

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

Erhebung über mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen
nach intravitrealer Injektion der VEGF-Inhibitoren Bevacizumab
und Ranibizumab bei altersbedingter Makuladegeneration

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Kristine Schäfer
aus
Dresden

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hoerauf

II. Berichtererstatter/in: Prof. Dr. med. Schäfer

III. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Stojanovic

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2012

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1 Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	4
1.2 Behandlung der exsudativen Form der AMD	8
1.3 Vascular-Endothelial-Growth-Factor - Inhibitoren bei exsudativer AMD	9
1.3.1. Serum- und Glaskörperkonzentrationen nach intravitrealer Anti-VEGF-Injektion.....	13
1.4 Projekt und Zielsetzung	16
2. MATERIAL UND METHODEN	18
3. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	22
3.1 Patientenrekrutierung und Studienverlauf	22
3.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen vor Therapiebeginn	22
4. DISKUSSION	25
4.1 Aktuelle Studien zu VEGF-Inhibitoren	25
4.1.1 Mögliche Wirkmechanismen von VEGF-Inhibitoren auf das kardiovaskuläre System.....	27
4.2 Bewertung der Ergebnisse	29
4.2.1 Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland.....	29
4.2.2 Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in den Vergleichspopulationen.....	30
4.2.3 Vergleich zu kardiovaskulären Ereignissen in der vorliegenden Studie.....	31
4.3 Fehlerquellen der Studie	31
4.4 Schlussfolgerungen	32
4.5 Ausblick	33
5. ZUSAMMENFASSUNG	34
6. ANHANG: PATIENTENINFORMATION UND FRAGEBÖGEN	35
7. LITERATURVERZEICHNIS	53
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	66

1. Einleitung

1.1 Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

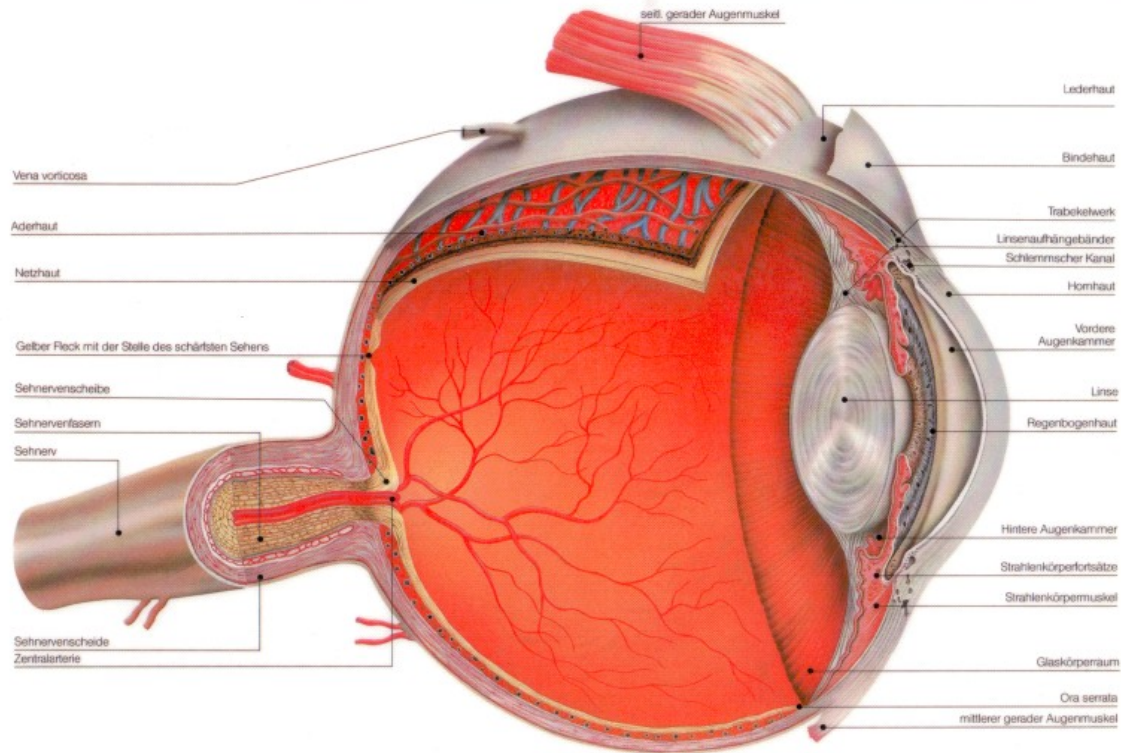


Abb. 1: Querschnitt durch das Auge (Krey und Bräuer, 1998, S. 40)

Abbildung 1 zeigt einen Querschnitt durch das Auge. Die Makula liegt am hinteren Augenpol und ist die Stelle des schärfsten Sehens [Querschnitt siehe Abb. 2a]. Dort befinden sich die Photorezeptoren in besonders großer Dichte. Darunter liegt das retinale Pigmentepithel (RPE) und die Choroidea/Aderhaut, welche durch die sog. Bruchsche Membran voneinander getrennt werden. Die Choroidea ist besonders gefäßreich und versorgt die Makula mit Sauerstoff und Nährstoffen.

Es gibt 2 Formen der Altersbedingten Makuladegeneration (AMD): die trockene und die feuchte (exsudative) Form. Im Rahmen der trockenen AMD kommt es zur Atrophie des retinalen Pigmentepithels und meist zu sog. Drusen, bei denen es sich um Lipofuscin- Ablagerungen in der Bruchschen Membran handelt.

Die genaue Ursache für das Entstehen der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration ist bisher noch unbekannt. Hierbei treten Gefäßneubildungen in der Choroidea auf (Choroidale Neovaskularisation = CNV), die unkontrolliert durch Defekte in der Bruchschen Membran sowie unter und über das Retinale

Pigmentepithel wachsen. (Abb. 2b) Aus ihnen wird Blut und Flüssigkeit in den subpigmentepithelialen Raum und/oder den subretinalen Raum abgesondert (Abb. 2c). Dadurch kann die neurosensorische Netzhaut nicht mehr ausreichend versorgt werden, sodass durch die entstehenden Photorezeptorschäden ein schwerwiegender Verlust des Sehvermögens bis hin zur Erblindung im gesetzlichen Sinne folgen kann.

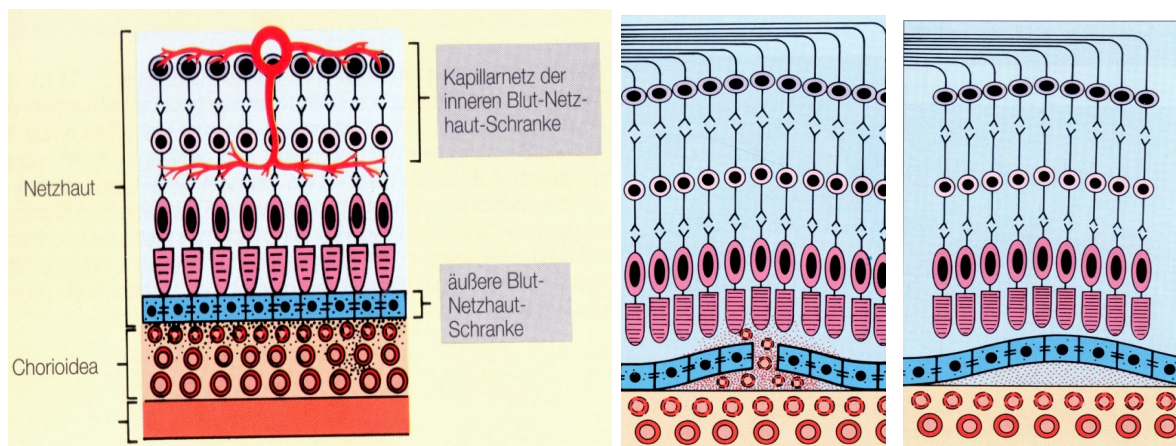


Abb. 2a

2b

2c

Abb. 2: Schematischer Aufbau der Netzhaut/ Aderhaut (2a) und Entstehung der exsudativen AMD (2b und c) (Spalton 1996, S. 319)

Die AMD ist die häufigste Ursache für Erblindung und Verlust der Sehschärfe in der westlichen Welt bei Patienten in einem Alter über 65 Jahre (Vingerling et al. 1995b; Klein BE et al. 1992). Die Inzidenz beläuft sich bei den 54- bis 64-Jährigen auf 2-16% und bei den über 85-Jährigen auf bis zu 40% (Bressler et al. 1989; Klein BE et al. 1992; Mitchell 1993; Vingerling et al. 1995a). Ihre Bedeutung wird in den kommenden Jahren weiter zunehmen (Congdon et al. 2004). Inzidenzen sind in großen populations-basierten Studien wie der Beaver Dam Eye Study und der Blue Mountains Eye Study zusammengetragen worden (Klein R et al. 2007, Wang J et al. 2007). Risikofaktoren für die Entstehung der AMD sind Alter, Rauchen und Passivrauchen, erhöhtes Cholesterin, Bluthochdruck und dessen Folgen, kaukasische Herkunft, außerdem eine positive Familienanamnese (Tomany et al. 2004a, Klein R et al. 2003a, Klein R et al. 2004, Khan et al. 2006, Evans 2001).

Hieraus lässt sich schließen, dass Patienten mit AMD oftmals ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, da die Risikofaktoren für AMD und kardiovaskuläre Erkrankungen ähnlich sind (Klein R et al. 1993, Klein R et al. 2004). Außerdem stellt die AMD selbst einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

dar (Hu et al. 2010, Sun et al. 2009). Es wird kontrovers diskutiert, ob ein vorausgehender Apoplex oder Myokardinfarkt in Zusammenhang mit der Inzidenz von AMD stehen (Tan et al. 2007, Klein R et al. 2003a).

Physische Aktivität, unabhängig vom Body-Mass-Index, und niedriges HDL-Cholesterin senkt hingegen das Risiko, an einer AMD zu erkranken (Knutson et al. 2006, Tan et al. 2007).

Es lässt sich kein Zusammenhang zwischen Vorhandensein eines Grauen Stars und einer AMD herstellen, ebenso wenig ist die Augenfarbe oder der Hämatokrit für eine Progression verantwortlich. AMD ist weiterhin nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert (Klein R et al. 1995). In der Beaver Dam Eye Study wurde außerdem belegt, dass Sonnenexposition Frühformen der Erkrankung fördert und Sonnenbrillen hingegen protektiv wirken (Tomany et al. 2004a).

Derzeit wird die Rolle des Entzündungsparameters Fibrinogen in der Entstehung der AMD in Studien untersucht. Verschiedene andere Entzündungsparameter wie Leukozyten, niedriges Serumalbumin und entzündliche Erkrankungen wie Gicht spielen in der Pathogenese der trockenen und feuchten Makuladegeneration eine Rolle (Klein R et al. 2003b). Leukozyten am Rand der Bruchschen Membran könnten Atherogenese und mikrovaskuläre Veränderungen verursachen, indem sie Oxidanzien und proteolytischen Enzyme freisetzen und dadurch die Bruchsche Membran beschädigen (Penfold et al. 2001; Ernst et al. 1987; Kannel et al. 1992). Es wird diskutiert, ob daran die Zytokine Interleukin 1 und 8 oder auch Tumornekrosefaktor α beteiligt sind oder ob doch eher nicht-inflammatorische Ursachen wie niedriger Sauerstoffpartialdruck für das Geschehen verantwortlich sind (Klein R et al. 2003b).

Neuere Ergebnisse belegen, dass eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate bei chronischer Niereninsuffizienz eine Erhöhung des Markers Cystatin C bewirkt, der für die Entstehung der Frühform der AMD begünstigend wirkt (Klein et al. 2009).

Eine genetische Komponente in der Entstehung der AMD ist bereits nachgewiesen. Unter anderem steht der Polymorphismus im Gen für den Komplementfaktor H in Zusammenhang mit Drusenablagerungen (Hecker et al. 2010). Dies passt auch dazu, dass Alter und Rauchen den Serumspiegel des Komplementfaktor H beeinflussen (Scholl et al. 2005).

Die Diagnostik der AMD erfolgt mittels Fundusphotographie (siehe Abb. 3a), Fluoreszenz-Angiografie (siehe Abb. 3b) und Optischer Kohärenztomografie (OCT,

siehe Abb. 3c), einer optischen nicht-invasiven Methode, die eine Darstellung der Netzhautschichten und des RPEs im Schnittbild erlaubt.

