

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

Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES)

Eine dreiarmlige klinische Studie zur Wirksamkeit von Ranibizumab (Lucentis[®]) im Vergleich zur alleinigen GRID-Laserkoagulation und einer Kombination aus beiden Therapien zur Behandlung des chronischen Makulaödems nach retinalem Venenastverschluss

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von
Caroline Schäfer (geb. Jünemann)

aus
Heiligenstadt

Göttingen 2012

Dekan:	Prof. Dr. med. M. P. Schön
I. Berichterstatter:	PD Dr. med. N. Feltgen
II. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. med. K. Schäfer
III. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. rer. nat. P. Virsik-Köpp
Tag der mündlichen Prüfung:	14.01.2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Stand der Forschung	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Pathogenese	2
1.1.3	Risikofaktoren	5
1.1.4	Untersuchungsbefunde	6
1.1.4.1	Funduskopie	6
1.1.4.2	Fluoreszenzangiografie	6
1.1.4.3	Optische Kohärenztomografie (OCT).....	8
1.1.5	Symptome und Spontanverlauf	10
1.1.6	Therapie.....	11
1.1.6.1	Isovolämische Hämodilution	11
1.1.6.2	GRID-Laser-Therapie	12
1.1.6.3	Kortikosteroide	13
1.1.6.4	Anti-VEGF-Therapie	14
1.2	Zielsetzung.....	17
2	Methodik	18
2.1	Studienbeschreibung.....	18
2.1.1	Einschlusskriterien	18
2.1.2	Ausschlusskriterien	18
2.1.3	Randomisierung	19
2.1.4	Verblindung.....	19
2.2	Therapieschema	20
2.2.1	GRID-Laser-Therapie	21
2.2.2	Ranibizumab.....	22
2.3	Untersuchungen	23
2.3.1	Voruntersuchung	23
2.3.2	Kontrolluntersuchungen	23
2.3.3	Untersuchungsmethoden	24
2.4	Statistische Analysen.....	25

3	Ergebnisse	26
3.1	Patientenkollektiv / demografische Daten	26
3.2	Therapie	28
3.2.1	GRID-Laser-Therapie	28
3.2.2	Ranibizumab.....	28
3.3	Funktionelle und morphologische Ergebnisse.....	28
3.3.1	Visus.....	28
3.3.1.1	Visus im Monat 1	29
3.3.1.2	Visus im Monat 3.....	31
3.3.1.3	Visus im Monat 6.....	32
3.3.2	Zentrale Makuladicke.....	34
3.3.2.1	Zentrale Makuladicke im Monat 1	35
3.3.2.2	Zentrale Makuladicke im Monat 3.....	35
3.3.2.3	Zentrale Makuladicke im Monat 6.....	36
3.4	Komplikationen	36
4	Diskussion.....	37
4.1	Vergleichbarkeit der Studien	37
4.1.1	Rekrutierung	37
4.1.2	Therapieschema.....	39
4.1.3	Untersuchungsmethoden	40
4.1.4	Patientenkollektiv	42
4.2	Studienergebnisse im Literaturvergleich	45
4.2.1	Laser-Therapiegruppe im Literaturvergleich	47
4.2.2	Ranibizumab-Therapiegruppe im Literaturvergleich.....	48
5	Zusammenfassung.....	50
6	Anhang.....	51
6.1	Studienprotokoll	51
6.2	Abkürzungsverzeichnis	53
6.3	Abbildungsverzeichnis	54
6.4	Tabellenverzeichnis	55
7	Literaturverzeichnis.....	56

1 Einleitung

1.1 Stand der Forschung

Der retinale Venenverschluss ist nach der diabetischen Retinopathie die häufigste vaskuläre Erkrankung der Netzhaut und führt in den meisten Fällen zu einer Verminderung der Sehkraft (Channa et al. 2011, Keane und Sadda 2011, Rehak J und Rehak M 2008, Wong und Scott 2010). Anhand der Ausdehnung werden ein Zentralvenenverschluss, ein Hemizentralvenenverschluss und ein Venenastverschluss unterschieden (Mirshahi et al. 2011, Rehak M und Wiedemann 2010, Sperduto et al. 1998). Ein Venenastverschluss kommt 3- bis 6-mal häufiger vor als ein Zentralvenenverschluss (Parodi und Bandello 2009, Klein et al. 2000, Wong und Scott 2010). Der Hemizentralvenenverschluss spielt mit 5% aller Verschlüsse eine untergeordnete Rolle (Feltgen 2008).

Die erste Erwähnung eines Venenastverschlusses stammt aus dem Jahr 1877, kurz nach der Entdeckung des Augenspiegels (Leber 1877). Er wird nach der Lokalisation in den Haupt- und den Makulaastverschluss und nach dem Ischämiegrad in den ischämischen und den nicht-ischämischen Verschluss eingeteilt (Hayreh 2005, Hillenkamp et al. 2009, Noma et al. 2012 b).

1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des Venenastverschlusses liegt zwischen 0,4 und 1,1% (Klein et al. 2000, Mitchell et al. 1996, Rogers et al. 2010 a). Die Fünf-Jahres-Inzidenz beträgt 0,6% (Klein et al. 2000). Innerhalb von zehn Jahren liegt die Inzidenz bei 1,2% (Cugati et al. 2006) und innerhalb von 15 Jahren bei 1,8% (Klein et al. 2008).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 60 bis 70 Jahre (Dithmar et al. 2003, Hayreh 2005, Lang und Freißler 1992). Die Wahrscheinlichkeit, einen Venenastverschluss zu erleiden, steigt aber mit zunehmendem Alter (Klein et al. 2000, Rogers et al. 2010 a). So sind 1,3% der Über-75-Jährigen betroffen (Klein et al. 2000). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind 54% der Patienten mindestens 65 Jahre alt, 41% zwischen 45 und 64 Jahre und 5% jünger als 45 Jahre (Hoerauf 2007).

Ein Venenastverschluss tritt bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf (Hamid et al. 2008, Klein et al. 2008, Rogers et al. 2010 a). Rechte und linke Augen sind gleichermaßen betroffen (Klein et al. 2000, Klein et al. 2008, Lang und Freißler 1992).

Die Prävalenz des Venenastverschlusses ist bei den verschiedenen Ethnien ähnlich, trotzdem gibt es geringe Unterschiede: Bei Asiaten und Lateinamerikanern ist sie am höchsten, während Kaukasier am seltensten betroffen sind (Cheung N et al. 2008, Rogers et al. 2010 a).

Ein Venenastverschluss ist am häufigsten im superotemporalen Quadranten lokalisiert (42,3-66%), gefolgt vom inferotemporalen Quadranten (20-43%). Ein Verschluss im Bereich der nasalen Netzhaut ist seltener (3,3-18,2%) (Cugati et al. 2006, Dithmar et al. 2003, Klein et al. 2008). Ein Venenastverschluss, der nicht die Netzhautmitte (Makula) betrifft, verläuft oft asymptomatisch und wird deshalb nicht immer diagnostiziert. Ein peripherer Verschluss fällt häufig erst nach Auftreten von Komplikationen auf oder wird als Zufallsbefund festgestellt (Hoerauf 2007, Rehak J und Rehak M 2008).

Am anderen Auge entwickeln bis zu 10% der Patienten innerhalb von fünf Jahren einen Venenastverschluss (Hoerauf 2007, Rogers et al. 2010 b).

1.1.2 Pathogenese

Der genaue Pathomechanismus bei der Entstehung eines Venenastverschlusses ist noch immer nicht vollständig verstanden (Parodi und Bandello 2009, Rehak M und Wiedemann 2010). Es gelten grundsätzlich die Prinzipien der Virchow-Trias mit Endothelschaden, verändertem Blutfluss und erhöhter Blutviskosität (Hillenkamp et al. 2009, Rehak M und Wiedemann 2010, Wong und Scott 2010). Klien und Olwin haben die Trias für die Veränderungen am Auge spezifiziert und vermuten Kompression durch die benachbarte Arterie, hämodynamische Stauung und Entzündung bzw. Degeneration als weitere Mechanismen in der Entstehung eines Venenastverschlusses (Klien und Olwin 1956). Es ist für das Verständnis der Erkrankung und der Behandlung wesentlich, den venösen retinalen Verschluss von anderen venösen Verschlusskrankungen des Körpers, insbesondere der tiefen Beinvenenthrombose abzugrenzen (Feltgen et al. 2010).

Venenastverschlüsse entstehen fast immer an arteriovenösen Kreuzungsstellen (Hamid et al. 2008, Hillenkamp et al. 2009, Mirshahi et al. 2008). Bereits 1962 hat Seitz in histologischen Untersuchungen gezeigt, dass die sehr eng benachbarten Gefäße (Lumenabstand ~ 15 µm) einander beeinflussen (Seitz 1962). Arteriosklerotische Wandveränderungen der Netzhautarterie führen zu einer gestörten Strömung in der benachbarten Vene. Durch die entstehenden Turbulenzen wird das stromabwärtsgelegene Endothel der Vene geschädigt (Kumar et al. 1998). Die resultierenden Wandveränderungen führen zu einer Verengung des Venenlumens

und verlangsamen somit den Blutfluss zusätzlich. Es bildet sich ein partieller Thrombus, welcher letztendlich in einem vollständigen Verschluss resultieren kann (Seitz 1962).

Sobald der venöse Abfluss beeinträchtigt ist, erhöht der zunächst ungehinderte Bluteinstrom über den arteriellen Schenkel den hydrostatischen Druck in der gestauten Vene (Channa et al. 2011). Anfangs ist er die Hauptursache für eine Störung der Blut-Retina-Schranke (Feltgen et al. 2010). Gemäß der Starling-Gleichung führt der hohe intraluminale Druck zu Blutungen und zur Ausbildung eines extrazellulären Makulaödems durch Transsudation von Blut und Plasma in die umgebende Netzhaut (Channa et al. 2011, Rehak J und Rehak M 2008). Bei einem deutlichen Blutrückstau kann es ebenfalls zu einer reduzierten Zirkulation im arteriellen Schenkel, der Ausbildung einer retinalen Ischämie und Heraufregulation verschiedener Entzündungs- und Angiogenesemediatoren z. B. VEGF-A, PDGF, PlGF, MCP-1, TNF- α , HIF, den Interleukinen 12, 6 und 8 und Erythropoietin kommen (Campochiaro et al. 2008, Ehlken et al. 2011, Funk et al. 2009, Hoerauf et al. 2010, Koss et al. 2011, Lim 2011, Noma et al. 2012 c, Stahl et al. 2010, Stewart 2012, Yamashita et al. 1999).

Der Ischämie-induzierte angiogene Wachstumsfaktor VEGF-A ist bisher am besten bekannt. Er fördert u. a. die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes, um die Blutversorgung im ischämischen Netzhautgebiet wieder herzustellen (Ferrara et al. 2006, Keane und Sadda 2011). Auf der anderen Seite ist die permeabilitätssteigernde Wirkung von VEGF-A in den späteren Erkrankungsstadien ausschlaggebend für die Verstärkung des Makulaödems (Ehlken et al. 2011, Noma et al. 2005, Noma et al. 2006, Ozaki et al. 1997). Außerdem begünstigt VEGF-A die Entstehung von Neovaskularisationen, welche zu Glaskörpereinblutungen und somit zu einer weiteren Sehverschlechterung führen können (Noma et al. 2012 a, Rouvas et al. 2010, Stewart 2012).

Abbildung 1 stellt die momentane Hypothese zur Pathogenese des retinalen Venenastverschlusses und des sekundären Makulaödems dar.

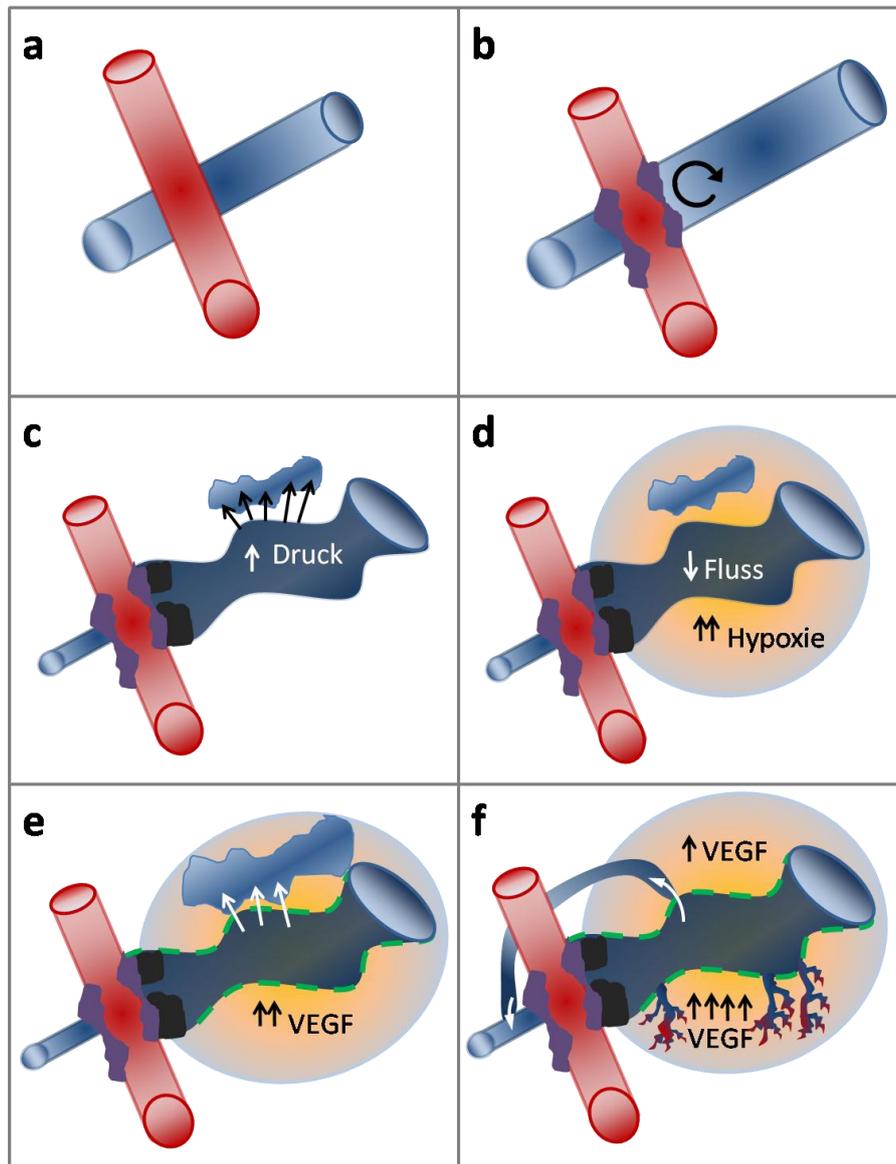


Abbildung 1: Pathogenese des Venenastverschlusses mit typischen sekundären Komplikationen.

(a) Ein Venenastverschluss entsteht typischerweise an Kreuzungsstellen von retinalen Arterien (rot) und Venen (blau). (b) Wichtige Risikofaktoren sind arterielle Wandveränderungen, welche sekundär das Lumen der benachbarten Vene einengen und dort zu Strömungsunregelmäßigkeiten führen. (c) Begünstigt durch den verlangsamt venösen Blutfluss kommt es zur Ausbildung eines partiellen Thrombus in der gestauten Vene. Dies führt zu einer weiteren Verlangsamung des venösen Abflusses, venösem Druckanstieg und Abpressen von Blut und Plasmabestandteilen in das umgebende Gewebe (Ödembildung). (d) Gleichzeitig führt der verlangsamte venöse Blutfluss zu einer retinalen Zirkulationsstörung mit Ausbildung von Gewebshypoxie in der umgebenden Retina. (e) Retinale Hypoxie wiederum führt zur Heraufregulation von VEGF-A, welches durch seine permeabilitätssteigernden Eigenschaften die Ödembildung verstärkt. (f) Neben der Aufhebung der Blut-Retina-Schranke fördert VEGF-A auch die Ausbildung neuer Blutgefäße. In gewissen Grenzen kann dies für die Ausbildung von Kollateralkreisläufen förderlich sein. Eine exzessive Heraufregulation von VEGF-A führt jedoch zur unkontrollierten Proliferation von Endothelzellen und zur Ausbildung pathologischer Proliferationsareale.

(aus Feltgen et al. 2010, S. 683)

1.1.3 Risikofaktoren

Da die Arteriosklerose maßgeblich an der Entstehung von Venenastverschlüssen beteiligt ist, spielen kardiovaskuläre Risikofaktoren eine wesentliche Rolle (Tabelle 1). Dabei hat die arterielle Hypertonie den stärksten Einfluss (Cugati et al. 2007, Hamid et al. 2008, Klein et al. 2008, O'Mahoney et al. 2008, Wong und Scott 2010, Youm et al. 2012). Auch Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipidämie, Rauchen und hohes Lebensalter erhöhen das Risiko für Venenastverschlüsse (Cheung N et al. 2008, Cugati et al. 2007, Klein et al. 2008, O'Mahoney et al. 2008, Rouvas et al. 2010, Wong und Scott 2010, Yau et al. 2008). Der Zusammenhang zwischen retinalen Venenverschlüssen und mikrovaskulären Ereignissen wird auch durch das höhere Schlaganfall-Risiko der Patienten deutlich (Werther et al. 2011). Als rheologische Besonderheiten sind vor allem eine erhöhte Blutviskosität, ein gesteigerter Hämatokrit, eine erhöhte Erythrozytenaggregation und eine eingeschränkte Verformbarkeit der Erythrozyten ätiologisch bedeutsam (Tabelle 1) (Chen HC et al. 1998, Hillenkamp et al. 2009, Parodi und Bandello 2009). Der wichtigste lokale Risikofaktor ist ein erhöhter Augendruck (Frucht et al. 1984, Sperduto et al. 1998). Ein okuläres Trauma, Veränderung des okulären Perfusionsdruckes sowie entzündliche Umbauten durch retinale Vaskulitis und Periphlebitis sind weitere lokale Einflussfaktoren (Tabelle 1) (Cugati et al. 2007, Dithmar et al. 2003, Hamid et al. 2008, Hayreh 1994, Klein et al. 2000, Lang und Freißler 1992).

Tabelle 1: Risikofaktoren für Venenastverschlüsse (nach Feltgen 2008, S. 8)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie • Diabetes mellitus • Hyperlipidämie • Übergewicht • Rauchen
Rheologische Besonderheiten	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Hämatokrit • Erhöhte Viskosität • Erhöhte Erythrozytenaggregation • Erniedrigte Verformbarkeit der Erythrozyten
Veränderungen der Blutgerinnung	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperhomozysteinämie • Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom • Erhöhte APC-Resistenz / Faktor-V-Leiden-Mutation • Erniedrigter Plasminogen-Aktivator-Inhibitor • Orale Kontrazeptiva
Hyperviskositätssyndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Polyzythämia vera • Makroglobulinämie • Myelom • Leukämie
lokale Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Glaukom • Retinale Entzündung • Veränderung des okulären Perfusionsdruckes • Trauma

1.1.4 Untersuchungsbefunde

Die ophthalmologische Basisuntersuchung umfasst eine Visusprüfung, eine Funduskopie und eine optische Kohärenztomografie (Hoerauf et al. 2010, Mirshahi et al. 2011). Zusätzlich kann eine Gesichtsfelduntersuchung sinnvoll sein (Hayreh 2005). Eine Fluoreszenzangiografie sollte durchgeführt werden, wenn die retinalen Blutungen resorbiert sind und der Blick auf die Netzhaut möglich ist (Hoerauf et al. 2010). Das ist in der Regel nach 6-8 Wochen der Fall. Die Untersuchungsbefunde sind stark abhängig vom Verschlussalter (Hayreh 1994, Parodi und Bandello 2009, Rehak J und Rehak M 2008, Wong und Scott 2010).

1.1.4.1 Funduskopie

In der akuten Phase ist das funduskopische Bild geprägt von Stauung und vermehrter Schlingelung (Tortuositas) der venösen Gefäße im betroffenen Netzhautgebiet. Tiefe und oberflächliche Blutungen breiten sich flammenartig sektorförmig von der Verschlussstelle aus. In der Umgebung können sich weißliche Nervenfaserninfarkte, so genannte „Cotton-Wool-Herde“, finden. Im Bereich der Makula kann sich ein Ödem bilden, welches hauptsächlich für den Visusabfall verantwortlich ist (Abbildung 2 A) (Parodi und Bandello 2009, Wong und Scott 2010, Yau et al. 2008).

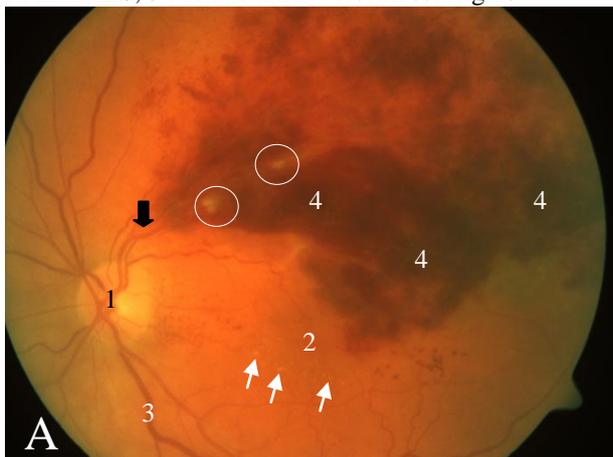
Im folgenden halben Jahr ändert sich der ophthalmoskopische Befund (Abbildung 2 B). Retinale Blutungen und Cotton-Wool-Herde lösen sich in dieser Zeit weitestgehend auf. Ein bestehendes Makulaödem kann sich sowohl zurückbilden als auch weiter ausdehnen. Als so genannte „harte Exsudate“ kann sich Lipoprotein in der äußeren plexiformen Nervenfaserschicht ablagern. Im Bereich der Makula ist die Entstehung von Pigmentveränderungen oder epiretinalen Membranen möglich. Venöse Kollateralgefäße bilden sich zwischen zwei und acht Monaten nach einem Venenastverschluss. Sie sind ein Kompensationsmechanismus des retinalen Kreislaufs, um die gestauten Blutmengen abzutransportieren (Parodi und Bandello 2009, Rehak J und Rehak M 2008).

