literatur keine Angaben über das Blutungsrisiko bei feuchter AMD gibt.

Die oben genannten Einschränkungen der Blutungsrisikobestimmung ließen sich grundsätzlich mit einer neu aufgelegten, prospektiven Studie vermeiden, die folgende Erfassungskriterien haben müsste: Alle neu diagnostizierten Patienten mit feuchter AMD werden konsekutiv erfasst und regelmäßig zu Kontrollterminen unabhängig vom Krankheitsverlauf einbestellt. So würde der große Anteil an zensierten Patienten, die aus der Studie herausfallen, gering gehalten. Weiterhin müsste sichergestellt sein, dass stattgehabte Blutungs-Fälle umgehend in der UAKG vorstellig werden, damit der Befund dokumentiert werden kann. Dabei würde sich ein quantitativ sehr umfangreiches und langjähriges Vorhaben ergeben. Solch ein zeitlich aufwendiges Vorhaben birgt das Risiko, dass die Ergebnisse an Relevanz verlieren, weil sich die Behandlungsmethoden der feuchten AMD schnell weiterentwickeln. Weiterhin ist das Ergebnis ohne große therapeutische Bedeutung. Die heutigen Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf der feuchten AMD sind bekannt genug, um eine intensive Behandlung zu rechtfertigen. Daher erscheint eine solche prospektive Studie nicht sehr sinnvoll.

D.3 Risikoerhöhung subretinaler Blutungen bei Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

D.3.1 Untergrenze der Häufigkeit subretinaler Blutungen in Abhängigkeit von Antikoagulanzen

Gemeinsam aus Stationsdatei und Fotodatei wurden die Patienten mit feuchter AMD selektiert, die Marcumar® einnahmen (Abbildung 3). Es handelte sich um 43 Augen. Davon bluteten im Erkrankungsverlauf 35 = 81%. Unter den 121 Patienten derselben Dateien, die keine Antikoagulation bekamen, bluteten nur 75 = 64% (Abbildung 3). Antikoagulation bei feuchter AMD erhöht das Blutungsrisiko nach diesen Zahlen auf das 1,3-fache. Betrachtet man den Anteil der Augen mit Blutungsdurchbruch in den Glaskörper, so ist das Risiko mit 6% ohne bzw. 21% mit Antikoagulation sogar auf das 3,5-fache erhöht (Abbildung 4).

Diese Ergebnisse unterschätzen die tatsächliche Risiko-Erhöhung für AMD-Blutung unter Marcumar®, weil die Blutungen insgesamt in den erhobenen Daten aus zwei Gründen stark überrepräsentiert sind. Erstens, weil bei ca. der Hälfte der Patienten (alle Patienten aus der Stationsdatei) das Vorliegen einer Blutung Einschlusskriterium für die Studie war. Zweitens aufgrund der in D.1.4 beschriebenen Überrepräsentation von schweren Krankheitsverläufen in der Fotodatei (Wäre zu 100% auf Blutung selektiert, ergäbe sich gar keine Risikoerhöhung für Marcumar®-Patienten.).

Ein Ausweg bietet die Berechnung nach Abschnitt B. Die Risikoerhöhung für subretinale Blutungen bei feuchter AMD durch Antikoagulation ist das Verhältnis der Häufigkeiten von Antikoagulation bei fAMD-Augen mit und ohne subretinale Blutung. Dies wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

D.3.2 Risikoabschätzung für subretinale Blutungen unter Antikoagulation bei feuchter AMD aus der Häufigkeit der Antikoagulanzen in den beiden verwendeten Dateien

In der Fotodatei befinden sich Patienten aufgrund der Bedingung, dass sie an feuchter AMD erkrankt sind. Dies war die einzige Aufnahmebedingung in dieses Kollektiv. Da die AMD nach aktuellem Wissenstand unabhängig von der Einnahme von Marcumar® ist, sollte dieses Kollektiv nicht in Bezug auf eine mögliche Antikoagulation selektiert sein. Daher lässt sich aus diesem Kollektiv, die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit feuchter AMD Marcumar nimmt, abschätzen. Dies war bei 15 Augen der Fall und entspricht 10%.

Dass doch eine gewisse Selektion komplizierter Krankheitsverläufe stattgefunden hat, bei denen wiederum die Antikoagulation mit Marcumar® etwas überrepräsentiert sein kann, wurde in D.1.4 ausführlich beschrieben.

Ausgehend von den gleichen Überlegungen lässt sich aus der Stationsdatei die relative Häufigkeit der Antikoagulation von Patienten mit einer subretinalen oder Glaskörperblutung bestimmen. Die darin enthaltenen Patienten wurden unter der Bedingung feuchte AMD und Blutung (subretinal oder in den Glaskörper) aber unabhängig von der Antikoagulationsanamnese aufgenommen. Dies war bei 28 Augen der Fall, was einer relativen Häufigkeit von 23% entspricht.

Setzt man diese beiden Häufigkeiten in ein Verhältnis zueinander, erhält man die Risikoerhöhung einer subretinalen oder Glaskörperblutung bei feuchter AMD unter Marcumar: $23\%/10\% = 2,3$. Verwendet man den in C.4.2. ermittelten Wert von 6%, welcher durch die Betrachtung aller Patienten mit feuchter AMD in der Patientendatei des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie errechnet wurde, ergibt sich für die Risikoerhöhung einer subretinalen oder Glaskörperblutung bei feuchter AMD unter Marcumar: $23\%/6\% = 3,8$.

Die Risikoerhöhung bei feuchter AMD eine subretinale oder Glaskörperblutung unter Marcumar zu erleiden, liegt mindestens zwischen 2,3 und 3,8. In Anbetracht der in D.1.4 beschriebenen Selektion schwerer Krankheitsverläufe muss davon ausgegangen werden, dass dieser Wert eher zu niedrig als zu hoch ist, weil der Wert im Nenner für die Risikobestimmung – die Häufigkeit der Antikoagulation mit Marcumar® aller Patienten mit feuchter AMD - zu hoch sein könnte. Diese Werte für die Risikoerhöhung einer subretinalen Blutung sind sehr viel realistischer als der in D.3.1 diskutierte, durch starke Blutungsselektion verfälschte Wert von 1,3.