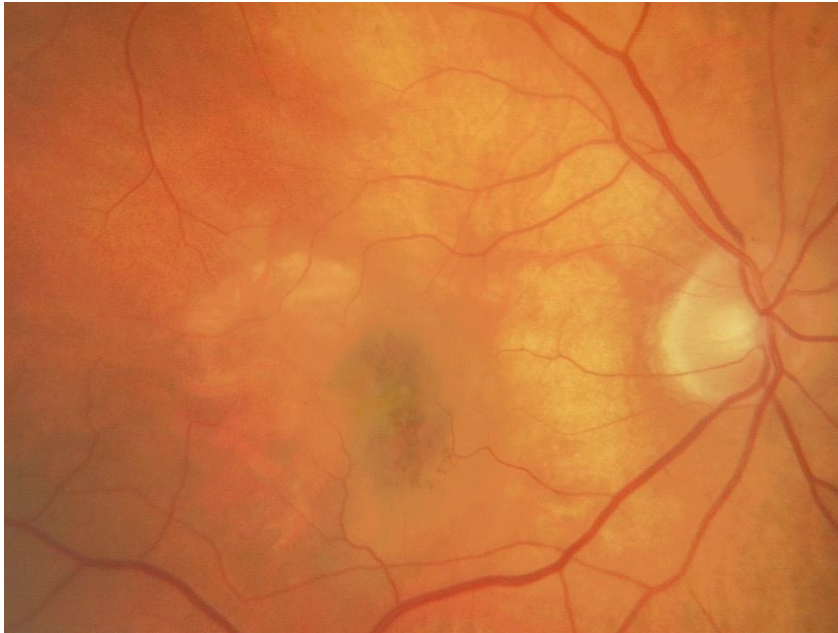


Abb.3a

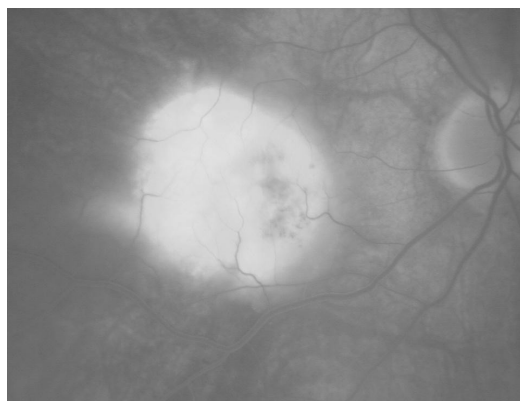


Abb. 3b

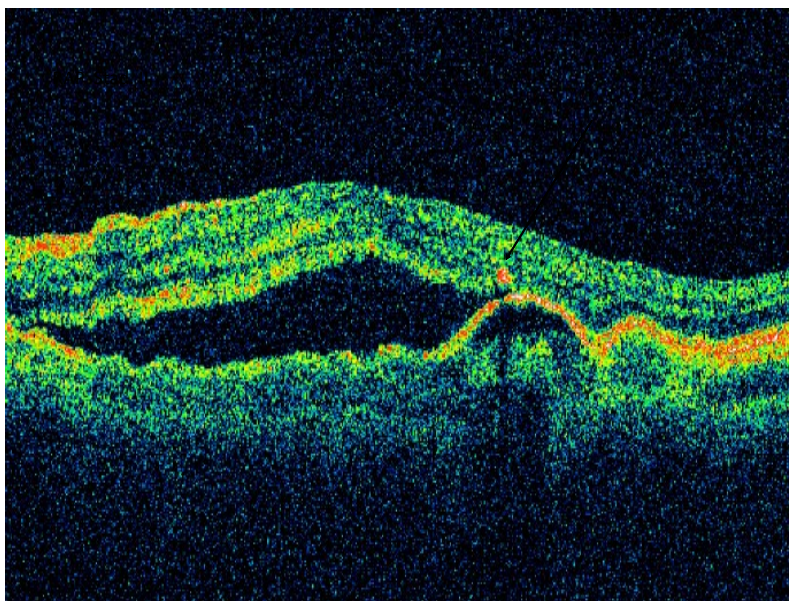


Abb. 3c

Abb 3: Diagnostik der AMD mittels Funduskopie (a), Fluoreszenz-Angiografie (b) und Optischer Kohärenztomografie (c) (Universitätsmedizin Göttingen)

1.2 Behandlung der exsudativen Form der AMD

Die trockene Form der AMD ist therapeutisch derzeit nicht zugänglich. Als Therapie der exsudativen Makuladegeneration stand jahrelang zunächst nur die thermische Laserkoagulation zur Verfügung. Hierbei wurde meist mit einem grünen Argon-Laser eine Temperaturerhöhung im absorbierenden Gewebe (in diesem Fall das retinale Pigmentepithel) erzeugt, die Proteine denaturiert, somit die Gefäße und das pathologische Gewebe zerstört und eine chorioretinale Narbe induziert. Ein Nachteil dieser Therapie war, dass jedoch auch die Fotorezeptoren zerstört wurden und bei subfoveal gelegenen CNV-Membranen so ein irreversibler Visusverlust entstand. Ferner konnte diese Methode nur in der kleineren Untergruppe der exsudativen AMD mit klassischer, also in der Fluoreszenzangiografie gut abgrenzbarer CNV, angewendet werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten traten innerhalb von 2 Jahren nach Lasertherapie Rezidive auf.

Die danach eingeführte Photodynamische Therapie, bei der nach intravenöser Applikation eines photosensibilisierenden Farbstoffes (Verteporfin) die zu behandelnden Läsionen der Netzhaut mit Laserlicht bestimmter Wellenlängen bestrahlt werden, führt zu einer chemischen Reaktion, wobei Sauerstoffradikale die Zerstörung der CNV auslösen. Hierdurch sollte nach mehrfacher Behandlung eine selektive Behandlung ohne Zerstörung der überliegenden Netzhaut erreicht werden. Zwar konnte die Methode sowohl bei klassischer als auch bei okkulter CNV eingesetzt werden, jedoch waren sowohl die morphologischen als auch die funktionellen Ergebnisse limitiert.

Auch chirurgische Ansätze zur Exzision choroidaler Neovaskularisationen und Kombinationen mit Makulatranslokationen wurden wegen schlechten Visusergebnissen und hohen operativen Risiken wieder verlassen.

Alle oben genannten Verfahren konnten die Bildung neuer Gefäße nicht verhindern (van Wijngaarden et al. 2005).

Der nunmehr aktuellste und derzeit etablierte therapeutische Ansatz bei der exsudativen AMD ist die intravitreale Verabreichung von Medikamenten. Dabei werden Anti-Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF) -Medikamente regelmäßig in den Glaskörper injiziert, diffundieren durch die Membrana limitans interna, die Neuroretina, zum Wirkort im Bereich des retinalen Pigmentepithels und der Bruch-Membran, wo die CNV lokalisiert ist.

Da die Wirkdauer der Medikamente auf wenige Wochen begrenzt ist, sind nicht selten Reinjektionen in 4- bis 6-wöchigen Abschnitten nötig und so wächst die Anzahl an Patienten, die intravitreale Injektionen erhalten, exponentiell an. Seit Einführung der intravitrealen Applikation von VEGF-Inhibitoren im Jahr 2006 gehört die intravitreale Medikamenteninjektion zu den Routineeingriffen in der Ophthalmologie.

1.3 Vascular-Endothelial-Growth-Factor - Inhibitoren bei exsudativer AMD

Es wurde gezeigt, dass die Gefäßneubildungen aus der Aderhaut (die in der Fetalperiode wichtig zur Entwicklung des Auges sind) u.a. durch den Wachstumsfaktor VEGF gesteuert werden (Spilsbury et al. 2000). Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) als Schlüsselmediator der Angiogenese und Gefäßpermeabilität wird vermehrt sezerniert und bindet an den dazugehörigen VEGF-Rezeptor (Ferrara 1995; Adamis et al. 1993). Es folgt eine vorübergehende Öffnung der *tight junctions* und somit eine Erhöhung der Permeabilität (Deissler und Lang 2008). Daraufhin proliferieren und migrieren Endothelzellen durch die Basalmembran. Zusätzlich wirkt VEGF-A chemotaktisch für Entzündungszellen. Außerhalb des Auges werden mit Hilfe dieses Wachstumsfaktors Gefäße gebildet, falls dies im Rahmen der Embryogenese, aber auch der Wundheilung, der zyklischen Endometriumsentwicklung und der Plazentabildung nötig ist. Aber auch bei pathologischen Prozessen wie der Entstehung eines Tumors bewirkt VEGF die Entstehung neuer Gefäße.

Ob VEGF im „erwachsenen“ Auge eine physiologische Rolle hat, ist bislang unklar. Es gibt Hinweise darauf, dass VEGF eine neuroprotektive Wirkung aufweist (Adamis und Shima 2005), zumal ihm auch in der Entwicklung des Gehirns, beim Lernen und beim Gedächtnis eine bedeutenden Rolle zukommt (Haigh et al. 2003; Raab et al. 2004; Cao et al. 2004). VEGF hat ebenfalls eine autokrine Wirkung auf Müllerzellen und Photorezeptorzellen, die direkt die Apoptose dieser Zellen verhindert (Saint-Geniez et al. 2008).

Die VEGF-A-Moleküle können durch Antikörper gebunden und somit unwirksam gemacht werden, weil sie nicht mehr an die dazugehörigen VEGF-A-Rezeptoren 1 und 2 binden können (Krzystolik et al. 2002).

Bevacizumab (Avastin®, Roche) ist ein solcher humanisierter Antikörper, der zunächst systemisch (Michels und Rosenfeld 2005), später dann auch intravitreal (Rosenfeld et al. 2005) in der Behandlung der exsudativen AMD eingesetzt wurde. Ranibizumab (Lucentis®, Novartis) ist ein humanisiertes Fragment dieses aus der Maus gewonnenen Antikörpers (Dafer et al. 2007). Als Vollantikörper mit 2 Fab-Abschnitten vermag Bevacizumab doppelt so viele Moleküle VEGF zu inaktivieren wie das Fab-Fragment Ranibizumab. Beide Moleküle binden alle biologisch aktiven Isoformen des menschlichen VEGF-A-Peptids (Presta et al. 1997).

Sowohl Bevacizumab (Avastin®) im *off-label-use* als auch Ranibizumab (Lucentis®) als seit 2007 für die AMD-Behandlung zugelassenes Medikament werden seit mehreren Jahren in der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) eingesetzt. Beide Substanzen werden in den Glaskörper injiziert.

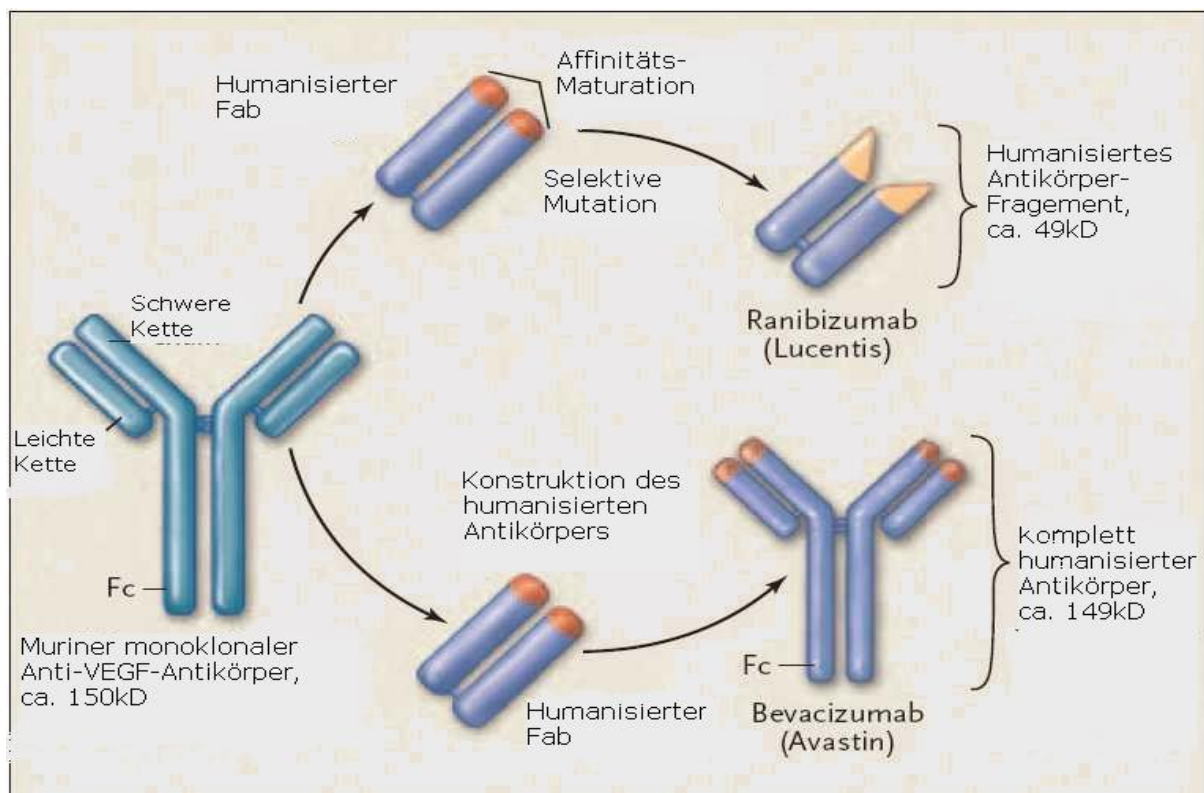


Abb 4: Schema der verschiedenen VEGF-Antikörper (Quelle: lucentisvsavastin diabeticretinopathy.org.uk)

Durch das Verhindern der Bindung von VEGF-A an seinen Rezeptor wird die angiogene Kaskade unterbunden, sodass die choroidale Neovaskularisation gehemmt wird (Rosenfeld et al. 2006a). Die klinische Wirksamkeit bei der Therapie der AMD kann jedoch nicht allein durch die anti-angiogene Wirkung erklärt werden.

So wird zusätzlich die Gefäßpermeabilität und damit Leakage-Aktivität in und unter die Netzhaut gesenkt (Krzystolik et al. 2002). VEGF-Inhibitoren wirken somit anti-ödematös. Außerdem wirken sie anti-inflammatorisch, weil VEGF auch einen bislang nicht genauer geklärten Einfluss auf Cox 2 und PGI2 hat (European Perspectives, 2007).

In der Tumorthherapie verhindert die durch VEGF-Inhibitoren unterbundene Neoangiogenese, dass der Tumor sich vergrößert, da bereits ab einem Tumordurchmesser von etwa 2 mm neue Gefäße zur Versorgung der Tumorzellen benötigt werden. Dadurch konnte Bevacizumab die Ansprechrate von Kolon-Karzinomen auf Chemotherapeutika erhöhen. Aus diesem Grund wird heute Bevacizumab in der Therapie des kolorektalen Karzinoms zusammen mit 5-Fluorouracil und Leukovorin gegeben, wodurch signifikant das Ansprechen auf die Therapie und das Überleben erhöht werden und wodurch hingegen die Zeit bis zur Tumorprogression gesenkt wird (Kabbinar et al. 2003). Die Zulassung für Bevacizumab in der Therapie des kolorektalen Karzinoms erfolgte 2004.

Im August 2005 (noch vor der intravitrealen Applikation von Bevacizumab) wurde eine Phase I/II-Studie (SANA-Studie) durchgeführt, bei der zur Therapie der AMD systemisch Bevacizumab verabreicht wurde. Es konnte ein signifikanter Therapierfolg verzeichnet werden (Michels et al. 2005). Rosenfeld publizierte erstmals den positiven Therapieverlauf eines Patienten mit exsudativer AMD und intravitrealer Injektion von 0,05ml/1,25mg Bevacizumab in den Glaskörper (Rosenfeld et al. 2005). Heute wird es regelmäßig im *off-label-use* verwendet.

Für die intravitreale Therapie der AMD wurde zunächst ein selektiver VEGF-Hemmer Pegaptanib (Macugen®) zugelassen, der nicht wie Ranibizumab oder Bevacizumab alle Isoformen von VEGF hemmt, sondern nur VEGF₁₆₅. Er war 2004 der erste für die neovaskuläre AMD zugelassene VEGF-Inhibitor. Durch die selektive Bindung sollte sich ein besseres Nebenwirkungsprofil ergeben (Wroblewski et al. 2009). Allerdings zeigte Pegaptanib klinisch deutlich schlechtere Ergebnisse und konnte sich daher nicht durchsetzen (Gragoudas et al. 2004). In mehreren Kongressberichten wurde darauf hingewiesen, dass Pegaptanib besonders für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen geeignet ist. Einen wirklichen evidenzbasierten Nachweis dafür gibt es bisher nicht.