1.1.4.2 Fluoreszenzangiografie

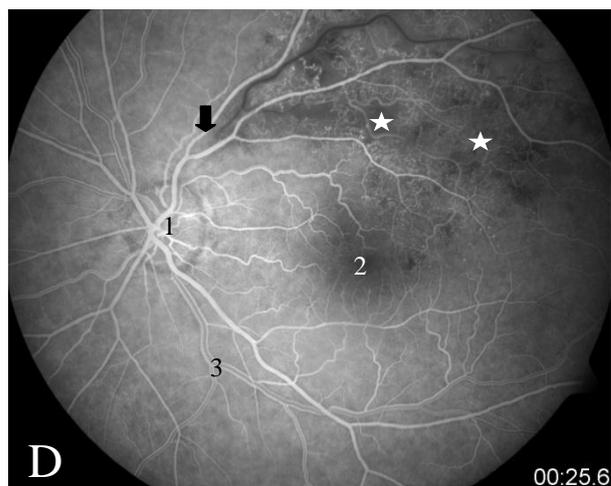
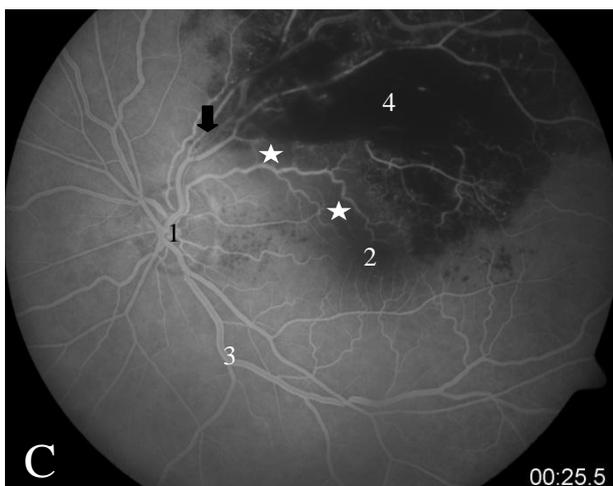
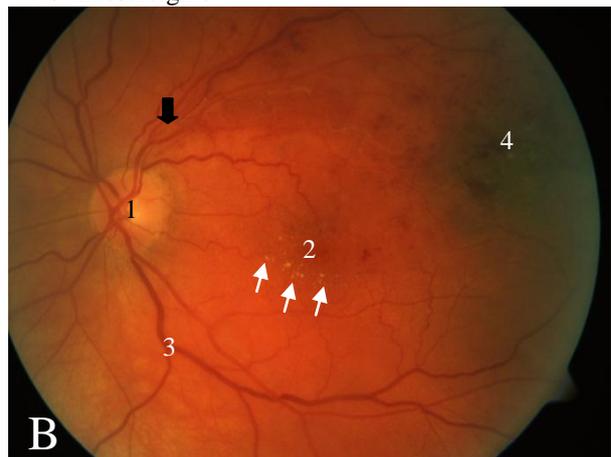
Die Fluoreszenzangiografie (Abbildung 2 C und D) wird angewendet, um die Schwere des Makulaödems und den Ischämiegrad einschätzen zu können, sowie zur Darstellung von Neovaskularisationen oder nicht perfundierten Netzhautarealen. Fast immer ist die Engstelle in der Vene erkennbar, wobei der Verschluss nur selten komplett ist (Mirshahi et al. 2011).

Schon in der Frühphase ist ein Farbstoffaustritt aus den gestauten Venen im betroffenen Netzhautareal zu erkennen, der in der Spätphase noch besser sichtbar wird (Reim et al. 2004). In den vom Verschluss betroffenen Arealen ist aufgrund verzögerter Füllung die arteriovenöse Passagezeit erhöht (Dithmar et al. 2003, Mirshahi et al. 2011, Reim et al. 2004). Sie dient der Verlaufskontrolle, da sie bei Entstehung oder Verschlechterung eines Ödems zunimmt und bei Verbesserung der Perfusion abnimmt (Reim et al. 2004). Das Makulaödem selbst ist als diffuse Hyperfluoreszenz erkennbar (Mirshahi et al. 2011). Nicht perfundierte Kapillargebiete werden in der Fluoreszenzangiografie nicht angefärbt (Reim et al. 2004), ihre Größe wird in Papillendurchmessern angegeben. Die Lokalisation und der Ischämiegrad haben einen Einfluss auf die Prognose im Hinblick auf die Sehschärfe und das Neovaskularisationsrisiko (Abbildung 4) (Channa et al. 2011, Rehak J und Rehak M 2008).

Retinaler Venenastverschluss bei Einschluss in die RABAMES, 3 Monate nach Verschlussereignis



Gleicher Patient bei Studienende, 9 Monate nach Verschlussereignis



Fortsetzung auf der folgenden Seite

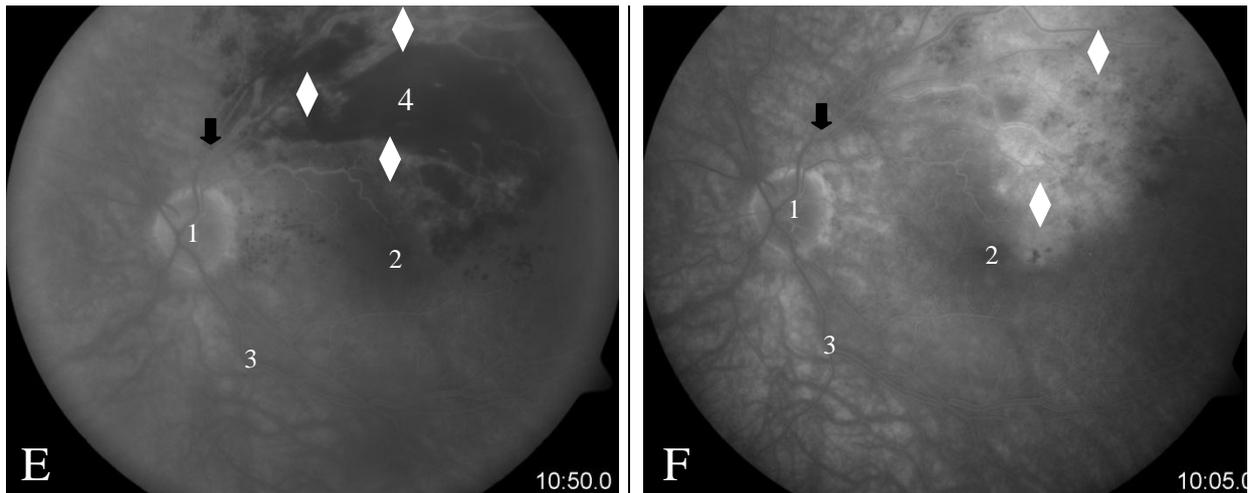


Abbildung 2: Fundusfotos (A, B) und Fluoreszenzangiografieaufnahmen (Frühphase C, D und Spätphase E, F) eines Venenastverschlusses (**schwarzer Pfeil an der Verschlussstelle**) im superotemporalen Quadranten des linken Auges zu Beginn (A, C, E) und am Ende (B, D, F) der RABAMES (Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study). Die Behandlung erfolgte nach dem Protokoll des Studienarms 2 mit 3x0,5 mg Ranibizumab.

A: 3 Monate nach Symptombeginn sind tiefe und oberflächliche intraretinale Blutungen (4) oberhalb der Makula (2) und vereinzelte Cotton-Wool-Herde (**eingekreist**) erkennbar. Unterhalb der Makula (2) haben sich bereits harte Exsudate (**weiße Pfeile**) gebildet, die kreisförmig als Circinata-Areal angeordnet sind. Aufgrund der dichten Blutungen (4) lässt sich ein Teil der Netzhaut nicht beurteilen.

B: 9 Monate nach Symptombeginn haben sich die Blutungen (4) größtenteils aufgelöst. Da auch die zentrale Netzhautschwellung deutlich zurück ging, sind die harten Exsudate nun besser sichtbar (**weiße Pfeile**).

C: Auch die Beurteilung der Fluoreszenzangiografie ist 3 Monate nach Symptombeginn durch die dichte Blutung (4) beeinträchtigt. Distal der Verschlussstelle (**schwarzer Pfeil**) ist die betroffene Vene gestaut.

D: Durch Resorption der Blutungen ist die Netzhaut 9 Monate nach Symptombeginn besser beurteilbar. Es ist eine Rarefizierung des retinalen Kapillarbettes erkennbar (**Sterne**). Aufgrund der verlängerten arteriovenösen Passagezeit ist der gestaute Venenast in der frühen Angiogrammphase noch dunkel, während sich in den anderen Venen (3) bereits Fluoreszein befindet.

E: In der Spätphase erkennt man aufgrund der ausgedehnten Blutungen nur relativ wenig Exsudation. Am Rand der Blutung zeigt sich jedoch ein Ödem, das als Zeichen der Schrankenstörung gewertet wird (**Rauten**).

F: Nach 9 Monaten ist das flächige Ödem besser sichtbar (**Rauten**). Es reicht nicht bis in die Makula hinein.

1:	Papille	00:25.05:	Zeit zwischen Farbstoffinjektion und Bildaufnahme (hier: 25,05 s)
2:	Makula	Kreise:	Cotton-Wool-Herde
3:	Unterer, gesunder Venenast	Weiße Pfeile:	Harte Exsudate
4:	Blutungen	Sterne:	Rarifizierung des Kapillarbettes
Schwarzer Pfeil:	Verschlussstelle		
Rauten:	Makulaödem		

1.1.4.3 Optische Kohärenztomografie (OCT)

Die optische Kohärenztomografie erlaubt hochaufgelöste Schnittbilder der Retina in vivo nicht-invasiv anzufertigen (Abbildung 3). So kann die zentrale Makuladicke gemessen und ein Ödem quantifiziert werden (Mirshahi et al. 2008, Mirshahi et al. 2011, Wong und Scott 2010). Die OCT ist besonders zur Verlaufskontrolle nach einem Venenastverschluss geeignet, kann die Visusprüfung jedoch nicht ersetzen (Mirshahi et al. 2008, Scott et al. 2009 b, Wong und Scott 2010).

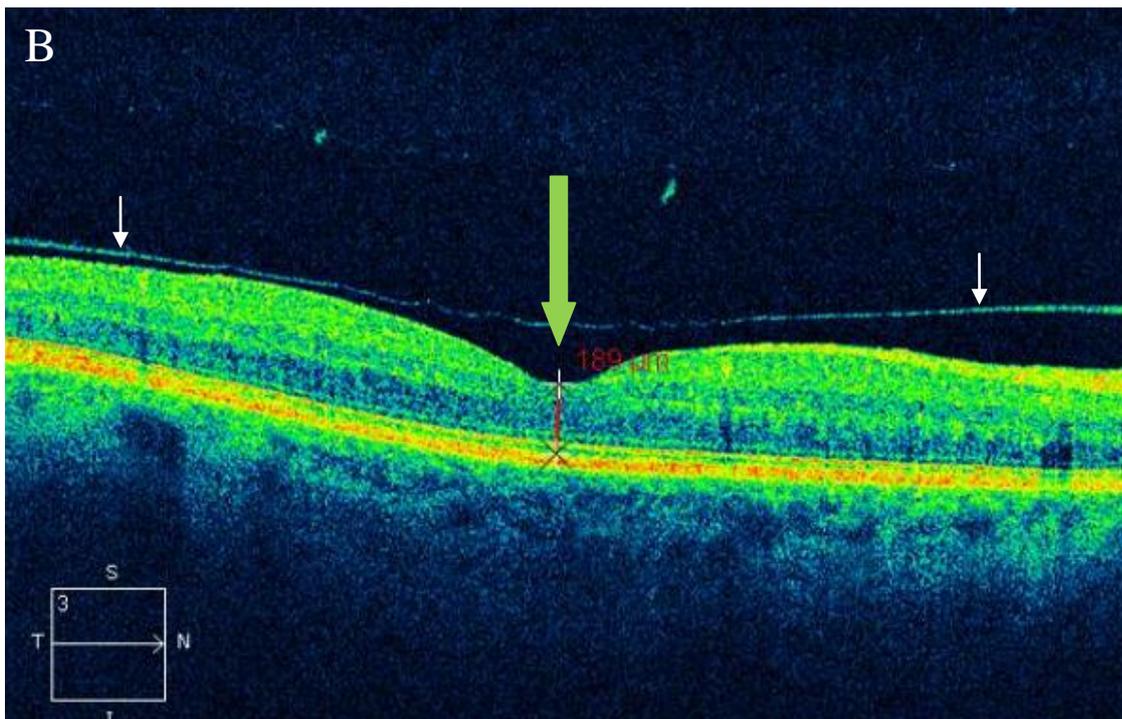
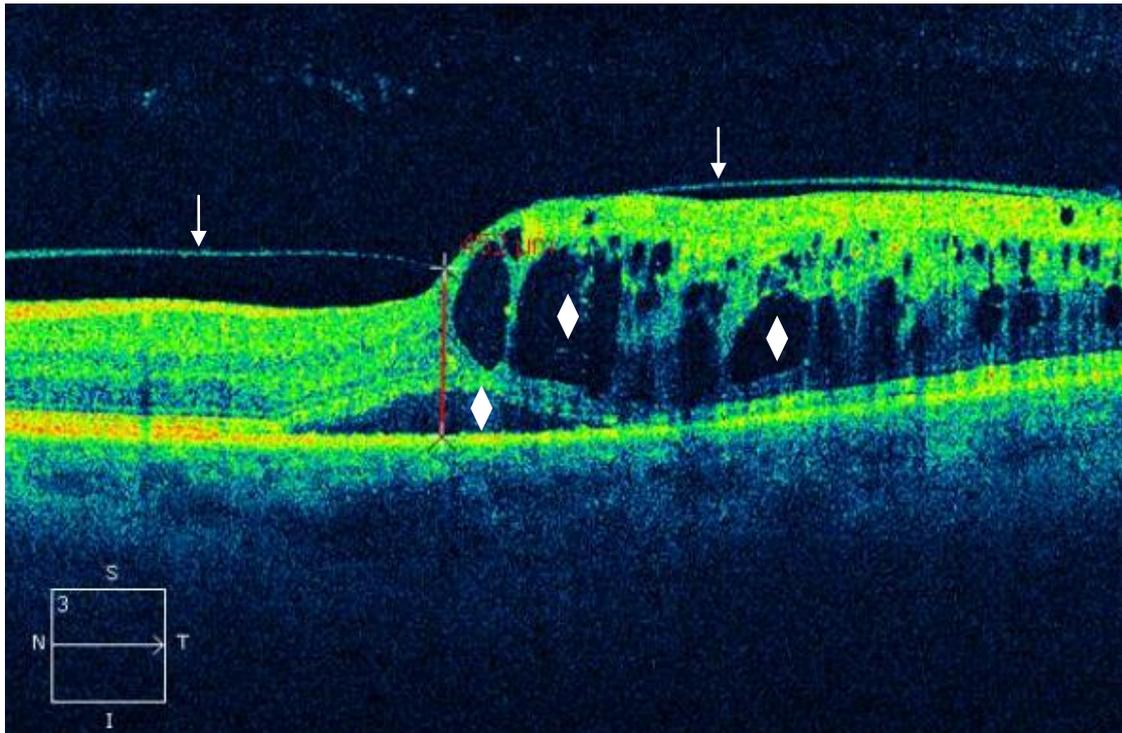


Abbildung 3: Optische Kohärenztomografie eines Auges mit Venenastverschluss (A) und des gesunden Partnerauges (B).

A: Das Makulaödem ist deutlich sichtbar (**Rauten**). Die Retinadicke beträgt im Bereich der zentralen Makula 452 μm (physiologisch: 170-215 μm) (**rote Linie**). Der Glaskörper ist teilweise abgehoben (**weiße Pfeile**).

B: In der Makula des gesunden Partnerauges ist die typische zentrale Einsenkung vorhanden (**grüner Pfeil**). Die Netzhautdicke ist hier 189 μm dick. Auch an diesem Auge erkennt man die Ablösung des hinteren Glaskörpers (**weiße Pfeile**).

Rauten: Makulaödem
Rote Linie: Zentrale Makuladicke

Weißer Pfeil: Glaskörper
Grüner Pfeil: Foveale Einsenkung

1.1.5 Symptome und Spontanverlauf

Venenastverschlüsse können in ihrer Symptomatik und dem natürlichen Verlauf sehr stark variieren (BVOS 1984, Hoerauf 2007, Rehak J et al. 2011, Wong und Scott 2010). Das Spektrum reicht von völliger Beschwerdefreiheit bis zu einer dramatischen Sehverschlechterung mit verzerrter oder nebliger Sicht (Hamid et al 2008, Mirshahi et al. 2008, Rehak J und Rehak M 2008). Der Schweregrad der Symptome und die im Spontanverlauf zu erwartende abschließende Sehschärfe richten sich nach der Lokalisation des Verschlusses sowie dem Ausmaß des Makulaschadens durch das intraretinale Ödem, die Blutungen und die Ischämie (Channa et al. 2011, Hamid et al. 2008, Mirshahi et al. 2011, Wong und Scott 2010). Je jünger ein Patient und je besser sein Visus bei Erstdiagnose ist, desto besser ist in der Regel die Prognose (Feltgen 2008, Rehak J und Rehak M 2008). Ist die Makula nicht betroffen, haben die Patienten in der Regel keine Einschränkung in ihrer Lebensqualität, weil sie die entstandenen Gesichtsfelddefekte in den meisten Fällen nicht wahrnehmen (Mirshahi et al. 2008).

Im Durchschnitt liegt die initiale dezimale Sehschärfe zwischen 0,5 (Lesen von Kleingedrucktem gerade noch möglich) und 0,1 (nur noch Lesen von Überschriften in Zeitungen möglich) (Lang und Freißler 1992, Rogers et al. 2010 b). Im Verlauf ist eine mittelbare Verbesserung zu beobachten, im Schnitt innerhalb von drei Monaten um einen Buchstaben und innerhalb von 18 Monaten um 15 Buchstaben, was eine spürbare Besserung bedeutet (Rogers et al. 2010 b). In 17% der Fälle verschlechtert sich der Visus um 10 oder mehr Buchstaben (BVOS 1984). Ein abschließender Visus über 0,5 ist ohne Therapie selten (Rogers et al. 2010 b). 23% der Patienten enden bei einem nachgewiesenen Visus von unter 0,1 (BVOS 1984). Im Durchschnitt beträgt die abschließende Sehschärfe bei Patienten mit einem zentralen Venenastverschluss 0,25 (BVOS 1984).

Als Komplikationen sind vor allem neovaskuläre Proliferationen (Abbildung 4) gefürchtet. Sie können zu Glaskörpereinblutungen führen und somit eine weitere deutliche Sehverschlechterung hervorrufen (Chan et al. 2011, Wong und Scott 2010). Die Wahrscheinlichkeit, neovaskuläre Komplikationen zu entwickeln, steigt linear mit der Größe des nicht perfundierten Netzhautgebietes (Chan et al. 2011).

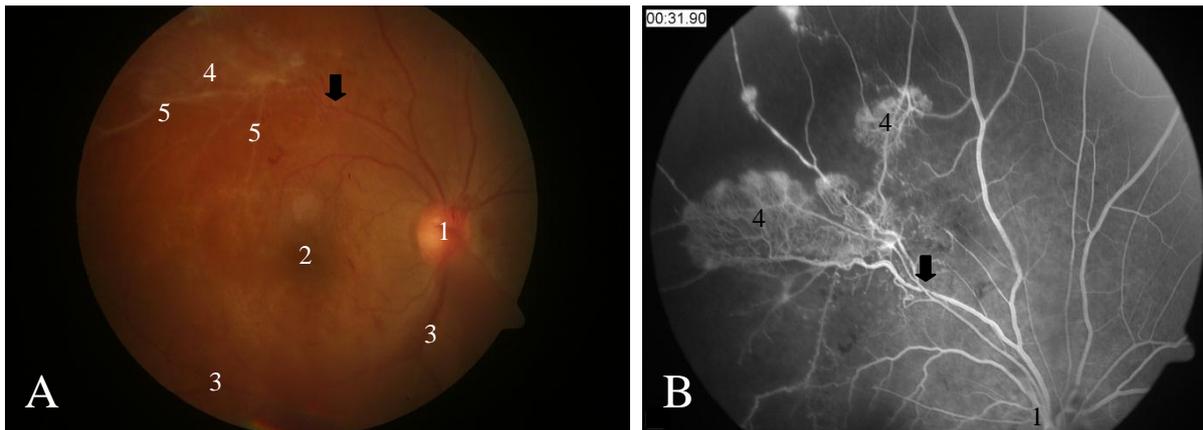


Abbildung 4: Neovaskularisationen nach einem Venenastverschluss im superiortemporalen Quadranten des rechten Auges (**A:** Fundusfoto, **B:** Fluoreszenzangiografie)

- | | |
|--|--|
| <p>1: Papille
 2: Makula
 3: Unterer, gesunder Venenast
 4: Neovaskuläre Proliferation</p> | <p>5: Ghost vessels als Zeichen eines fulminanten Verschlusses
 Pfeil: Verschlussstelle
 00:31.90: Die Aufnahme des Bildes erfolgte 31,9 s nach Farbstoffinjektion.</p> |
|--|--|

1.1.6 Therapie

Eine kausale Therapie, welche das Abflusshindernis beseitigt, ist derzeit nicht möglich (Hahn und Fekrat 2012, Hoerauf et al. 2010). Daher ist das Ziel der meisten Therapieansätze die Verbesserung der Durchblutung sowie eine Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke und somit eine Reduktion des visusmindernden Makulaödems (Feltgen 2008, Hoerauf et al. 2010, Yau et al. 2008). Die wichtigsten zurzeit eingesetzten Behandlungsformen sollen nun kurz vorgestellt werden.

1.1.6.1 Isovolumische Hämodilution

Bei der isovolämischen Hämodilution kombiniert man einen Aderlass mit der gleichzeitigen Gabe von Plasmaexpandern (z.B. HAES 10%). Dabei wird eine Senkung des Hämatokrits auf 35% angestrebt. Diese Therapie führt man über einen Zeitraum von 6 Wochen durch, wobei die Hämodilution in der Regel 3- bis 4-mal angewendet werden muss (Chen HC et al. 1998, Wiek et al. 1990).

Durch Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes steigert die isovolämische Hämodilution den Sauerstoffgehalt im Gewebe (Feltgen 2008, Hoerauf et al. 2010). In fast allen bisher veröffentlichten Studien führte eine in der Akutphase begonnene isovolämische Hämodilution zur Erholung des Visus und verbesserte die Prognose (Chen HC et al. 1998, Hoerauf et al. 2010, Hillenkamp et al. 2009). Die Aussagekraft der Studien wird jedoch u.a. aufgrund gerin-

ger Patientenzahlen kontrovers diskutiert (Feltgen 2008, Hoerauf et al. 2010, McIntosh et al. 2007).

Offizielle Verbände empfehlen eine ergänzende isovolämische Hämodilution bei einer Verschlussdauer von unter sechs Wochen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (Hoerauf et al. 2010). Beim rein makulären Venenastverschluss ist der Effekt der isovolämischen Hämodilution nicht nachgewiesen (Hoerauf et al. 2010).

1.1.6.2 GRID-Laser-Therapie

Zusätzlich zur isovolämischen Hämodilution ist die zentrale, gitterförmige Laserbehandlung (GRID-Technik) die derzeitige Standardtherapie des Makulaödems nach Venenastverschluss (Aref und Scott 2011, Harino et al. 2012, Rouvas et al. 2010, Wong und Scott 2010). Lange Zeit war sie die einzige Therapie, deren Erfolg in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden konnte (McIntosh et al. 2007, Wong und Scott 2010).

Bei der GRID-Laserkoagulation werden schwach sichtbare Herde z.B. mittels eines frequenzverdoppelten diodengepumpten Nd-YAG Lasers in blutungsfreie Areale des betroffenen Makulaareals gesetzt (Abbildung 5). Der Wirkmechanismus der Laser-Therapie ist noch nicht komplett verstanden. Nach zarter Laserung konnte eine Proliferation des retinalen Pigmentepithels nachgewiesen werden (Framme et al. 2002). Es wird vermutet, dass das regenerierte retinale Pigmentepithel eine erhöhte Pumpfunktion aufweist, was letztlich zur Reduktion des Makulaödems führen kann (Framme et al. 2008).

