

Aus der Klinik für Augenheilkunde
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Hoerauf)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Versorgung von Patienten mit Makulaödem in der Göttinger
Augenklinik: Vergleich zweier intravitrealer Applikationsformen
hinsichtlich Akzeptanz und Verträglichkeit**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von
Negin Pakraves
aus Teheran

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer
I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Feltgen
II. Berichterstatter: Prof. Dr. Laskawi
III. Berichterstatter: Prof. Dr. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 21.11.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Anatomische Grundlagen des Auges.....	2
1.2.1 Anatomie der Netzhaut	2
1.2.2 Anatomie und Lage der Makula lutea.....	3
1.3 Makulaödem: Klassifikation und Definition.....	5
1.4 Epidemiologische Bedeutung des Makulaödems	5
1.5 Ätiologie und Pathogenese.....	6
1.5.1 Alterabhängige Makuladendegeneration (AMD)	8
1.5.2 Diabetische Retinopathie	9
1.5.3 Retinaler Venenverschluss	9
1.5.4 Uveitis	10
1.5.5 Irvine-Gass-Syndrom	10
1.6 Therapie des Makulaödems	10
1.6.1 VEGF-Inhibitoren.....	11
1.6.1.1 <i>Pegaptanib</i>	12
1.6.1.2 <i>Ranibizumab</i>	12
1.6.1.3 <i>Bevacizumab</i>	13
1.6.1.4 <i>Aflibercept</i>	13
1.6.2 Steroide (Dexamethason)	15
1.7 Versorgungsstruktur des Makulaödems: Herausforderungen.....	16
1.7.1 Patientenversorgung: strukturelle Aspekte und Herausforderungen.....	16
1.7.2 Versorgungsforschung als Lösungsstrategie	16
1.8 Fragestellung.....	17
2. Methodik.....	19
2.1 Studiendesign.....	19
2.2 Gruppeneinteilung: Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.3 Primäre und sekundäre Zielkriterien	20
2.4 Methodisches Vorgehen	20
2.4.1 Eingriff.....	22
2.4.2 Fragebogenkonzeption	22
2.4.3 Statistische Auswertung.....	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Patientenkollektiv: Charakterisierung	24
3.1.1 Zusammensetzung der Interventionsgruppen.....	24
3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der beiden Interventionsgruppen.....	24
3.1.3 Ätiologie-Profil der beiden Interventionsgruppen	27
3.2 Ergebnisse der präoperativen Untersuchungen	28
3.2.1 Sehschärfe präoperativ	28
3.2.2 Sehschärfe anderes Auge präoperativ	29
3.2.3 Anzahl der bisherigen Eingriffe und betroffenes Auge	30
3.3 Postoperative Ergebnisse.....	31
3.3.1 Veränderung der interventionsbedingten Sehschärfe des behandelten Auges.....	31
3.3.2 Veränderung der Sehschärfe des anderen Auges.....	32
3.4 Ergebnisse der Fragebögen	33