Die Wirksamkeit von Ranibizumab wurde in der PIER-, MARINA- und ANCHOR-Studie nachgewiesen (Dafer et al. 2007), es zeigten sich erstmals deutliche

Visusverbesserungen in der Behandlung der exsudativen AMD (Rosenfeld et al. 2006b; Brown et al. 2006; Spitzer et al. 2009). Bereits 2006 war Ranibizumab in den USA zur intravitrealen Therapie zugelassen worden, in Europa seit 2007.

Ein früher Beginn der AMD-Therapie ist im Allgemeinen anzustreben und führt zu verbesserten Therapieerfolgen (Gonzales 2005). Bei den beiden intravitrealen Medikamenten Bevacizumab und Ranibizumab handelt es sich meist um eine Dauertherapie. Bei Ranibizumab sind durchschnittlich 5,3 Injektionen pro Jahr notwendig. Anfangs erfolgt eine Aufsättigungsphase von 3 Injektionen im Abstand von jeweils 4 Wochen, um initial einen möglichst großen Visusgewinn zu erreichen. Der größte Anstieg ist schon nach der ersten Injektion zu verzeichnen, es folgen aber noch weitere Visusverbesserungen nach der 2. und 3. Injektion. Anhand des klinischen Verlaufs wird über die Notwendigkeit von Re-Injektionen oder Therapieabbruch entschieden. Danach wird bei erneutem Visusverlust oder Zunahme der Netzhautdicke um 100µm (festgestellt durch OCT) reinjiziert. Es sind also regelmäßige Injektionen nötig, um längerfristig einen suffizienten Medikamentenspiegel und damit eine Stabilisierung der Sehkraft zu erhalten (Meyer et al. 2008). Bislang gibt es kein definitives Therapieende. Klinisch evidenzbasierte Daten zum Vergleich der Wirksamkeit der beiden Medikamente Bevacizumab und Ranibizumab liegen derzeit nicht vor. Vergleichenden Studien werden derzeit durchgeführt, um die Evidenzen endgültig zu klären (Ziemssen et al. 2009; Rosenfeld 2006). Als zugelassenes Medikament ist der Preis für Ranibizumab um ein Vielfaches höher als der für Bevacizumab. Seitens des Herstellers von Bevacizumab wurden im Rahmen eines Roten Handbriefes auf Sicherheitsbedenken für die intravitreale Anwendung auf Grund einiger Berichte von aufgetretenen intraokulären Ereignissen hingewiesen. Dies führte aber bisher nicht zu einer Verminderung des Einsatzes im *off-label-use*. Stattdessen ist es auf Grund von Selektiv-Verträgen und der Kostendiskussion weltweit in hohen Zahlen weiterhin in Gebrauch.

Zwar werden am Auge nur sehr niedrige Dosen und Volumina appliziert (bei Bevacizumab 1,25mg/0,05ml), jedoch verbleibt für beide Substanzen ein Risiko systemischer kardiovaskulärer Nebenwirkungen, die nach intravenöser Anwendung bei einem anderen Patientenkollektiv (Tumorpatienten) beschrieben wurden (Hurwitz et al. 2004). Insbesondere nach mehreren Injektionen pro Jahr ist ein kumulativer Effekt nicht auszuschließen.

1.3.1. Serum- und Glaskörperkonzentrationen nach intravitrealer Anti-VEGF-Injektion

Bevacizumab wurde 2004 zunächst für die adjuvante Behandlung des metastasierten Kolon-Karzinoms und mittlerweile auch für andere Tumor-Erkrankungen zugelassen. Im Rahmen dieser Therapie kommt es in deutlich höheren Dosen (10mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen) zur Anwendung. Hier wurde über systemische kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Schlaganfälle und Blutungen berichtet (Hurwitz et al. 2004).

In der klinischen Zulassungsstudie von Ranibizumab für die exsudative AMD war in der Therapiegruppe die Herzinfarktrate im Vergleich zur Kontrollgruppe auf das Doppelte erhöht (Rosenfeld et al. 2006a). In Fallberichten wurde sowohl über eine positive Wirkung im Sinne einer Visusverbesserung als auch über Nebenwirkungen am nicht injizierten Partnerauge berichtet, die man sich nur aus einer systemischen Wirkung erklären kann (Mennel et al. 2007; Bakri et al. 2007).

Durch die lokale Applikation direkt in das Auge kann im Glaskörperraum ein hoher Wirkspiegel erreicht werden. Vom Glaskörper aus diffundieren die Medikamente ins umliegende Gewebe und werden teilweise über den Schlemmschen Kanal ins venöse System abtransportiert. Dadurch sind aber systemische Nebenwirkungen vorstellbar (Meyer et al. 2008). Die Universität Freiburg berichtete über eine 30-jährige Schwangere mit idiopathischer CNV, die Bevacizumab und Ranibizumab im Rahmen eines individuellen Heilversuches erhielt. Der VEGF-Spiegel wurde nach der Injektion im Serum und in der Muttermilch gemessen. Bei Ranibizumab wurde dabei nur eine leichte und kurzfristige Senkung des VEGF-Spiegels im Serum festgestellt, in der Muttermilch war kein Ranibizumab nachweisbar. Bei Bevacizumab hingegen fand sich tatsächlich auch nach 2 Wochen noch ein erniedrigtes VEGF-Level im Blut und in der Muttermilch (Ehlken und Agostini 2009).

Die maximale systemische Konzentration nach intravitrealer Applikation ist bei Bevacizumab nach 6 Tagen erreicht, bei Ranibizumab schon nach 6 Stunden (Meyer et al. 2008). Im Glaskörper beträgt die Halbwertszeit von Ranibizumab etwa 3 Tage (Gaudreault et al. 2007), die von Bevacizumab etwa 5 Tage (Bakri et al. 2007).

Für die Untersuchung der systemischen Nebenwirkungen in den oben genannten Studien wurde eine Behandlung mit mindestens 3 Injektionen ausgewählt, da man aus den Zulassungsstudien weiß, dass danach der maximale Visus erreicht ist. Es

wurde in diesen Studien aber keine signifikante Akkumulation im Plasma nachgewiesen. Bei einer monatlichen Gabe von Ranibizumab betrug die maximale Konzentration im Glaskörper zwischen 0,79 und 2,9 ng/ml, der Serumspiegel lag zwischen 0,07 und 0,49 ng/ml. Damit war die Konzentration von Ranibizumab im Serum deutlich niedriger als im Glaskörper (Meyer et al. 2008).

Nach Injektion von Bevacizumab maßen Beer et al. eine maximale Glaskörperkonzentration von 500.000 pg/ml (Beer et al. 2006). Bakri et al. hingegen konnten im Kaninchen-Tierversuch eine Höchstkonzentration von 37,7 µg/ml im Glaskörper und 3,3 mg/ml im Serum nachweisen. Auch im nicht behandelten Partnerauge des Kaninchens wurden Konzentrationen von 11,17 ng/ml im Glaskörper gemessen (Bakri et al. 2007).

1.3.2 Okuläre Nebenwirkungen der VEGF-Inhibitoren

Alle intravitreal verwendeten VEGF-Inhibitoren zeigen eine gute klinische Verträglichkeit. Die allgemeinen Risiken der intravitrealen Injektion werden heute im Allgemeinen als sehr niedrig bewertet, da man weltweit auf eine mehrjährige Erfahrung mit einer Vielzahl von Injektionen zurückblicken kann. Viele mögliche okuläre Komplikationen können durch gewissenhaftes Vorgehen sowie Vor- und Nachuntersuchungen vermieden werden und sind daher extrem selten (Meyer et al. 2008). Für Pegabtanib und Ranibizumab liegen Sicherheitsdaten über 3 Jahre vor, die keine Hinweise auf wirkstoffbedingte Komplikationen zeigen (Gragoudas et al. 2004, Brown et al. 2006). Zu den häufigsten und leichten Nebenwirkungen nach der intravitrealen Injektion gehören milde Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Keratitis punctata, Glaskörperverschleimung, symptomatische Mouches volantes und kleine subkonjunktivale Blutungen, sog. Hyposphagmata (Manzano et al. 2006; D'Amico et al. 2006; Ziemssen et al. 2007). Sehr selten sind nach intravitrealer Injektion schwere okuläre Nebenwirkungen wie sterile und bakterielle Endophthalmitis, rhegmatogene Netzhautablösung, Netzhautlöcher, Glaskörpereinblutung, intraokuläre Druckerhöhung und Linsenschäden beschrieben. Bis auf die sterile Endophthalmitis müssen diese aber als Folge der Injektion und nicht der injizierten Substanz betrachtet werden (Ranibizumab: ANCHOR- und MARINA- Sicherheitsstudie: Brown et al. 2006; Rosenfeld et al. 2006a; Bevacizumab: Wu et al. 2008).

Verschiedene Gruppen konnten in laborexperimentellen und klinischen Studien feststellen, dass in der klinisch üblichen Dosierung von Bevacizumab (1,25mg/0,05ml) keine okuläre Toxizität vorliegt, selbst bei um ein Vielfaches höheren Dosierungen als in der Klinik üblich (Spitzer et al. 2007). Es wurden weder zytotoxische Effekte auf korneale Endothel-, Stroma- und Epithelzellen noch auf Trabekelwerkszellen, retinale Ganglienzellen, retinales Pigmentepithel und choroidale Endothelzellen nachgewiesen (Spitzer et al. 2006; Lücke et al. 2006; Rosenfeld 2006; Luthra et al. 2006; Yoeruek et al. 2007; Kernt et al. 2007b; Kaempf et al. 2008). Die Aufnahme von Bevacizumab senkt jedoch die Phagozytose-Aktivität in RPE-Zellen, was einen möglichen negativen Langzeiteffekt bei wiederholten Bevacizumab-Injektionen andeutet (Klettner et al. 2010).

Die gute retinale Verträglichkeit von Bevacizumab wurde in tierexperimentellen Studien bestätigt. Es kam zu keinen elektrophysiologischen oder histologischen Veränderungen der Netzhaut (Heiduschka et al. 2008; Julien et al. 2008; Peters et al. 2007). Ab der 10fachen klinischen Dosis wurden allerdings Hinweise für eine Schädigung retinaler Pigmentepithelzellen gefunden (Spitzer et al. 2006). Offen bleibt außerdem die Frage, welche Auswirkungen eine langfristige Applikation hat.

1.3.3 Systemische Nebenwirkungen der VEGF-Inhibitoren

Bisher konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen intravitrealem Bevacizumab und Bluthochdruck, thromboembolischen Ereignissen oder Todesfällen festgestellt werden. In der SAILOR-Studie und den anderen Zulassungsstudien (MARINA, ANCHOR, FOCUS) wurde ein erhöhtes Risiko für Blutungen außerhalb des Auges und Schlaganfälle bei den heute zugelassenen 0,5mg-Dosen von Ranibizumab festgestellt, das aber statistisch nicht signifikant war und dessen Ursache noch nicht endgültig geklärt wurde (Dafer et al. 2007). Da es sich um Zulassungsstudien mit entsprechender Fragestellung handelt, sind sie nicht dafür geeignet, kardiovaskuläre Risiken zu detektieren. In einer Studie des Konzerns Genentech (USA, Kalifornien, Hersteller von Lucentis™) fand man ebenfalls eine Erhöhung des Schlaganfall-Risikos, jedoch keine Änderung im Auftreten von anderen systemischen Nebenwirkungen (Rosenfeld et al. 2006b). Gillies und Wong fanden eine signifikante Erhöhung von nicht- okulären (zerebralen, vaginalen,

gastrointestinalen) Blutungen nach Ranibizumab-Injektionen (Gillies und Wong 2007). Eine Nachfolge-Studie der SAILOR-Studie (Phase IIIb) stellte ein erhöhtes Re-Apoplex-Risiko nach bereits stattgehabtem Schlaganfall fest, es gab aber keine Kontrollgruppe (Boyer et al. 2009). Fung et al. veröffentlichten 2006 im British Journal of Ophthalmology eine wichtige Metaanalyse, die mehrere unkontrollierte Fallstudien zur intravitrealen Therapie mit Bevacizumab bei AMD-Patienten einbezieht (7113 Injektionen bei 5228 Patienten). Darin wurde nach Injektion von Bevacizumab ein vermehrtes Auftreten von erhöhtem Blutdruck, transienten ischämischen Attacken, Herzinfarkten, tiefen venösen Thrombosen und Todesfällen beobachtet. Keine der genannten Nebenwirkungen traten jedoch in über 0,21% der Fälle auf (Fung et al. 2006). Eine altersentsprechende Kontrollgruppe war bei diesen Fallserien nicht vorhanden. Wu et al. beobachteten in weiteren Fallserien von über 1000 Patienten, die mehrere Bevacizumab-Injektionen erhalten hatten, außer den oben genannten unerwünschten Ereignissen in wenigen Fällen Aneurysmen der A. iliaca (0,17%) und Zeh-Amputationen (0,17%) (Wu et al. 2008). Moshfeghi et al. und Michels et al. stellten ca. 3 Wochen nach ein- oder zweimaliger Injektion von Bevacizumab (im Abstand von 14 Tagen) eine Blutdruckerhöhung sowohl systolisch als auch diastolisch um jeweils ca. 10 mmHg fest, die aber nach 24 Wochen wieder verschwunden war (Moshfeghi et al. 2006; Michels et al. 2005). Bei Kernt et al. war hingegen keine signifikante Blutdruckerhöhung festgestellt worden (Kernt et al. 2007a).

1.4 Projekt und Zielsetzung

Aus dieser uneinheitlichen Datenlage mit niedriger Evidenz ergab sich die Zielsetzung für eine prospektive Datenerhebung wenn auch mit niedriger Fallzahl, die im Rahmen einer Monocenterstudie durchführbar ist.

In der Arbeit soll folgende Frage beantwortet werden: Treten während oder innerhalb eines Monats nach der Upload-Phase der intravitrealen Behandlung der AMD durch die Anti-VEGF-Präparate Bevacizumab (Avastin®) und Ranibizumab (Lucentis®) systemische Nebenwirkungen, insbesondere kardiovaskuläre unerwünschte Wirkungen, auf?

Wöchentlich stellen sich etwa 10 Patienten mit exsudativer AMD in der Poliklinik der Augenklinik der UMG vor, bei denen eine Therapie mit Bevacizumab bzw. Ranibizumab indiziert ist und begonnen wird. Es folgt zunächst eine sog. Upload-Phase mit insgesamt 3 Injektionen in monatlichen Abständen. Im Rahmen einer prospektiven Analyse wurden anhand von zwei standardisierten Fragebögen, die den Patienten auf dem Postweg zugeschickt wurden, Daten erhoben, die sich auf kardiovaskuläre Ereignisse vor, während und nach der intravitrealen Injektionstherapie beziehen.