Der positive Effekt dieser Therapie wurde bereits 1984 in einer der ersten prospektiven und randomisierten ophthalmologischen Studien nachgewiesen (BVOS 1984). Nach drei Jahren hatten aus der GRID-Laser-Therapiegruppe signifikant mehr Patienten eine Sehverbesserung um ≥ 2 Zeilen erreicht (65% im Vergleich zu 37%). Dennoch hatten noch immer 40% der behandelten Patienten einen Visus unter 0,5. Bei 12% lag die Sehschärfe trotz Therapie sogar unter 0,1 (BVOS 1984). Trotzdem gilt die GRID-Laserbehandlung seither als Therapie der Wahl (Hahn und Fekrat 2012, Hoerauf et al. 2010).

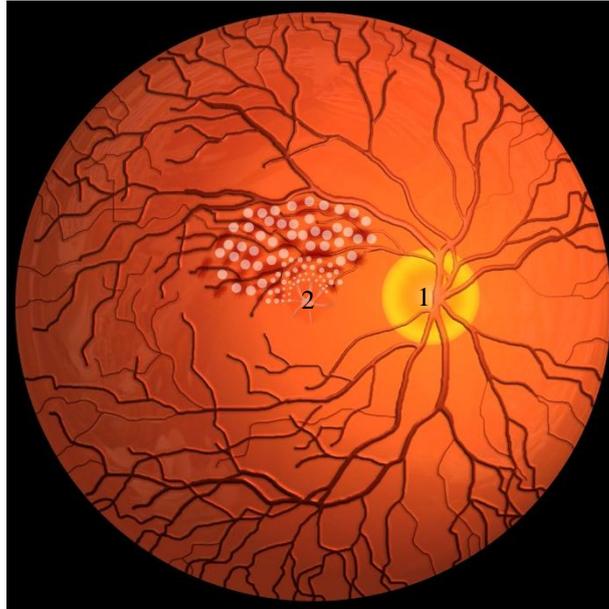


Abbildung 5: Empfehlung zur Anordnung der Laserherde zur Therapie des Makulaödems nach Venenastverschluss

- 1:** Papille
2: Makula
Weiß Kreise: Empfohlene Laserherde

1.1.6.3 Kortikosteroide

Kortikosteroide verringern die Gefäßpermeabilität der vom Venenastverschluss betroffenen Gefäße, indem sie endotheliale *tight junctions* stabilisieren und die Freisetzung von proinflammatorischen und permeabilitätssteigernden Mediatoren wie TNF- α und VEGF-A hemmen (Chan et al. 2011, Feltgen 2008, Rehak M et al. 2011). Aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums werden sie hauptsächlich lokal angewandt (Hoerauf et al. 2010).

Die wichtigsten bisher erschienenen Studien untersuchten die intravitreale Applikation der Glukokortikoide Triamcinolon und Dexamethason. Ozurdex[®] (Allergan Pharmaceuticals[®]) ist das einzige Steroidpräparat, welches zurzeit für das Makulaödem bei Patienten mit Venenastverschluss zugelassen ist. Das Implantat ermöglicht die intravitreale Gabe von Dexamethason als slow-release Applikation. Diese Darreichungsform wurde in der GENEVA-Studie getestet, einer internationalen, prospektiven, randomisierten und doppelblinden Phase-III-Parallelgruppenstudie mit 830 Venenastverschluss-Patienten (Haller et al. 2010, Haller et al. 2011). Nach 60 Tagen konnte eine signifikante Visusverbesserung festgestellt werden, welche jedoch nach 6 Monaten wieder auf den Ausgangswert zurückgefallen war. Eine zusätzliche Ozurdex[®]-Injektion nach 6 Monaten führte zur erneuten temporären Verbesserung.

Triamcinolon hat eine 5-fach schwächere kortikoide Potenz als Dexamethason (Feltgen et al. 2010, Hoerauf et al. 2010). In Fallserien (Chen SD et al. 2006, Degenring et al. 2003, Patel et al. 2008) und kleinen Studien (Hayashi und Hayashi 2005, Noma et al. 2012 c) wurde zwar eine Verbesserung des Visus durch Triamcinolonacetamid beobachtet, die SCORE-Studie, die bedeutendste Studie zur Wirksamkeit von Triamcinolon beim Venenastverschluss, wies jedoch keine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie (GRID-Laser-Therapie) nach (Scott et al. 2009 a). Die Studie von Ramezani et al. (2011) bestätigte dieses Ergebnis.

Lokale Nebenwirkungen sind das Hauptproblem intravitrealer Kortikosteroide. Die Wichtigsten sind Erhöhung des Augeninnendruckes, Kataraktbildung sowie sterile und bakterielle Endophthalmitis (Haller et al. 2010, Haller et al. 2011, McIntosh et al. 2007, Rehak J und Rehak M 2008). Dexamethason und Triamcinolon haben nach derzeitiger Kenntnis eine vergleichbare Nebenwirkungsrate (Hoerauf et al. 2010).

1.1.6.4 Anti-VEGF-Therapie

Die VEGF-Inhibition führt über eine Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke zur Reduktion des visuslimitierenden Makulaödems und ist somit eine „kausale Therapie der verschlussassoziierten Komplikation“ (Feltgen et al. 2010, S. 689). Bereits seit 2005 wird sie als off-label-Therapie mit beeindruckenden Ergebnissen eingesetzt (Hoerauf et al. 2010, Stahl et al. 2007). Bisher sind die Substanzen Bevacizumab (Avastin[®], Novartis Pharma[®] GmbH), Ranibizumab (Lucentis[®], Novartis Pharma[®] GmbH) und Pegaptanib (Macugen[®], Pfitzer GmbH) in klinischen Studien zum retinalen Venenastverschluss geprobt worden (Brown et al. 2011, Donati et al. 2012, Wroblewski et al. 2010). Bevacizumab und Ranibizumab neutralisieren alle aktiven Isoformen von VEGF-A sowie die biologisch aktiven Abbauprodukte, während Pegaptanib selektiv die Unterform VEGF-A165 hemmt (Channa et al. 2011, Csaky und Do 2009, Ferrara et al. 2006). Aflibercept (VEGF Trap-Eye[®], Bayer GmbH) ist ein löslicher Rezeptor, der neben VEGF-A auch die eng verwandten Wachstumsfaktoren Placental Growth Factor (PlGF) und VEGF-B bindet (Papadopoulos et al. 2012).

Von den verschiedenen VEGF-Inhibitoren ist in Deutschland derzeit nur Ranibizumab für die Indikation des Makulaödems nach Venenastverschluss zugelassen. Es ist ein rekombinantes, humanisiertes, monoklonales Antikörperfragment (Channa et al. 2011, Ferrara et al. 2006, Keane und Sadda 2011). Mit einem Gewicht von 48 kDa ist es deutlich leichter als Bevacizumab (Bartz-Schmidt et al. 2007). Es besitzt nur ein Bindungsepitop, allerdings mit einer ca. 100-fach höheren Affinität als Bevacizumab (Ferrara et al. 2006, Papadopoulos et al. 2012).

Außerdem hat es eine kürzere Halbwertszeit (Bartz-Schmidt et al. 2007, Stewart 2012, Stewart et al. 2012). Eine biologisch effektive retinale Konzentration von Ranibizumab kann nach einer einmaligen intravitrealen Injektion einen Monat lang nachgewiesen werden (Gaudreault et al. 2005).

Die wichtigste Studie zur Wirksamkeit von Ranibizumab bei Makulaödem nach Venenastverschluss ist die BRAVO-Studie (Campochiaro et al. 2010 b, Brown et al. 2011), eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie. Die 397 eingeschlossenen Patienten erhielten monatlich entweder 0,3 mg oder 0,5 mg Ranibizumab oder Scheininjektionen. Ab dem 3. Monat konnte zusätzlich eine GRID-Laserung vorgenommen werden.

Nach 6 Monaten wurde ein Visusanstieg von ≥ 15 Buchstaben bei 61% der mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patienten erreicht. In der 0,3 mg-Gruppe waren es 55% und in der Kontrollgruppe 29%. Der Unterschied war signifikant. In der Ranibizumab-Gruppe hatten 65% der Patienten eine Sehschärfe von 0,5; verglichen mit 42% in der Kontrollgruppe.

Ab Monat 6 erhielten alle Patienten eine bedarfsorientierte Ranibizumab-Therapie mit 0,3 bzw. 0,5 mg für weitere 6 Monate. Außerdem erhielten die Patienten maximal eine GRID-Laserbehandlung. Dadurch konnten die Ergebnisse der ersten 6 Monate aufrechterhalten werden. Die Patienten, welche bisher Scheininjektionen erhalten hatten, bekamen ab Monat 6 0,5 mg Ranibizumab bei Bedarf. Dies führte trotz verzögerten Therapiebeginns zu einer schnellen Reduktion der zentralen Makuladicke und zum Visusanstieg. Die Ergebnisse der beiden Ranibizumab-Gruppen wurden jedoch nicht mehr erreicht.

Im Anschluss an die BRAVO wurden 304 der Patienten in die Folgestudie HORIZON eingeschlossen (Heier et al. 2012). Alle drei Monate fand eine Nachuntersuchung und bei Bedarf eine Injektion von 0,5 mg Ranibizumab statt. Bei einem Visus von $\leq 0,5$ wurde eine GRID-Laser-Therapie durchgeführt. Trotz einer reduzierten Anzahl an Injektionen im Vergleich zur BRAVO verschlechterten sich die morphologischen und funktionellen Ergebnisse nur minimal.

Die Anti-VEGF-Therapie führt nur vereinzelt zu relevanten Nebenwirkungen (Csaky und Do 2009, Feltgen 2008, Kim et al. 2012, Sharma et al. 2012). Am häufigsten kommt es zu einer vorübergehenden Erhöhung des Augeninnendrucks, einem intraokulären Reizzustand, Endophthalmitis, Netzhautablösung und Kataraktentwicklung (Höhn und Mirshahi 2010, Meyer et al. 2011, Van der Reis et al. 2011). Eine Endophthalmitis wurde bei 1 von 1000-5000 In-

jektionen beobachtet (Campochiaro et al. 2010 b, Cheung CSY et al. 2012, Inoue et al. 2011, Moshfeghi et al. 2011, Shah et al. 2011, Van der Reis et al. 2011).

Intravitreal applizierte Medikamente sind zum Teil systemisch nachweisbar (Csaky und Do 2009, Stewart 2012). Durch die vielfältigen Aufgaben von VEGF-A im gesamten Körper sind verschiedene systemische Nebenwirkungen denkbar. Insbesondere wird diskutiert, ob die VEGF-Inhibition kardiovaskuläre Ereignisse verursacht. Bisher gibt es jedoch keine Studien, die dies eindeutig belegen (Feltgen et al. 2010, Schäfer 2012, Van der Reis et al. 2011).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Nebenwirkungsrate der VEGF-Inhibition sehr gering ist (Campochiaro et al. 2010 a, Fung et al. 2006, Hoerauf et al. 2010, Heier et al. 2012, Lang 2011, Puche et al. 2010, Rosenfeld et al. 2005, Van der Reis et al. 2011).

Durch die Zulassung von Ranibizumab zur Behandlung des Makulaödems nach Venenastverschluss stellt sich die Frage, ob eine Kombination der intravitrealen VEGF-Hemmung mit der Standardtherapie, der GRID-Laserkoagulation, noch bessere funktionelle Ergebnisse liefert als eine Monotherapie. Es existiert bislang keine prospektiv randomisierte Studie, in der eine derartige Kombinations-Therapie geprüft wurde. Dies soll erstmals in der multizentrischen RABAMES (Ranibizumab for Branh Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study) geschehen, deren Ergebnisse in dieser Dissertation dargestellt werden.

1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist, herauszufinden, ob die Injektion von Ranibizumab verglichen mit der Standardtherapie (GRID-Laser-Koagulation) sowie einer Kombination aus beiden Therapien unterschiedliche Ergebnisse in der Behandlung des chronischen Makulaödems nach retinalem Venenastverschluss hervorbringt.

Neben dem bestkorrigierten Visus und der Höhe des Makulaödems werden mögliche Nebenwirkungen verglichen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienendpunkte

Ordnung	Studienendpunkt	Zeitraumen
Primär	Mittlere Änderungen der bestkorrigierten Sehschärfe	Studienbeginn bis Monat 6
Sekundär	Mittlere Änderungen der bestkorrigierten Sehschärfe	Studienbeginn bis Monat 1 und 3
	Anteil der Patienten, die ≥ 5 , 10 bzw. 15 Buchstaben gewinnen	Studienbeginn bis Monat 1, 3 und 6; sowie Monat 3 bis 6
	Anteil der Patienten, die ≤ 1 bzw. 15 Buchstaben verlieren	Studienbeginn bis Monat 1, 3 und 6; sowie Monat 3 bis 6
	Anteil der Patienten mit einem Visus von $\leq 0,1$ bzw. $\geq 0,5$	Monat 3 und 6
	Mittlere Änderung der zentralen Makuladicke	Studienbeginn bis Monat 1, 3 und 6; sowie Monat 3 bis 6
	Anteil der Patienten mit einer zentralen Makuladicke $\leq 250 \mu\text{m}$	Monat 6
	Anteil der Patienten mit einem Anstieg der zentralen Makuladicke	Monat 6
	Auftretende Komplikationen	Studienbeginn bis Monat 6

2 Methodik

2.1 Studienbeschreibung

Die RABAMES (Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study) ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte, klinische Studie. An dieser Phase-III-Studie nahmen die Augenklinik des Klinikums Ludwigshafen sowie die Universitäts-Augenkliniken Freiburg, Mainz und Göttingen teil.

2.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien orientierten sich an den Kriterien der BVOS (1984), da für dieses Patientenkollektiv sowohl die GRID-Laserkoagulation als auch die intravitreale VEGF-Inhibition mit Ranibizumab empfohlen werden (Hoerauf et al. 2010).

Eingeschlossen wurden deshalb ausschließlich Patienten mit einem chronischen (≥ 3 Monate, ≤ 18 Monate) Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses. Die zentrale Makuladicke des betroffenen Auges musste mindestens $225 \mu\text{m}$ betragen. Eine normale Makula ist je nach Messmethode $170\text{-}215 \mu\text{m}$ dick (Mittel $203 \mu\text{m} \pm 24 \mu\text{m}$) (El-Ashry et al. 2008). In der Fluoreszenzangiografie musste ersichtlich sein, dass das Makulaödem das geometrische Zentrum der fovealen avaskulären Zone einschloss. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war zudem eine bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 0,06 und 0,5. Von jedem Probanden wurde nur ein Auge in die Studie aufgenommen (Tabelle 3).

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen wurden Personen mit anderen relevanten Augen- und systemischen Krankheiten, welche erhöhte VEGF-Werte verursachen können. Insbesondere sind dies Uveitis, neovaskuläres Glaukom, neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration, diabetische Retino- und Makulopathie, okuläres Ischämiesyndrom und Malignome. Ferner durften die Patienten noch keine Therapie des Makulaödems erhalten haben (z.B. Laserbehandlung, Vitrektomie, Triamcinolon- oder Bevacizumab-Injektionen). Weitere Ausschlusskriterien waren therapierefraktäre Hypertonie, Schwangerschaft und Stillzeit sowie eine bekannte Hypersensibilität gegen Ranibizumab, einem verwandten Medikament oder einem im Studienpräparat enthaltenen Hilfsstoff. Außerdem durften die Patienten in den letzten drei Monaten nicht an anderen klinischen Studien teilgenommen haben (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vollendung des 18. Lebensjahres • Fähigkeit des Probanden, das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der Studie zu verstehen • Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung • Chronisches Makulaödem (≥ 3 Monate, ≤ 18 Monate) als Folge eines retinalen Venenastverschlusses • Bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 0,06 und 0,5 • Nachweis, dass sich das Makulaödem unter das geometrische Zentrum der fovealen avaskulären Zone erstreckt • Nachweis, dass das Makulaödem aufgrund des Venenastverschlusses entstand (keine andere relevante Augenkrankheit) • Zentrale Makuladicke mindestens 225 μm • Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter • Einschluss von nur einem Studienaue pro Proband
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Medizinischer oder psychologischer Zustand, der die Beendigung der Studie oder die Einwilligungsfähigkeit verhindert • Nicht therapierbare arterielle Hypertonie • Andere relevante Augenkrankheit, welche mit erhöhten intraokulären VEGF-Werten einhergehen kann (V.a. proliferative Erkrankungen) • Relevante systemische Erkrankung, welche mit erhöhten systemischen VEGF-Werten einhergehen kann • Vorherige Therapie des Makulaödems (Steroide, Laser, VEGF-Inhibitoren) • Bekannte Hypersensibilität gegen Ranibizumab, ein verwandten Medikament oder einen im Studienpräparat enthaltenen Hilfsstoff • Schwangerschaft oder Stillzeit • Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten drei Monate

2.1.3 Randomisierung

Es gab drei Studienarme mit unterschiedlichen Therapieformen (siehe 2.2). Nachdem ein Patient entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen wurde, ordnete ihn das Studienzentrum Ludwigshafen per Randomisierung einem der Arme zu. Die Randomisierung erfolgte balanciert mit einem Block der Größe 30 (10 Patienten pro Arm). Da vier Zentren an der Studie teilnahmen, ermöglichte diese Vorgehensweise die Gesamtbalance der Studienarme. Eine Stratifizierung wurde aufgrund der geringen Patientenzahl nicht vorgenommen.

2.1.4 Verblindung

Eine vollständige Verblindung der Therapie war auf Grund der offensichtlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen nicht möglich. Jedoch beurteilten zwei unabhängige Retinologen die fluoreszenzangiografischen und die kohärenztomografischen Bilder verblindet.

2.2 Therapieschema

Der Studienzeitraum der RABAMES war in eine dreimonatige Behandlungs- und eine ebenso lange Nachbeobachtungsperiode unterteilt. Wie oben bereits erwähnt, gab es drei verschiedene Studienarme:

- **Arm 1:** fokale GRID-Laserkoagulation zu Beginn und optional nach 3 Monaten
- **Arm 2:** 3x intravitreale Injektion von 0,5 mg Ranibizumab im Abstand von 4 Wochen
- **Arm 3:** fokale GRID-Laserkoagulation zu Beginn und optional nach 3 Monaten sowie 3x intravitreale Injektion von 0,5 mg Ranibizumab im Abstand von 4 Wochen.

Jeder Patient erhielt postoperativ Isopto-Max[®] Augentropfensuspension (Dexamethason, Neomycinsulfat und Polimycin-B-sulfat) des Herstellers Alcon Pharma[®] GmbH 5x täglich für 3 Tage.

Die Therapie der Studienarme ist in Tabelle 4 und Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 4: Therapieschema

		zu Beginn	nach 1 Monat	nach 2 Monaten
Arm 1	GRID-Laser	X		(X)
Arm 2	0,5 mg Ranibizumab	X	X	X
Arm 3	GRID-Laser +	X		(X)
	0,5 mg Ranibizumab	X	X	X

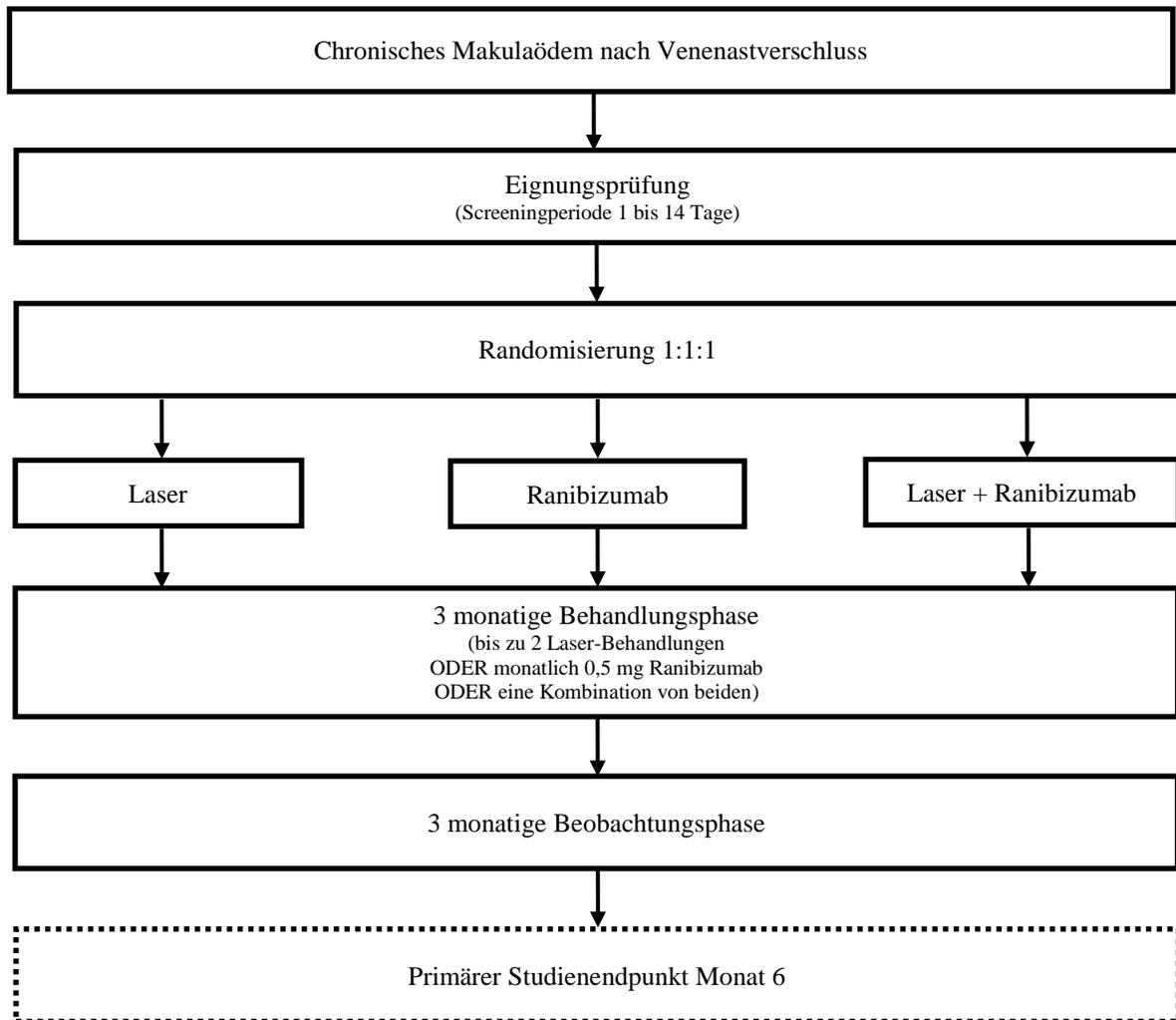


Abbildung 6: Studienschema

2.2.1 GRID-Laser-Therapie

Nach topischer Anästhesie führten wir die Laser-Fotokoagulation, wie von der Collaborative Branch Vein Occlusion Study Group empfohlen (BVOS 1984), mittels GRID-Technik durch. Dabei verwendeten wir einen frequenzverdoppelten diodengepumpten Nd-YAG Laser (VISULAS YAG II plus von Zeiss[®]) mit einer Wellenlänge von 532 nm und 50-200 μm Fleckgröße auf der Netzhaut unter Einsatz eines VOLK[®]-3-Spiegel-Kontaktglases von bon Optic[®] GmbH für die Dauer von 100 ms. Wir behandelten das gesamte Gebiet des Ödems unter Einhaltung eines Abstandes zur Foveamitte von mindestens 500 μm (Abbildung 7). Zwei Monate nach der ersten Laserbehandlung konnte eine ergänzende erfolgen, falls die Fluoreszenzangiografie noch unbehandelte ödematöse Areale zeigte.