Im Folgenden wird dieser Ansatz noch einmal anschaulich erklärt: Die Fotodatei spiegelt durch die Diagnosestellung per Fluoreszenz-Angiografie den Anteil an Marcumar®-Behandlung bei Krankheitsbeginn wieder. Dieser liegt bei 10%, bzw. 6% (s. C.4.1 und C.4.2). In dem Kollektiv der Stationsdatei, welches die Komplikation subretinale Blutung bei feuchter AMD darstellt, beträgt dieser Anteil 23%. Das Verhältnis beider Werte ist die Erhöhung des Risikos, eine subretinale Blutung bei feuchter AMD durch Antikoagulation mit Marcumar® zu erleiden. Demnach beträgt die Risikoerhöhung das 2,3- und 3,8fache.

Um Doppelerfassungen von Patienten in beiden Dateien auszuschließen, wurden aus der Fotodatei 14 Augen gestrichen, was jedoch nur einen sehr kleinen Effekt von ca. einem Prozentpunkt auf die relativen Häufigkeiten von Marcumar® hatte.

Auch die Untersuchungen von Biyik et al. aus dem Jahre 2007 und Tilanus et al. aus dem

Jahre 2000 geben Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer intraokulären Blutung unter Antikoagulation. Im Vergleich zur eigenen Untersuchung wird jedoch in allen Studien kein konkreter Wert für die Risikoerhöhung angegeben. Die Details folgen im nächsten Abschnitt.

D.3.3 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur

Es gibt keine Veröffentlichung, die die Risikoerhöhung benennt, eine subretinale Blutung aus einer feuchten AMD unter der Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten zu erleiden.

Allerdings gibt es zwei Veröffentlichungen, die eine Erhöhung dieses Risikos vermuten lassen. Die eigenen Ergebnisse stimmen qualitativ mit diesen Arbeiten überein.

In der Fall-Kontroll-Studie von Biyik aus dem Jahre 2007 lag der Anteil der Personen mit okulären Blutungen unter Warfarin-Behandlung bei 11,4% von 210 Untersuchten. Hingegen traten okuläre Blutungen in der Kontrollgruppe ohne Warfarin-Behandlung nur bei 3,8% der 210 untersuchten Personen auf. In dieser Untersuchung wurden alle okulären Blutungsereignisse gezählt. Es handelte sich nicht um selektierte fAMD-Augen, der Anteil dieser Erkrankung im Kollektiv ist nicht bekannt. Dennoch ist die AMD als wesentlicher Risikofaktor für die Blutungen zu vermuten: Denn 18 Blutungsereignisse der Patientengruppe mit Warfarin-Behandlung involvierten zum Teil oder isoliert die Makula, in der Kontrollgruppe waren nur drei retinale Blutungen – somit maximal nur drei Blutungen im Bereich der Makula - vertreten. Hieraus lässt sich ein mindestens 3-faches okuläres Blutungsrisiko und ein mindestens 6-faches retinales Blutungsrisiko unter Warfarin-Behandlung folgern.

Tilanus et al. stellten 2000 fest, dass die Patienten mit schweren subretinalen Blutungen 11,6 mal häufiger mit Warfarin behandelt waren als die Kontrollgruppe mit kleinen subretinalen Blutungen. Aus diesen Beobachtungen lässt sich allerdings kein Wert für die Risikoerhöhung ableiten.

D.4 Ausdehnung subretinaler Blutungen in Abhängigkeit von der Einnahme von Antikoagulanzen

Die eigenen Ergebnisse zeigen statistisch signifikant, dass die subretinalen Blutungen unter Marcumar® größer sind als die Blutungen, die sich in Augen ohne antikoagulatorische Behandlung ereignen. Der durchschnittliche Gesichtsfeldausfall beträgt unter Marcumar® 3255 Quadrat-Grad, bzw. 109 Papillenflächen, unter sonstiger Antikoagulation 1960 Quadrat-Grad, bzw. 65 Papillenflächen und ist somit ca. viermal, bzw. gut doppelt so groß wie der durchschnittliche Gesichtsfeldausfall ohne Antikoagulation von 804 Quadrat-Grad, bzw. 27 Papillenflächen. Daraus folgt, dass die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten nicht nur, wie unter D 3.3 beschrieben, häufiger sondern auch ausgeprägter zu subretinalen Blutungen führt. Auch Kuhli-Hattenbach et al. kamen 2010 zu dem Ergebnis, dass Blutungen bei Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder einer Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer ausgeprägter sind. Angegeben wird eine Verdreifachung der Blutungsfläche von 3 auf 10 Papillenflächen. Einschränkend ist an dieser Stelle anzumerken, dass die Werte von Kuhli-Hattenbach et al. und die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Werte nur eingeschränkt vergleichbar sind, weil Kuhli-Hattenbach et al. subretinale Blutung unter Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten und sonstiger Antikoagulation zusammengefasst hatten. In dem von Kuhli-Hattenbach et al. untersuchten Kollektiv befanden sich nur 4 Patienten, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden ähnliche relative Zunahmen (Vervierfachung, bzw. Verdoppelung je nach Antikoagulation s. o.) der Blutungsgröße ermittelt. Der Unterschied der absoluten Ausdehnungen der subretinalen Blutungen zwischen den Ergebnissen Kuhli-Hattenbachs et al. und der eigenen Arbeit beträgt ungefähr das Zehnfache:

	Blutungsgröße eigene Arbeit	Blutungsgröße Kuhli-Hattenbach et al. 2010
Keine Antikoagulation	27	3
Mit Antikoagulation: Marcumar® sonstige	109 65	10 zusammengefasst

Tabelle 8: Vergleich der subretinalen Blutungsgrößen zwischen der eigenen Arbeit und Kuhli-Hattenbach et al. 2010 in Papillenflächen.

Dies ist zum Teil damit zu erklären, dass in der eigenen Arbeit Blutungen in den Glaskörperraum mit einem totalen Gesichtsfeldausfall quantifiziert wurden (siehe B.2). In der Untersuchung von Kuhli-Hattenbach et al. hingegen wurden die Größen der subretinalen Blutungen, aus denen die Blutung in den Glaskörper durchbrach, in die Auswertung mit einbezogen. Diese sind deutlich kleiner als das komplette Gesichtsfeld. Eine weitere Erklärung für den Unterschied in den absoluten Blutungsgrößen ist die Tatsache, dass in der eigenen Arbeit nur Blutungen mit einer Mindestausdehnung von 5° in vertikale und horizontale Richtung als Blutung definiert wurden. Kuhli-Hattenbach et al. nahmen jede subretinale Hämorrhagie in ihre Studie auf. In die Richtung, dass subretinale Blutungen bei feuchter AMD unter gleichzeitiger Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten ausgeprägter sind als ohne Antikoagulation, weisen auch die Beobachtungen von Tilanus et al. aus dem Jahre 2000. Tilanus et al. zeigten, dass im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit kleinen intraokulären Blutungen in der von ihm untersuchten Gruppe mit schweren intraokulären Blutungen 11,6 mal so häufig Warfarin angewendet wurde.