2. Material und Methoden

Ethische Grundlage

Die Studie erhielt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Göttingen. Gegen die Anträge 19/11/08 und 20/11/08 wurden keine ethischen und rechtlichen Bedenken geäußert.

Gemäß dem Bundesgesetzblatt Jahrgang 2005 müssen nach §67 (6) die Erkenntnisse der Anwendungsbeobachtung den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt werden.

Fragebögen

Patienten, bei denen eine Injektion von Ranibizumab oder Bevacizumab geplant war, erhielten einen Fragebogen (siehe Anhang), der die bisherigen kardiovaskulären Ereignisse abfragt. Eingeschlossen waren die Fragen nach **Herzinfarkt, Schlaganfall, arteriellem Gefäßverschluss, arterieller Verschlusskrankheit, Thrombose, kardiovaskulären Eingriffen (z.B. Stent, Bypass-OP), Lungenembolie und der Einnahme von Blutdruckmedikamenten.**

Nach der 3-maligen Injektion (Bevacizumab 1,25mg/0,05ml; Ranibizumab: 0,5mg/0,05ml) im Abstand von jeweils ca. einem Monat erhielten die Patienten einen weiteren Fragebogen, der feststellen sollte, ob die Patienten seit dem Zeitpunkt der ersten Injektion o.g. Ereignisse neu erlitten hatten oder die Verordnung einer neuen Blutdruckmedikation wegen Entgleisung erforderlich war.

Patientenrekrutierung

Für die Studie vorgesehen war es, die Daten von ca. 100 Patienten mit altersbedingter exsudativer Makuladegeneration, die in der Poliklinik der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden, anhand der zugesandten Fragebögen bezüglich der oben genannten Zielparameter zu erheben. Nur wenige Patienten wurden stationär behandelt, die meisten Injektionen erfolgten ambulant. Alle Patienten, die eine intravitreale Injektion mit Bevacizumab oder Ranibizumab erhalten sollten, wurden gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen wollen. Die Patienten erhielten per Post ein Anschreiben mit Patienteninformation, Einverständniserklärung, einen Fragebogen und eine Entbindung von der

Schweigepflicht zur Kontaktierung des Haus- und Augenarztes. Dem Fragebogen wurde ein frankierter Rückumschlag beigelegt, um den Rücklauf zu erhöhen. Der /die Patient/in galt als in die Studie aufgenommen, sobald er/sie die Einverständniserklärung unterzeichnet zurückgesendet hatte. Die Fragebögen wurden im Zeitraum vom 30.04.2009 bis zum 28.01.2010 versandt.

Die Patienten hatten durch die Teilnahme an der Studie keine Nachteile, da es sich um eine Anwendungsbeobachtung handelte, die keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten hatte.

Nach der dritten bzw. letzten Injektion erhielten die Patienten einen weiteren Brief mit dem 2. Fragebogen, dem ebenfalls ein frankierter Rückumschlag beilag.

Der zweite Fragebogen wurde den Patienten ca. 4 Wochen nach der letzten Injektion zugesendet, weil danach auf Grund der Halbwertszeit im Serum (Bevacizumab: 20 Tage (Croom und Foster 2004) und Ranibizumab: 2-4 h (Meyer et al. 2008)) nicht mehr mit Medikamenten-bedingten Nebenwirkungen zu rechnen war. Es ist bisher nicht geklärt worden, ob man von einem kumulativen Effekt ausgehen muss (Rouvas et al. 2008).

Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten mit AMD, die ab Mai 2009 bis April 2010 in der Poliklinik der UMG durch intravitreale Injektionen von Bevacizumab oder Ranibizumab behandelt wurden, konnten an der Studie teilnehmen.

Eine Vorbehandlung durch Laser oder eine Katarakt-Entfernung stellt keine Kontraindikation zur Aufnahme in die Studie dar. Patienten, bei denen eine Thrombophilie, z.B. wegen Faktor-V-Leiden-Mutation oder Systemischem Lupus erythematodes, bekannt war, wurden nicht mit in die Studie einbezogen.

Studienablauf

Außer den Fragebögen wurde ein Teil der benötigten Daten (das Alter bei der letzten Injektion, das Geschlecht, das Medikament, der Injektionszeitpunkt) den Patientenakten entnommen, sowie ein weiterer Teil durch anamnestische und telefonische Befragung der Patienten (Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse vor und nach den Injektionen) ergänzt.

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung der Abteilung für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen.

Die Daten werden entsprechend dem Skalenniveau tabellarisch dargestellt.

Als Vergleichsdaten bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse sollten schon vorhandene Daten aus den großen populationsbasierten Studien Beaver Dam Eye Study und aus der Blue Mountains Eye Study herangezogen werden. Die Blue Mountains Eye Study wurde in Australien im Jahr 1992 begonnen und 2004 abgeschlossen. Es nahmen daran 3654 Personen teil, die alle 5 Jahre neben Inzidenz und Progression der AMD auch auf systemische Erkrankungen untersucht wurden (Wang J et al. 2007). An der Beaver Dam Eye Study in Wisconsin, USA, nahmen 4926 Personen teil, die seit 1988 ebenfalls alle 5 Jahre auf Inzidenz und Progression der AMD untersucht wurden. Es können somit Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Langzeit-Auftreten von AMD erkannt werden (Klein R et al. 2003a).

Größen

Folgende statistische Größen wurden ermittelt:

- Durchschnittsalter
- Geschlechterverteilung
- Auftreten von Vorerkrankungen (n und %)
- Auftreten unerwünschter systemischer Wirkungen (n).

Archivierung und Datenschutz

Alle im Rahmen der Studie anfallenden Daten unterliegen dem Datenschutz. Personenbezogene Daten (außer Geburtsdatum, Alter, Geschlecht) wurden vom Leiter der Studie nicht weitergegeben. Die Weitergabe von Erfassungsbögen und die Datenspeicherung zur Auswertung erfolgte nur mit pseudonymisierten Daten des Probanden. Nach Abschluss der Studie werden die Prüfungsunterlagen gemäß den Bestimmungen des Datenschutzes verwaltet.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Für die Befragung des zuständigen Hausarztes und des niedergelassenen Augenarztes wurde auch die Einwilligung zur Entbindung von der Schweigepflicht benötigt, die den Briefen an die Patienten beilag.

3. Darstellung der Ergebnisse

3.1 Patientenrekrutierung und Studienverlauf

Die Studie wurde im April 2009 begonnen und im Mai 2010 beendet. Von den ursprünglich 118 Patienten, die die geforderten Kriterien erfüllten und die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten, wurden 7 ausgeschlossen, weil die Therapie nach nur einer oder zwei Injektionen auf Grund mangelnder Wirksamkeit oder aus persönlichen Gründen abgebrochen wurde. Die anderen Patienten konnten wie geplant einen Monat nach ihrer dritten Injektion per Fragebogen oder telefonisch befragt werden.

3.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen vor Therapiebeginn

Demografische Daten

	Patienten- Anzahl	Alter (Jahre)			
		Mittelwert	Minimum	Maximum	Abweichung
Gesamt	111	75,98	43	95	8,6
Bevacizumab	37	76,57	49	89	8,3
Ranibizumab	74	75,69	43	95	8,8
Weiblich	65	76,69	43	95	8,7
Männlich	46	74,98	49	93	8,6

Tabelle 1: Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten

Es nahmen 111 Patienten an der Studie teil, davon 46 Männer und 65 Frauen. 37 Patienten erhielten Bevacizumab (14 männlich, 23 weiblich), 74 Patienten erhielten Ranibizumab (32 männlich, 42 weiblich).

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 76,0 Jahre (43 bis 95 Jahre). Das Durchschnittsalter in der Bevacizumab- Gruppe lag bei 76,6 Jahren, das in der Ranibizumab- Gruppe bei 75,7 Jahren. Die männlichen Patienten waren im Mittel 75,0 Jahre alt, die weiblichen 76,7 Jahre.

	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen		
	Bevacizumab (n=37)	Ranibizumab (n=74)	Gesamt (n=111)
Herzinfarkt	2 (5,4%)	4 (5,4%)	6 (5,4%)
Schlaganfall	1 (2,7%)	3 (4,1%)	4 (3,6%)
Thrombose	2 (5,4%)	4 (5,4%)	6 (5,4%)
Art. Gefäßverschluss	2 (5,4%)	6 (8,1%)	8 (7,2%)
Angina pectoris	2 (5,4%)	8 (10,8%)	10 (9,0%)
Stent/Bypass	2 (5,4%)	7 (9,5%)	9 (8,1%)
Lungenembolie	1 (2,7%)	0 (0%)	1 (0,9%)
RR Med vorhanden	27 (73,0%)	54 (73,0%)	81 (73,0%)

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

26 der insgesamt 111 Patienten hatten bereits bei Eintritt in die Studie kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Bei 81 Patienten wurde ein arterieller Hypertonus medikamentös behandelt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

3.3 Kardiovaskuläre Ereignisse während der Therapie

	Bevacizumab (n=37)		Ranibizumab (n=74)	
	m (n=14)	w (n=23)	m (n=32)	w (n=42)
Herzinfarkt	0	0	0	0
Schlaganfall	0	0	1	0
Thrombose	0	0	0	0
Art. Gefäßverschluss	0	0	0	0
Angina pectoris	0	1	1	3
Stent/Bypass	0	0	0	0
Lungenembolie	0	0	0	0
RR Med erhöht	2	1	0	3

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Ereignisse im Studienzeitraum

Bei 5 Patienten traten im Beobachtungszeitraum Brustschmerzen bzw. Angina pectoris auf. 4 dieser Patienten hatten Ranibizumab erhalten, ein Patient Bevacizumab. 2 dieser Patienten gaben an, vorher schon Angina pectoris gehabt zu

haben, ein weiterer Patient hatte zusätzlich vor der Therapie eine Stent-OP erhalten. Zwei dieser Patienten waren vorher kardiovaskulär unauffällig. 4 dieser Patienten nahmen vorher schon Medikamente gegen erhöhten Blutdruck ein.

Bei 6 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum die Blutdruckmedikamente erhöht oder ein anderes Präparat ausgewählt. 3 dieser Patienten hatten Ranibizumab erhalten, 3 Bevacizumab. Davon hatten 4 keine kardiovaskulären Vorerkrankungen, einer jedoch eine bereits bekannte Koronare Herzkrankheit und Stent-Op, eine andere Patientin eine Thrombose.

Von den 81 Patienten, die bereits vor der Anti-VEGF-Therapie Blutdruckmedikamente eingenommen hatten, erhielten 6 während des Beobachtungszeitraumes eine höhere Dosierung oder ein anderes Medikament. Bei keinem Patienten musste eine Blutdruckmedikation neu begonnen werden.

Bei einem männlichen Ranibizumab-Patienten trat während des Beobachtungszeitraumes ein Schlaganfall auf. Bei dem 76-jährigen Patienten war bereits vor Einleitung der Ranibizumab-Therapie schon eine Angina pectoris, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und eine tiefe Beinvenenthrombose bekannt. Eine Patientin war während des Beobachtungszeitraumes verstorben. Eine kardiovaskuläre Ursache hierfür konnte jedoch ausgeschlossen werden.

Von den insgesamt 6 Patienten, die während der Anti-VEGF-Therapie ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, hatten 4 bereits vorher entsprechende Ereignisse gehabt, 2 hatten vorher keine derartigen Beschwerden. 5 dieser 6 Patienten waren in der Ranibizumab-Gruppe, nur einer in der Bevacizumab-Gruppe. Jedoch war die Ranibizumab-Gruppe auch doppelt so groß, sodass hier nicht von einer erhöhten Relation gesprochen werden kann.

Von den 26 Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen erlitten die oben bereits erwähnten 4 ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis, darunter einer einen Apoplex und 3 eine Angina pectoris.

Von den 85 Patienten (29 in der Bevacizumab-Gruppe, 56 in der Ranibizumab-Gruppe), die vor der Therapie kardiovaskulär unauffällig waren (bis auf den medikamentös eingestellten Hypertonus), wurde während des Beobachtungszeitraumes bei 2 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis festgestellt, jeweils Angina pectoris.

4. Diskussion

4.1 Aktuelle Studien zu VEGF-Inhibitoren

Bis jetzt ist ungeklärt, ob durch die bei einer chronischen Erkrankung wie der altersbedingten exsudativen Makuladegeneration notwendigen multiplen Injektionen von Ranibizumab oder Bevacizumab mit kardiovaskulären Nebenwirkungen zu rechnen ist. Die VEGF- Inhibitoren könnten über den Schlemmschen Kanal und die Kammerwasservenen in den Blutkreislauf gelangen und dort kardiovaskuläre Ereignisse verursachen. Zwar werden nur sehr niedrige Dosen appliziert, jedoch ist bei regelmäßiger Injektion ein kumulativer Effekt vorstellbar.

Im Rahmen der ursprünglichen Zulassung von Bevacizumab bei Patienten mit metastasiertem Kolon-Karzinom in deutlich höheren Dosen (7 Infusionszyklen alle 2 Wochen mit je 400ml Bevacizumab und intravenöser Applikation) wurde ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet (Hurwitz et al. 2004), das sich aber ebenso auf die Chemotherapie und andere Risikofaktoren oder auf die Tumorerkrankung selbst zurückführen ließe (Novotny et al. 2004).

Risikofaktoren für die Entstehung der kardiovaskulären Ereignisse sind Alter, Rauchen und Passivrauchen, erhöhtes Cholesterin, Bluthochdruck und dessen Folgen, kaukasische Herkunft, außerdem eine genetische Disposition (Tomany et al. 2004a; Klein R et al. 2003a; Klein R et al. 2004; Khan et al. 2006; Evans 2001). Allein daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit AMD auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, da ähnliche Risikofaktoren für die AMD in großen populationsbasierten Studien gefunden wurden (Klein R et al. 1993; Klein R et al. 2004). Diesen Zusammenhang fanden auch Wong et al. in der sogenannten „Atherosclerosis Risk in Communities“ –Studie (Wong TY et al. 2006).

Weiterhin ist bei Patienten mit AMD die Mortalität (aller Ursachen) erhöht; dabei müssen Patienten über 75 Jahre außer Acht gelassen werden, weil bei älteren Patienten andere altersabhängige Konditionen den Effekt auf die Mortalität beeinflussen (Cugati et al. 2007). Die AMD per se ist ferner mit einer erhöhten Apoplexierate assoziiert (Wong D und Kyle 2006) und es wird diskutiert, ob die AMD eine Rolle als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse spielt. Der genaue Pathomechanismus bleibt bislang ungeklärt. Daher stellt sich die Frage, ob VEGF-Hemmer für Risikopatienten eine zusätzliche Gefahr darstellen.