Nach jeder Laserbehandlung wurden die Energiemenge, Spotgröße und Anzahl der Herde, die Vitalzeichen und eventuelle Komplikationen im Studienprotokoll dokumentiert (siehe Studienprotokoll im Anhang).

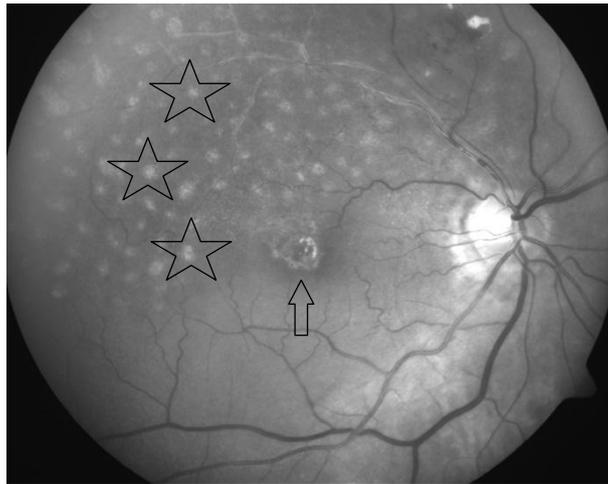


Abbildung 7: GRID-Laser-Therapie nach Venenastverschluss im superiortemporalen Quadranten des rechten Auges

Sterne: Vernarbte Laserkoagulations-Herde

Pfeil: Makula mit subretinaler Fibrose als Folge des chronischen Makulaödems

Da sich bei keinem der Patienten der vorliegenden Studie avaskuläre Areale oder Neovaskularisationen bildeten, wurde die panretinale Laserkoagulation nicht angewendet.

2.2.2 Ranibizumab

Die intravitreale Injektion von Ranibizumab (0,5 mg in 0,05 ml; Lucentis[®]; Novartis Pharma[®] GmbH) erfolgte nach Tropfanästhesie und Desinfektion mit 10% Povidon-Iod-Lösung (Braunol[®], B. Braun[®] Melsungen AG) bei einem Limbusabstand von 3,5 mm (Abbildung 8). Dabei injizierten wir entsprechend der Fachinformation für Lucentis[®] (Novartis Pharma[®] GmbH, Stand September 2011).

Wir dokumentierten den Refluxgrad, Komplikationen und die Vitalparameter nach jeder Injektion im Studienprotokoll (siehe Anhang).

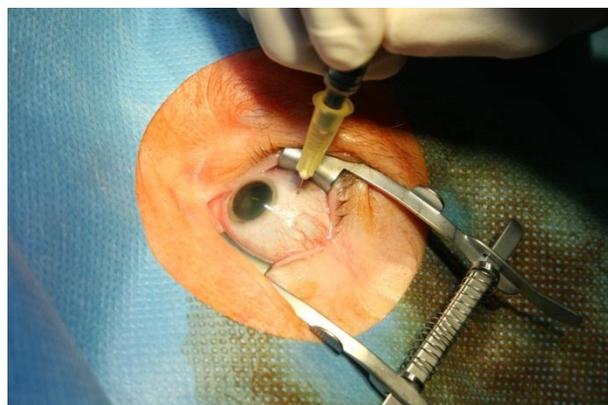


Abbildung 8: Intravitreale Injektion von 0,5 mg Ranibizumab

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Voruntersuchung

Vor Einschluss der Patienten in die Studie wurden eine ausführliche Anamnese und folgende Untersuchungen durchgeführt: Visusbestimmung, Untersuchung des Augenvorder- und hinterabschnittes, applanatorische Augeninnendruckmessung, Fluoreszenzangiografie, Fundusfoto, optische Kohärenztomografie (OCT), Gesichtsfelduntersuchung und Vitalzeichenmessung. Wenn eine Schwangerschaft nicht anamnestisch sicher ausgeschlossen werden konnte (z.B. durch Postmenopause), führten wir einen Schwangerschaftstest durch (Tabelle 5).

2.3.2 Kontrolluntersuchungen

Die erste Kontrolluntersuchung fand eine Woche nach der ersten Behandlung statt. Die folgenden Untersuchungen wurden in Woche 4, 8, 12, 18 und 24 nach Ersttherapie durchgeführt. Wie die Voruntersuchung umfassten sie neben der Anamnese eine Visusbestimmung, Untersuchung des Augenvorder- und hinterabschnittes, Augeninnendruckmessung, Fluoreszenzangiografie, Fundusfoto, optische Kohärenztomografie sowie ggf. eine Gesichtsfelduntersuchung, eine Vitalparametermessung und einen Schwangerschaftstest (Tabelle 5).

Tabelle 5: Untersuchungen

	Beginn	1 Wo	4 Wo	8 Wo	12 Wo	18 Wo	24 Wo
Anamnese	X	X	X	X	X	X	X
Visus	X	X	X	X	X	X	X
Vorderabschnitt	X	X	X	X	X	X	X
Hinterabschnitt	X	X	X	X	X	X	X
Augeninnendruck	X	X	X	X	X	X	X
Fluoreszenzangiografie	X		X	X	X	X	X
Fundusfoto	X		X	X	X	X	X
Optische Kohärenztomografie	X	X	X	X	X	X	X
Gesichtsfeld	X		X	X	X	X	X
Blutdruck und Puls	X		(X)	(X)			X
Schwangerschaftstest	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)

2.3.3 Untersuchungsmethoden

Den bestkorrigierten Visus bestimmten wir mittels der studienüblichen ETDRS-Tafeln in 4 m Entfernung. Falls die Sehschärfe unter 0,1 lag, wurde in 1 m Entfernung geprüft. Wir benutzten die studienüblichen Tafeln CAT.[®] NO. 2110-2112 von PRECISION VISION[®], die auf dem Modell 2425E ETDRS Illuminator Cabinet[®] desselben Herstellers montiert waren. Entsprechend den Empfehlungen von Bach und Kommerell (1998), Holladay (1997) und Paliaga (2006), wendeten wir die „forced-choice“- und die „interpolierte“ Methode zur Ermittlung der bestkorrigierten Sehschärfe an und notierten sie in der logarithmischen Schreibweise log-MAR.

Die Untersuchung des vorderen Augenabschnittes führten wir an der Spaltlampe DIGIPRO 2[®] der Firma bon Optic[®] GmbH durch.

Den hinteren Augenabschnitt untersuchten wir bei Mydriasis mit Hilfe von 90-dpt- und 25-dpt-VOLK[®]-Lupen von bon Optic[®] GmbH. Zum Weitstellen der Pupille wurde vor der Untersuchung ein Mydriatikum (Gemisch aus 5% Phenylephrin-HCl und 0,5% Tropicamid, Apotheke des Klinikums der Universitätsmedizin Göttingen) in den Bindehautsack appliziert.

Die Messung des Augeninnendrucks erfolgte mittels Applanationstonometrie nach Goldmann. Dazu wurde das Auge vor der Untersuchung mit einem Tropfen Thilorbin[®] von Alcon Pharma[®] GmbH betäubt und angefärbt. Wir benutzten das Applanationstonometer H03 der Firma HAAG-STREIT[®] AG mit dem Skalenwert 1,96 mN, welches auf der oben genannten Spaltlampe montiert ist.

Die Fundusfotos und fluoreszenzangiografischen Bilder nahmen wir mit der Kamera FF 450 plus IR[®] der Firma Carl Zeiss[®] auf, beurteilten sie mit dem Zeiss Visupac[®] Version 4.4.3 und druckten sie mittels HP[®] Deskjet 6980[®]. Als Farbstoff benutzen wir das Fluorescein AK-FLUOR[®] 10% von Alcon[®]. Die arteriovenöse Passagezeit (AVP) ermittelten wir als Differenz der Zeiten bei erster (AVPe) und maximaler (AVPmax) venöser Füllung.

Die zentrale Retinadicke quantifizierten wir mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie. Dafür benutzen wir die Modelle Cirrus[®] und Stratus3[®] von Carl Zeiss Meditec[®], Inc. Jeder Patient wurde ausschließlich an einem OCT-Gerät untersucht. Ein Wechsel des OCT-Modells oder Herstellers fand nicht statt. Bei der Messung am Cirrus[®] verwendeten wir das von Hagen et al. (2011) empfohlene 512 x 128 macular cube protocol. Der Ausdruck erfolgte mittels Dell[®] 3110cn[®].

Mit dem Modell OCTOPUS 301[®] der Firma HAAG-STREIT[®] AG führten wir die Gesichtsfelduntersuchung durch und druckten sie mit dem FS 1300D[®] von Ecosis[®] aus.

2.4 Statistische Analysen

Die Untersuchungsergebnisse sind als Mittelwert [95%-Konfidenzintervall] oder Anzahl der Patienten angegeben.

Alle statistischen Analysen des Visus wurden, wie von Bach und Kommerell (1998) empfohlen, mit logMAR-Werten durchgeführt. Um das Lesen der Arbeit zu erleichtern, wurden die Ergebnisse anschließend in die gebräuchlicheren Dezimalwerte oder Buchstabenänderungen umgerechnet. Die verwendeten Formeln sind: Dezimalvisuswert = $10^{-\log \text{MAR-Visuswert}}$ und Buchstabenänderung = $\frac{\text{Änderung des logMAR-Visuswertes}}{0,02}$.

Die Analysen der zentralen Makuladicke wurden in μm durchgeführt.

Zuerst analysierten wir die Visusänderungen zwischen dem Studienbeginn und Monat 6 in einem linearen Regressionsmodell mit dem Studienarm und dem Ausgangsvisus als unabhängige Variablen. Anschließend wurden die Studienarme in einfaktoriellen Varianzanalysen (one-way-ANOVA) um die mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 1, 3 und 6 sowie zwischen Monat 3 und 6 verglichen. Dieselben statistischen Tests wurden benutzt, um die Studienarme um die mittlere Änderung der zentralen Makuladicke zwischen Studienbeginn und Monat 1, 3,6 und zwischen Monat 3 und 6 zu vergleichen.

Der Anteil der Patienten, die zwischen Studienbeginn und Monat 3 bzw. 6 mindestens 5, 10 oder 15 Buchstaben gewonnen, sowie der der Patienten, die mindestens 1 oder 15 Buchstaben verloren haben, wurde errechnet. Mit Hilfe von exakten Tests nach Fisher analysierten wir den Einfluss der drei Studienarme auf die Buchstabenänderung. Ein weiterer exakter Test nach Fisher und eine einfaktorielle Varianzanalyse wurden gerechnet, um zu prüfen, ob das Geschlecht, das Patientenalter und das Verschlussalter zwischen den drei Gruppen gleich verteilt waren.

Als Signifikanzniveau wurde 0,05 festgelegt.

Die Analysen der Studienergebnisse wurden mit der SAS[®] Software, Version 9.2 durchgeführt. Die Darstellung erfolgte mittels Microsoft[®] Excel[®] 2010.

Die Nullhypothese besagte, dass kein Unterschied in der mittleren Visusänderung nach GRID-Laser-Therapie, Ranibizumab-Therapie und der Kombinations-Therapie bestünde.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv / demografische Daten

Zwischen April 2008 und März 2010 wurden insgesamt 31 Patienten (31 Augen) eingeschlossen und den drei Studienarmen im Verhältnis 1:1:1 randomisiert zugeordnet. Eine Patientin erlitt nach der ersten Ranibizumab-Behandlung einen Schlaganfall, woraufhin sie aus der Studie ausschied. Gemäß Studienprotokoll wurde sie durch einen anderen Patienten ersetzt. In den folgenden Darstellungen wird die ausgeschiedene Patientin ausschließlich bei der Sicherheitsevaluation beachtet. Alle anderen Patienten vollendeten die Studie bis zum Monat 6. Jeder Patient erhielt die ihm zugeordnete Therapie.

Die Patienten waren nicht gleichmäßig über die Studienzentren verteilt, da die Zentren Mainz und Göttingen später eröffnet wurden, um die Rekrutierungsrate zu steigern. 13 Patienten wurden in Freiburg eingeschlossen, 7 in Ludwigshafen, 6 in Mainz und 4 in Göttingen. Tabelle 6 zeigt die Verteilung über die Studienzentren und Zeitrahmen der Rekrutierung. Ein Zentrums-Bias ist ausgeschlossen, da es keinen Unterschied zwischen den drei Gruppen in Bezug auf die Verteilung gab.

Tabelle 6: Verteilung über die Studienzentren (Anzahl der Patienten) und den Zeitrahmen der Rekrutierung

	Lasert	Ranibizumab	Kombination	Beginn der Rekrutierung	Ende der Rekrutierung
Freiburg	5	5	3	April 2008	November 2009
Ludwigshafen	2	3	2	April 2008	Juli 2009
Mainz	2	1	3	Mai 2009	März 2010
Göttingen	1	1	2	Juli 2009	Dezember 2009

In die Studie wurden 15 männliche und 15 weibliche Patienten eingeschlossen ($p = 0,9$). Es wurden 17 linke und 13 rechte Augen behandelt. Alle Patienten waren Kaukasier. Diese epidemiologischen Merkmale sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7: Epidemiologische Merkmale (Anzahl der Patienten)

	Geschlecht		Seite		Ethnie
	Weiblich	Männlich	Links	Rechts	Kaukasier
Lasert	5	5	6	4	10
Ranibizumab	6	4	6	4	10
Kombination	4	6	5	5	10

In Bezug auf das mittlere Alter gab es keinen Unterschied zwischen den drei Studiengruppen ($p = 0,58$). Es betrug in der Laser-Gruppe zu Beginn der Studie 68,8 [62,0; 75,6] Jahre. In der Ranibizumab-Gruppe lag es bei 64,2 [58,1; 70,3] Jahren und in der Kombinations-Gruppe bei 65,9 [57,9; 73,9] Jahren. Die genaue Altersverteilung kann Tabelle 8 entnommen werden.

Das durchschnittliche Verschlussalter lag bei 5,3 [3,0; 7,7] Monaten. Der Maximalwert lag bei 13 Monaten. Ein Patient wurde fälschlicherweise in die Studie eingeschlossen, obwohl er erst seit 1,5 Monaten Symptome hatte (Einschlusskriterium ≥ 3 Monate). In Bezug auf das Verschlussalter gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,83$) (Tabelle 8).

Der Visus betrug zu Beginn der Studie in der Laser-Gruppe durchschnittlich 0,30 [0,24; 0,37]. In der Ranibizumab-Gruppe lag er bei 0,29 [0,20; 0,44] und in der Kombinations-Gruppe bei 0,39 [0,32; 0,46]. Der Unterschied zwischen den Studiengruppen war nicht signifikant ($p = 0,25$) (Tabelle 8).

Ebenso gab es keinen Unterschied in Bezug auf die zentrale Makuladicke zu Beginn der Studie ($p = 0,58$). In der Laser-Gruppe entsprach sie im Mittel 571 [457; 684] μm , in der Ranibizumab-Gruppe 584 [405; 764] μm und in der Kombinations-Gruppe 506 [447; 564] μm (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ausgangsdaten

Messwert	Gruppe (n = 10)	Mittelwert \pm Standardabweichung	Median	95%-Konfidenzintervall	Minimalwert; Maximalwert
Altersverteilung (Jahre)	Laser	68,8 \pm 9,5	70,5	62,0; 75,6	53; 82
	Ranibizumab	64,2 \pm 8,5	67,5	58,1; 70,3	49; 76
	Kombination	65,9 \pm 11,2	67,5	57,9; 73,9	43; 78
Verschlussalter (Monate)	Laser	5,0 \pm 2,4	4,0	3,3; 6,7	3,0; 10,0
	Ranibizumab	5,1 \pm 3,5	4,0	2,6; 7,6	1,5; 13,0
	Kombination	6,0 \pm 4,2	3,0	3,0; 9,0	3,0; 12,0
Visus (Dezimal)	Laser	0,30 \pm 0,09	0,32	0,24; 0,37	0,16; 0,50
	Ranibizumab	0,29 \pm 0,13	0,32	0,20; 0,44	0,08; 0,5
	Kombination	0,39 \pm 0,09	0,40	0,32; 0,46	0,21; 0,5
zentrale Makuladicke (μm)	Laser	571 \pm 158	563	457; 684	329; 850
	Ranibizumab	584 \pm 251	572	405; 764	228; 1030
	Kombination	506 \pm 82	508	447; 564	367; 634

3.2 Therapie

Jeder Patient erhielt die Therapieform, der er per Randomisierung zugeordnet war.

3.2.1 GRID-Laser-Therapie

In der Laser-Gruppe erhielten 5 Patienten jeweils zwei GRID-Laser-Behandlungen. In der Kombinations-Gruppe waren es 2 Patienten. Die übrigen Patienten der Studienarme 1 und 3 wurden in jeweils einer Sitzung gelasert.

Insgesamt bekamen 20 Patienten (jeweils 10 Patienten in der Laser- und der Kombinations-Gruppe) 27 Laser-Behandlungen.

Da sich bei keinem der Patienten avaskuläre Areale oder Neovaskularisationen bildeten, war bei keinem Patienten eine panretinale Laserkoagulation erforderlich.

3.2.2 Ranibizumab

Jeder Patient der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe erhielt drei aufeinanderfolgende Ranibizumab-Injektionen (0,5 mg in 0,05 ml, Lucentis[®], Novartis Pharma[®] GmbH, Nürnberg, Deutschland) in monatlichem Abstand.

Eine Patientin erlitt nach der ersten Ranibizumab-Injektion einen Schlaganfall und schied daraufhin aus der Studie aus. Sie wird bei der Wirksamkeitsanalyse nicht beachtet.

Insgesamt haben wir 61 Ranibizumab-Injektionen in 21 Augen (jeweils 10 Patienten in der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe sowie 1 ausgeschiedene Patientin) appliziert.

3.3 Funktionelle und morphologische Ergebnisse

3.3.1 Visus

In allen Gruppen verbesserte sich die mittlere Sehschärfe. Die Ranibizumab-Therapie war der Laser- und der Kombinations-Therapie überlegen. Den stärksten Anstieg verzeichneten wir in allen drei Gruppen eine Woche nach Studienbeginn. Die zum Ende der Behandlungsperiode erreichte Wirkung hielt in der Ranibizumab-Gruppe auch über den Beobachtungszeitraum vom 4.-6. Monat ohne weitere Injektion an (Abbildung 9).

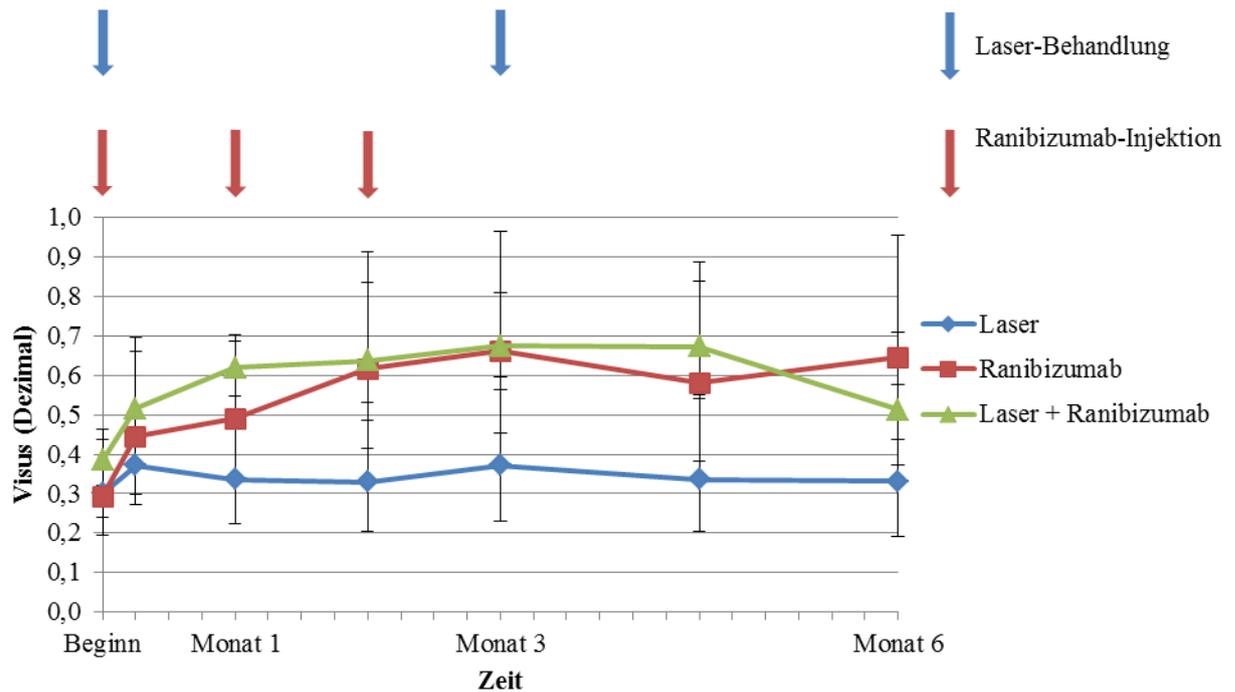


Abbildung 9: Visus (Dezimal)

3.3.1.1 Visus im Monat 1

Die mittlere Sehschärfe stieg im ersten Monat in der Laser-Gruppe um 2,4 [-6,6; 11,4] Buchstaben, in der Ranibizumab-Gruppe um 11,2 [5,4; 17,0] Buchstaben und in der Kombinations-Gruppe um 10,3 [6,7; 13,9] Buchstaben. Damit stieg sie in der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe signifikant mehr an als in der Laser-Gruppe ($p = 0,03$ für die Ranibizumab- vs. die Laser-Gruppe, $p = 0,01$ für Laser- vs. Kombinations-Gruppe und $p = 0,64$ für Ranibizumab- vs. Kombinations-Gruppe, Abbildung 9).

Einen Visusanstieg um mindestens 15 Buchstaben hatten 2 Patienten der Laser-Gruppe, 5 Patienten der Ranibizumab- und drei Patienten der Kombinations-Gruppe ($p = 0,5$). Drei Patienten der Laser-Gruppe hatten einen Visusverlust im ersten Monat. In der Ranibizumab-Gruppe verschlechterte sich ein Patient um zwei Buchstaben. In der Kombinations-Gruppe war innerhalb des ersten Monats kein Verlust zu verzeichnen (Abbildung 10).