3.4.1 Schmerzen nach dem Eingriff.....	33
3.4.2 Schmerzen aktuell.....	34
3.4.3 Veränderung der Sehfähigkeit des betroffenen Auges	35
3.4.4 Veränderung der Sehfähigkeit beider Augen	36
3.4.5 Anzahl Augenarztbesuche und Injektionen	36
3.4.6 Besserung der Beschwerden.....	37
3.4.7 Allgemeine Zufriedenheit mit dem Eingriff.....	38
4. Diskussion.....	39
4.1 Wirksamkeitsvergleich der verwendeten Substanzen	39
4.2 Limitationen der Studie	40
4.3 Beantwortung der Forschungsfragen	40
5. Zusammenfassung	44
6. Literaturverzeichnis.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematische Darstellung der Lage und des Aufbaus der Retina.....	2
Abbildung 2: Schichten und Zelltypen der Säugetier-Retina.....	3
Abbildung 3: anatomische Lage der Macula lutea.....	4
Abbildung 4: Querschnitt der Macula lutea	4
Abbildung 5: intravitreale Injektion	11
Abbildung 6: intravitreale Implantation	15
Abbildung 7: 30-Gauge-Kanüle (links) und 22-Gauge-Kanüle (rechts) im Vergleich .	15
Abbildung 8: modifizierte Mosby-Schmerzskala	21
Abbildung 9: VEGF- und Steroid-Kollektiv: Zusammensetzung.....	24
Abbildung 10: Median-Altersverteilung der beiden Interventionsgruppen	25
Abbildung 11: klassifizierte Altersverteilung der beiden Interventionsgruppen	26
Abbildung 12: Geschlechtsverteilung der beiden Interventionsgruppen.....	26
Abbildung 13: Makulaödem-Diagnosen in beiden Interventionsgruppen	27
Abbildung 14: klassifizierte Häufigkeitsverteilung des präoperativen Visuswertes in beiden Interventionsgruppen.....	28
Abbildung 15: klassifizierte Häufigkeitsverteilung des präoperativen Visuswertes in beiden Interventionsgruppen (anderes oder Partner-Auge)	30
Abbildung 16: betroffenes Auge in beiden Interventionsgruppen	31
Abbildung 17: Visusveränderung in beiden Interventionsgruppen.....	32
Abbildung 18: Boxplot-Verteilung perioperative Brennsymptomatik	34
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung des Schmerzniveaus nach 3 Monaten in beiden Interventionsgruppen im Vergleich	35
Abbildung 20: Besserung der Beschwerden in beiden Interventionsgruppen	38
Abbildung 21: allgemeine Zufriedenheit mit dem Eingriff	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie des Makulaödems	7
Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs	25
Tabelle 3: Visus präoperativ in beiden Interventionsgruppen	28
Tabelle 4: präoperativer Visuswert beider Augen in beiden Interventionsgruppen	29
Tabelle 5: Anzahl der Eingriffe inklusive Behandlungseingriff	30
Tabelle 6: prä- und postinterventioneller Visusvergleich	31
Tabelle 7: prä- und postinterventioneller Visusvergleich des anderen Auges.....	32
Tabelle 8: operative Beschwerden im Vergleich.....	33
Tabelle 8: Schmerzen am behandelten Auge 3 Monate nach dem Eingriff (Skala 1 bis 10)	35
Tabelle 10: interventionsbedingte Veränderung der Sehfähigkeit des betroffenen Auges auf einer Skala von 1 bis 10 (Selbsteinschätzung der Patienten).....	36
Tabelle 11: Veränderung der Sehfähigkeit beider Augen auf einer Skala von 1 bis 10 (Selbsteinschätzung der Patienten).....	36
Tabelle 12: Anzahl Augenarztbesuche und Injektionen im Vergleich	37
Tabelle 13: Besserung der Beschwerden in beiden Interventionsgruppen (Selbsteinschätzung)	37
Tabelle 14: allgemeine Zufriedenheit mit dem Eingriff	38

Abkürzungsverzeichnis

A	Amakrinzelle
AGE	advanced glycation end products
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
Ax	Axone
Bi	Bipolarzelle
BM	Bruch-Membran
C	Zapfen (engl. cone cell)
CMÖ	zystoides Makulaödem
CNV	subretinale Neovaskularisationsmembranen mit choroidalem Ursprung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EbM	evidenzbasierte Medizin
G	Ganglienzelle
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Ganglienzellschicht
H	Horizontalzelle
Hemi-ZVV	Hemi-Zentralvenenverschluss
IPL	innere plexiforme Schicht
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Innensegmente der Photorezeptorzellen
M	Müller-Zelle
ONL	äußere nukleäre Schicht
OPL	äußere plexiforme Schicht
OS	Außensegmente der Photorezeptorzellen
P	Pigmentepithelzelle
R	Stäbchen (engl. rod)
RPE	retinales Pigmentepithel
RVV	retinal Venenverschluss
VF	Versorgungsforschung
ZVV	rentinaler Zentralnervenverschluss

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Versorgung von Patienten ¹ mit Makulaödemen gehört aufgrund des demographischen Wandels und der daraus resultierenden wachsenden epidemiologischen Bedeutung nicht nur aus medizinischer Sicht, sondern auch aus gesundheitswissenschaftlicher und gesundheitsökonomischer Perspektive zu den Herausforderungen des Gesundheitssystems im beginnenden 21. Jahrhundert. Einerseits müssen die Ergebnisse des Versorgungssystems (entsprechend angepasst an die Vorgaben der evidenzbasierten Medizin) verbessert, gleichzeitig die Kosten gesenkt und schließlich aus Perspektive der Patienten die Lebensqualität gesteigert werden. Aus Sicht der Versorgungsforschung kann die Versorgung von Makulaödem-Patienten in diesem Zusammenhang durch die Fokussierung der Wirksamkeitsüberprüfung unter Alltagsbedingungen optimiert werden.