Es besteht derzeit allgemeine Übereinstimmung darüber, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. Man ist jedoch unsicher bezüglich der Risiken bei mehrmaliger Anwendung oder Patienten mit Begleiterkrankungen.

Einige Studien widerlegen das erhöhte Risiko von thromboembolischen Ereignissen und extraokulären Blutungen nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern (Wong LJ et al. 2008). Da aber neuere populationsbasierte Studien darauf hinweisen, dass Patienten mit AMD (ohne VEGF-Therapie) auch bei Außerachtlassen der Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko haben, an Koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall zu sterben (Hu et al. 2010: populationsbasierte 5-Jahres Follow-up-Studie mit 209 Patienten mit AMD in Taiwan und Kontrollgruppe mit 1045 matched pairs; Sun et al. 2009: populationsbasierte prospektive Kohortenstudie über 7 Jahre mit 4014 Teilnehmern in Australien), müssen weitere Studien folgen, um die aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse im Zusammenhang mit dem Vorhandensein der Risikofaktoren zu bewerten. Auch die in der Phase IIIb-Studie erhöhte Schlaganfallrate konnte bisher nicht mit den Ranibizumab-Injektionen bei AMD in Verbindung gebracht werden (Hasselbach 2007).

Ebenso ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu beachten, dass bei bereits bestehenden mikrovaskulären Schädigungen mit folgender Ischämie, z.B. im Myokard, die Ausbildung von Kollateralgefäßen eine essentielle Bedeutung hat (Ferrara 2001). Daher ist bei diesen Patienten die Nutzen-Risiko-Abwägung um einiges schwieriger (Cheung und Wong 2008). In dieser Indikation ist Pegabtanib als Macugen® zugelassen und hemmt selektiv die Isoform 165 des VEGF. Die klinischen Ergebnisse sind nach bisheriger Datenlage deutlich schlechter als die beiden VEGF-Hemmer Ranibizumab und Bevacizumab, die alle Isoformen blockieren (Gragoudas et al. 2004).

Die Mortalität bei Patienten mit exsudativer AMD nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern war in den klinischen Zulassungsstudien MARINA und ANCHOR (multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Studien) nicht erhöht, sondern lag sogar unter dem alterskorrelierten Durchschnitt, was darauf hindeutet, dass die Studienrekrutierung oder sogar die Auswahl der Patienten, die im klinischen Alltag Ranibizumab oder Bevacizumab erhalten, nicht einer zufälligen alterskorrelierten Verteilung entspricht.

In der klinischen Phase IIIb- Studie über Ranibizumab (SAILOR: Safety-Assessment of Intravitreal Lucentis® for AMD) fiel eine Erhöhung des Schlaganfall-Risikos bei Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall auf. Dies wurde aber als nicht repräsentativ bewertet, da zu wenig Daten vorlagen.

4.1.1 Mögliche Wirkmechanismen von VEGF-Inhibitoren auf das kardiovaskuläre System

Die immunprivilegierte Situation im Glaskörper ist bei Schädigung der Blut-Retina-Schranke, wie es bei der AMD der Fall ist, beeinträchtigt. Das dort entstandene entzündliche Milieu fördert eine Immunreaktion und erleichtert außerdem eine Medikamentenfreisetzung in den systemischen Kreislauf.

Außerhalb des Auges konnten VEGF-Inhibitoren in hohen Dosen bei Tierversuchen die reproduktiven Funktionen hemmen (Ryan et al. 1999).

Eine mögliche Ursache für kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit der Applikation von VEGF-Inhibitoren könnte eine bisher außer Acht gelassene Funktion des VEGF sein, und zwar die Inhibition von glatter Muskelzell- Hyperplasie und Muskelzell- Proliferation und somit die Protektion des Gefäßendothels (Barnard 2006). Darum können VEGF-Inhibitoren die Funktion glatter Muskelzellen beeinflussen (Zachary et al. 2000), was in der Folge zu Apoplex und Myokardinfarkt führen kann (Ratner 2004). Außerdem könnte die vermehrte Expression von Smooth Muscle Actin (SMA) aus Gefäßzellen nach VEGF-Hemmer-Gabe die thromboembolischen Ereignisse erklären, da es generell für die Stabilität der Gefäße und somit speziell für die Funktionalität der Blut-Retina-Schranke zuständig ist (Zachary et al. 2000).

Bestätigt ist der Einfluss von VEGF auf die NO- und Prostazyklin-Ausschüttung, die anti-adhäsiv auf Plättchen wirkt, außerdem antiinflammatorisch und vasodilativ. Eine Hemmung von VEGF muss folglich die NO-Freisetzung senken. Bei vorbestehenden Schäden, d.h. endothelialer Dysfunktion, z.B. bei Diabetes mellitus, ist ebenfalls die NO-Produktion herabgesetzt. Durch oxidativen Stress entstehen hierbei vermehrt Plaques. Diese wirken zusätzlich thrombogen. Es wird daher diskutiert, ob bei kardiovaskulären Risikogruppen, z.B. bei Diabetikern, im Rahmen

einer AMD-Therapie besser selektive VEGF-Hemmer wie Pegabtanib verwendet werden sollten (Nguyen et al. 2006).

Befürchtet wird bei einer intravitrealen Langzeittherapie im Rahmen einer exsudativen AMD eine Immunantwort gegen VEGF-Hemmer. Hierfür konnten aber bisher keine Belege gefunden werden (Wang Y et al. 2004). Es wird eine Sensibilisierung gegen das Fc-Fragment des Antikörpers Bevacizumab befürchtet. Antikörperfragmente wie Pegaptanib und Ranibizumab sind daher möglicherweise sicherer. Leider erzielt Pegabtanib eine schlechtere klinische Wirkung auf die exsudative AMD (Gragoudas et al. 2004).

Im Verlauf wird oft eine nachlassende Wirkung der intravitrealen VEGF-Inhibitoren beobachtet, die man auf die Hochregulation anderer angiogener Faktoren und die Fibrosierung der Neovaskularisationsmembran zurückführt. Die Komplexität der angiogenen Kaskade erschwert deren Kontrolle bzw. Inhibition, weil die über 100 beteiligten Modulatoren sich gegenseitig hemmen und aktivieren (Tong und Yao 2006). Gerade deshalb ist das kardiovaskuläre Risiko schwer einschätzbar.

Eine weitere These stellten Drs. Zachary und Martin auf, die die Wirkung von VEGF auf COX 2 und somit auch auf Prostaglandin I₂ beschreiben. Diese Kaskade hemmt die Aggregation der Plättchen zusammen mit vom Endothel freigesetztem Stickstoffmonoxid (NO). Die Hemmung dieses Signalwegs müsste demnach zu thromboembolischen Ereignissen führen.

Da VEGF-A außerdem neuroprotektive Funktionen z.B. auf die Ganglion- und Müller-Zellen der Retina haben, führt die chronische Inhibition von VEGF im Tierversuch mit Mäusen zur Apoptose. Die Bedeutung dieser Beobachtung für die Therapie der exsudativen AMD ist aber unklar (Saint-Geniez et al. 2008; Nishijima et al. 2007).

Ebenso bisher ohne klinischen Zusammenhang steht die Erkenntnis, dass eine VEGF-Inhibition im Tierversuch mit Mäusen einen kurzfristigen Verlust der endothelialen Fenestrierung bewirkt, der sich aber auf Grund der geringen Halbwertszeit rasch wieder regeneriert (Saint-Geniez et al. 2008).

Es gibt bisher nur wenige Studien über die Proliferationshemmung von okulären Zellen durch VEGF-Inhibitoren. Spitzer et al. konnten zeigen, dass schon die 10-fach niedrigere als die klinisch verwendete Dosis von VEGF-Inhibitoren choroidale Endothelzellen inhibiert. Es wurde weiterhin deren Wirksamkeit auf umbilikale Endothelzellen gezeigt (Wang Y et al. 2004).

4.2 Bewertung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie legt nahe, dass die beiden VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Bevacizumab in der Anwendung bei exsudativer AMD kein kardiovaskuläres Risiko darstellen. Selbst bei Patienten, die kardiovaskuläre Vorerkrankungen hatten, wurde im Behandlungszeitraum kein erhöhtes Risiko für Ereignisse festgestellt, die das Herz-Kreislauf-System betreffen.

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt im Vergleich zu den beiden populationsbasierten Kohortenstudien Beaver Dam Eye Study und der Blue Mountains Eye Study, da aus ethischen Gesichtspunkten eine Kontrollgruppe ohne Behandlung nicht zu vertreten ist. Die Blue Mountains Eye Study wurde in Australien im Jahr 1992 begonnen und 2004 abgeschlossen. Es nahmen daran 3654 Personen aus der Bevölkerung einer Stadt nahe Sydney teil, die alle 5 Jahre auf Inzidenz und Progression von AMD untersucht wurden (Wang J et al. 2007). An der Beaver Dam Eye Study in Wisconsin, USA, nahmen 4926 Personen teil, die seit 1988 ebenfalls alle 5 Jahre auf Inzidenz und Progression der AMD untersucht wurden. In diesen beiden Kohortenstudien konnten somit mögliche Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren von AMD über einen sehr langen Beobachtungszeitraum analysiert werden (Klein R et al. 2003a).

4.2.1 Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland

In Deutschland wird die Herzinfarkt- Prävalenz derzeit mit etwa 0,3% pro Jahr angegeben (Herold 2008). Die altersunabhängige Inzidenz des Schlaganfalles beläuft sich auf etwa 0,05% pro Jahr, die Lebenszeit- Prävalenz beträgt dabei ca. 15% (Herold 2008).

Für die tiefe Beinvenenthrombose ist die Inzidenz bei den über 60-Jährigen 1% pro Jahr, die der Lungenembolie 0,07% pro Jahr und die der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit etwa 3% in der Bevölkerung über 60 Jahre (Herold 2008). Die Lebenszeit- Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit beträgt in Deutschland für Männer 30% und für Frauen 15% (Herold 2008).

4.2.2 Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in den Vergleichspopulationen

In der Beaver Dam Eye Study betrug die Prävalenz für Hypertension (systolischer Blutdruck über 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck über 95mmHg) in der Altersgruppe von 43 bis 54 Jahre 22,2%, in der Altersgruppe über 75 Jahre 52,1%. Ein Herzinfarkt in der Anamnese fand sich in der ersten Altersgruppe bei 1,5%, in der 2. Altersgruppe bei 9,0%. Die Schlaganfall-Prävalenz betrug 0,7% und 8,2%. Die Studie konnte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, dessen Risikofaktoren und der exsudativen Form der AMD darstellen. Prävalenzen kardiovaskulärer Erkrankungen der Patienten mit AMD sind nicht angegeben (Klein R et al. 2003a).

In der Blue Mountains Eye Study betrug das Durchschnittsalter der Teilnehmenden 64 Jahre. Von diesen gaben 3,2% einen Schlaganfall, 11,4% Angina pectoris, 8,0% Herzinfarkt und 43,4% Hypertension in der Anamnese an. Insgesamt hatten 16,5% irgendeines der o.g. kardiovaskulären Leiden in der Vorgeschichte. Von den Patienten mit einem dieser Risikofaktoren betrug die Inzidenz für feuchte Makuladegeneration 6,64% (im Vergleich: 3,21% ohne Risikofaktor). Vor allem Patienten nach Schlaganfall hatten mit einer Inzidenz von 11,87% ein deutlich erhöhtes Risiko eine feuchte AMD zu entwickeln (im Vergleich: 3,49% der Teilnehmenden ohne Zustand nach Schlaganfall).

Diese Zusammenhänge blieben auch nach Berücksichtigung der Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen etc. signifikant (Tan et al. 2007).

4.2.3 Vergleich zu kardiovaskulären Ereignissen in der vorliegenden Studie

In unserer Studie war das Durchschnittsalter etwas höher (76,0 Jahre), da nur Patienten daran teilnahmen, die an exsudativer AMD erkrankt waren. Die Prävalenz für Hypertension betrug 73% (81 von 111 Patienten); in der Altersgruppe bis 75 Jahre befanden sich 31 Patienten mit Hypertension, bei den über 75-Jährigen 50 Patienten. Die Prävalenz der Hypertension liegt somit etwas höher als die in der deutschen Bevölkerung und den Vergleichspopulationen angegebenen, was daran liegen mag, dass das Durchschnittsalter deutlich höher lag.

Einen Herzinfarkt hatten laut eigenen Angaben vor der AMD-Therapie 6 Patienten (5,4%) gehabt, alle Patienten waren über 75 Jahre. Schlaganfälle waren bei 4 Patienten (3,6%) vorgekommen, davon waren 2 über 75-jährige Patienten.

Des Weiteren hatten 6 Patienten (5,4%) schon vor Therapiebeginn eine Thrombose gehabt, 8 (7,2%) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder einen arteriellen Gefäßverschluss, 10 (9,0%) eine Angina pectoris, 9 (8,1%) hatten eine Stent- oder eine Bypass-OP hinter sich und ein Patient (0,9%) hatte bereits eine Embolie erlitten. Insgesamt hatten 27 Patienten (24,3%) angegeben, dass mindestens eine dieser Feststellungen auf sie zutrifft.

4.3 Fehlerquellen der Studie

Von den über ein Jahr mit Anti-VEGF-Medikamenten behandelten Patienten der Universitäts-Augenklinik in Göttingen haben 111 an der Studie teilgenommen. Aufgrund dieser limitierten Anzahl ist die Aussagekraft einer Monocenter-Studie eingeschränkt. Ferner fehlt eine Kontrollgruppe ohne Behandlung, die aber aus ethischer Sicht nicht vertretbar wäre. Ein Vergleich der Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse ist daher nur anhand von Daten populationsbasierter Studien aus Zeiten vor der Anti-VEGF-Therapie möglich.

Als weitere Fehlerquelle kommt der relativ kurze Beobachtungszeitraum in Betracht. Möglicherweise ändern sich die Ergebnisse nach mehreren Injektionen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss weiterhin berücksichtigt werden, dass die Patienten, die Injektionen erhalten und somit für die Studie infrage kommen, schon eine Selektion der Bevölkerung darstellen, die nicht der Gesamtbevölkerung gleichgestellt werden darf, weil zur Therapie eine gewisse Gesundheit vorausgesetzt wird, die aber nicht anhand der Einschlusskriterien festgelegt wurde, sondern natürlicherweise entsteht. Patienten, die schon im Voraus wegen kardiologischer oder vaskulärer Problematik behandelt wurden, wurden eventuell erst gar nicht für eine Therapie mit VEGF-Inhibitoren in Erwägung gezogen oder hatten schwerwiegendere Probleme, auf Grund derer die ophthalmologische Therapie in den Hintergrund trat.