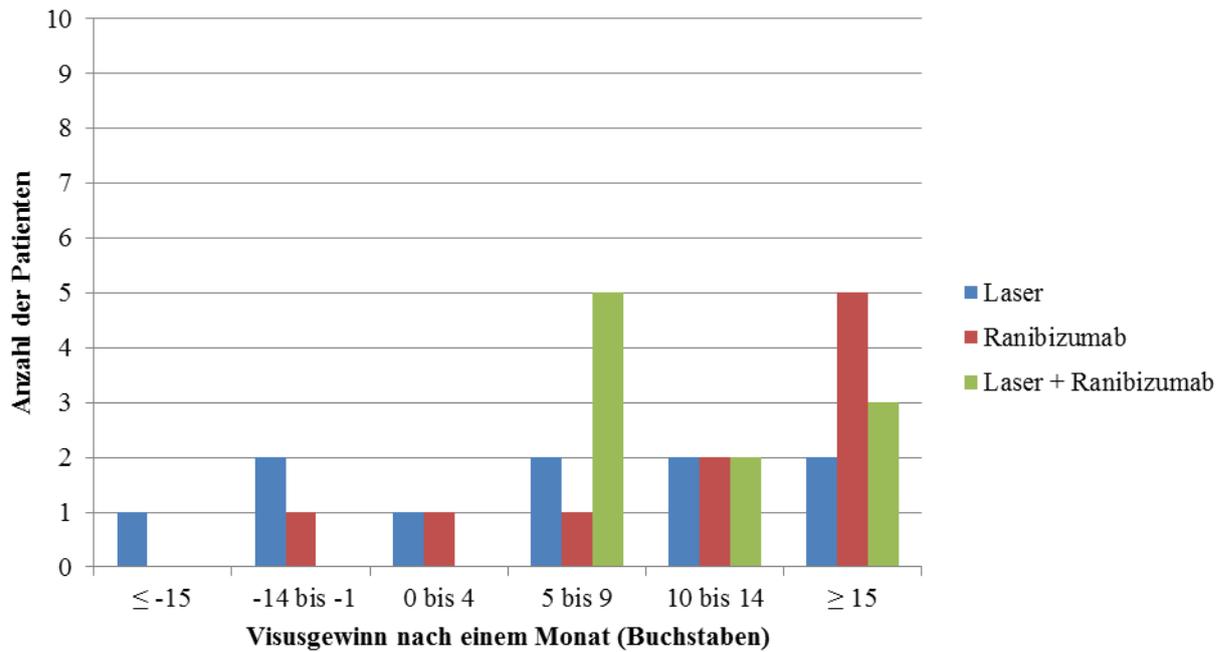


Abbildung 10: Anzahl der Patienten mit Visusgewinn nach einem Monat

Am Ende des ersten Monats hatten sämtliche Patienten der Kombinations-Gruppe, 7 Patienten der Ranibizumab-Gruppe und drei Patienten der Laser-Gruppe einen Visus von $\geq 0,5$. Der Unterschied zwischen der Kombinations- und der Laser-Gruppe war signifikant ($p = 0,003$), die Unterschiede zwischen den anderen Gruppen waren nicht bedeutsam ($p = 0,2$). Schlechter als $\leq 0,1$ sah nur ein Patient der Laser-Gruppe (Abbildung 11).

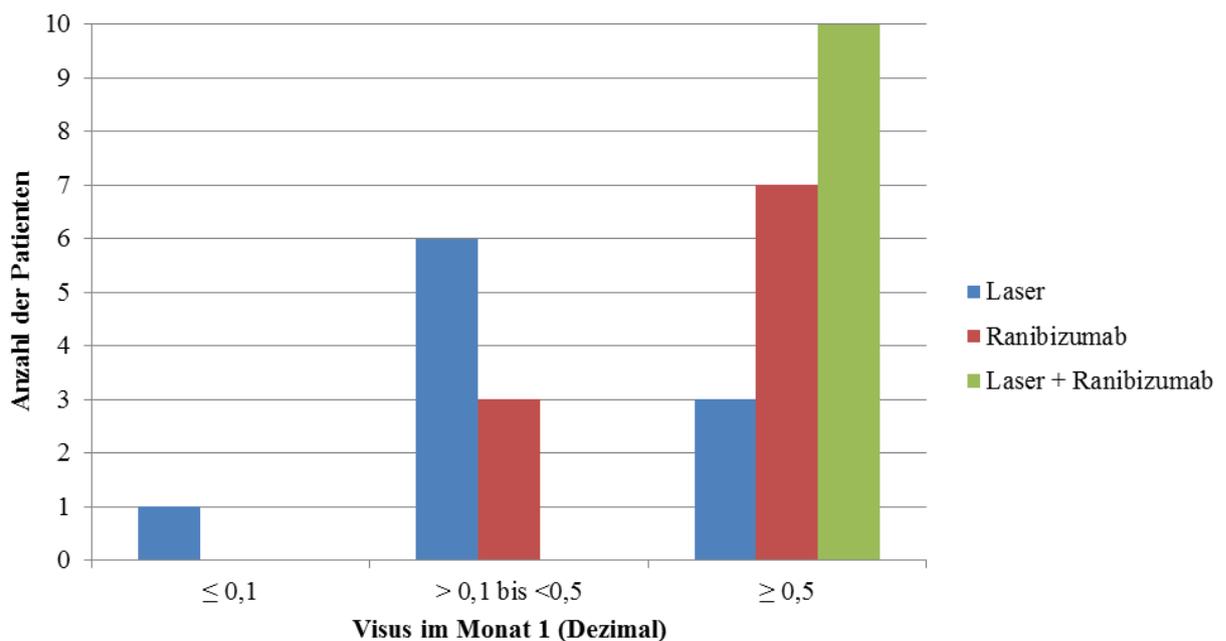


Abbildung 11: Anzahl der Patienten mit schlechtem, mittlerem und gutem Visus nach einem Monat

3.3.1.2 Visus im Monat 3

Innerhalb der ersten drei Monate stieg die mittlere Sehschärfe der Ranibizumab-Gruppe mit 17,7 [11,6; 23,8] Buchstaben signifikant stärker als die der Laser-Gruppe mit 4,9 [-5,0; 14,7] Buchstaben ($p < 0,0001$). Auch die Kombinations-Gruppe (Verbesserung um 12,2 [8,3; 16,2] Buchstaben) schnitt signifikant besser ab als die Laser-Gruppe ($p < 0,0001$). Zwischen der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe gab es keinen wesentlichen Unterschied ($p = 0,6$) (Abbildung 9).

Acht Patienten der Ranibizumab-Gruppe hatten in den ersten drei Monaten einen Visusanstieg um mindestens 15 Buchstaben. Das waren wesentlich mehr Patienten als in der Kombinations-Gruppe mit drei Patienten und in der Laser-Therapiegruppe mit zwei Patienten ($p = 0,02$). Ein Patient der Laser-Therapiegruppe verlor 29 Buchstaben innerhalb der ersten drei Monate. Ein anderer Patient verschlechterte sich um fünf Buchstaben. Von den 20 Patienten, die Ranibizumab erhalten hatten, hatte kein Patient einen Visusverlust zum Ende des Behandlungszeitraums (Abbildung 12).

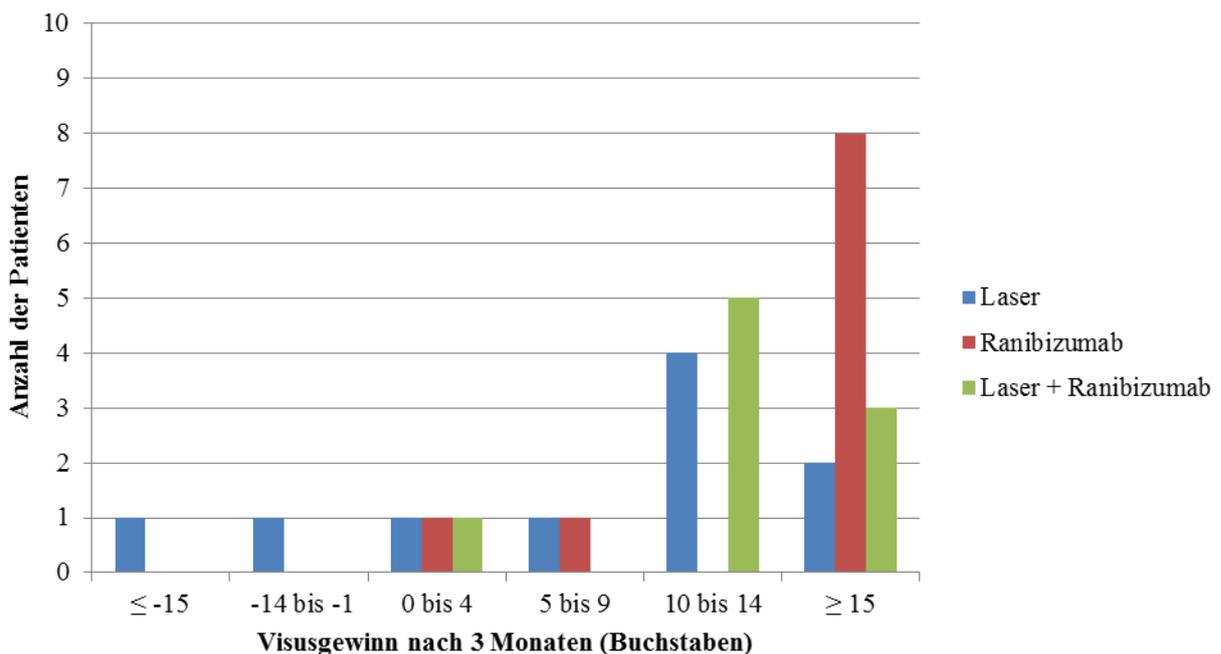


Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit Visusgewinn nach 3 Monaten
Für eine Patientin aus der Kombinations-Gruppe liegt zum Monat 3 kein Visuswert vor.

Nach drei Monaten hatten mehr Ranibizumab-Patienten (9 Patienten) einen Visus von $\geq 0,5$ als aus den anderen Studienarmen (Laser-Gruppe 5 Patienten, Kombinations-Gruppe 8 Patienten) ($p = 0,15$). Eine Sehschärfe von $\leq 0,1$ hatte ein Patient aus der Laser-Gruppe und kein Patient aus den anderen Gruppen (Abbildung 13).

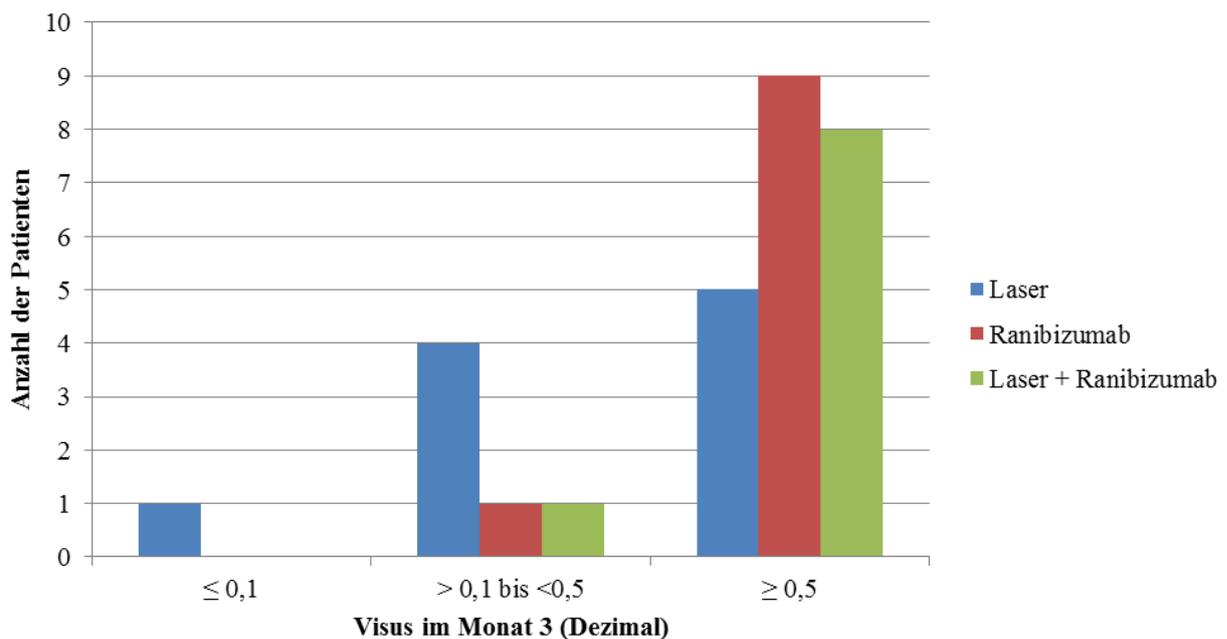


Abbildung 13: Anzahl der Patienten mit schlechtem, mittlerem und gutem Visus nach 3 Monaten
Für eine Patientin aus der Kombinations-Gruppe liegt im Monat 3 kein Visuswert vor.

3.3.1.3 Visus im Monat 6

Auch bei Betrachtung des Gesamtzeitraums der Studie zeigt sich die Überlegenheit der Ranibizumab-Therapie. Diese Gruppe verbesserte sich in sechs Monaten um 17,2 [9,5; 24,9] Buchstaben. Damit war sie signifikant besser als die Laser-Gruppe (mittlere Verbesserung um 2,1 [-8,5; 12,7] Buchstaben; $p = 0,008$). Die reine Ranibizumab-Therapie schnitt zudem besser ab als die Kombination von Ranibizumab mit der Laser-Therapie (mittlere Verbesserung um 6,2 [0,5; 11,9] Buchstaben). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch bedeutsam ($p = 0,09$). Auch der Unterschied zwischen der Kombinations-Gruppe und der Laser-Gruppe war nicht signifikant ($p = 0,3$) (Abbildung 9).

In der Ranibizumab-Gruppe war außerdem der größte Anteil an Patienten mit starkem Visusanstieg zu verzeichnen. Sieben Patienten haben mindestens 15 Buchstaben hinzu gewonnen, während es in den anderen beiden Gruppen nur jeweils zwei Patienten waren ($p = 0,04$). Die maximale Visusverschlechterung lag in der Ranibizumab-Gruppe bei einem Buchstaben und in der Kombinations-Gruppe bei fünf Buchstaben (jeweils ein Patient). In der Laser-Gruppe hatten drei Patienten einen Visusverlust von bis zu 30 Buchstaben (Abbildung 14).

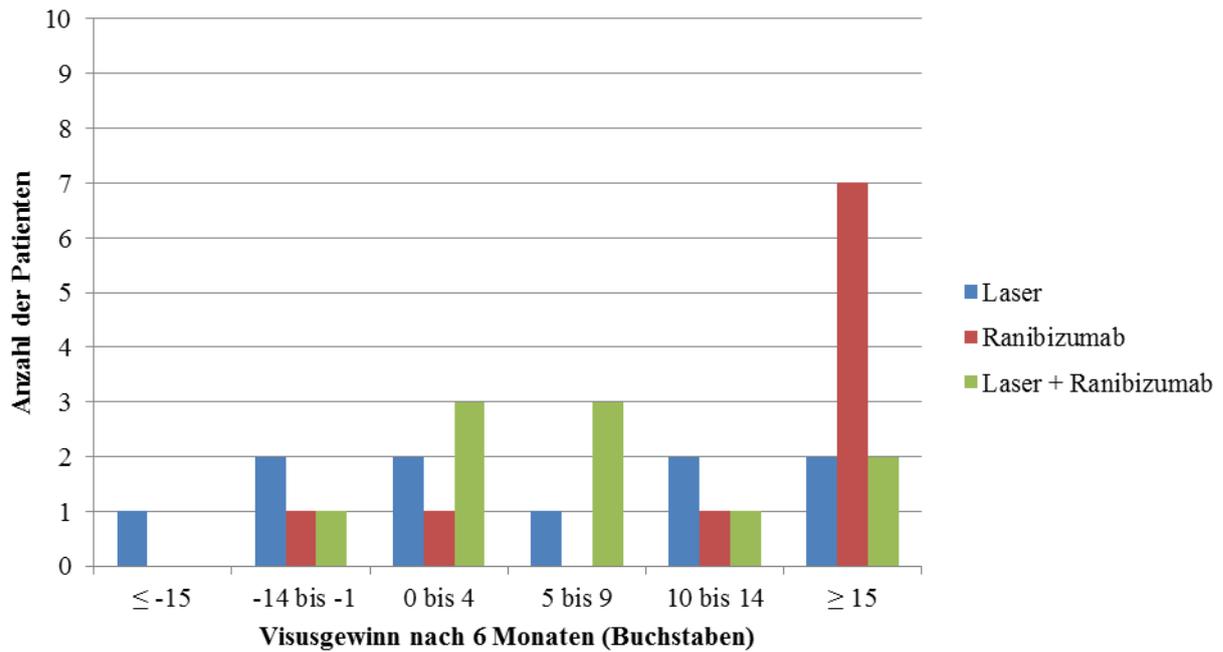


Abbildung 14: Anzahl der Patienten mit Visusgewinn nach 6 Monaten

Nach sechs Monaten hatte ein Patient der Laser-Gruppe eine Sehschärfe von $\leq 0,1$, hingegen kein Patient aus der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe. Es hatten mehr Patienten aus der Ranibizumab-Gruppe (7 Patienten) einen Visus von $\geq 0,5$ als aus den anderen Gruppen (Laser-Gruppe 5 Patienten, Kombinations-Gruppe 6 Patienten). Dieser Effekt war nicht signifikant ($p = 0,89$) (Abbildung 15).

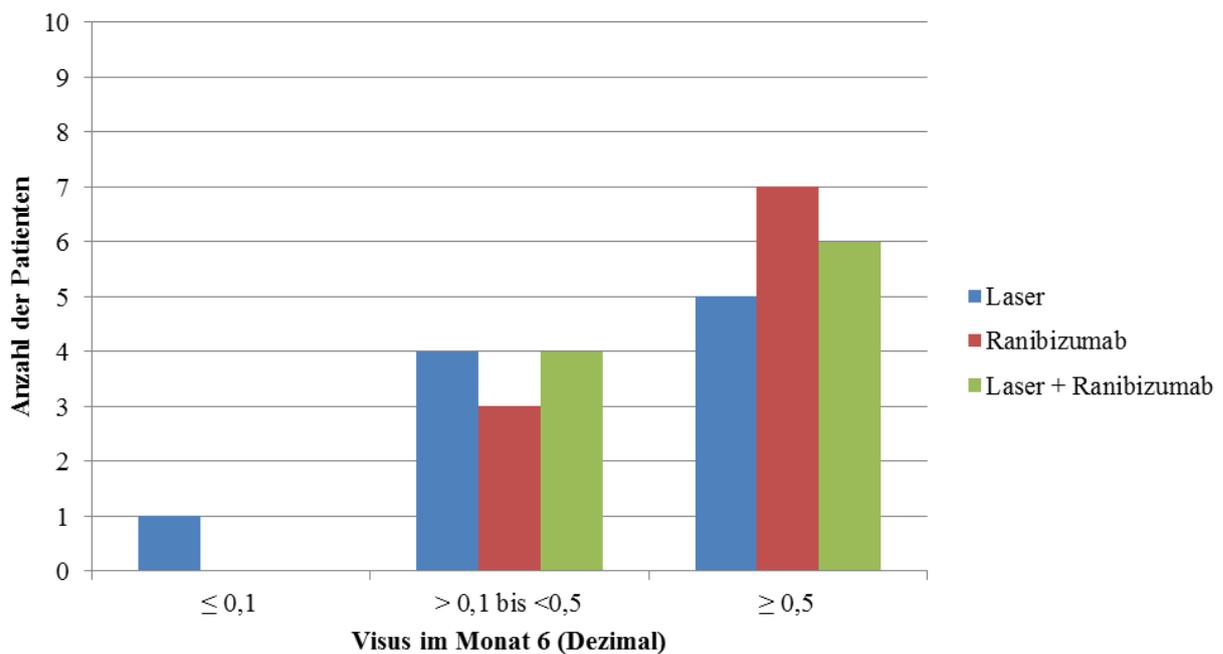


Abbildung 15: Anzahl der Patienten mit schlechtem, mittlerem und gutem Visus nach 6 Monaten

Im Gegensatz zum Therapiezeitraum, verschlechterte sich in der Beobachtungsphase (Monat 3-6) der Visus bei Patienten aller drei Gruppen (Abbildung 16). Es gab keinen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,5$; Reduktion der mittleren Sehschärfe um 2,5 [-4,3; 9,3] Buchstaben in der Laser-Gruppe; um 0,5 [-3,1; 4,1] Buchstaben in der Ranibizumab-Gruppe; um 4,8 [-0,1; 9,6] Buchstaben in der Kombinations-Gruppe) (Abbildung 9).

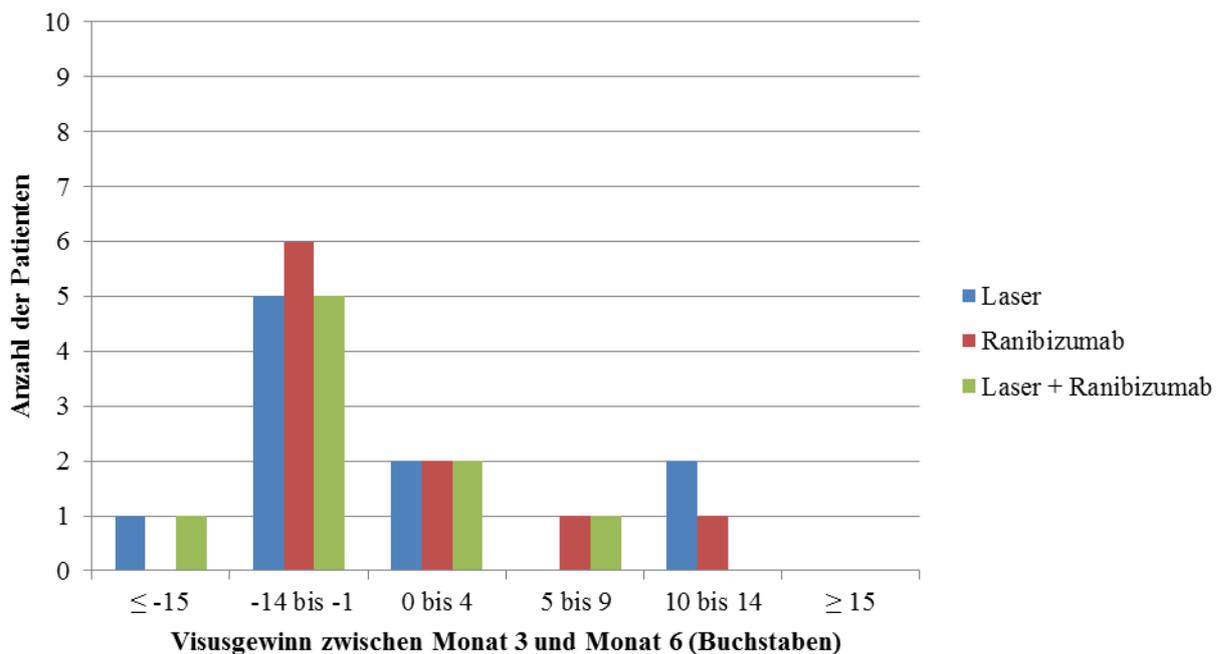


Abbildung 16: Anzahl der Patienten mit Visusgewinn (Buchstaben) zwischen Monat 3 und Monat 6

3.3.2 Zentrale Makuladicke

In allen Gruppen sank die mittlere zentrale Makuladicke während der Therapiephase. Analog zum Visusgewinn verzeichneten wir die stärkste Verbesserung in allen drei Gruppen eine Woche nach Therapiebeginn. Im Beobachtungszeitraum stieg die Ödemhöhe in der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe wieder an. In der Laser-Gruppe sank sie im Verlauf weiter, sodass sich am Endpunkt nach 6 Monaten die drei Gruppen einander näherten. Während des gesamten Untersuchungszeitraums war die Ranibizumab-Therapie den beiden anderen Behandlungen überlegen (Abbildung 17).