D.5 Risikoabwägung von Vitamin-K-Antagonisten bei feuchter AMD

D.5.1 Häufigkeit der Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten

An feuchter AMD erkrankte Augen haben unter Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten ein deutlich erhöhtes Erblindungsrisiko. Diese Tatsache wird von Internisten bisher offenbar nicht ausreichend berücksichtigt. Jedenfalls entstand dieser Eindruck im Laufe der letzten Jahre im Schwerpunkt Netzhaut- und Glaskörper-Chirurgie der UAKG. Auch Tilanus et al. vermerkten 2000, dass die Warfarin-Behandlung bei 50% seiner Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr indiziert war.

Die aus diesem Anlass durchgeführte Literatur-Recherche, ob Vitamin-K-Antagonisten zu großzügig angewendet werden, ist nicht eindeutig. Es gibt einerseits einige Untersuchungen, die zeigen, dass Vitamin-K-Antagonisten in der ärztlichen Praxis zu selten verschrieben werden (Glazer et al. 2007, Go et al 1999, Gage et al. 2000, Reynolds et al. 2006, Gallagher et al. 2008). Einschränkend muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass sich die Untersuchungen nicht speziell auf ophthalmologische Patienten bezogen. Andererseits gibt es eine Untersuchung, die aufzeigt, dass viele Patienten trotz erhöhten Blutungsrisikos mit Warfarin behandelt werden. Diese Patienten wären aufgrund ihres erhöhten Blutungsrisikos nicht in die unter A.3.3 zitierten Studien aufgenommen worden (Levi et al. 2008).

Im Rahmen der eigenen Arbeit war es nicht möglich zu überprüfen, ob die Patienten, die mit Marcumar® behandelt wurden, ausreichend begründet dieses Medikament einnahmen. Die ophthalmologischen Krankenakten der UAKG enthalten nur sehr kurze, stichwortartige internistische Anamnesen. Auch wäre es nicht möglich gewesen, aus den internistischen Krankenakten der UMG zu bewerten, inwieweit die Antikoagulation mit Marcumar indiziert war, weil die große Mehrheit dieser Patienten nicht in der UMG, sondern in anderen Einrichtungen internistisch behandelt wurde. Daher war eine Einsicht der internistischen Krankenakten unmöglich. Die Patienten kamen nur zur Behandlung der feuchten AMD und der subretinalen Blutung in die UAKG, da dies ein überregionales Zentrum für diese Erkrankung ist.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass zu befürchten ist, dass auch die verantwortlichen Internisten wenig über die Erkrankung an feuchter AMD und das sehr hohe subretinale Blutungsrisiko, welches aufgrund der zeitgleichen Behandlung mit Marcumar® vorlag, wussten.

D.5.2 Indizierter Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei feuchter AMD

Das Vorliegen einer feuchten AMD ist eine relative Kontraindikation für den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten. Bei Krankheiten, für die der Nutzen der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nicht eindeutig erwiesen ist oder es gleichwertige Alternativen gibt, sollte auf den Einsatz verzichtet werden.

Der therapeutische Nutzen zur Verhinderung von Schlaganfällen und Lungenembolien bei Vorhofflimmern, mechanischen Herzklappenprothesen und tiefen Beinvenenthrombosen ist mittlerweile für Patienten mit gesunden Augen eindeutig erwiesen (siehe A.3.3). Bei Patienten mit feuchter AMD ist die Risiko-Nutzen-Abwägung erschwert, weil jetzt die mögliche Lebenszeitverlängerung mit dem Verlust der Lebensqualität durch eine subretinale Blutung verrechnet werden muss. Hier entsteht das ethische Problem der Quantifizierung: Die Lebenseinschränkung bzw. der Tod durch einen verhinderbaren Schlaganfall oder eine verhinderbare Lungenembolie sind schwerwiegendere Ereignisse als eine Sehverschlechterung durch eine okuläre Blutung. Aber wie viele Erblindungsfälle ist eine Gesellschaft bereit, in Kauf zu nehmen, um einen Schlaganfall oder eine Lungenembolie zu vermeiden?

Letztendlich ist die Entscheidung für oder gegen einen Vitamin-K-Antagonisten eine Einzelfallentscheidung, die der betroffene Patient nach gründlicher Aufklärung gemeinsam mit dem behandelnden Arzt fällen muss.

Im Folgenden werden die internistischen Indikationen für einen Vitamin-K-Antagonisten noch einmal kritisch unter dem Gesichtspunkt des subretinalen Blutungsrisikos aus feuchter AMD diskutiert.

D.5.2.1 Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern

Das Risiko, einen Schlaganfall aufgrund der Erkrankung an Vorhofflimmern zu erleiden, steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren (The Atrial Fibrillation Investigators 1994, Go et al. 2003, Gage et al. 2001, Lip et al. 2010). Ebenso sinkt die Mortalität und Morbidität, wenn eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt wird (Go et al. 2003, Singer et al. 2009). Die gebräuchlichste Methode zur Risikobeurteilung ist der CHADS₂-Score (Hughes et al. 2008, Gage et al. 2001), seit 2010 wird der CHA₂DS₂VASc-Score empfohlen (Camm et al. 2010). Für beide Algorithmen gilt, dass der therapeutische Nutzen umso höher ist, je höher die Punktzahl ist (Go et al. 2003, Gage et al. 2001, Lip et al. 2010). Somit tritt eine feuchte AMD als relative Kontraindikation für einen Vitamin-K-Antagonisten mit steigenden Punktwerten immer weiter in den Hintergrund.