Weiterhin ist zu bedenken, dass die Injektion eine Selbstzahlerleistung darstellt und die Kosten durch die Krankenkassen nur zum Teil ersetzt werden. Daher könnte die

Anti-VEGF-Therapie vor allem an einer ökonomisch besser gestellten und gesundheitsbewussten Population innerhalb der Bevölkerung angewendet worden sein.

Eine Verzerrung der Ergebnisse wäre aufgetreten, wenn auf Grund von Todesfällen oder Krankenhausaufenthalten (bedingt oder nicht bedingt durch die intravitreale Injektion) Patienten den Antwortbogen nicht zurücksenden konnten oder wollten. Ein Todesfall ist während des Beobachtungszeitraums lediglich bei einer Patientin vorgekommen.

4.4 Schlussfolgerungen

Diese Studie beschäftigt sich mit den akuten systemischen Nebenwirkungen, sagt aber nichts über die langfristigen unerwünschten Wirkungen aus. Dies ist besonders wichtig, da es sich sowohl bei Ranibizumab als auch bei Bevacizumab um eine Langzeittherapie ohne definitives Therapieende handelt. VEGF spielt eine wichtige Rolle in der Bildung von Kollateralgefäßen, z.B. im Myokard nach einem Herzinfarkt (Ferrara 2001). Daher könnte eine Sauerstoffunterversorgung die Folge einer längeren VEGF-Inhibitor-Therapie sein, die deshalb zu neuen kardiovaskulären Ereignissen führt. Gerade für Patienten mit AMD, die ohnehin ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall haben (Duan et al. 2007; Cugati et al. 2007), sind weitere Studien zur Therapiesicherheit von intravitrealen VEGF-Hemmern und zu deren langfristigem systemischen Risikoprofil notwendig.

Gerade für jüngere Patienten ist dies besonders wichtig, da ein kumulativer Effekt nicht auszuschließen ist.

Die vorliegende Studie konnte kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nach 3-maliger Injektion der häufig und routinemäßig eingesetzten VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Bevacizumab nachweisen. Auch zwischen den beiden Medikamenten war kein Unterschied erkennbar. Bezüglich möglicher langfristiger Effekte lassen sich keine Rückschlüsse ziehen.

4.5 Ausblick

Ein neuer Therapieansatz ist der intraokuläre Einsatz von Medikamententrägern in Form von bio-abbaubaren Polymeren, die VEGF-Hemmer langsam abgeben. Dadurch könnte sich die intravitreale Halbwertszeit verlängern und somit könnten weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten. Diese Slow-Release-Systeme können bislang allerdings nicht für VEGF-Inhibitoren verwendet werden, da die passenden Trägermoleküle noch nicht entwickelt wurden.

5. Zusammenfassung

Die AMD ist die häufigste Ursache für Erblindung und Verlust der Sehschärfe in der westlichen Welt bei Patienten in einem Alter über 65 Jahre und die Inzidenz wird auch in den kommenden Jahren auf Grund der immer älter werdenden Bevölkerung weiter zunehmen.

Derzeit ist die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren das Mittel der Wahl in der Therapie der exsudativen AMD, da es ein relativ risikoarmes Verfahren mit verhältnismäßig großem therapeutischen Nutzen darstellt. Allerdings handelt es sich in den meisten Fällen um eine Dauertherapie, die mehrere Injektionen pro Jahr erforderlich macht.

In der vorliegenden Studie mit 111 Patienten der Universitätsmedizin Göttingen konnte für die VEGF-Inhibitoren Avastin® (Bevacizumab) und Lucentis® (Ranibizumab) über einen Zeitraum von 3 Monaten (entspricht 3 Injektionen) kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nachgewiesen werden. Es traten nur in wenigen Fällen Ereignisse wie Angina pectoris oder erhöhte Blutdruckmedikation auf. Ob diese in Zusammenhang mit der Therapie der AMD stehen, lässt sich in einer Studie mit begrenzter Fallzahl nicht sicher ausschließen. Der Vergleich zu Inzidenzen aus kardiovaskulären Studien legt nahe, dass diese Ereignisse eher im Rahmen der alterskorrelierten Verteilungen als normal zu bewerten sind.

Die Daten zeigen, dass selbst bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen im Therapiezeitraum keine Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Embolie, venöse Thrombose, Angina pectoris oder dauerhafter Blutdruckanstieg eingetreten sind. Es ergab sich außerdem kein sichtbarer Unterschied zwischen Bevacizumab und Ranibizumab.

Es muss jedoch in Studien mit größerer Fallzahl abgeklärt werden, inwieweit die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen mit denen für die exsudative AMD übereinstimmen, welchen Anteil eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie tatsächlich in der Pathogenese der oben genannten Erkrankungen trägt und ob Langzeit-Nebenwirkungen auftreten.

6. Anhang: Patienteninformation und Fragebögen

Patientenfragebogen: Lucentis-Injektion

vor der Injektion

Sehr geehrte/r Frau/Herr

im Rahmen der Therapie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration ist bei Ihnen eine Injektion von Lucentis® geplant. Zu Ihrer und unserer Sicherheit führen wir zur Zeit eine Erhebung über kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (siehe unten) durch. Wir bitten Sie daher, die folgenden Fragen kurz zu beantworten.

Haben Sie in den letzten 5 Jahren eines der folgenden Ereignisse in Bezug auf Herz- und Gefäßkrankheiten erlitten:

Befunde	Ja	Nein
Herzinfarkt		
Schlaganfall		
Arterielle Gefäßverschlüsse		
Lungenembolie		
Venöse Gefäßverschlüsse: Thrombosen		
Stent- /Bypass-Operationen		
Brustschmerz bzw. Angina pectoris		
Blutdruckmedikamente	Welche?	

Für Ihre Bemühungen und Mitarbeit bedanken wir uns im Voraus und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Hoerauf

K. Schäfer

Patientenfragebogen: Lucentis-Injektion

nach 3 oder mehr Injektionen

Sehr geehrte/r Frau/Herr,

Haben Sie seit Ihrer ersten Lucentis®-Injektion eines der folgenden Ereignisse in Bezug auf Herz- und Gefäßkrankheiten erlitten:

Befunde	Ja	Nein
Herzinfarkt		
Schlaganfall		
Arterielle Gefäßverschlüsse		
Lungenembolie		
Venöse Gefäßverschlüsse: Thrombosen		
Stent- /Bypass-Operationen		
Brustschmerz bzw. Angina pectoris		
Blutdruckmedikamente	Welche?	

Für Ihre Bemühungen und Mitarbeit bedanken wir uns im Voraus und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Hoerauf

K. Schäfer

Sehr geehrte/r Frau/Herr,

im Rahmen der Therapie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration ist bei Ihnen eine Injektion von Avastin® geplant. Zu Ihrer und unserer Sicherheit führen wir zur Zeit eine Erhebung über kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (siehe unten) durch. Wir bitten Sie daher, die folgenden Fragen kurz zu beantworten.

Haben Sie in den letzten 5 Jahren eines der folgenden Ereignisse in Bezug auf Herz- und Gefäßkrankheiten erlitten:

Befunde	Ja	Nein
Herzinfarkt		
Schlaganfall		
Arterielle Gefäßverschlüsse		
Lungenembolie		
Venöse Gefäßverschlüsse: Thrombosen		
Stent- /Bypass-Operationen		
Brustschmerz bzw. Angina pectoris		
Blutdruckmedikamente	Welche?	

Für Ihre Bemühungen und Mitarbeit bedanken wir uns im Voraus und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Hoerauf

K. Schäfer

Patientenfragebogen: Avastin-Injektion

nach 3 oder mehr Injektionen

Sehr geehrte/r Frau/Herr,

Haben Sie seit Ihrer ersten Avastin®-Injektion eines der folgenden Ereignisse in Bezug auf Herz- und Gefäßkrankheiten erlitten:

Befunde	Ja	Nein
Herzinfarkt		
Schlaganfall		
Arterielle Gefäßverschlüsse		
Lungenembolie		
Venöse Gefäßverschlüsse: Thrombosen		
Stent- /Bypass-Operationen		
Brustschmerz bzw. Angina pectoris		
Blutdruckmedikamente	Welche?	

Für Ihre Bemühungen und Mitarbeit bedanken wir uns im Voraus und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Hoerauf

K. Schäfer

Erfassungsbogen:

1. Allgemeines

Name

Pat.-Nr.

Geschlecht m / w

Geburtsdatum und Alter

Wichtige anamnestische Angaben, v.a. kardiovaskuläre Vorerkrankungen:

2. Intravitreale Injektionen/ Anti-VEGF-Therapie

Injektionsdaten 1. _____

2. _____

3. _____

Avastin® oder Lucentis® A / L

Rechtes oder linkes Auge RA / LA

3. Aufgetretene unerwünschte Wirkungen

Myokardinfarkt ja / nein

Apoplex ja / nein

Thrombose ja / nein

AP ja /

nein

Arterieller Gefäßverschluss, pAVK ja / nein

Kardiovaskuläre Interventionen (z.B. Stent, Bypass-OP) ja / nein

Lungenembolie ja / nein

Neue Blutdruckmedikation/ Blutdruckanstieg

4. Hausarzt und Augenarzt

Zentrum 13 – Augenklinik mit Poliklinik

Abteilung Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. H. Hoerauf

Robert Koch Str. 40

37075 Göttingen

0551 / 396 776

Email augenklinik@med.uni-goettingen.de

Studienverantwortliche: Prof. Dr. med. H. Hoerauf
Doktorandin Kristine Schäfer

Patienteninformation

„Erhebung über mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion von Ranibizumab (Lucentis®) bei Altersbedingter Makuladegeneration“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, freiwillig an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Es sollen insgesamt ungefähr 100 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch Prof. Dr. med. Hoerauf.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Sie werden wegen einer feuchten Makuladegeneration in unserem Hause behandelt. Im Rahmen einer Studie zur Qualitätssicherung interessiert uns das mögliche Nebenwirkungsrisiko dieser Behandlung. Es gibt keinen Anhalt für die Existenz solcher Wirkungen, dennoch fehlen breitere klinische Studien, um sie mit Sicherheit ausschließen zu können. Erfragt werden sollen hierbei Herzinfarkt, Schlaganfall, arterieller Gefäßverschluss, Arterielle Verschlusskrankheit, Thrombose, kardiovaskuläre Eingriffe (z.B. Stent, Bypass-OP), Lungenembolie und die Verordnung neuer Blutdruckmedikation bzw. Blutdruckanstieg.

Es entstehen dadurch für Sie keine weiteren Belastungen, Risiken oder Nachteile.

2. Wie ist der Ablauf der Studie?

Mit diesen Unterlagen erhalten Sie einen Fragebogen bezüglich Ihrer bisherigen vom Hausarzt behandelten Herz- und Kreislauf- Erkrankungen, den Sie uns bitte in dem beigefügten frankierten Rückumschlag zurücksenden, sofern Sie einverstanden sind.

Nach den 3 Injektionen, die routinemäßig im Abstand von etwa einem Monat erfolgen, senden wir Ihnen erneut einen Fragebogen zu, den Sie dann bitte ebenfalls ausgefüllt zurücksenden.

Eventuell würden wir Sie auch gerne telefonisch kontaktieren und Ihnen einige Fragen nicht nur zu Ihrer Sehstärke, sondern auch zu Ihren Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen.

3. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der wissenschaftlichen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Eine Weitergabe an Dritte wird unter strikter Beachtung der Regeln des Datenschutzgesetzes verhindert. Die für die wissenschaftliche Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Wir möchten, falls einige Fragen offen bleiben, gegebenenfalls Ihren Haus- und Augenarzt kontaktieren. Dafür benötigen wir Ihre Einwilligung zur Entbindung von der Schweigepflicht, die Sie anbei vorfinden und bitte ebenfalls unterschreiben, falls Sie einverstanden sind.

Nach Beendigung der Studie oder falls Sie Ihre Teilnahme widerrufen, werden alle Daten gelöscht.

Bei Fragen aller Art können Sie sich gerne an die Studienverantwortlichen, Prof. Hoerauf oder Kristine Schäfer, wenden.

Prof. Hoerauf: 0551-396776

E-Mail: augenklinik@med.uni-goettingen.de

Kristine Schäfer: 0176-22956523

e-Mail: kristine1985@freenet.de

Zentrum 13 – Augenklinik mit Poliklinik

Abteilung Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. H. Hoerauf

Robert Koch Str. 40

37075 Göttingen

0551 / 396 776

Email augenklinik@med.uni-goettingen.de

Studienverantwortliche: Prof. Dr. med H. Hoerauf
Doktorandin Kristine Schäfer

Einwilligungserklärung zur Studie

„Erhebung über mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion von Ranibizumab (Lucentis®) bei Altersbedingter Makuladegeneration“

Ich, (Vor- und Zuname des Patienten) wurde über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird. Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden.

Datenschutz

Ihre personenbezogenen Daten werden im Rahmen dieser Studie gespeichert und verarbeitet. Zum Schutz dieser Daten sind jedoch organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine unbefugte Weitergabe an Dritte verhindern. Dem Datenschutz wird in vollem Umfang Rechnung getragen. Für die wissenschaftliche Auswertung werden Ihre persönlichen Angaben pseudonomisiert, d.h. unter Einsatz eines Zahlen-/Buchstabencodes verschlüsselt.

Eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

.....

.....

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten

.....

Unterschrift des Studienverantwortlichen

Zentrum 13 – Augenklinik mit Poliklinik

Abteilung Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. H. Hoerauf

Robert Koch Str. 40

37075 Göttingen

0551 / 396 776

Email augenklinik@med.uni-goettingen.de

Studienverantwortliche: Prof. Dr. med H. Hoerauf
Doktorandin Kristine Schäfer

Entbindung von der Schweigepflicht zur Studie

„Erhebung über mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion von Ranibizumab (Lucentis®) bei Altersbedingter Makuladegeneration“

Ich, (Vor- und Zuname des Patienten) entbinde hiermit meinen behandelnden Hausarzt und Augenarzt (bitte Namen unten eintragen) von der Schweigepflicht gegenüber den Studienverantwortlichen in der Universitäts-Augenklinik in Göttingen. Die Daten werden nur im Rahmen der oben genannten Studie verwendet.