In der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe verschlechterte sich das Ödem bei jeweils einem Patienten, in der Laser-Gruppe waren es zwei. Bei den übrigen Patienten hat sich das Makulaödem innerhalb der sechs Monate reduziert.

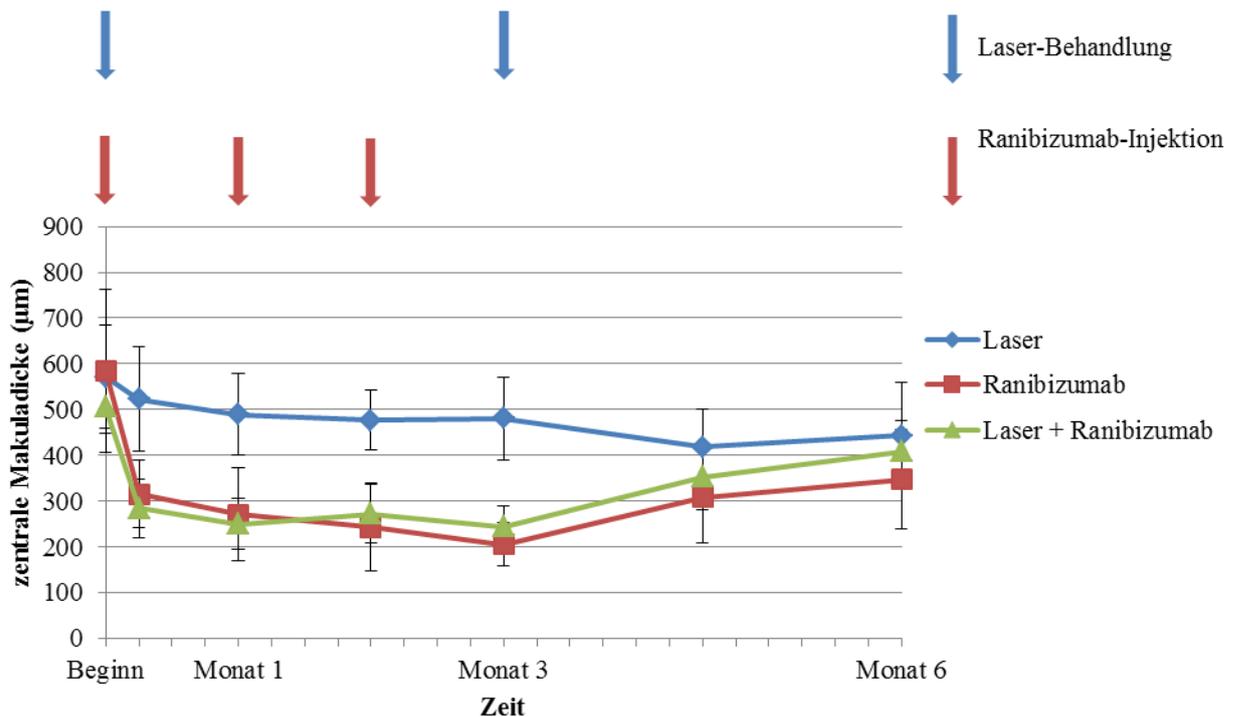


Abbildung 17: Zentrale Makuladicke (µm)

Während des Behandlungszeitraums überschneidet sich das 95%-Konfidenzintervall der Laser-Gruppe nicht mit denen der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe. Daran erkennt man, dass sich die Ergebnisse in diesem Zeitraum auf dem 5% Signifikanzniveau unterscheiden. In der Nachbeobachtungsperiode war der Unterschied nicht mehr signifikant. Zwischen der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe lag zu keiner Zeit ein wesentlicher Unterschied vor.

3.3.2.1 Zentrale Makuladicke im Monat 1

Im ersten Monat nach Therapiebeginn sank die zentrale Makuladicke am stärksten in der Ranibizumab-Gruppe (Reduktion um 314 [129; 498] µm), gefolgt von der Kombinations-Gruppe (Reduktion um 256 [165; 347] µm). In der Laser-Therapiegruppe hatte sich die Ödemdicke nur um 82 [-41; 206] µm vermindert. Die Unterschiede zwischen der Ranibizumab- und der Laser-Gruppe sowie der Kombinations- und der Laser-Gruppe waren mit $p = 0,0003$ bzw. $p = 0,0002$ hochsignifikant. Die Ranibizumab- und die Kombinations-Gruppe unterschieden sich nicht wesentlich von einander ($p = 0,8$) (Abbildung 17).

3.3.2.2 Zentrale Makuladicke im Monat 3

In der Laser-Gruppe hat sich die zentrale Makuladicke in den ersten drei Monaten um 91 [-19; 200] µm verringert. In der Ranibizumab-Gruppe waren es 380 [204; 555] µm und in der Kombinations-Gruppe 248 [173; 323] µm ($p = 0,005$ für die Ranibizumab- vs. die Laser-

Gruppe, $p = 0,02$ für Laser- vs. Kombinations-Gruppe und $p = 0,15$ für Ranibizumab- vs. Kombinations-Gruppe) (Abbildung 17).

3.3.2.3 Zentrale Makuladicke im Monat 6

In den folgenden drei Monaten nahm das Ödem ausschließlich in der Laser-Gruppe zusätzlich ab (Reduktion um $38 [-62; 142]$ μm im Beobachtungszeitraum und um $128 [-87; 233]$ μm im Gesamtzeitraum der Studie). Dennoch blieb die zentrale Makuladicke mit $442 [326; 559]$ μm weiterhin größer als in den anderen Gruppen. Die Ranibizumab-Therapie zeigte auch morphologisch weiterhin die besten Erfolge (zentrale Makuladicke nach 6 Monaten: $347 [239; 455]$ μm ; Anstieg im Beobachtungszeitraum um $142 [37; 248]$ μm ; Reduktion um $237 [92; 382]$ μm im Gesamtzeitraum), gefolgt von der Kombinations-Therapiegruppe (zentrale Makuladicke: $408 [340; 476]$ μm ; Anstieg im Beobachtungszeitraum um $172 [94; 249]$ μm ; Reduktion um $98 [11; 185]$ μm im Gesamtzeitraum) (Veränderung im gesamten Studienzeitraum: $p = 0,07$ für die Ranibizumab- vs. Laser-Gruppe; $p = 0,9$ für Laser- vs. Kombinations-Therapie; $p = 0,09$ für Ranibizumab- vs. Kombinations-Gruppe. Veränderung im Beobachtungszeitraum: $p = 0,4$) (Abbildung 17).

Nach sechs Monaten hatte die Hälfte der Ranibizumab-Patienten eine zentrale Makuladicke von ≤ 250 μm . In der Laser-Gruppe war es ein Patient, in der Kombinations-Gruppe hatte keiner eine zentrale Netzhautdicke ≤ 250 μm ($p = 0,03$).

3.4 Komplikationen

In der vorliegenden Studie traten keine die Sehkraft bedrohenden okulären Komplikationen wie Glaskörpereinblutungen, Netzhautablösungen, Endophthalmitis, Uveitis oder Katarakt auf.

Als nicht-okuläre schwerwiegende Komplikation wurde ein Schlaganfall (1 von 61 Injektionen) nach der ersten intravitrealen Injektion von Ranibizumab beobachtet. Die entsprechende Patientin schied aus der Studie aus und wurde durch einen anderen Patienten ersetzt. Bei der Evaluation der Sicherheit wird diese Patientin betrachtet, jedoch nicht bei der Auswertung der Wirksamkeit.

4 Diskussion

Das zystoide Makulaödem nach Venenastverschlüssen ist eine häufige Ursache für eine Verminderung der Sehschärfe (McIntosh et al. 2007, Wong und Scott 2010). Die GRID-Laserkoagulation stellt bisher die Standardtherapie dar (Aref und Scott 2011, Hahn und Fekrat 2012, Rouvas et al. 2010). Im Juli 2010 wurde die Zulassung für die intravitreale Applikation eines Dexamethason-Implantates erteilt. Seit Mai 2011 ist auch die intravitreale Injektion von Ranibizumab für diese Indikation zugelassen.

Bislang gibt es keine Studie, in der Ranibizumab direkt mit der GRID-Laserkoagulation verglichen wurde. Auch die Kombination beider Therapieformen im Vergleich zu einer Monotherapie wurde bislang noch nicht untersucht. Die vorliegende Arbeit stellt daher die Ergebnisse der ersten Studie zur Wirksamkeit einer Kombination beider Therapieformen im Vergleich zur Monotherapie vor.

4.1 Vergleichbarkeit der Studien

Im Folgenden soll auf die Vergleichbarkeit der hier vorliegenden RABAMES mit den beiden wichtigsten Studien zur Therapie des Makulaödems nach Venenastverschlüssen eingegangen werden um zu demonstrieren, dass die RABAMES trotz ihrer geringen Patientenzahl eine repräsentative Studie ist.

4.1.1 Rekrutierung

Die BVOS (1984) zeigte die Überlegenheit der GRID-Laser-Therapie im Vergleich zum Spontanverlauf nach drei Jahren und stellt eine bedeutende Studie dar. Bei der Erstellung des Prüfplans der RABAMES wurde auf eine möglichst gute Vergleichbarkeit mit dieser Studie geachtet. Ranibizumab war damals noch nicht für die Behandlung des Makulaödems nach retinalem Venenastverschluss zugelassen. Während der Laufzeit der RABAMES veröffentlichten Campochiaro et al. die BRAVO-Studie (2010 b). Hierin untersuchten sie die Effizienz und die Sicherheit von Ranibizumab bei Patienten mit einem Makulaödem nach Venenastverschluss. Da das Protokoll der BRAVO noch nicht veröffentlicht war, orientierten wir uns bei der Aufstellung der Ein- und Ausschlusskriterien an denen der BVOS (1984). Die Ein- und Ausschlusskriterien der BRAVO unterscheiden sich daher etwas von denen der RABAMES (Tabelle 9 und Tabelle 10).

Tabelle 9: Haupteinschlusskriterien der RABAMES und der BRAVO-Studie (Campochiaro et al. 2010 b)

	RABAMES	BRAVO
Patientenalter	≥18 Jahre	≥18 Jahre
Verschlussalter	3 – 18 Monate	≤ 12 Monate
Bestkorrigierte Sehschärfe	0,06-0,5	0,05-0,5
Zentrale Makuladicke	≥ 225 µm	≥ 250 µm

Tabelle 10: Hauptausschlusskriterien der RABAMES und der BRAVO-Studie (Campochiaro et al. 2010 b)

	RABAMES	BRAVO
Vorherige lokale Therapie	Vorherige Therapie des Makulaödems	Vorausgegangene Anti-VEGF-Therapie im Studien- oder Partnerauge innerhalb der letzten 3 Monate Vorausgegangene radiäre Optikusneurotomie oder Arteriovenöse Dissektion Intraokuläre Kortikosteroidbehandlung im Studienauge während der letzten 3 Monate Laserbehandlung des Makulaödems innerhalb der letzten 4 Monate Panretinale Laserbehandlung oder GRID-Laser-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate oder innerhalb der ersten 4 Monate nach Studienbeginn erwartet
Lokal veränderte VEGF-Konzentration	Andere relevante Augenkrankheit, welche mit erhöhten intraokulären VEGF-Werten einhergehen kann	Vorausgegangener retinaler Venenverschluss Ausgeprägter afferenter Pupillendefekt Altersabhängige Makuladegeneration Diabetische Retinopathie
Systemisch veränderte VEGF-Konzentration	Relevante systemische Erkrankung, welche mit erhöhten systemischen VEGF-Werten einhergehen kann	Cerebrovaskuläres Ereignis oder Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate Systemische Anti-VEGF-Therapie oder Pro-VEGF-Therapie innerhalb der letzten 6 Monate
Erhöhtes Risiko für einen erneuten Verschluss	Therapierefraktäre arterielle Hypertonie	Keine Einschränkung
Erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen	Bekannte Hypersensibilität gegen Ranibizumab, ein verwandtes Medikament oder einen im Studienpräparat enthaltenen Hilfsstoff Schwangerschaft oder Stillzeit	Keine Einschränkung

4.1.2 Therapieschema

Die Therapie des Studienarms 1 (GRID-Laserkoagulation) planten wir in Anlehnung an die Behandlung der GRID-Laser-Therapiegruppe der BVOS (1984) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Therapieschemata der GRID-Studienarme der RABAMES und der BVOS (1984)

	RABAMES	BVOS
Betäubung	Lokal	Lokal
Lasermuster	GRID	GRID
Gebiet	Gesamtes Gebiet des Ödems unter Einhaltung eines Abstandes zur Foveamitte von mindestens 500 µm	Gesamtes Gebiet des Ödems, zwischen Hauptgefäßbogen und dem Rand der fovealen avaskulären Zone
Re-Evaluation	Nach zwei Monaten Max. eine weitere Behandlung	Nach vier Monaten Beliebig viele weitere Behandlungen
Kriterien für weitere Laserbehandlung	Unbehandelte ödematöse Areale	Persistierende unbehandelte leckende Areale und foveales Ödem mit anhaltendem Sehverlust
Durchschnittliche Anzahl der Laserbehandlungen	1,35	1,4

Die Ranibizumab-Phase-III-Zulassungsstudie (BRAVO) verglich drei Studienarme. Die Therapie bestand aus Scheininjektionen oder Injektionen von 0,3 mg bzw. 0,5 mg Ranibizumab (Campochiaro et al. 2010 b). Da die Studiengruppe 2 der RABAMES pro Injektion 0,5 mg Ranibizumab erhielt, soll sie an dieser Stelle mit dem 0,5-mg-Ranibizumab-Arm der BRAVO Studie verglichen werden.

In den ersten drei Monaten war die Therapie der Gruppe 2 der RABAMES (Ranibizumab) identisch mit der des 0,5-mg-Ranibizumab-Studienarms der BRAVO. Die Patienten beider Studien erhielten drei aufeinander folgende monatliche Injektionen mit jeweils 0,5 mg-Ranibizumab. Anschließend unterschieden sich die Therapieschemata der beiden Studien voneinander. Während in der RABAMES eine dreimonatige Beobachtungsperiode folgte, wurden in der BRAVO die monatlichen Injektionen fortgesetzt. Zudem konnte ab dem dritten Monat bei Erfüllung bestimmter Kriterien maximal eine GRID-Laser-Therapie pro Patient durchgeführt werden. 19,8% der Patienten erhielten eine Laserbehandlung (Tabelle 12).

Tabelle 12: Therapieschema des Studienarms 2 der RABAMES und des 0,5-mg-Ranibizumab-Studienarms der BRAVO (Campochiaro et al. 2010 b)

Zeitpunkt (Monat)	RABAMES Studienarm 2	BRAVO 0,5-mg-Ranibizumab-Studienarm
0	0,5 mg Ranibizumab	0,5 mg Ranibizumab
1	0,5 mg Ranibizumab	0,5 mg Ranibizumab
2	0,5 mg Ranibizumab	0,5 mg Ranibizumab
3		0,5 mg Ranibizumab (GRID-Laser möglich)
4		0,5 mg Ranibizumab (GRID-Laser möglich)
5		0,5 mg Ranibizumab (GRID-Laser möglich)

4.1.3 Untersuchungsmethoden

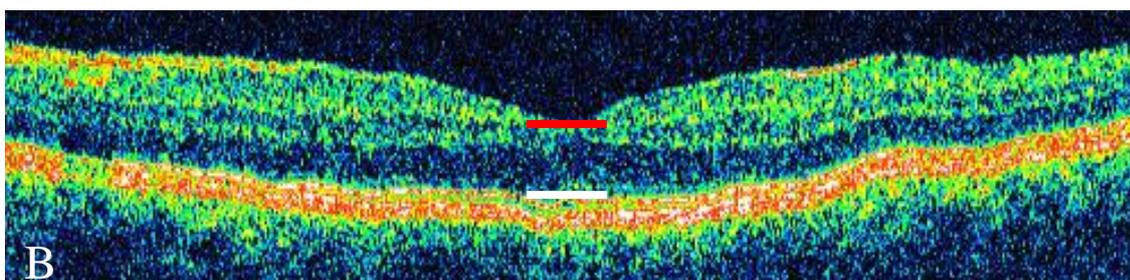
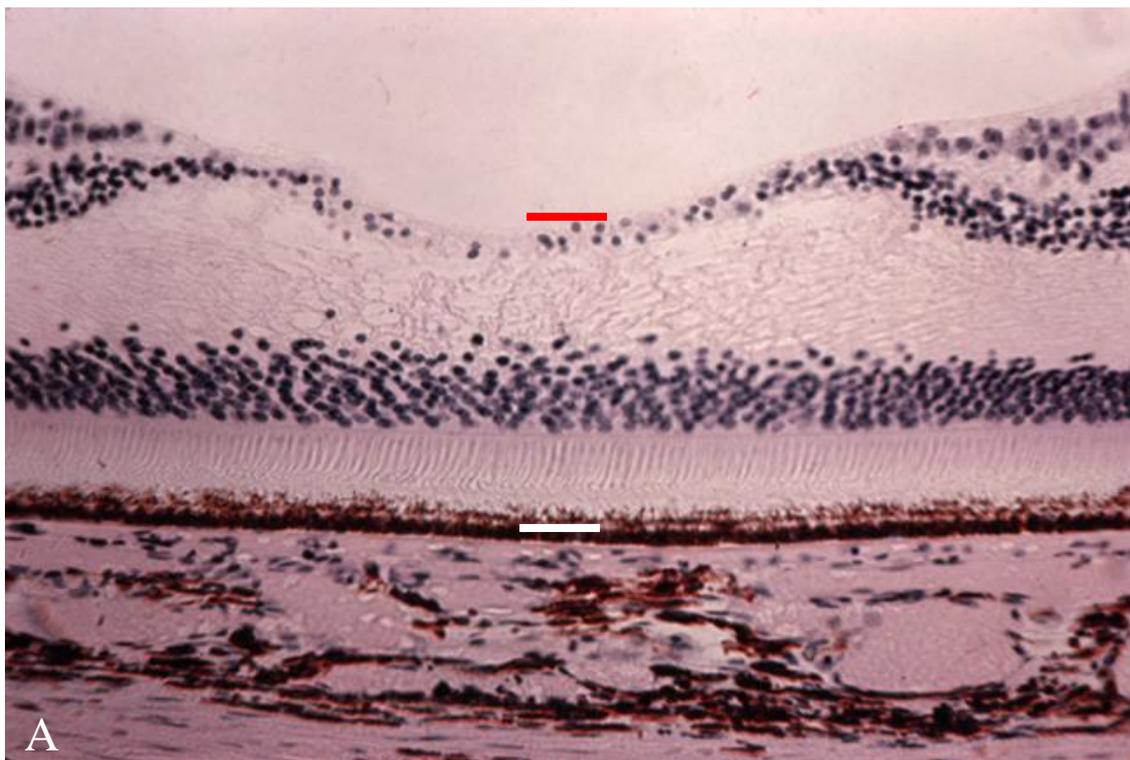
Alle in der RABAMES benutzten Untersuchungstechniken sind etablierte klinische Verfahren. Sie unterscheiden sich jedoch geringfügig von den in der BVOS benutzten Methoden. Dies ist hauptsächlich der technischen Weiterentwicklung der vergangenen 28 Jahren geschuldet.

Eine OCT-basierte Quantifizierung des Makulaödems war 1984 noch nicht möglich (Abedi et al. 2011). Die Diagnosestellung erfolgte in der BVOS ausschließlich durch die Funduskopie und das Fluoreszenzangiogramm.

Auch die Visusmessung in der BVOS entspricht nicht dem heutigen Standard. Zwar wurden die noch heute üblichen ETDRS-Tafeln in der standardisierten Entfernung genutzt, die Untersucher notierten jedoch die kleinste mit maximal einem Fehler gelesene Zeile als bestkorrigierten Visus. Dieser konnte demzufolge nur 15 mögliche Werte annehmen. In der RABAMES benutzten wir die heute für Studien übliche Methode, den Visus in „interpolierten“ logMAR-Werten zu notieren. Sie ist deutlich präziser, weil Feinabstufungen möglich sind und Fehler in allen Reihen beachtet werden (Holladay 1997, Paliaga 2006).

Die Methodik unserer Datenerhebung unterscheidet sich von der in der BRAVO dahingehend, dass unterschiedliche OCT-Geräte benutzt wurden. In der RABAMES nahmen wir zusätzlich zu dem in der BRAVO verwendeten Time-Domain-OCT Stratus3[®] von Carl Zeiss Meditec[®], Inc das Modell Cirrus[®] HD-OCT Spectral Domain Technology derselben Firma. Giammaria et al. (2011), Leung et al. (2008) und Querques et al. (2011) zeigten, dass das hochauflösende Spectral-Domain-OCT noch verlässlichere Ergebnisse liefert als das ältere Time-Domain-OCT. Dabei bietet das neuere Modell eine deutlich schnellere Scanrate und eine wesentlich höhere Auflösung (Abedi et al. 2011, Giammaria 2011, Leung et al. 2008).

Die Messmethode ist mit beiden Geräten etwas unterschiedlich (Abedi et al. 2011, Krebs et al. 2011). Im älteren Stratus3[®] wird zur Dickenmessung die hintere Grenze der Retina zwischen den inneren und äußeren Segmenten der Fotorezeptoren gezogen (Abedi et al. 2011, Giammaria et al. 2011, Leung et al. 2008). Im Gegensatz dazu kann das Spectral-Domain-OCT durch sein höheres Auflösungsvermögen den Übergang zwischen Fotorezeptoren und retinalem Pigmentepithel erkennen und setzt hier die hintere Netzhautgrenze, wie es anatomisch korrekt ist (Giammaria et al. 2011, Leung et al. 2008) (Abbildung 18). Beim direkten Vergleich der gemessenen Makuladicken muss also darauf geachtet werden, dass die zentrale Netzhautdicke mit Stratus3[®] deutlich geringer gemessen wird als bei Messungen mit dem neueren Cirrus[®] (Giammaria et al. 2011, Leung et al. 2008, Querques et al. 2011). Die gemessenen Änderungen der mittleren zentralen Makuladicke sind hingegen bei beiden OCT Modellen identisch (Querques et al. 2011). Deshalb ist der Vergleich der RABAMES mit der BRAVO problemlos möglich.