Ab einem CHADS₂-Score von zwei ist der klinische Vorteil einer Warfarin-Behandlung gesichert, bei eins ist er klein und wird eventuell durch die Nebenwirkungen überkompensiert (Singer et al. 2009). Daher sollte bei einem Patienten mit Vorhofflimmern, einem CHADS₂-Score von eins und feuchter AMD keine Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten zur Schlaganfallprophylaxe verwendet werden. Ähnliches gilt für den CHA₂DS₂VASc-Score. Da ein Punkt im CHADS₂-Score ungefähr dem Schlaganfallrisiko von drei Punkten im CHA₂DS₂VASc-Score entspricht und das Risiko bei zwei Punkten im CHADS₂-Score gleich dem eines CHA₂DS₂VASc-Score von vier ist (Lip et al. 2010, Gage 2001), empfiehlt es sich, bei Vorliegen von bis zu drei Punkten im CHA₂DS₂VASc-Score auf eine Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten zu verzichten. Ab einem CHADS₂-Score von zwei und einem CHA₂DS₂VASc-Score von vier Punkten stellt das Vorliegen einer feuchten AMD eine relative Kontraindikation dar, die im Gesamtbild mit berücksichtigt werden sollte.

D.5.2.2 Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei mechanischem Herzklappenersatz und feuchter AMD

Patienten mit mechanischen Herzklappenprothesen ohne orale antikoagulatorische Behandlung haben ein Risiko von 4% pro Jahr, einen Schlaganfall zu erleiden (Cannegieter et al. 1994). Mit Warfarin-Behandlung liegt das Risiko bei 1,0 – 1,5% jährlich (Cannegieter et al. 1994, Cannegieter et al 1995., Kontozis et al. 1998), mit Aspirin bei 2,2% (Cannegieter et al. 1994). Die Absenkung des Schlaganfallrisikos auf ein Viertel wird im Falle einer feuchten AMD mit der Zunahme des subretinalen Blutungsrisikos erkaufte. Die Gesamtbilanz spricht eindeutig für die Antikoagulation.

D.5.2.3 Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei biologischem Herzklappenersatz und feuchter AMD

Bei biologischem Herzklappenersatz beträgt das Langzeitrisiko, ein thromboembolisches Ereignis (v.a. Schlaganfälle) zu erleiden, ohne orale antikoagulatorische Behandlung je nach Studie zwischen 0,2 und 1,8% pro Jahr. Diese Werte beziehen sich auf den Zeitraum ab drei Monate nach Einsatz der biologischen Herzklappe ohne weitere Antikoagulation. In den ersten drei Monaten nach Einsatz wurde eine Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt (Salem et al. 2008). Heras et al. beziffert 1995 das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis ohne Antikoagulation drei Monate nach Einsatz der Herzklappe zu erleiden, mit 1,9% bei Aortenklappenersatz und 2,4% bei

Mitralklappenersatz pro Jahr (Heras et al. 1995). Die Nebenwirkungen der Antikoagulation scheinen höher zu sein als der therapeutische Nutzen. Daher ist jene nicht indiziert.

Die Richtlinien der einschlägigen Fachgesellschaften (ACC/AHA von 2006, die ACCP Richtlinien zur antithrombotischen Therapie von 2008 und die ESC von 2005) raten zum Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit biologischem Herzklappenersatz nur bei zusätzlichen Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis. Zu nennen sind hier Vorhofflimmern, Hyperkoaguabilität und eine niedrige Ejektionsfraktion (Bonow et al. 2008, Salem et al. 2008, Butchart et al. 2005). Bei diesen Risikofaktoren stellt das Vorliegen einer feuchten AMD nur eine relative Kontraindikation für die Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten dar.

In der Zeit kurz nach der Implantation einer biologischen Herzklappe ist das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, stark erhöht (Heras et al. 1995, Ionescu et al. 1982). Dennoch sind die therapeutischen Konsequenzen nicht eindeutig. Es gibt keine randomisierte, doppelblinde Studie, die einen klinischen Vorteil für den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten belegt. Eine prospektive, nicht doppelblinde Studie bezweifelt den Vorteil von Warfarin im Vergleich zu Aspirin (Gherli et al. 2004). Dennoch empfehlen die Leitlinien des ESC, der ACC / ASA und des ACCPs Vitamin-K-Antagonisten in den ersten drei Monaten nach Einsetzen einer biologischen Klappe (Bonow et al. 2008, Salem et al. 2008, Butchart et al. 2005). In dieser ungeklärten Situation spricht das Vorliegen einer feuchten AMD eher für Zurückhaltung bei der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten.

D.5.2.4 Antikoagulation bei tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie mit Vitamin-K-Antagonisten und feuchter AMD

50% aller Patienten mit proximaler, tiefer Beinvenenthrombose entwickeln eine szintigrafisch nachweisbare Lungenembolie (Herold 2010). Daher ist eine antikoagulatorische Behandlung indiziert. Mehrere Studien haben den Nutzen einer solchen Behandlung eindeutig gezeigt (Kearon et al. 2008). Daher stellt eine feuchte AMD keine Kontraindikation für die leitliniengerechte Antikoagulation dar. Eine Verkürzung der Dauer der Antikoagulation bei feuchter AMD zum Schutz des Auges ist nicht zu empfehlen, weil es Studien gibt, die bei verkürztem Warfarin-Einsatz ein erhöhtes Rezidivrisiko von Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose feststellten (siehe A.3.3.4) (Hutten u. Prins 2006, Ost et al. 2005).

D.6 Konsequenzen für den Augenarzt

Das subretinale Blutungsrisiko einer feuchten AMD wird durch die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten erhöht und das Ausmaß der Blutung wird durch die Antikoagulation verschlimmert. Daher ist die Verantwortung des behandelnden Augenarztes besonders groß, wenn bei einem Patienten feuchte AMD und die Notwendigkeit einer Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten zusammenkommen. Es ist wichtig, diese Patienten zu konsequenter Behandlung ihrer feuchten AMD zu motivieren. Als neue Behandlungsmethode der feuchten AMD, die in dieser Arbeit nur teilweise Berücksichtigung fand, steht heute die intraokulare Injektion von Antikörpern gegen VEGF (Lucentis®) zur Verfügung (siehe A.2.4.1). Dadurch wird das Risiko einer subretinalen Blutung mit hoher Wahrscheinlichkeit gesenkt, weil diese den Progress der Erkrankung besser verhindert als die anderen Behandlungsschemata, welche im Beobachtungszeitraum angewendet wurden (siehe A.2.4.1 und D.1.3).