Name des Hausarztes

Name des Augenarztes

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift des Patienten

Zentrum 13 – Augenklinik mit Poliklinik

Abteilung Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. H. Hoerauf

Robert Koch Str. 40

37075 Göttingen

0551 / 396 776

Email augenklinik@med.uni-goettingen.de

Studienverantwortliche: Prof. Dr. med H. Hoerauf
Doktorandin Kristine Schäfer

Patienteninformation

„Erhebung über mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab (Avastin®) bei Altersbedingter Makuladegeneration“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, freiwillig an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Es sollen insgesamt ungefähr 100 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch Prof. Dr. med. Hoerauf.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Sie werden wegen einer feuchten Makuladegeneration in unserem Hause behandelt. Im Rahmen einer Studie zur Qualitätssicherung interessiert uns das mögliche Nebenwirkungsrisiko dieser Behandlung. Es gibt keinen Anhalt für die Existenz solcher Wirkungen, dennoch fehlen breitere klinische Studien, um sie mit Sicherheit ausschließen zu können. Erfragt werden sollen hierbei Herzinfarkt, Schlaganfall, arterieller Gefäßverschluss, Arterielle Verschlusskrankheit, Thrombose, kardiovaskuläre Eingriffe (z.B. Stent, Bypass-OP), Lungenembolie und die Verordnung neuer Blutdruckmedikation bzw. Blutdruckanstieg.

Es entstehen dadurch für Sie keine weiteren Belastungen, Risiken oder Nachteile.

2. Wie ist der Ablauf der Studie?

Mit diesen Unterlagen erhalten Sie einen Fragebogen bezüglich Ihrer bisherigen vom Hausarzt behandelten Herz- und Kreislauf- Erkrankungen, den Sie uns bitte in dem beigefügten frankierten Rückumschlag zurücksenden, sofern Sie einverstanden sind.

Eventuell würden wir Sie auch gerne telefonisch kontaktieren und Ihnen einige Fragen nicht nur zu Ihrer Sehstärke, sondern auch zu Ihren Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen.

3. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der wissenschaftlichen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Eine Weitergabe an Dritte wird unter strikter Beachtung der Regeln des Datenschutzgesetzes verhindert. Die für die wissenschaftliche Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Wir möchten, falls einige Fragen offen bleiben, gegebenenfalls Ihren Haus- und Augenarzt kontaktieren. Dafür benötigen wir Ihre Einwilligung zur Entbindung von der Schweigepflicht, die Sie anbei vorfinden und bitte ebenfalls unterschreiben, falls Sie einverstanden sind.

Nach Beendigung der Studie oder falls Sie Ihre Teilnahme widerrufen, werden alle Daten gelöscht.

Bei Fragen aller Art können Sie sich gerne an die Studienverantwortlichen, Prof. Hoerauf oder Kristine Schäfer, wenden.

Prof. Hoerauf: 0551-396776

E-Mail: augenklinik@med.uni-goettingen.de

Kristine Schäfer: 0176-22956523

e-Mail: kristine1985@freenet.de

Zentrum 13 – Augenklinik mit Poliklinik

Abteilung Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. H. Hoerauf

Robert Koch Str. 40

37075 Göttingen

0551 / 396 776

Email augenklinik@med.uni-goettingen.de

Studienverantwortliche: Prof. Dr. med H. Hoerauf
Doktorandin Kristine Schäfer

Einwilligungserklärung zur Studie

„Erhebung über mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab (Avastin®) bei Altersbedingter Makuladegeneration“

Ich, (Vor- und Zuname des Patienten) wurde über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird. Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden.

Datenschutz

Ihre personenbezogenen Daten werden im Rahmen dieser Studie gespeichert und verarbeitet. Zum Schutz dieser Daten sind jedoch organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine unbefugte Weitergabe an Dritte verhindern. Dem Datenschutz wird in vollem Umfang Rechnung getragen. Für die wissenschaftliche Auswertung werden Ihre persönlichen Angaben pseudonomisiert, d.h. unter Einsatz eines Zahlen-/Buchstabencodes verschlüsselt.

Eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

.....

.....

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten

.....

Unterschrift des Studienverantwortlichen

Zentrum 13 – Augenklinik mit Poliklinik

Abteilung Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. H. Hoerauf

Robert Koch Str. 40

37075 Göttingen

0551 / 396 776

Email augenklinik@med.uni-goettingen.de

Studienverantwortliche: Prof. Dr. med H. Hoerauf
Doktorandin Kristine Schäfer

Entbindung von der Schweigepflicht zur Studie

„Erhebung über mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab (Avastin®) bei Altersbedingter Makuladegeneration“

Ich, (Vor- und Zuname des Patienten) entbinde hiermit meinen behandelnden Hausarzt und Augenarzt (bitte Namen unten eintragen) von der Schweigepflicht gegenüber den Studienverantwortlichen in der Universitäts-Augenklinik in Göttingen. Die Daten werden nur im Rahmen der oben genannten Studie verwendet.

Name des Hausarztes

Name des Augenarztes

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift des Patienten

Universitätsmedizin Göttingen
 Robert-Koch-Str. 40
 37075 Göttingen
 Abteilung Augenheilkunde

**Ärztliche Anmerkungen zum
 Aufklärungsgespräch**

(z.-B. individuelle Risiken und damit verbundene mögliche
 Komplikationen, Nebeneingriffe, Folgemaßnahmen,
 Behandlungsalternativen, besondere Fragen des Patienten,
 mögliche Nachteile im Falle einer Ablehnung/Verschiebung
 der Operation, Gründe für die Ablehnung, Betreuungsfall)

Erkrankung:

Geplanter Eingriff:

Rechtes Auge Linkes Auge

Örtliche Betäubung Narkose

An allgemeinen Risiken wurden besprochen:

- Infektion nach OP
- Anstieg des Augen drucks nach OP
- Blutung in oder hinter das Auge
- Ausbleiben des Operations-Erfolgs
- Notwendigkeit einer weiteren Operation
- Verlust des Auges

An speziellen Risiken wurden besprochen:

- Verlust der Akkommodationsfähigkeit
- Kapselriß bei Star-OP
- Nachstar
- Netzhautablösung
- Maculaödem
- Bleibende Sehschärfe mind erung
- Linsentrübung

Andere:

.....

Geplante und besprochene Folgeeingriffe:

.....

 Ort/Datum/Uhrzeit

 Unterschrift der Ärztin / des Arztes

Name:
Geb.:
PatNr:
Oder Aufkleber

Ablehnung

Die vorgeschlagene Operation wurde nach ausführlicher Aufklärung abgelehnt. Über die sich daraus ergebenden möglichen Nachteile (z.B. Fortbestehen/Verschlimmerung der Erkrankung) wurde informiert.

 Ort/Datum/Uhrzeit Unterschrift der Ärztin / des Arztes

 Ort/Datum/Uhrzeit Unterschrift Patient/beider Eltern (ggf. Zeuge)*

Einwilligungserklärung

Über den geplanten Eingriff sowie evtl. erforderliche Erweiterungsmaßnahmen hat mich /uns Frau/Herr Dr. _____ im Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Dabei konnte(n) ich/wir alle mir/uns wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung des Eingriffes, über spezielle Risiken und mögliche Komplikationen, über Neben- und Folgemaßnahmen (z.B. Einspritzungen) und ihre Risiken, sowie über Behandlungsalternativen stellen.

Ich/Wir haben die proCompliance-Patienten-Aufklärung (vorgelegt im Ringhefter) zum geplanten Eingriff gelesen und verstanden. Ich/Wir habe(n) **keine weiteren Fragen**, fühle(n) mich/uns **genügend informiert** und **willige(n)** hiermit nach **angemessener Bedenkzeit** in die geplante Operation **ein**. Mit unvorhersehbaren, medizinisch erforderlichen Erweiterungen des Eingriffes bin ich/sind wir ebenfalls einverstanden.

 Ort/Datum/Uhrzeit

 Unterschrift Patient /beider Eltern *

* Grundsätzlich sollten beide Elternteile die Einwilligungserklärung unterschreiben. Liegt die Unterschrift nur eines Elternteiles vor, so versichert die/der Unterzeichnete zugleich, dass sie/er im Einverständnis mit dem anderen Elternteil handelt oder dass sie/er das alleinige Sorgerecht für das Kind hat.



DOG
Die wissenschaftliche Gesellschaft
der Augenärzte

Stationäre Augenoperationen

Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zu stationärsersetzenden Maßnahmen nach §115b SGB V

Musterformular gemäß Anlage 1 u. 2 des Vertrags nach §115b SGB V

Frau/Herr: _____ geb.: _____

- Rechtes Auge Linkes Auge

1. Allgemeine Indikation:

1.1 Fehlende Sicherstellung der Versorgung des Patienten im familiären / häuslichen Umfeld. Fehlende sachgerechte Versorgung im Haushalt:

- Alleinstehend (ohne Angehörige, Versorgungsperson) [R54]
 Fehlende Auffassungsgabe für das postoperative Behandlungsschema [F03]
 Fehlende Fähigkeit zur Tropfenapplikation (z.B. degenerative Gelenkerkrankungen [M06.99],
Tremor [G25.0], M. Parkinson [G20], bds. stark reduzierter Visus [H54.3])
 Stark eingeschränkte Mobilität (z.B. Rollstuhl [Z99.3], Prothese [Z97.1], körperliche Behinderung [R26.8])

1.2 Fehlende Kommunikations- oder Kooperationsfähigkeit:

- Kinder, Jugendliche bis 16. LJ
 Sprachstörungen (z.B. Aphasie [R47.0], Taubstummheit [H91.3], fehlende Sprachkenntnisse [R47.8])
 Mangelnde Krankheitseinsicht [F09], Medikamenteneinnahme (auch Tbl.) nicht gewährleistet [R54]
 Klaustrophobie [F40.2], Depression [F32.9], weitere schwerwiegende neurologische / psychiatrische Störungen [F43.9]
 Tabletten- [F13.2], Alkohol- [F10.2], Drogenabhängigkeit [F15.2]
 Geistige Behinderung [F03] (z.B. Demenz, Altersdemenz, Alzheimer), Down-Syndrom [Q90.9]

2. Indikation auf Grund erhöhter Morbidität und besonderer Begleiterkrankungen

2.1. Systemische Begleiterkrankungen:

- Schlechter endokriner oder metabolischer Status (z.B. labiler Diabetes mellitus [E10.30], Hypertonus [I10.90],
Schilddrüsenerkrankung [E07.9])
 Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit evtl. Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung (z.B. KHK mit Angina pectoris
[I20.8], Zn.n. Apoplex [I69.4], Zn.n. Myokardinfarkt [I21.9], Klappendysfunktion [I38.0], Herzinsuffizienz Grad III/IV [I50.9])
 Relevante Lungenfunktionsstörung [R94.2] (z.B. Asthma [J45.9], obstruktive Bronchitis [J44.8], Schlafapnoe-Syndrom [G47.3])
 Niereninsuffizienz [N18.9], Dialysepflichtigkeit [Z99.2]
 Gerinnungsstörung, Marcumar-Therapie [D68.9]
 Anamnestisch maligne Hyperthermie [Z88.4]
 ITN erforderlich (ASA >2, mit erhöhtem Behandlungs- oder Überwachungsaufwand)
 Sonstige überwachungspflichtige Behandlungen: _____

2.2 Okuläre Begleiterkrankungen:

2.2.1. Notwendigkeit engmaschiger postoperativer Kontrollen, sichere Medikamentenapplikation wegen fehlender Kontrolle durch Partnerauge erschwert:

- Oculus ultimus (einziges Auge) [H54.4]

2.2.2 Erkrankung bedingt engmaschige postoperative Kontrollen u. ggf. weitere operative therapeutische Maßnahmen:

- Myopia magna (hohe Kurzsichtigkeit) [H52.1]
 Pseudoexfoliation [H26.8], Lentodonesis (lockere Linsenaufhängung) [H27.1]
 Cataracta matura [H26.9] / nigra [H25.8], hintere Synechien [H21.5]
 Aphakie [H27.0], Linsenaustausch [T84.9], Fehlbildungen (z.B. Aniridie [Q13.1])
 Hornhautdystrophie [H18.5], Z.n. Keratoplastik [Z94.7]
 Z.n. Netzhautchirurgischem Eingriff (z.B. Silikonöl-gefülltes Auge [Z98.8])
 Z.n. Bulbustraua [S05.9]

2.2.3. Postoperativ intensivierete lokale und/oder systemische Therapie notwendig sowie Gefahr der postoperativen Druckdekompensation:

- Schlecht oder maximal therapiertes Glaukom [H40.-]
 Z.n. glaukomchirurgischem Eingriff [Z98.8]
 Rezidivierende Uveitiden (z.B. Herpes [H20.9], Heterochromiezyklitis [H20.0])
 Blepharokonjunktivitis [H10.9] (z.B. bei chronischen Hauterkrankungen)
 Immunsuppression [D84.9] (therapeutisch oder krankheitsbedingt)

Stand: 25.11.2004

7. Literaturverzeichnis

Adamis AP, Shima DT (2005): The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*; 25:111-118

Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, Yeo TK, Brown LF, Berse B, D'Amore PA, Folkman J. (1993): Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 193(2):631-8

Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ (2007): Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*; 114(5):855-9.

Barnard K (2006): Viewpoint: an explanation for the cardiovascular effects of bevacizumab and rofecoxib? *Circulation*; 114(19): f173-5.

Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S (2006): Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina*; 26: 871–876

Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG (2009): A Phase IIIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*; 116: 1731-1739

Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR (1989): The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*; 107(6):847-52

Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S (2006): ANCHOR Study group. ANCHOR: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*; 355: 1432-1444

Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, During MJ (2004): VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet*; 36(8):827-35.

Cheung N, Wong TY (2008): Diabetic retinopathy and systemic vascular complications; *Prog Retin Eye Res*; 27: 161-176

Congdon N, O'Colmain B, 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. Eye Diseases Prevalence Research Group. *Arch Ophthalmol*; 122(4):477-85

Croom K, Foster R (2004): Bevacizumab In the Treatment of Colorectal Cancer, Adis International Inc. *Am J Cancer*; 3 (3): 187-194

Cugati S, Cumming RG, Smith W, Burlutski G, Mitchell P, Wang JJ (2007): Visual impairment, age-related macular degeneration, cataract and long-term mortality: the Blue Mountain Eye Study. *Arch Ophthalmol*; 125: 917-24

Dafer RM, Schneck M, Friberg TR, Jay WM (2007): Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: a review of risk. *Semin Ophthalmol*; 22(3):201-4

D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B (2006): VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group: Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*; 113: 992–1001

Deissler HL, Lang GE (2008): Effect of VEGF165 and the VEGF aptamer pegaptanib (Macugen) on the protein composition of tight junctions in microvascular endothelial cells of the retina. *Klin Monatsbl Augenheilkd*; 225(10): 863-7

Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin HM, Caulfield J, Patel M, Liao D (2007): Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*; 114: 732-37

Ehlken C, Agostini HJ (2009): persönliche Kommunikation, Freiburg 2009

Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA (1987): Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA*; 257:2318-2324.