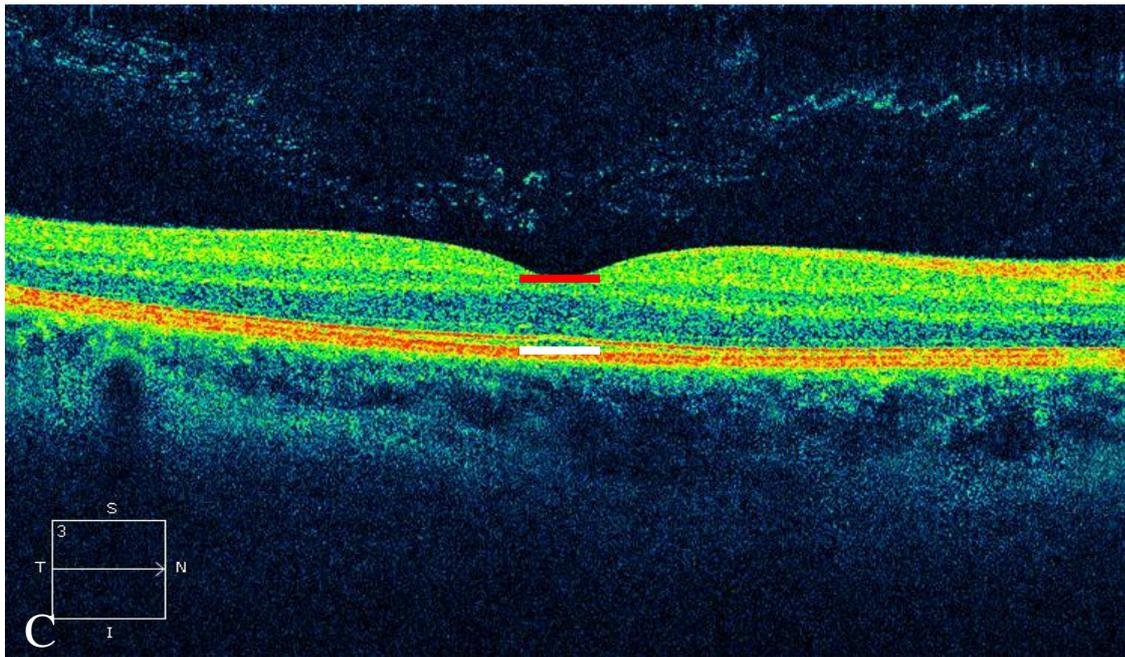


Abbildung 18: Normalbefund der Makula
(A: histologisches Schnittbild, B: Stratus3® Time-Domain-OCT, C: Cirrus® Spectral-Domain-OCT)

Das Stratus3® Time-Domain-OCT hat eine deutlich schlechtere Auflösung als das Cirrus® Spectral-Domain-OCT. Die hintere Grenze der Retina (**weiße Linie**) wird im Time-Domain-OCT zwischen den inneren und äußeren Segmenten der Retina gezogen, im Spectral-Domain-OCT zwischen den Fotorezeptoren und dem Pigmentepithel.

Die **rote Linie** markiert die vordere Grenze der Netzhaut.

4.1.4 Patientenkollektiv

Das Haupterkrankungsalter liegt laut Literatur zwischen 60 und 70 Jahren (Dithmar et al. 2003, Hayreh 2005, Lang und Freißler 1992), was unseren Daten ($66,3 \pm 9,7$ Jahre) entspricht (Tabelle 7).

Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass ein Venenastverschluss bei beiden Geschlechtern gleichermaßen auftreten kann (Klein et al. 2000, Rogers et al. 2010 a). Das Geschlechterverhältnis ist innerhalb der RABAMES ausgeglichen (Tabelle 7).

Das durchschnittliche Verschlussalter lag in der RABAMES bei $5,3 \pm 3,3$ Monaten.

Die in der BVOS therapierten Verschlüsse waren älter als die der in der Laser-Gruppe der RABAMES (Tabelle 13). Ein Grund hierfür könnte sein, dass eine vorherige Therapie des Makulaödems ein Ausschlusskriterium für unsere Studie darstellte. Mit steigendem Verschlussalter steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten bereits behandelt worden sind.

Dagegen waren die in die 0,5-mg-Ranibizumab-Studiengruppe der BRAVO eingeschlossenen Verschlüsse frischer als die der entsprechenden Gruppe der RABAMES (Tabelle 14). Auch hier liegt die Ursache in den leicht unterschiedlichen Einschlusskriterien (Tabelle 9). In der BRAVO war das maximal erlaubte Verschlussalter 12 Monate. Ein Mindestalter gab es nicht. Wir wählten eine Verschlussdauer zwischen 3 und 18 Monaten, da wir uns an den Einschlusskriterien der BVOS orientierten.

Nach einem Venenastverschluss liegt der mittlere initiale Visus zwischen 0,1 und 0,5 (Lang und Freißler 1992, Rogers et al. 2010 b). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen (Tabelle 8). Der initiale Visus der Patienten in dem 0,5-mg-Ranibizumab-Studienarm der BRAVO war mit einem Median von 0,25 schlechter als die Sehschärfe der Patienten der entsprechenden RABAMES-Studiengruppe (0,32) (Tabelle 14). Das wird durch den Einschluss von 17 Patienten (13,2% der Patienten des 0,5-mg-Ranibizumab-Studienarms der BRAVO) mit einem Hemizentralvenenverschluss in die BRAVO verursacht (Tabelle 14). Diese Art des Gefäßverschlusses findet in einem der beiden Stämme der Zentralvene innerhalb des Nervus opticus statt (Hayreh 1994). Pathogenetisch ist der Hemizentralvenenverschluss dem Zentralvenenverschluss ähnlicher als dem Venenastverschluss (Hayreh 1994). Deshalb sollte klar zwischen beiden Entitäten unterschieden werden (Aref und Scott 2011, Hayreh 2005, McIntosh et al. 2007, Mirshahi et al. 2011, Rehak J und Rehak M 2008, Rehak M und Wiedemann 2010, Sperduto et al. 1998). Da der Hemizentralvenenverschluss ein deutlich größeres Gebiet der Retina schädigt, ist der initiale Visus schlechter als nach einem Venenastverschluss. Die Entscheidung, Patienten mit Hemizentralvenenverschluss und Venenastverschluss zu mischen, ist nicht nachvollziehbar und muss als Schwachpunkt der Studie gewertet werden.

Das Patientenkollektiv der RABAMES ist unter Berücksichtigung dieser Details in großen Teilen mit denen des entsprechenden Studienarms der BVOS und der BRAVO vergleichbar (Tabelle 13 und Tabelle 14). Bei den 30 Patienten handelt es sich um ein für einen Venenastverschluss typisches Kollektiv.

Tabelle 13: Patientenkollektive der GRID-Studienarme der RABAMES und der BVOS (1984)

		RABAMES GRID (n = 10)	BVOS GRID (n = 71)
Alter (Jahre)	< 60	2	22 (31%)
	60-69	2	29 (41%)
	≥ 70	6	20 (28%)
Geschlecht	Weiblich	5	34 (48%)
	Männlich	5	37 (52%)
Verschlussalter	0-12 Monate	8	41 (58%)
	13+ Monate	0	24 (34%)
	Unbekannt	2	6 (8%)
Visus zu Studienbeginn	0,4-0,5	2	34 (48%)
	0,2-0,3	7	22 (31%)
	0,1-0,19	1	9 (13%)
	0,09-0,06	0	6 (8%)

Tabelle 14: Patientenkollektiv des Ranibizumab-Studienarms der RABAMES und des 0,5-mg-Ranibizumab-Studienarms der BRAVO (Campochiaro et al. 2010 b)

		RABAMES Ranibizumab (n = 10)	BRAVO 0,5 mg-Ranibizumab (n = 131)
Alter	Mittelwert	64,2 (±8,5)	67,5 (±11,8)
	(±Standardabweichung)	67,5	67,0
	Median	49-76	41-91
	Spanne		
Geschlecht	Weiblich	6	60 (45,8%)
	Männlich	4	71 (54,2%)
Verschlussalter (Monate)	Mittelwert	5,1 (±3,5)	3,3 (±3,1)
	(±Standardabweichung)	4	2
	Median	1,5-13,0	0-13
	Spanne		
Visus zu Studienbeginn	≥ 0,5	2	15 (11,5%)
	0,3-0,4	6	36 (27,5%)
	0,125-0,25	1	59 (45,0%)
	≤ 0,1	1	21 (16,0%)
	Median	0,32	0,25
Verschlussart	Venenastverschluss	10	114 (86,8%)
	Hemizentralvenenverschluss	0	17 (13,2%)

Die Besonderheit der RABAMES besteht in den strengen Ein- und Ausschlusskriterien, die sich an denen der BVOS orientierten. Dies hatte zur Folge, dass die Rekrutierung trotz der relativ geringen Gruppengröße von n=10 und obwohl die Studie multizentrisch angelegt war, einen langen Zeitraum in Anspruch nahm.

Die wesentlichen Vorteile der RABAMES bestehen in dem dadurch erreichten klar definierten Patientenkollektiv, dem prospektiven, kontrollierten, randomisierten und multizentrischen Studiendesign sowie dem Vorhandensein sowohl eines Behandlungs- als auch eines Beobachtungszeitraums. Zudem ist die RABAMES die erste Studie, die eine Laser-Therapie direkt mit der Ranibizumab-Therapie vergleicht und zusätzlich Daten zu einer Kombinations-Therapie liefert.

Einschränkend ist die relativ kurze Dauer der Nachbeobachtung in der RABAMES zu erwähnen, da bekannt ist, dass der vollständige Lasereffekt erst längere Zeit nach Behandlung eintritt. Veränderungen sind auch nach 2-3 Jahren möglich. Das in einem IIT erstellte Studienprotokoll erforderte jedoch einen Kompromiss, weil zum Zeitpunkt der Planung (2006) gänzlich unklar war, ob wiederholte Injektionen von VEGF-Inhibitoren sinnvoll sind. Der Sponsor stellte das relativ hochpreisige Ranibizumab für drei Injektionen pro Patient zur Verfügung. Ein reiner Beobachtungszeitraum von mehr als drei Monaten war nicht zweckmäßig. Das Hauptaugenmerk dieser Studie war auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab und von Ranibizumab in Kombination mit Laserkoagulation gelegt. Es ist keine Dosisfindungsstudie. Daher kann keine Aussage getroffen werden, ob durch die Kombination von Ranibizumab und Laserkoagulation eine Reduktion der Anzahl intravitrealer Injektionen möglich ist.

4.2 Studienergebnisse im Literaturvergleich

Obwohl sowohl für die GRID-Laserkoagulation als auch für die intravitreale Anti-VEGF-Therapie bereits ein positiver Einfluss auf das chronische Makulaödem nach Venenastverschluss gezeigt wurde, sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie von besonderem Interesse, weil erstmals beide Therapieformen direkt miteinander und mit einer Kombination aus beiden verglichen werden können.

Die Ergebnisse der RABAMES legen nahe, dass die intravitreale Injektion von Ranibizumab in der Behandlung des chronischen Makulaödems nach Venenastverschluss der Laserkoagulation kurz- und mittelfristig überlegen ist. Diese Effekte wurden trotz der geringen Studiengröße von 30 Patienten erreicht, was den Vorteil der Ranibizumab-Therapie bestätigt. Die Kombination beider Behandlungsmethoden scheint kurz- und mittelfristig keinen zusätzlichen Gewinn zu bringen.

Der mittlere Visus aller drei Studiengruppen verbesserte sich während der RABAMES-Laufzeit. Dabei profitierten die Patienten der Ranibizumab-Gruppe am meisten. Die Sehschärfe dieser Gruppe stieg um 0,35 (17,2 Buchstaben), was einer deutlichen Visusverbesserung entspricht. Die zentrale Makuladicke sank um 237 μm . Hingegen verzeichneten wir in der Laser-Gruppe nur eine mittlere Visusverbesserung um 0,03 (entsprechend 2,1 Buchstaben; $p = 0,02$) und eine Reduktion des Makulaödems um 128 μm ($p = 0,10$). Auch die Kom-

binations-Gruppe schnitt mit einem mittleren Visusanstieg um 0,12 (entsprechend 6,2 Buchstaben; $p = 0,02$) und einer Makuladickenreduktion um $98 \mu\text{m}$ ($p = 0,08$) schlechter ab als die reine Ranibizumab-Gruppe.

Entsprechend verzeichneten wir den größten Anteil an Patienten mit einem Buchstabengewinn von mindestens 15 Buchstaben in der Ranibizumab-Gruppe (7 Patienten gegenüber jeweils 2 Patienten in den anderen Gruppen; $p = 0,04$). Einen Visusverlust hatten in der Laser-Gruppe drei Patienten. In der Ranibizumab- und der Kombinations-Gruppe war es jeweils einer. Mindestens 15 Buchstaben verlor ein Patient der Laser-Gruppe.

Bemerkenswert ist, dass während des Behandlungszeitraums fast ausschließlich Patienten der Laser-Gruppe eine Sehverschlechterung und einen Anstieg der zentralen Makuladicke erlitten. In dem Zeitraum ohne weitere Ranibizumab-Injektionen hatten in jeder Gruppe gleich viele Patienten einen Visusverlust.

Außerdem fällt auf, dass die mittlere zentrale Makuladicke der mit Ranibizumab behandelten Gruppen unmittelbar nach Beendigung der Injektionstherapie wieder anstieg, die mittlere Sehschärfe hingegen innerhalb der drei Monate andauernden Beobachtungsphase stabil blieb. Dies korreliert mit der Beobachtung in der Ranibizumab-Therapie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration, dass „morphologische Kriterien sensitiver als funktionelle sind und die morphologischen Veränderungen den funktionellen vorrausgehen“ (Pauleikhoff et al. 2011, S. 89). Dieser Aspekt wurde bisher zu wenig beachtet und sollte zu therapeutischen Konsequenzen führen. Die Fachinformation von Lucentis[®] (Novartis Pharma[®] GmbH, Stand September 2011) sieht eine allein am Visus orientierte Wiederbehandlung vor. Die Daten der RABAMES bestätigen klar die wenigen Vorarbeiten, dass die morphologischen vor funktionellen Veränderungen zu beobachten sind (Stahl et al. 2007). Die Konsequenz sollte eine Änderung der Fachinformation sein.

In der RABAMES wurden keine die Sehkraft bedrohenden okulären Komplikationen beobachtet. Als nicht-okuläre schwerwiegende Komplikation trat ein Schlaganfall nach Injektion von Ranibizumab auf (1 von 61 Injektionen).

Die Ergebnisse der RABAMES stimmen im Wesentlichen mit denen der wichtigsten Arbeiten zur Therapie des Makulaödems nach Venenastverschluss überein (BVOS 1984, Campochiaro et al. 2010 b).

4.2.1 Laser-Therapiegruppe im Literaturvergleich

Nach GRID-Laser-Therapie hatten in der BVOS (1984; n = 43) 65% der Patienten einen Visusanstieg von mindestens 10 Buchstaben. Diesen Anstieg konnten wir nur bei 4 der 10 Patienten des entsprechenden Studienarms der RABAMES beobachten. Auch der mittlere Buchstabengewinn war mit 2,1 in der RABAMES geringer als in der BVOS (6,7). Der mittlere Visus der in der BVOS behandelten Patienten lag am Studienende zwischen 0,4 und 0,5. In der Laser-Gruppe der RABAMES betrug er 0,33. Eine abschließende Sehschärfe von mindestens 0,5 hatten 60% der behandelten BVOS-Patienten. In der Laser-Gruppe der RABAMES erreichte die Hälfte der Patienten diesen Visus.

Mit einer Studiendauer von drei Jahren lief die BVOS sechsmal so lang wie die RABAMES. Da ein Teil der Laserwirkung erst nach längerer Zeit messbar ist, erklärt dies zum Teil das geringfügig schlechtere Abschneiden unserer Patienten. In unserer Studie war ein Beobachtungszeitraum von mehr als drei Monaten nicht durchführbar.

Als weitere Ursache kommt der etwas schlechtere Ausgangsvisus in der RABAMES in Frage (Tabelle 13). In einer retrospektiven Untersuchung von Rehak J et al. (2011) korrelierte ein initialer Visus $\leq 0,16$ signifikant mit einer abschließenden Sehschärfe von $\leq 0,1$ nach einem Jahr. Esrick et al. (2005) führten eine retrospektive Analyse von 88 Fällen mit Venenastverschluss durch. Alle Patienten erhielten eine oder mehrere GRID-Laserbehandlungen. Ähnlich wie in der RABAMES hatten 46,6% (n = 41) der Patienten einen Visusanstieg von mindestens zwei Zeilen. Der mittlere Buchstabengewinn von 4,6 Buchstaben lag zwischen den Ergebnissen der RABAMES und der BVOS. Die Autoren spekulieren, dass neben anderen Faktoren der niedrigere Ausgangsvisus in ihrer Studie ursächlich für die unterschiedlichen Ergebnisse sei.

Komplikationen nach GRID-Laser-Therapie sind selten (Scott et al. 2009 a). Die wichtigsten sind die Zerstörung von Fotorezeptoren mit konsekutivem Laserskotom und die spätere Atrophie des retinalen Pigmentepithels um Laserherde (Framme et al. 2008). In der BVOS wurde eine Perforation der Bruch-Membran beobachtet, die den Visus nicht beeinträchtigte. Laut Framme et al. (2008) ist diese Komplikation bei der empfohlenen „milden“ Laser-Therapie nicht zu erwarten. Weitere unerwünschte Zwischenfälle traten in der BVOS nicht auf. In der RABAMES gab es keine Komplikationen der Laser-Therapie.

4.2.2 Ranibizumab-Therapiegruppe im Literaturvergleich

Nach Injektion von 0,5 mg Ranibizumab verzeichnete die BRAVO (n = 131) einen mittleren Visusanstieg von 18,3 Buchstaben (Campochiaro et al. 2010 b). Somit war der Buchstaben-gewinn etwas größer als in der entsprechenden Therapiegruppe der RABAMES (17,2 Buchstaben). Analog sank auch die zentrale Makuladicke stärker (345,2 µm vs. 237,1 µm). Die abschließende Sehschärfe war hingegen in der RABAMES besser (Tabelle 15).

Es ist davon auszugehen, dass die Fortführung der monatlichen Injektionen auch in den Monaten 3-5 die Hauptursache für die stärkere Visusverbesserung in der BRAVO darstellt. Es lässt sich daraus aber nicht automatisch eine monatliche Injektionsserie innerhalb des ersten Halbjahres nach Verschluss fordern, da die BRAVO wie schon erwähnt Patienten mit deutlich frischeren Verschlüssen eingeschlossen hat. Diese Patienten haben einen günstigeren Visus-verlauf. Die Untergruppe der BRAVO mit einem Verschlussalter von mindestens 3 Monaten erreichte nur einen Visusanstieg von 16,1 Buchstaben und schnitt damit schlechter ab als die entsprechende Gruppe in unserer Studie. Dies könnte sowohl auf eine zum Teil spontane Ver-besserung innerhalb der ersten 3 Monate zurückzuführen sein als auch einen Hinweis darauf darstellen, dass Ranibizumab in der Akutphase nach dem Verschlussereignis am besten wirkt. Eine dritte Ursache ist der schlechtere Ausgangsvisus der BRAVO. Der Vergleich von Stu-dien zur isovolämischen Hämodilution zeigt, dass bei schlechterem Ausgangsvisus der Buchstaben-gewinn verhältnismäßig höher ausfällt. Die abschließende Sehschärfe ist dagegen bei gutem Ausgangsvisus besser (Feltgen 2008).

Tabelle 15: Visuswerte zu Studienbeginn und nach 6 Monaten des Ranibizumab-Studienarms der RABAMES und des 0,5-mg-Ranibizumab-Studienarms der BRAVO (Campochiaro et al. 2010 b)

Visus	Studienbeginn		Nach 6 Monaten	
	RABAMES Ranibizumab	BRAVO 0,5 mg Ranibizumab	RABAMES Ranibizumab	BRAVO 0,5 mg Ranibizumab
≥ 1,0	0	0	3	26 (19,8%)
0,5-0,8	2	15 (11,5%)	5	59 (45,0%)
0,3-0,4	6	36 (27,5%)	1	25 (19,1%)
0,125-0,25	1	59 (45,0%)	1	20 (15,3%)
≤ 0,1	1	21 (16,0%)	0	1 (0,8%)

Laut einer umfangreichen Übersichtsarbeit von Van der Reis et al. (2011) ist die Nebenwir-kungsrate von Ranibizumab sehr gering. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkun-gen treten bei weniger als 1 von 100 Injektionen auf, leichte bei weniger als 5 von 100 Injek-tionen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der bis auf einen Schlaganfall (1 von 61 Injektionen) keine weiteren Komplikationen beobachtet wurden.

In der BRAVO wurden rund 750 Injektionen mit 0,5 mg Ranibizumab verabreicht. Ein Patient entwickelte eine Endophthalmitis (0,8% der Patienten; 0,13% der Injektionen), vier eine Katarakt (3,1% der Patienten) und zwei Patienten erlitten eine Glaskörperblutung (1,5% der Patienten; 0,27% der Injektionen). Es traten zwei relevante systemische thromboembolische Ereignisse auf (eine tödliche Gehirnblutung und ein nicht-tödlich verlaufender Herzinfarkt). Der Anteil der kardiovaskulären Ereignisse unter Therapie liegt in der RABAMES in einer in der Literatur bekannten Größenordnung (Van der Reis et al. 2011). Der höhere Anteil systemischer kardiovaskulärer Ereignisse der BRAVO Studie muss keinen kausalen Zusammenhang bedeuten. Um die Rate systemischer Nebenwirkungen sicher zu erfassen, sind Studien mit einem bedeutend größeren Patientenkollektiv erforderlich.

5 Zusammenfassung

Die **Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES)** untersuchte die Wirksamkeit und die Sicherheit von intravitreal appliziertem Ranibizumab und der GRID-Laserkoagulation sowie einer Kombination aus beiden Therapieformen zur Behandlung des chronischen Makulaödems nach Venenastverschluss.

Es handelt sich um eine prospektive, kontrollierte, randomisierte, multizentrische Studie mit 30 Patienten. Haupteinschlusskriterium war ein chronisches (≥ 3 Monate, ≤ 18 Monate) Makulaödem mit einem Visus am betroffenen Auge zwischen 0,06 und 0,5. Hauptausschlusskriterium waren andere Erkrankungen, die mit erhöhten VEGF-Konzentrationen vergesellschaftet sind. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 zu den 3 Studienarmen:

- **Arm 1:** fokale GRID-Laserkoagulation zu Beginn und optional nach 3 Monaten
- **Arm 2:** 3x intravitreale Injektion von 0,5 mg Ranibizumab im Abstand von 4 Wochen
- **Arm 3:** fokale GRID-Laserkoagulation zu Beginn und optional nach 3 Monaten sowie 3x intravitreale Injektion von 0,5 mg Ranibizumab im Abstand von 4 Wochen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe nach sechs Monaten.