Der behandelnde Augenarzt sollte ein detailliertes Wissen über die Indikationen von Vitamin-K-Antagonisten besitzen. So ist er in der Lage mit dem verantwortlichen Internisten die Risiko-Nutzen-Einschätzung einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten zu diskutieren. Wichtig ist hierbei, dass dies vom Standpunkt beider Disziplinen erfolgt, um ungünstige Risiko-Nutzen-Konstellationen zu identifizieren und zu vermeiden. Auch wenn eine übertriebene Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten in der Literatur nicht eindeutig belegbar ist, zeigt die Beobachtung von Tilanus et al. aus dem Jahre 2000 und die klinische Beobachtung aus dem Schwerpunkt Netzhaut- und Glaskörperchirurgie der UAKG, dass Vitamin-K-Antagonisten in dem Spezialkollektiv der Patienten mit feuchter AMD zu freizügig eingesetzt werden (siehe D.5.1). Auch die Beobachtungen von Dahri und Loewen aus dem Jahre 2007 zeigen, dass ein Teil der mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten nicht damit hätte behandelt werden sollen.

In ca. 10-15% der Fälle geht die trockene AMD in die feuchte Form über (Gehrs et al. 2006). Bei Patienten mit trockener AMD und zeitgleicher Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten sollte man jede Chance nutzen, den Übergang in die feuchte Form zu verhindern. Nahrungsergänzungsmittel bestehend aus Antioxidantien (500mg Vitamin C, 400 IU Vitamin E und 15 mg Beta-Karotin und 80 mg Zinkoxid) bieten eine gewisse Wirksamkeit, eine Konversion in eine feuchte AMD zu verhindern. Zwar ist der Effekt, wie in A.2.1.4, beschrieben gering, doch sollte auch diese Möglichkeit ausgeschöpft werden, das Risiko einer subretinalen Blutung aus einer feuchten AMD durch Verhinderung dieser gar nicht erst entstehen zu lassen.

E ZUSAMMENFASSUNG

Wenn spontane Blutungsneigung zusammenkommt mit der Notwendigkeit einer gerinnungshemmenden Behandlung, so sind Blutungskomplikationen vorgezeichnet. Genau dies ist der Fall bei Patienten mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und internistischen Erkrankungen wie Vorhofflimmern, Thrombosen, Embolien oder Herzklappenersatz. Im Verlauf der feuchten AMD treten typischerweise subretinale Blutungen an der Stelle des schärfsten Sehens auf. Ist die Gerinnung gehemmt, so kann sich diese spontane Makulablutung zur gefürchteten Komplikation einer subretinalen Massenblutung ausweiten, die zu einem riesigen Zentralskotom (Verlust der Sehfähigkeit im Zentrum des Gesichtsfelds) bis hin zur Erblindung führt. Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko dafür stark an, weil sowohl die AMD als auch die Indikationen für Antikoagulation mit dem Alter überproportional zunehmen. Diese Problematik wird bei der Indikationsstellung zur Antikoagulation offensichtlich zu wenig berücksichtigt. Denn in den vergangenen Jahren wurden vermehrt antikoagulierte Patienten mit massiven subretinalen Blutungen aus feuchter AMD in der Universitäts-Augenklinik Göttingen (UAKG) behandelt. Quantitative Daten zu Nutzen und Risiken der Antikoagulation aus internistischer Sicht sind ausreichend vorhanden. Quantitative Daten zur oben genannten AMD-Augenproblematik gibt es bisher nur sehr wenige. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Risikolage zu untersuchen, um Daten für eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Überlebensvorteil durch Vitamin-K-Antagonisten und Steigerung des subretinalen Blutungsrisikos zur Verfügung zu stellen.

Eine solche Untersuchung ist aus ethischen Gründen nicht als prospektive, kontrollierte Studie durchführbar. Daher wird retrospektiv auf Krankenblätter der UAKG aus der Zeit zwischen 01.01.2002 und 30.06.2008 zurückgegriffen.

Die benötigten Daten wurden aus zwei Patientengruppen generiert: Das erste Kollektiv sind unselektierte, „normale“ AMD-Fälle. Es handelt sich um 148 Augen von 110 Patienten, die aus den 1600 AMD-Datensätzen des Fotolabors ausgelost wurden. Alle Krankenblätter und Original-Fundusfotos wurden hinsichtlich Dauer der feuchten AMD, Blutung, Blutungsgröße und Medikamentenanamnese ausgewertet. Daraus lässt sich das inhärente Blutungsrisiko der feuchten AMD einschließlich dessen Schwere und zeitlichen Ablaufs ableiten. Weiter informiert dieses Kollektiv über die Häufigkeit von Antikoagulation bei AMD-Patienten. Das zweite Kollektiv sind Augen mit subretinaler AMD-Blutung. Diese wurden aus der Datenbank des Schwerpunktes Netzhaut- und Glaskörperchirurgie entnommen, welche alle dort behandelten Patienten ausführlich dokumentiert. Es handelte sich um 124 Augen mit subretinaler Blutung von 101 Patienten.

Die zugehörigen Krankenakten wurden in derselben Weise ausgewertet. Diese Gruppe informiert über die Häufigkeit der Antikoagulation und die Blutungsschwere bei Blutungsäugen. Aus dem Verhältnis der Antikoagulationshäufigkeit bei AMD-Augen mit subretinaler Blutung zu der Antikoagulationshäufigkeit „normaler“ AMD-Patienten folgt daraus die gesuchte Risiko-Erhöhung für Blutung unter Antikoagulation.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten brachte folgende Ergebnisse:

1. Das spontane Blutungsrisiko aus feuchter AMD liegt zwischen 16% und 25% für zwei Jahre und zwischen 25% und 64% für fünf Jahre.
2. Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten erhöht das Blutungsrisiko mindestens um das 2,3 bis 3,8 fache.
3. Die schwerste Komplikation der Blutung bei feuchter AMD, nämlich Durchbruch in den Glaskörperraum und vollständige Erblindung des Auges, tritt in 6% der spontanen AMD-Blutungen ein. Unter Vitamin-K-Antagonisten ist dies 3,5mal häufiger (21%).
4. Spontane AMD-Blutungen (ohne Gerinnungshemmung) haben einen mittleren Durchmesser von ca. 30°. Die dadurch verursachte Netzhautschädigung hat eine Ausdehnung von 27 Papillenflächen. Unter Vitamin-K-Antagonisten ist der Blutungsdurchmesser doppelt so groß, die zerstörte Netzhautfläche hat mit 109 Papillenflächen nahezu die vierfache Größe.
5. Thrombozytenaggregationshemmer führen ebenfalls zu einer Vergrößerung der subretinalen Blutung aus feuchter AMD. Die Effekte sind etwa halb so groß wie die unter Vitamin-K-Antagonisten.