Evans JR (2001): Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*; 20:227-253

European Perspectives (2007): Viewpoint: An explanation for the Cardiovascular Effects of Bevacizumab and Rofecoxib. *Circulation*; 114(19):f175-6

Ferrara N (1995): Vascular endothelial growth factor. The trigger for neovascularization in the eye. *Lab Invest*; 72: 615-618

Ferrara N (2001): Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*; 280: C1358-66

Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E (2006): The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*; 90(11):1344-9

Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, Ryan A, Rangell L, Shiu V, Damico LA (2007): Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*; 27(9):1260-6.

Gillies MC, Wong TY (2007): Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*; 356: 748-49

Gonzales C (2005): Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina*; 25: 815-827

Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW, Holmgren E, Benjamin R, Stalter S, Shak S, Adelman DC (2001): Phase I Safety and Pharmacokinetic Study of Recombinant Human Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Advanced Cancer. *J Clin Oncol*; 19(3): 843-850

Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR (2004): Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*; 351: 2805-2816

Haigh JJ, Morelli PI, Gerhardt H, Haigh K, Tsien J, Damert A, Miquerol L, Muhner U, Klein R, Ferrara N, Wagner EF, Betsholtz C, Nagy A (2003): Cortical and retinal defects caused by dosage-dependent reductions in VEGF-A paracrine signaling. *Dev Biol*; 262(2):225-41

Hasselbach H: Zusammenhänge nicht belegt – weitere Evaluation erforderlich, *Ophthalmologische Nachrichten* 10/ 2007

Hecker LA, Edwards AO, Ryu E, Tosakulwong N, Baratz KH, Brown WL, Charbel Issa P, Scholl HP, Pollok-Kopp B, Schmid-Kubista KE, Bailey KR, Oppermann M (2010): Genetic control of the alternative pathway of complement in humans and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*; 19(1):209-15

Heiduschka P, Julien S, Hofmeister S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U (2008): Bevacizumab (avastin) does not harm retinal function after intravitreal injection as shown by electroretinography in adult mice. *Retina*; 28(1):46-55.

Herold und Mitarbeiter: *Innere Medizin*. Gerd Herold, Köln 2008

Hu CC, Ho JD, Lin HC (2010): Neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke: a 5-year population-based follow-up study. *Stroke*; 41(4):613-7

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E (2004): Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colon Cancer, *N Engl J Med*; 350:2335-42

Julien S, Heiduschka P, Hofmeister S, Schraermeyer U (2008): Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*; 92(10):1424-8

Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E (2003): Phase I I , Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*; 21:60-65

Kaempf M, Johnen S, Salz AK, Weinberger A, Walter P, Thumann G (2008): Bevacizumab in retinal cultures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 49(7):3164-71

Kannel WB, Anderson K, Wilson PW (1992): White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *JAMA*; 267:1253-1256

Kernt M, Neubauer AS, Kampik A (2007a): Intravitreal bevacizumab (Avastin®) is safe in terms of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol Scand*; 85: 119-120

Kernt M, Welge-Lüssen U, Yu A, Neubauer AS, Kampik A (2007b): Bevacizumab is not toxic to human anterior- and posterior-segment cultured cells. *Ophthalmologie*; 104(11):965-71

Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JR, Bradley M, Moore AT, Bird AC (2006): Smoking and age-related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*; 90:75-80

Klein BE, Klein R, Linton KL (1992): Prevalence of age-related lens maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*; 99:933-943

Klein R, Klein B, Franke T (1993): The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*; 100(3):406-14

Klein R, Klein B, Moss S (1995): Age related eye disease and survival: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*; 113: 333-339

Klein R, Klein B, Tomany S, Cruickshanks K (2003a): The Association of Cardiovascular Disease with the Long-term Incidence of Age-related Maculopathy. *Ophthalmology*; 110: 1273-1280 und 636-643

Klein R, Klein B, Tomany S, Cruickshanks K (2003b): Association of Emphysema, Gout and Inflammatory Markers With Long-term Incidence of Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmol*; 121: 674-678

Klein R, Klein B, Tomany S, Wong T (2004): The Relation of Microvascular Characteristics to Age-related Eye Disease: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*; 137: 435-444

Klein R, Klein B, Knudtson M, Meuer S, Swift M, Gangnon R (2007): Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*; 114: 253-262

Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Klein BE (2009): Serum cystatin C level, kidney disease markers, and incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*; 127(2):193-9.

Klettner A, Möhle F, Roider J (2010): Intracellular bevacizumab reduces phagocytotic uptake in RPE cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 248(6):819-24

Knudtson M, Klein R, Klein B (2006): Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol*; 90(12):1461-3

Krey, Bräuer: Chibret Augenatlas. Medical Service, München 1998

Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, Li W, Connolly E, O'Neill CA, Miller JW (2002): Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*; 120: 338-346

Lüke M, Warga M, Ziemssen F, Gelissen F, Grisanti S, Schneider T, Lüke C, Partsch M, Barzt-Schmidt KU, Szurman P (2006): Effects of bevacizumab on retinal function in isolated vertebrate retina. *Br J Ophthalmol*; 90: 1178-1182

Luthra S, Narayanan R, Marques LE, Chwa M, Kim DW, Dong J, Seigel GM, Neekhra A, Gramajo AL, Brown DJ, Kenney MC, Kuppermann BD (2006): Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina*; 26(5):512-8.

Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M (2006): Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin®). *Retina*; 26: 257–261

Mennel S, Callizo J, Schmidt JC, Meyer CH (2007): Acute retinal pigment epithelial tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab (Avastin) injections. *Acta Ophthalmol Scand*; 85: 689–690

Meyer C, Ziemssen F, Heimann H (2008): Intravitreale Injektionen: Kontrollen zur Vermeidung von postoperativen Komplikationen. *Ophthalmologe*; 105: 143-157

Michels S, Rosenfeld PJ (2005): Treatment of neovascular age-related macular degeneration with Ranibizumab/Lucentis®. *Klin Monatsbl Augenheilkd*; 222:480-484

Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS (2005): Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*; 112(6):1035-47

Mitchell RA (1993): Prevalence of age related macular degeneration in persons aged 50 years and over resident in Australia. *J Epidemiol Community Health*; 47(1):42-5

Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS (2006): Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*; 113: 2002.e1–12

Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, Zimmer-Galler I, Do DV, Campochiaro GA (2006): Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*; 142(6): 961-9

Nishijima K, Ng Y, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, Akita J, Samuelsson S, Robinson G, Adamis A et al. (2007): Vascular Endothelial Growth Factor-A is a Survival Factor for Retinal Neurons and a Critical Neuroprotectant during the Adaptive Response to Ischemic Injury. *Am J Pathol*; Vol. 17, No. 1

Novotny W, Holmgren E, Nelson B, Mass R, Kabbinavar F, Hurwitz H (2004): Bevacizumab does not increase the incidence of venous thromboembolism when added to first-line chemotherapy to treat metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO*; 23: 3529

Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, Provis JM (2001): Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*; 20:385-414

Peters S, Heiduschka P, Julien S, Ziemssen F, Fietz H, Bartz-Schmidt KU; Tübingen Bevacizumab Study Group, Schraermeyer U (2007): Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*; 143(6):995-1002

Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N (1997): Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*; 57(20):4593-9

Raab S, Beck H, Gaumann A, Yüce A, Gerber HP, Plate K, Hammes HP, Ferrara N, Breier G (2004): Impaired brain angiogenesis and neuronal apoptosis induced by conditional homozygous inactivation of vascular endothelial growth factor. *Thromb Haemost*; 91(3):595-605

Ratner M (2004): Genentech discloses safety concerns over Bevacizumab. *Nat Biotechnol*; 22: 1198

Rosenfeld PJ (2006): Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? *Am J Ophthalmol*; 142: 141-143

Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA (2005): Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Laser Imaging*; 35: 331-335

Rosenfeld P, Brown D, Heier J, Boyer D, Kaiser P, Chung C, Kim R, MARINA Study group (2006a): MARINA: Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*; 355:1419-31

Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA (2006b): Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*; 19(3):361-72

Rouvas A, Petrou P, Ladas I, Neamonitou G, Vergados I (2008) : Spontaneous resolution of vitreomacular traction following ranibizumab (Lucentis) injection. *Eur J Ophthalmol*; 18(2):301-3

Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, Bruner RH, Thomford PJ, Hall RL, Shopp GM, O'Neill CA (1999): Preclinical safety evaluation of rhuMAbVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody. *Toxicol Pathol*; 27(1):78-86

Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, Darland DC, Young MJ, D'Amore PA (2008): Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller cells and photoreceptors. PLoS One; 3(11):e3554

Scholl HPN, Weber BHF, Nöthen MM, Wienker T, Holz FG (2005): Y402H Polymorphismus im Komplementfaktor H und altersabhängige Makulaedegeneration (AMD). Ophthalmologe; 102:1029-1035

Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA: Atlas der Augenkrankheiten, Thieme Verlag, Stuttgart 1996

Spilsbury K, Garrett K, Shen W, Constable I, Rakoczy P (2000): Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of coroidal neovascularization. Am J Pathol; 157(1):135-44

Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Sierra A, Yoeruek E, Peters S, Henke-Fahle S, Bartz-Schmidt KU, Szurman P (2006): Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. Br J Ophthalmol; 90: 1316-1321

Spitzer MS, Sierra A, Yoeruek E, Wallenfels-Thilo B, Schraermeyer U, Spitzer B, Bartz-Schmidt KU, Szurman P (2007): Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (AvastinTM), pegaptanib (MacugenTM) and ranibizumab (LucentisTM) on different ocular cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 245:1837-1842

Spitzer MS, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Gelissen F, Szurman P (2009): Treatment of age-related macular degeneration: focus on ranibizumab. Clin Ophthalmol; 2(1):1-14

Sun C, Klein R, Wong TY (2009): Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: the Cardiovascular Health Study. Ophthalmology; 116(10):1913-9

Tan J, Mitchell P, Smith W, Wang J (2007): Cardiovascular Risk Factors and the Long-term Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*; 114: 1143-1150

Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE; Knudtson MD (2004a): Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Stud. *Arch Ophthalmol*; 122:750-757

Tomany Sc, Wang J, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling J, Klein B, Smith W, De Jong P (2004b): Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*; 111(7): 1280-7

Tong JP, Yao YF (2006): Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: a need for balanced expressions. *Clin Biochem*; 39(3):267-76

van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA (2005): Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA*; 293(12):1509-13

Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT (1995a): The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*; 102(2):205-10

Vingerling JR, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT (1995b): Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev*; 17:347-360

Wang J, Rochtchina E, Lee A, Chia E, Smith W, Cumming R, Mitchell P (2007): Ten-Year Incidence and Progression of Age-Related Maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*; 114: 92-98

Wang Y, Fel D, Vanderlaan M, Song A (2004): Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis*; 6: 335-345

Wong D, Kyle G (2006): Some ethical considerations for the "off-label" use of drugs such as Avastin. *Br J Ophthalmol*; 90(10):1218-9

Wong LJ, Desai RU, Jain A, Feliciano D, Moshfeghi DM, Sanislo SR, Blumenkranz MS (2008): Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina*; 28(8):1151-8

Wong TY, Klein R, Sun C, Mitchell P, Couper DJ, Lai H, Hubbard LD, Sharrett AR (2006): Age-related macular degeneration and risk for stroke. *Ann Intern Med*; 145:98-106

Wroblewski JJ, Wells JA, Adamis AP, Buggage RR, Cunningham ET, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Altaweel MM (2009): Pegaptanib Sodium for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol*; 127(4): 374-80

Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ (2008) Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 246: 81–87

Yoeruek E, Spitzer MS, Tatar O, Aisenbrey S, Bartz-Schmidt KU, Szurman P (2007): Safety profile of bevacizumab (Avastin®) on cultured human corneal cells. *Cornea*; 26: 977-982

Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, Martin J (2000): Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 20(6):1512-20

Ziemssen F, Luke M, Messias A, Beutel J, Tatar O, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU (2007): Safety monitoring in bevacizumab (Avastin) treatment: retinal function assessed by psychophysical (visual fields, colour vision) and electrophysiological (ERG/EOG) tests in two subgroups of patients. *Int Ophthalmol*; 28(2):101-9

Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Spitzer MS (2009): Off-label use of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration: what is the evidence? *Drugs Aging*; 26(4):295-320

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
CMV	Choroidale Neovaskularisation
KG	Körpergewicht
OCT	Optische Kohärenztomografie
RPE	Retinales Pigmentepithel
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hoerauf für die Überlassung des Themas meiner Dissertation, für die fachliche Anleitung und Unterstützung bei der Bearbeitung bedanken.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Prof. Hilgers, der mir den Start in die Arbeit erleichtert hat, und an weitere Mitarbeiter der Medizinischen Statistik.

Außerdem möchte ich Frau Wettschereck danken, die beim Ethik-Antrag sehr viel Geduld erwiesen hat.

Des weiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern der Augenklinik, insbesondere Frau Krell, Frau Hartwig und Herrn Rygiel.

Würzburg, den 13.04.2011

Lebenslauf Kristine Schäfer

Am 7.5.1985 wurde ich als erstes Kind meiner Eltern Bernd und Simone Schäfer geboren. Mein Bruder Konrad Schäfer wurde am 30.09.1995 geboren.

Ich besuchte von 1991 bis 1995 die Grundschule Schule an der Gründau in Langenselbold, ab 1995 bis 2004 das Franziskanergymnasium Kreuzburg in Großkrotzenburg, das ich mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloss.

Im September 2004 begann ich ein Medizinstudium an der Semmelweis Universität in Budapest, Ungarn. Ich absolvierte den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der genannten Universität im Juni 2006 und setzte das Studium an der Georg-August-Universität in Göttingen in den Jahren 2006 bis 2010 fort. Im letzten Studienjahr, dem Praktischen Jahr, war ich für 2 Monate in der Inneren Medizin des Queen Elisabeth Hospital in Bridgetown, Barbados, und für weitere 2 Monate in der Chirurgie der Universidad Católica de Chile in Santiago, Chile.

Nach dem Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im November 2010 begann ich im März 2011 an der Universitätsklinik Würzburg im Bereich Kinder- und Jugendmedizin zu arbeiten.