30 Patienten mit einem mittleren initialen Visus von 0,32 und seit durchschnittlich 5,3 Monaten bestehendem Makulaödem vollendeten die gesamte 6-monatige Studiendauer. Die Ranibizumab-Therapie war mit einer Visusverbesserung um 17,2 Buchstaben der Laserbehandlung (Verbesserung um 2,1 Buchstaben; $p = 0,008$) und der Kombinations-Therapie (Verbesserung um 6,2 Buchstaben; $p = 0,09$) überlegen. Die maximale Wirkung der Ranibizumab-Therapie war im Monat 3 feststellbar. Im Beobachtungszeitraum hielt sie in Bezug auf den Visus ohne weitere Injektion an. Das Ödem nahm dagegen nach Beendigung der Therapie wieder zu, sodass die Unterschiede in der Reduktion der zentralen Makuladicke nach 6 Monaten nicht mehr signifikant waren (Reduktion um 237 μm in der Ranibizumab-Gruppe vs. 128 μm in der Laser-Gruppe ($p = 0,07$) und 98 μm in der Kombinations-Gruppe ($p = 0,09$)).

Bis auf einen Schlaganfall nach erstmaliger Ranibizumab-Injektion (1 von 61 Injektionen) traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf.

Trotz der geringen Studiengröße legen die Ergebnisse nahe, dass die intravitreale Ranibizumab-Therapie in der Behandlung des chronischen Makulaödems nach Venenastverschluss der Laserkoagulation kurz- und mittelfristig überlegen ist. Die Kombination beider Methoden scheint zu keiner weiteren Verbesserung zu führen.

6 Anhang

6.1 Studienprotokoll

RABAMES RANIBIZUMAB FOR BRVO ASSOCIATED MACULA EDEMA STUDY

Seite 17 von 20

Form 18: Postoperative follow-up: Woche 12 nach der 1. Behandlung (visit 7)

1.	Datum	
2.	Abstand bei Visusbestimmung (i. d. R. 4 m, ETDRS-Tafel)	m
		Studienauge: _____
3.	Refraktion	
4.	cc-Visus (logMAR, ETDRS)	
5.	Tensio (Studienauge)	mmHg
6.	Ophthalmologische Untersuchung (Studienauge)	
6 a	Vorderabschnitt:	
6 b	Hinterabschnitt:	
7.	Fundusfoto / FLA (Frühphase, sowie nach 5 Min., FLA- Parameter bei HRA- Anwendung)	Datum: _____, Fundusbilder und FLA beifügen AVP: AVPe: AVPmax:
8.	OCT	Datum: _____, Ausdruck beifügen Zentrale Netzhautdicke: _____ µm
9.	Gesichtsfeld (30°)	Datum: _____, Ausdruck beifügen
10.	Nebenwirkungen (auch anamnestisch):	
11.	Schwangerschaftsverhütung:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein → Grund? <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend (z. B. postmenopausal, oder Studienarm nur mit Laserbehandlung)

Pat.-Nr: _____

Studienzentrum: _____

Abbildung 19: Untersuchungsbogen

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

cc-Visus: Bestkorrigierter Visus

FLA: Fluoreszenzangiografie

HRA: Heidelberg Retina Angiograph

AVP: Arteriovenöse Passagezeit

AVPe: Arteriovenöse Passagezeit bei
erster venöser Füllung

AVPmax: Arteriovenöse Passagezeit bei
maximaler venöser Füllung

OCT: Optische Kohärenztomografie

Pat.-Nr: Patienten-Nummer

RABAMES RANIBIZUMAB FOR BRVO
ASSOCIATED MACULA EDEMA STUDY

Seite 16 von 20

Form 17: 2. Laserbehandlung (visit 6) [Arm 1 + 3] [NICHT OBLIGAT]

Studienarm:		
1.	Datum	Laserbehandlung Nr.
2.	Unbehandeltes Areal vorhanden?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein → <u>KEINE LASERBEHANDLUNG</u>
3.	Einverständniserklärung vorhanden?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein → Grund?
4.	Operateur	
5.	Laserparameter:	Energie: Spotgröße: Anzahl der Herde:
6.	Komplikationen	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/>
7.	Puls	/ Minute
8.	Blutdruck	/ mmHg

Abbildung 20: Dokumentation der Laserbehandlung

RABAMES RANIBIZUMAB FOR BRVO
ASSOCIATED MACULA EDEMA STUDY

Seite 9 von 20

Form 11: Intravitreale Injektion von Lucentis (visit 1) [Arm 2 + 3]

Studienarm:		
1.	Datum	Injektion Nr.
2.	Einverständniserklärung vorhanden?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein → Grund?
3.	Operateur	
4.	Refluxgrad unter Bindehaut:	<input type="checkbox"/> kein <input type="checkbox"/> minimal <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> ausgeprägt
5.	Komplikationen	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/>
6.	Puls	/ Minute
7.	Blutdruck	/ mmHg

Abbildung 21: Dokumentation der Ranibizumabbehandlung

6.2 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance
APC	Aktiviertes Protein C
AVP	Arteriovenöse Passagezeit
AVPe	Arteriovenöse Passagezeit bei erster venöser Füllung
AVPmax	Arteriovenöse Passagezeit bei maximaler venöser Füllung
dpt.	Dioptrien
ETDRS-Tafeln	Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study-Tafeln
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
IIT	Investigator Initiated Trial
MCP-1	Monozyten-chemotaktisches Protein 1
n	Anzahl der Patienten
Nd-YAG Laser	Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
OCT	Optische Kohärenztomografie
PDGF	Platelet-derived growth factor
PIGF	Placental growth factor
RABAMES	Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor A
vs.	Versus

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:.....	4
Abbildung 2:.....	8
Abbildung 3:.....	9
Abbildung 4:.....	11
Abbildung 5:.....	13
Abbildung 6:.....	21
Abbildung 7:.....	22
Abbildung 8:.....	22
Abbildung 9:.....	29
Abbildung 10:.....	30
Abbildung 11:.....	30
Abbildung 12:.....	31
Abbildung 13:.....	32
Abbildung 14:.....	33
Abbildung 15:.....	33
Abbildung 16:.....	34
Abbildung 17:.....	35
Abbildung 18:.....	42
Abbildung 19:.....	51
Abbildung 20:.....	52
Abbildung 21:.....	52

6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:.....	5
Tabelle 2:.....	17
Tabelle 3:.....	19
Tabelle 4:.....	20
Tabelle 5:.....	23
Tabelle 6:.....	26
Tabelle 7:.....	26
Tabelle 8:.....	27
Tabelle 9:	38
Tabelle 10:.....	38
Tabelle 11:.....	39
Tabelle 12:.....	40
Tabelle 13:.....	44
Tabelle 14:.....	44
Tabelle 15:.....	48

7 Literaturverzeichnis

Abedi G, Patal P, Doros G, Subramanian ML (2011): Transitioning from stratus OCT to cirrus OCT: a comparison and a proposed equation to convert central subfield macular thickness measurements in healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249 (9), 1353-1357

Aref AA, Scott IU (2011): Management of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: an Evidence-Based Update. *Adv Ther* 28 (1), 28-39

Bach M, Kommerell G (1998): Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 212 (4), 190-195

Bartz-Schmidt U, Bertram B, Bornfeld N, Grisanti S, Holz F, Lemmen K, Pauleikhoff D, Roider J, Walter P (2007): Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 224 (7), 559-566

Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY (2011): Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 118 (8), 1594-1602

BVOS (1984): Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion: The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 98 (3), 271-282

Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, Quinlan E, Zimmergaller I, Haller JA, Solomon SD, Sung JU, Hadi Y, Janjua KA, Jawed N, Choy DF, Arron JR (2008): Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Implication of VEGF as a Critical Stimulator. *Mol Ther* 16 (4), 791-799

Campochiaro PA, Hafiz G, Channa R, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, Zimmergaller I, Solomon SD, Sung JU, Syed B (2010 a): Antagonism of vascular endothelial growth

factor for macular edema caused by retinal vein occlusions: two-year outcomes. *Ophthalmology* 117 (12), 2387-2394

Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG, BRAVO Investigators (2010 b): Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology* 117 (6), 1102-1112

Chan CK, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Scott IU, Tolentino M, Blodi BA for the SCORE Study Investigator Group (2011): SCORE Study Report #11 Incidences of Neovascular Events in Eyes with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 118 (7), 1364-1372

Channa R, Smith M, Campochiaro PA (2011): Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol* 5, 705-713

Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM (1998): Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 82 (2), 162-167

Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK (2006): Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 141 (5), 876-883

Cheung CSY, Wong AW, Lui A, Kertes PJ, Devenyi RG, Lam WC (2012): Incidence of Endophthalmitis and Use of Antibiotic Prophylaxis after Intravitreal Injections. *Ophthalmology*, <http://han.sub.uni-goettingen.de/han/pubmed/www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642012001340> (Zugriff: 19.06.2012)

Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BEK, Cushman M, Wong TY (2008): Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 (10), 4297-4302

Csaky K, Do DV (2009): Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol* 148 (5), 647-656

Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P (2006): Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 124 (5), 726-732

Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BEK, Wong TY, Mitchell P (2007): Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology* 114 (3), 520-524

Degenring RF, Kampeter B, Kreissig I, Jonas JB (2003): Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 81 (5), 548-550

Dithmar S, Hansen LL, Holz F (2003): Venöse retinale Verschlüsse. *Ophthalmologe* 100 (7), 561-578

Donati S, Barosi P, Bianchi M, Al Oum M, Azzolini C (2012): Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 22 (4); 607-614

Ehlken C, Rennel ES, Michels D, Grundel B, Pielen A, Junker B, Stahl A, Hansen LL, Feltgen N, Agostini HT, Martin G (2011): Levels of VEGF but not VEGF(165b) are Increased in the Vitreous of Patients With Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 152 (2), 298-303

El-Ashry M, Hegde V, James P, Pagliarini S (2008): Analysis of macular thickness in British population using optical coherence tomography (OCT): an emphasis on interocular symmetry. *Curr Eye Res* 33 (8), 693-699

Esrick E, Subramanian ML, Heier JS, Devaiah AK, Topping TM, Frederick AR, Morley MG (2005): Multiple laser treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 139 (4), 653-657

Feltgen N: Neue invasive Behandlungsmethoden retinaler Venenverschlüsse. Med. Habil.-Schr. Freiburg im Breisgau 2008

Feltgen N, Pielen A, Hansen L, Bertram B, Agostini H, Jaisle GB, Hoerauf H, Stahl A (2010): Intravitreale Medikamenteneingabe bei retinalem Venenverschluss: Pathophysiologische Mechanismen und angewandte Substanzen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 227 (9), 681-693

Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R (2006): Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 26 (8), 859-870

Framme C, Kobuch K, Eckert E, Monzer J, Roider J (2002): RPE in perfusion tissue culture and its response to laser application - Preliminary report. *Ophthalmologica* 216 (5), 320-328

Framme C, Roider J, Brinkmann R, Birngruber R, Gabel VP (2008): Grundlagen und klinische Anwendung der Laser-Therapie an der Netzhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 225 (4), 259-268

Frucht J, Shapiro A, Merin S (1984): Intraocular pressure in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 68, 26-28

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), 1344-1349

Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, Schmidt-Erfurth U (2009): Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 (3), 1025-1032

Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V (2005): Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 (2), 726-733

Giammaria D, Ioni A, Bartoli B, Cofini V, Pellegrini G, Giannotti B (2011): Comparison of macular thickness measurements between time-domain and spectral-domain optical coherence tomographies in eyes with and without macular abnormalities. *Retina* 31 (4), 707-716

Hagen S, Krebs I, Haas P, Glittenberg C, Falkner-Radler CI, Graf A, Ansari-Shahrezaei S, Binder S (2011): Reproducibility and comparison of retinal thickness and volume measurements in normal eyes determined with two different Cirrus OCT scanning protocols. *Retina* 31 (1), 41-47

Hahn P, Fekrat S (2012): Best practices for treatment of retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 23 (3), 175-181

Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM, OZURDEX GENEVA Study Group (2010): Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 117 (6), 1134-1146

Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM, OZURDEX GENEVA Study Group (2011): Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology* 118 (12), 2453-2460

Hamid S, Mirza SA, Shokh I (2008): Branch retinal vein occlusion. *J Ayub Med Coll Abbotabad* 20 (2), 128-132

Harino S, Bessho K, Kida T (2012): Prospective multicenter study of visual outcomes following three different treatments for macular edema associated with branch retinal vein occlusion: a study by the Japanese BRVO study group. *Jpn J Ophthalmol* 56 (3), 250-261

Hayashi K, Hayashi H (2005): Intravitreal Versus Retrobulbar Injections of Triamcinolone for Macular Edema Associated With Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* (139), 972-982

Hayreh SS (1994): Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 42 (3), 109-132

Hayreh SS (2005): Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 24 (4), 493–519

Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P (2012): Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. *Ophthalmology* 119 (4), 802-809

Hillenkamp J, Roeder J, Nölle B, Hoerauf H, Hattenbach L-O (2009): Retinologische Notfälle. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 226 (8), R123-R137

Hoerauf H: Branch retinal vein occlusion; in: *Retinal vascular disease*; Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ u.a.; Springer, Heidelberg 2007, 467-506

Hoerauf H, Feltgen N, Bartz-Schmidt KU, Bertram B, Bornfeld N, Hansen LL, Heimann H, Helbig H, Kampik A, Kirchhof B, et al. (2010): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 227 (7), 542-556

Höhn F, Mirshahi A (2010): Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248, 1371-1375

Holladay JT (1997): Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 13 (4), 388-391

Inoue M, Kobayakawa S, Sotozono C, Komori H, Tanaka K, Suda Y, Matsushima H, Kinoshita S, Senoo T, Tochikubo T, Kadonosono K (2011): Evaluation of the Incidence of Endophthalmitis after Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmologica* 226 (3), 145-150

Keane PA, Sadda SR (2011): Retinal vein occlusion and macular edema - critical evaluation of the clinical value of ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 5, 771-781

Kim M, Yu SY, Kim ES, Bae SH, Park JH, Yu HG, Kwak HW (2012): Intravitreal Ranibizumab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 227 (3), 132-138

Klein R, Klein BEK, Moss SE, Meuer SM (2000): The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 98, 133-143

Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK (2008): The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 126 (4), 513-518

Klien BA, Olwin JH (1956): A survey of the pathogenesis of retinal venous occlusion, emphasis upon choice of therapy and an analysis of the therapeutic results in fifty-three patients. *Arch Ophthalmol* 56 (2), 207-247

Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, Michaelis M, Cinatl J, Schubert R, Koch FH (2011): Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*,
<http://han.sub.uni-goettingen.de/han/pubmed/onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2011.02292.x/full> (Zugriff: 02.12.2011)

Krebs I, Hagen S, Smretschnig E, Womastek I, Brannath W, Binder S (2011): Conversion of Stratus optical coherence tomography (OCT) retinal thickness to Cirrus OCT values in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 95 (11), 1552-1554

Kumar B, Yu DY, Morgan WH, Barry CJ, Constable IJ, McAllister IL (1998): The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 105 (3), 424-427

Lang GE (2011): Neue Entwicklungen in der pharmakologischen Therapie des Makulaödems bei retinalen Venenverschlüssen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228 (9), 793-800

Lang GE, Freißler K (1992): Klinische und fluoreszenzangiographische Befunde bei Patienten mit retinalen Venenastverschlüssen: Eine unizentrische Studie über 211 Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 201 (4), 234-239

Leber T: Die Krankheiten der Netzhaut und des Sehnerven; in: *Handbuch der gesamten Augenheilkunde*; hrsg. v. Graefe A, Saemisch UT; Band 5, Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig 1877, 531

Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP, Lam DS (2008): Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 (11), 4893-4897

Lim JW (2011): Intravitreal bevacizumab and cytokine levels in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 225 (3), 150-4

McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY (2007): Interventions for Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology* 114 (5), 835-854

Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, Hager A, Mennel S, Schmidt JC, Helb HM, Farah ME (2011): Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol* 89 (1), 70-75

Mirshahi A, Feltgen N, Hansen LL, Hattenbach L-O (2008): Gefäßverschlüsse der Netzhaut: Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Arztebl* 105 (26), 474-479

Mirshahi A, Lorenz K, Kramann C, Stoffelns B, Hattenbach L-O (2011): Ophthalmologische Diagnostik und Bildgebung bei venösen retinalen Gefäßverschlüssen. *Ophthalmologe* 108 (2), 111-116

Mitchell P, Smith W, Chang A (1996): Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 114 (10), 1243-1247

Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Flynn HW Jr, Schwartz SG, Davis JL, Murray TG, Smiddy WE, Berrocal AM, Dubovy SR, Lee WH, Albini TA, Lalwani GA, Kovach JL, Puliafito CA

(2011): Endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a university referral center. *Retina* 31 (4), 662-668

Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S (2012 a): Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 in Macular Oedema with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Res* 48 (1), 56-58

Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Shimada K (2012 b): Inflammatory Factors in Major and Macular Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 227 (3), 146-152

Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K (2012 c): Functional-Morphological Changes After Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide for Macular Edema with Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther* 28 (3), 231-236

Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, Jian K, Sakamoto I, Nakano K, Yamashita H, Minamoto A, Mishima HK (2005): Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 140 (2), 256-61

Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HK (2006): Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 (3), 309-315

Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Lucentis®. Rote Liste Service GmbH Berlin. Stand September 2011

O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG (2008): Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 126 (5), 692-699

Ozaki H, Hayashi H, Vinorez SA, Moromizato Y, Campochiaro PA and Oshima K (1997): Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 64, 505-517

Paliaga GP (2006) Einige Anmerkungen zur Präzision der Sehschärfemessung. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 223 (1), 18-23

Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ (2012): Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 15 (2), 171-185

Parodi MB, Bandello F (2009): Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. *Ophthalmologica* 223 (5), 298-305

Patel PJ, Zaheer I, Karia N (2008): Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema owing to retinal vein occlusion. *Eye* 22 (1), 60-64

Pauleikhoff D, Kirchhof B, Bertram B, Holz FG, Bartz-Schmidt UB, Bornfeld N, Bresgen M, Heimann H, Helbig H, Hörauf H, Kampik A, Lemmen KD, Roeder J (2011): Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti- VEGF Therapie. *Ophthalmologe* 108 (1), 85-90

Puche N, Glacet A, Mimoun G, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G (2010): Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a retrospective study of 34 eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 90 (4), 357-361

Querques G, Forte R, Berboucha E, Martinelli D, Coscas G, Soubrane G, Souied EH (2011): Spectral-domain versus time domain optical coherence tomography before and after ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 46 (3), 152-159

Ramezani A, Entezari M, Moradian S, Kadkhodaei S, Tabatabaei H, Dehsarvi B, Fatehi M, Yaseri M (2011): Intravitreal triamcinolone for acute branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res* 6 (2), 101-108

Rehak J, Rehak M (2008): Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 33 (2), 111-131

Rehak J, Dusek L, Chrapek O, Fric E, Rehak M (2011): Initial visual acuity is an important prognostic factor in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 45 (4), 204-209

Rehak M, Wiedemann P (2010): Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 8 (9), 1886-1894

Rehak M, Drechsler F, Köferl P, Hollborn M, Wiedemann P, Bringmann A, Kohen L (2011): Effects of intravitreal triamcinolone acetonide on retinal gene expression in a rat model of central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249 (8), 1175-1183

Reim M, Kirchhof B, Wolf S: Diagnosen am Augenhintergrund: Vom Befund zur Diagnose, 1. Auflage; Thieme, Stuttgart 2004

Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY and International Eye Disease Consortium (2010 a): The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 117 (2), 313-319

Rogers S, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY (2010 b): Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 117 (6), 1094-1101

Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD, Greene WL, Shams N. (2005): Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 112 (6), 1048-1053

Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, Douvali M, Ladas I, Vergados I (2010): Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study. *Retina* 30 (6), 893-902

Schäfer, Kristine: Erhebung über mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion der VEGF-Inhibitoren Bevacizumab und Ranibizumab bei altersbedingter Makuladegeneration. Med. Diss. Göttingen 2012

Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M (2009 a): A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. Arch Ophthalmol 127 (9), 1115-1128

Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM, Figueroa, SCORE Study Investigator Group (2009 b): (SCORE) study report 1: Baseline Associations between Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Patients with Retinal Vein Occlusion. Arch Ophthalmol 116 (3), 504-512

Seitz R: Die Netzhautgefäße: Vergleichende ophthalmoskopische und histologische Studien an gesunden und kranken Augen. Beihefte Klin Monatsbl Augenheilkd, 40. Heft; Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1962

Shah CP, Garg SJ, Vander JF, Brown GC, Kaiser RS, Haller JA, for the Post-Injection Endophthalmitis (PIE) Study Team (2011): Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. Ophthalmology 118 (10), 2028-2034

Sharma S, Johnson D, Abouammoh M, Hollands S, Brissette A (2012): Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. Can J Ophthalmol 47 (3), 275-279

Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Seddon JM, Yannuzzi LA (1998): Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. Ophthalmology 105 (5), 765-771

Stahl A, Agostini H, Hansen LL, Feltgen N (2007): Bevacizumab in retinal vein occlusion- results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245 (10), 1429-1436

Stahl A, Buchwald A, Martin G, Junker B, Chen J, Hansen LL, Agostini HT, Smith LEH, Feltgen N (2010): Vitreal levels of erythropoietin are increased in patients with retinal vein occlusion and correlate with vitreal VEGF and the extent of macular edema. *Retina* 30 (9), 1524-1529

Stewart MW (2012): The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc* 87 (1), 77-88

Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM, Wang F, Yehoshua Z, Bueno-Lopez E, Lopez PF (2012): Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor trap-eye). *Retina* 32 (3), 434-457

Van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JS (2011): A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 31 (8), 1449-1469

Werther W, Chu L, Holekamp N, Do DV, Rubio RG (2011): Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 129 (3), 326-331

Wiek J, Schade M, Wiederholt M, Arntz HR, Hansen LL (1990): Haemorheological changes in patients with retinal vein occlusion after isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 74 (11), 665-669

Wong TY, Scott IU (2010): Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med* 363 (22), 2135-2144

Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR (2010): Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 149 (1), 147-154

Yamashita H, Eguchi S, Watanabe K, Takeuchi S, Yamashita T, Miura M (1999): Expression of placenta growth factor (PIGF) in ischaemic retinal diseases. *Eye* 13, 372-374

Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A (2008): Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 38 (12), 904-910

Youm DJ, Ha MM, Chang Y, Song SJ (2012): Retinal Vessel Caliber and Risk Factors for Branch Retinal Vein Occlusion. *Curr Eye Res* 37 (4), 334-338

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten.

Besonders danke ich den Patienten, die an der RABAMES teilnahmen, sowie dem gesamten Studienteam.

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. N. Feltgen für das interessante Dissertationsthema, die hervorragende Einarbeitung in die ophthalmologischen Untersuchungstechniken und die engagierte Betreuung bei der Durchführung dieser Doktorarbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Hoerauf danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können. Auch er gab mir immer wieder hilfreiche Anregungen.

Meinen Dank spreche ich auch Frau I. Zwiener vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz und Herrn H.-J. Helms aus der Abteilung Medizinische Statistik der Universität Göttingen für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse aus.

Bei allen Mitarbeitern der Abteilung Augenheilkunde, vor allem bei Frau S. Fischer, möchte ich mich herzlich für die freundliche Unterstützung während der vergangenen Jahre bedanken.