Nach diesen Ergebnissen stellt die feuchte AMD eine bisher zu gering beachtete Kontraindikation für den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten dar. Die Antikoagulation bei feuchter AMD erfordert eine gemeinsame Abwägung durch Internist, Augenarzt und Patient. Dabei können folgende Überlegungen als Richtschnur gelten:

1. Bei Erkrankungen mit hohem vitalen Risiko und nachgewiesenem großen Nutzen der Antikoagulation ist das höhere subretinale Blutungsrisiko der feuchten AMD ein sekundäres Argument und muss in Kauf genommen werden. Dazu gehören Lungenembolie, Vorhofflimmern mit hohem CHA₂DS₂VASc-Score, bzw. CHADS₂-Score oder mechanischer Herzklappenersatz.
2. Bei Erkrankungen mit niedrigem vitalem Risiko und fraglichem Nutzen der Vitamin-K-Antagonisierung überwiegt das Erblindungsrisiko der AMD-Augen in

der Risikoabwägung. Die Antikoagulation sollte unterbleiben. Dazu gehören Vorhofflimmern mit niedrigem CHA₂DS₂VASc-Score, bzw. CHADS₂-Score sowie biologischer Klappenersatz.

3. Die Indikationen zwischen diesen Extremen bedürfen einer ausgiebigen Aufklärung und Entscheidungsfindung zusammen mit dem betroffenen Patienten.

F LITERATURVERZEICHNIS

Age-related Eye Disease Study Research Group (2001): A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol <u>119</u> , 1417-1436
Aktories K, Förstermann U, Hofmann F: Pharmakologie und Toxikologie 4. Auflage; Elsevier GmbH; München 2005
Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP (2003): Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. Surv Ophthalmol <u>48</u> , 257-293
Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, Sussex B, Liu L, Guzman R, Cina C (2007): Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. N Engl J Med <u>357</u> , 217-227
Augustin AJ, Kichhof J (2009): Inflammation and the pathogenesis of age-related macular degeneration. Expert Opin Ther Targets <u>13</u> , 641-651
Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS (1998): Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med <u>105</u> , 91
Bialek-Szymańska A, Misiuk-Hojło M, Witkowska K (2007): Risk factors evaluation in age-related macular degeneration. Klin Oczna <u>109</u> , 127-130
Biyik I, Mercan I, Ergene O, Oto O (2007): Ocular Bleeding Related to Warfarin Anticoagulation in Patients with Mechanical Heart Valve and Atrial Fibrillation. J Int Med Res <u>35</u> , 143-149
Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y, Ma C, Menchini U, Miller J, Potter MJ (2003): Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration TAP and VIP report 1. Am J Ophthalmol <u>136</u> , 407-418

<p>Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Fish GE, Haynes LA, Lewis H, Miller JW, Monés JM, Potter MJ (2002): Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: three year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials – TAP report 5. Arch Ophthalmol <u>120</u>, 1307-1314</p>
<p>Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee, K, et al. (2008): Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation <u>118</u>, 523-661</p>
<p>Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M, Blumenkranz MS, Fish GE, Gragoudas ES, Lewis H, Schmidt-Erfurth U, Slakter JS, Bressler SB (2002): Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes- TAP report 3. Arch Ophthalmol <u>120</u>, 1443-1454</p>
<p>Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. (2006): Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med <u>355</u>, 1432-1444</p>
<p>Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Leport C (2005): Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. Eur Heart J <u>26</u>, 2463-2471</p>
<p>Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace <u>12</u>, 1360-1420</p>
<p>Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E (1994): Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation <u>89</u> 635-641</p>
<p>Cannegieter, SC, Rosendaal, FR, Wintzen, AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E (1995): Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med <u>333</u>, 11-17.</p>

Chong NH, Keonin J, Luthert PJ, Frennesson CI, Weingeist DM, Wolf RL, Mullins RF, Hageman GS (2005): Decreased thickness and integrity of the macular elastic layer of Bruch's membrane correspond to the distribution of lesions associated with age-related macular degeneration. <i>Am J Pathol</i> <u>166</u> , 241-251
Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL (2005): Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. <i>Ophthalmology</i> <u>112</u> , 533-539
Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, Collins JJ Jr (1982): Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. <i>N Engl J Med</i> <u>304</u> , 258-262
Congdon N, O'Colmain BJ, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P (2004): Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. <i>Arch Ophthalmol</i> <u>122</u> , 477-485
Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K (2006): Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. <i>Ann Intern Med</i> <u>166</u> , 1269-1275
Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE (2001): Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye study. <i>Arch Ophthalmol</i> <u>119</u> , 246-250
Dahri K, Loewen P (2007): The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. <i>Thromb Haemost</i> <u>98</u> , 980-987
Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J: <i>Physiologie</i> , 4 Auflage; Elsevier GmbH; München 2005
Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S (2007): Drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. <i>CMAJ</i> <u>177</u> , 347-351
Deutsche Gesellschaft für Angiologie (2010): Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. online: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/065-002.html , aufgerufen am 13.01.2011

<p>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte (2009): Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Retinologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. online: http://www.augeinfo.de/patinfo/0903amd.pdf aufgerufen am 4.2.2011</p>
<p>Dewan A, Liu M, Hartman S, Zhang SS, Liu DT, Zhao C, Tam PO, Chan WM, Lam DS, Snyder M (2006): HTRA1 Promoter Polymorphism in Wet Age-Related Macular Degeneration. <i>Science</i> <u>314</u>, 989-992</p>
<p>Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J (2006): Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. <i>Arch Intern Med</i> <u>166</u>, 853-859</p>
<p>Eter N: Die altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage; UNI-MED, Bremen 2009</p>
<p>Evans JR (2001): Risk factors for age-related macular degeneration. <i>Prog Retin Eye Res</i> <u>20</u>, 227-253</p>
<p>Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R (2007): Development of Ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. <i>Retina</i> <u>27</u>, 1154-1156</p>
<p>Fine SL, Murphy RP (1983): Photocoagulation for choroidal neovascularisation. <i>Ophthalmology</i> <u>90</u>, 531-533</p>
<p>Fingar VH (1996): Vascular Effects of photodynamic therapy. <i>J Clin Laser Med Surg</i> <u>14</u>, 323-328</p>
<p>Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY (2002): Bleeding risks of antithrombotic therapy. <i>BMJ</i> <u>325</u>, 828-831</p>
<p>Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J (2004): Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. <i>Arch Ophthalmol</i> <u>122</u>, 564-572</p>

Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, Radford MJ (2000): Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. <i>Stroke</i> <u>31</u> , 822-827
Gage BF, Waterman AD, Shannon W Boechler M, Rich MW, Radford MJ (2001): Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. <i>JAMA</i> <u>285</u> , 2864-2870
Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ (2006): Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). <i>Am Heart J</i> <u>151</u> , 713-719
Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, van Staa TP (2008): Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? <i>J Thromb Haemost</i> <u>6</u> , 1500-1506
Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS (2006): Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. <i>Ann Med</i> <u>38</u> , 450-471
Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Saccani S, D'Amico R, Beghi C (2004): Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. <i>Circulation</i> <u>110</u> , 496-500
Glatt H, Machemer R (1982): Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. <i>Am J Ophthalmol</i> <u>94</u> , 762-773
Glazer NL, Dublin S, Smith NL French B, Jackson LA, Hrachovec JB, Siscovick DS, Psaty BM, Heckbert SR (2007): Newly detected atrial fibrillation and compliance with antithrombotic therapy guidelines. <i>Arch Intern Med</i> <u>167</u> , 246 – 252
Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001): Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. <i>JAMA</i> <u>285</u> , 2370-2375
Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE (2003): Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomised trials translate into clinical practice? <i>JAMA</i> <u>290</u> , 2685-2692

<p>Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ, Maguire AM, Ho AC (1998): Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> <u>29</u>, 385-390</p>
<p>Hageman GS, Luthert PJ, Chong NHV, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF (2001): An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immun-mediated process at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. <i>Prog Retin Eye Res</i> <u>20</u>, 705-732</p>
<p>Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM (2005): A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i>, <u>102</u>, 7227-7232</p>
<p>Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL (2000): Stroke with intermittent atrial fibrillation incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke prevention in Atrial Fibrillation Investigators. <i>J Am Coll Cardiol</i> <u>35</u>, 183-187</p>
<p>Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007): Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. <i>Ann Intern Med</i> <u>146</u>, 857-867</p>
<p>Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, Danielson GK, Orszulak TA, Pluth JR, Puga FJ (1995): High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. <i>J Am Coll Cardiol</i> <u>25</u>, 1111-1119</p>
<p>Herold G : Innere Medizin. Eigenverlag, Köln 2010</p>
<p>Hirsh J, Poller L (1994): The International Normalized Ratio: A guide to understanding and correcting its problems. <i>Arch Intern Med</i> <u>154</u>, 282-288</p>
<p>Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, Connolly SJ (2007): Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antipaleet therapy: an ACTIVE W Substudy. <i>J Am Coll Cardiol</i> <u>50</u>, 2156-2161</p>
<p>Holz FG, Pauleikhoff D: Altersabhängige Makuladegeneration, 1. Auflage; Springer-Verlag; Berlin 1997</p>

Hughes M, Lip GY (2008): Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. <i>Thromb Haemost</i> <u>99</u> , 295-304
Husain D, Kramer M, Kenny AG, Michaud N, Flotte T, Gragoudas E, Miller JW (1999): Effects of photodynamic therapy on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> <u>40</u> , 2322-2331
Hutten BA, Prins, MH (2006): Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2006; :CD001367
Hylek EM, Singer DE (1994): Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. <i>Ann Intern Med</i> <u>120</u> , 897-902
Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS Chidambaram M, Tandon AP (1982): Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. <i>Ann Thorac Surg</i> <u>34</u> , 265-267
Kanda A, Abecasis G, Swaroop A (2008): Inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. <i>Br J Ophthalmol</i> <u>92</u> , 448-450
Karow T, Lang-Roth R: <i>Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie</i> , 16. Auflage; Eigenverlag; Köln 2008
Kearon C, Kahn, SR Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ (2008): Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). <i>Chest</i> <u>133</u> , 454-545
Klein R, Klein BE, Lee KE (2006 a): Changes in visual acuity in a population over a 15-year period: The Beaver Dam Eye Study. <i>Am J Ophthalmol</i> <u>142</u> , 539-549
Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, Burke G, Saad MF, Jacobs DR Jr (2006 b): Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in 4 Racial/Ethnic Groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. <i>Ophthalmology</i> <u>113</u> , 373-380
Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE (2007): Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration The Beaver Dam Eye Study. <i>Ophthalmology</i> <u>114</u> , 253-262

<p>Kontozis L, Skudicky D, Hopley MJ, Sarelli P (1998): Long-term follow-up of St. Jude medical prosthesis in a young rheumatic population using low-level warfarin anticoagulation: An analysis of the temporal distribution of cause of death. <i>Am J Cardiol</i> <u>81</u>, 736-739</p>
<p>Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE (1995): The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. <i>Am J Med</i> <u>98</u>, 476-484</p>
<p>Kuhli-Hattenbach C, Fischer IB, Schalnus R, Hattenbach LO (2010): Subretinal hemorrhages associated with age-related macular degeneration in patients receiving anticoagulation or antiplatelet therapy. <i>Am J Ophthalmol</i> <u>149</u>, 316-321</p>
<p>Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR (1999): Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. <i>Arch Intern Med</i> <u>159</u>, 457-460</p>
<p>Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Büller HR, Rosendaal FR (2008): Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. <i>Blood</i> <u>111</u>, 4471-4476</p>
<p>Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M (2009): Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. <i>J Am Soc Nephrol</i> <u>20</u>, 912</p>
<p>Linkins LA, Choi PT, Douketis JD (2003): Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> <u>139</u>, 893-900</p>
<p>Lip GY, Frison L, Grind M (2008): Stroke event rates in anticoagulated patients with paroxysmal atrial fibrillation. <i>J Intern Med</i> <u>264</u>, 50-61</p>
<p>Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA (2010): Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. <i>Stroke</i> <u>41</u>, 2731-2738</p>
<p>Macular Photocoagulation Study Group (1990): Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. <i>Arch Ophthalmol</i> <u>108</u>, 816-824</p>

Macular Photocoagulation Study Group (1991): Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol <u>110</u> , 761
Moore DJ, Clover GM (2001): The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci <u>42</u> , 2970-2975
Moorfields Macular Study Group (1982): Treatment of senile disciform macular degeneration: a single-blind randomised trial by argon laser photocoagulation. Br J Ophthalmol <u>66</u> , 745-753
Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Schäfer-Korting M: Mutschler Arzneimittelwirkungen, 8. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Stuttgart 2001
Oberhofer W: Wahrscheinlichkeitstheorie, 1. Auflage; R. Oldenbourg Verlag; München 1979
Oden A, Fahlen M (2002): Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. BMJ <u>325</u> , 1073-1075
Okamoto N, Tobe T, Hackett SF, Ozaki H, Vinore MA, LaRochelle W, Zack DJ, Campochiaro PA (1997): Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina: a new model of intraretinal and subretinal neovascularization. Am J Pathol <u>151</u> , 281-291
O'Shea JG (1998): Age-related macular degeneration. Postgrad Med J <u>74</u> , 203-207
Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A (2005): Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. JAMA <u>294</u> , 706-715
Petersen J, Meyer-Riemann W, Ritzau-Tondrow U, Bahlmann D (1998): Visual fields after removal of subretinal hemorrhages and neovascular membranes in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol <u>236</u> , 241-247
Petersen J, Ritzau-Tondrow U, Hoerauf H (2008): Autologe Translokation großer Pigmentepithel-Aderhaut-Exzysate bei feuchter Altersmakulopathie. Klin Monatsbl Augenheilkd <u>225</u> , 286-291
Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT (1994): Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroids in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci <u>35</u> , 2857-2864