In vorliegender Dissertation sollen daher zwei intravitreale Applikationsformen (22 Gauge und 30 Gauge) bei Patienten mit Makulaödem hinsichtlich ihrer Akzeptanz und Verträglichkeit mittels einer Fragebogen-Befragung miteinander verglichen werden. Um die Thematik in der notwendigen Breite darzustellen, wird das erste Kapitel („Einleitung“) zunächst den aktuellen Forschungsstand zur Versorgung des Makulaödem wiedergeben und eine Forschungsfrage ableiten, wobei insbesondere die anatomischen Grundlagen, die epidemiologische Bedeutung, die ätiologischen und pathogenetischen Besonderheiten, die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten und die Versorgungsstruktur dargestellt werden. Das zweite Kapitel („Methodik“) wird sich dann mit dem gewählten Studiendesign, dem methodischen Vorgehen bei der Auswahl des Patientenkollektivs und der Fragebogenkonstruktion auseinandersetzen, wonach im dritten Kapitel („Ergebnisse“) die Resultate der empirischen Untersuchung und der statistischen Analyse präsentiert werden. Im anschließenden Diskussionsteil werden dann die Ergebnisse der eigenen Untersuchung in den aktuellen Literaturstand eingebettet, um die Forschungsfrage zu beantworten. Danach werden im abschließenden fünften Kapitel schließlich die wichtigsten Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit noch einmal thesenhaft zusammengefasst.

¹ Zu Gunsten einer besseren Lesbarkeit wird in vorliegender Arbeit auf das Gendering zentraler Begriffe verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

1.2 Anatomische Grundlagen des Auges

1.2.1 Anatomie der Netzhaut

Die Retina (dt. Netzhaut) stellt die innere Schicht des Augapfels dar, in der die Lichtreize durch Photorezeptoren aufgenommen und zu visuellen Informationen weiterverarbeitet werden. Grundsätzlich werden zwei Arten von Photorezeptoren unterschieden, die in der Retina mosaikförmig angeordnet sind: die Stäbchen (verantwortlich für das skotopische Sehen) und die Zapfen (verantwortlich für das photopische Sehen), die jeweils auf verschiedene Wellenlängen des Lichts reagieren und diese zu elektrischen Impulsen umwandeln. Die Informationen bzw. Impulse werden über den Sehnerv weiter in die Sehzentren des Gehirns geschaltet [Augustin 2007; Bowmaker und Dartnall 1980; Ahnelt und Kolb 2000].

In Abbildung 1 ist schematisch die Lage der Retina an der inneren Augapfelschicht sowie deren Aufbau in Stäbchen und Zapfen dargestellt.

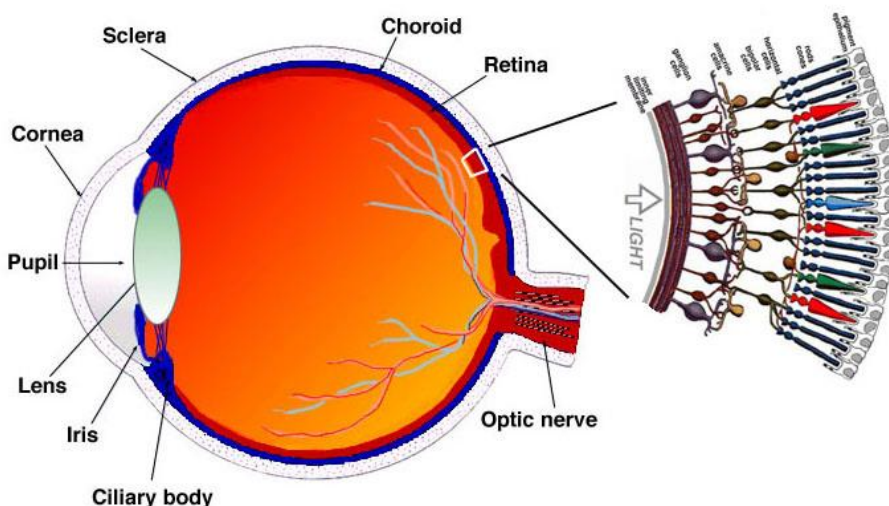


Abbildung 1: schematische Darstellung der Lage und des Aufbaus der Retina

[Quelle: Kolb 2011]