Reynolds MR, Shah J, Essebag V, Olshansky B, Friedman PA, Hadjis I, Lemery R, Bahnson ID, Cannom DS, Josephson ME (2006): Patterns and predictors of warfarin use in patients with new-onset atrial fibrillation from the FRACTAL Registry. <i>Am J Cardiol</i> <u>97</u> , 538-543
Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY (2006): Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. <i>N Engl J Med</i> <u>355</u> , 1419-1431
Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M (2008): Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. <i>Thromb Haemost</i> <u>100</u> , 26-32
Ryan SJ (1982): Subretinal vascularization. Natural history of an experimental model. <i>Arch Ophthalmol</i> <u>100</u> , 1804-1809
Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker, SG (2008): Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). <i>Chest</i> <u>133</u> , 593-629
Schwesinger C, Yee C, Rohan RM, Joussen AM, Fernandez A, Meyer TN, Poulaki V, Ma JJ, Redmond TM, Liu S, Adamis AP (2001): Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. <i>Am J Pathol</i> <u>158</u> , 1161-1172
Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF (2004): Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. <i>Stroke</i> <u>35</u> , 2362-2367
Siewert JR: Chirurgie, 8. Auflage; Springer Medizin Verlag; Heidelberg 2006
Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS (2009): The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. <i>Ann Intern Med</i> <u>151</u> , 297-305
Singh RP, Kaiser PK (2007): Role of ranibizumab in management of macular degeneration. <i>Indian J Ophthalmol</i> <u>55</u> , 421-425

<p>Statistisches Bundesamt (2010): Bevölkerung und Erwerbstätigkeit Sterbetafel Deutschland. online unter: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaele/Tabellen/Content100/Sterbetafel_Deutschland,property=file.xls, zuletzt aufgerufen am 7.2.2011</p>
<p>Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ (2001): Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. <i>Heart</i> <u>68</u>, 516-521</p>
<p>Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group (2007): Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. <i>Neurology</i> <u>69</u>, 546-545</p>
<p>Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group (2008): Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular fibrillation. <i>Stroke</i> <u>39</u>, 1901-1910</p>
<p>Swaroop A, Branham KEH, Chen W, Abecasis G (2007): Genetic susceptibility to age related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. <i>Hum Mol Genet</i> <u>16</u>, 174-182</p>
<p>Taylor HR, West S, Munoz B Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM (1992): The long-term effects of visible light on the eye. <i>Arch Ophthalmol</i> <u>119</u>, 246-250</p>
<p>The Atrial Fibrillation Investigators (1994): Riskfaktors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomised controlled trials. <i>Arch Intern Med</i> <u>154</u>, 2254</p>
<p>Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP (2005): Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. <i>Eye</i> <u>19</u>, 935-944</p>
<p>Tilanus MAD, Vaandrager W, Cuypers MHM, Verbeek AM, Hoyng CB (2000): Relationship between anticoagulant medication and massive intraocular hemorrhage in age-related macular degeneration. <i>Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol</i> <u>238</u>, 482-485</p>
<p>Ting AYC, Lee TKM, MacDonald IM (2009): Genetics of age-related macular degeneration. <i>Curr Opin Ophthalmol</i> <u>20</u>, 369-376</p>
<p>Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Knudtson MD (2004 a): Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. <i>Arch Ophthalmol</i> <u>122</u>, 750-757</p>

Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, Klein BEK, Smith W, de Jong PTVM (2004 b): Risk Factors for Incident Age-Related Macular Degeneration, Pooled Findings from 3 Continents. <i>Ophthalmology</i> <u>111</u> , 1280-1287
Tong L, Lai M, Klein R, Varma R, LALES Group (2003): Prevalence of age-related maculopathy (ARM) in a population-based cohort of adult Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study (LALES). <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> <u>44</u> , 2107
van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. (2004): Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2004; :CD001100.
van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM (2002): A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. <i>N Engl J Med</i> <u>347</u> , 1834-1840
van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B (2002): Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: An individual patient meta-analysis. <i>JAMA</i> <u>288</u> , 2441-2448
Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J (2005): Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. <i>Br J Haematol</i> <u>128</u> , 513-519
Votruba M, Gregor Z (2001): Neovascular age-related macular degeneration: present and future options. <i>Eye</i> <u>15</u> , 424-429
Wang JJ, Rochtchina E, Anne JL, Chia EM, Smith W, Cumming RG, Mitchell P (2007): Ten-Year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy The Blue Mountains Eye Study. <i>Ophthalmology</i> <u>114</u> , 92-98
Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, Anderson J, Rodger MA (2003): The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. <i>Arch Intern Med</i> <u>163</u> , 917-920

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski JP, Rosenberg EB, Schron JC, Kellen HL, Greene MC, Mickel JE, Dalquist JE (2002): A comparison of rate and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) investigators. *N Engl J Med* 347, 1825-1833

Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ, Chen H, Zhao Y, Pearson E, Li X (2006): A Variant of HTRA1 Gene Increases Susceptibility to Age-Related Macular Degeneration. *Science* 314, 992-993

Danksagung

Für die hervorragende Betreuung bedanke ich mich herzlich bei meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Petersen. Mein Dank gilt weiterhin Frau Fischer und Herrn Riedl für die Unterstützung bei der Einsicht der Augenhintergrundfotos und Patientenakten sowie Herrn Dr. Jung und dem Team der studentischen Hilfskräfte aus dem Institut für medizinische Statistik für die Hilfe bei der statistischen Ausarbeitung. Zum Abschluss lasen mein Onkel Eckhard und meine Tante Dagmar Klasing sowie Hannah Hummel meine Dissertationsschrift sehr gründlich Korrektur. Hierfür sei auch Ihnen gedankt.

Otto Fricke

Hamburg, den 6.4.2011