Sowohl entwicklungsgeschichtlich als auch funktionell können Retina und Nervus opticus (dt. Sehnerv) als Bestandteile des Gehirns klassifiziert werden [Grehn 2008]. Grundsätzlich kann die Retina im Bereich des Fundus oculi funktionell in zwei Schichten untergliedert werden: In das Stratum pigmentosum, welches aus dem retinalen Pigmentepithel (RPE) besteht, und dem darunter, in Richtung des Glaskörpers liegenden Stratum nervosum, das sowohl Sinnes- (Stäbchen und Zapfen) als auch Stütz- (Müllerzellen) und Nervenzellen (Bipolar-, Amakrin-, Horizontal-,

Ganglienzellen) enthält. Oberhalb des retinalen Pigmentepithels befindet sich die dünne, semipermeable Bruch-Membran, die sich aus zwei kollagenen und einer elastischen Schicht zusammensetzt. Nach außen hin schließt sich die pigment- und gefäßreiche Choroidea (Aderhaut) an [Augustin 2007; Funk 2003].

Abbildung 2 zeigt den schematischen Aufbau der Säugetier-Retina. Im oberen Teil (oberhalb der Bruchmembran) schließt die Choroida und im unteren Teil (unterhalb der Ganglienzellschicht) das Corpus Vitreum (dt. Glaskörper) an.

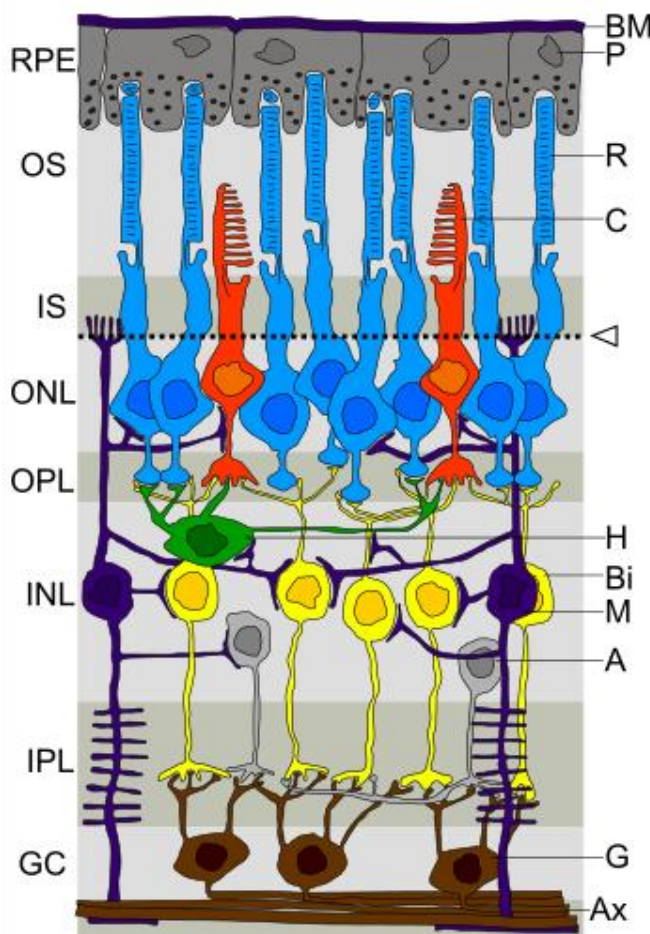


Abbildung 2: Schichten und Zelltypen der Säugetier-Retina

RPE retinales Pigmentepithel, **OS** Außensegmente der Photorezeptorzellen, **IS** Innensegmente der Photorezeptorzellen, **ONL** äußere nukleäre Schicht, **OPL** äußere plexiforme Schicht, **INL** innere nukleäre Schicht, **IPL** innere plexiforme Schicht, **GC** Ganglienzellschicht, **BM** Bruch-Membran, **P** Pigmentepithelzelle, **R** Stäbchen, **C** Zapfen, Pfeil: Membrana limitans externa, **H** Horizontalzelle, **Bi** Bipolarzelle, **M** Müller-Zelle, **A** Amakrinzelle, **G** Ganglienzelle, **Ax** Axone.

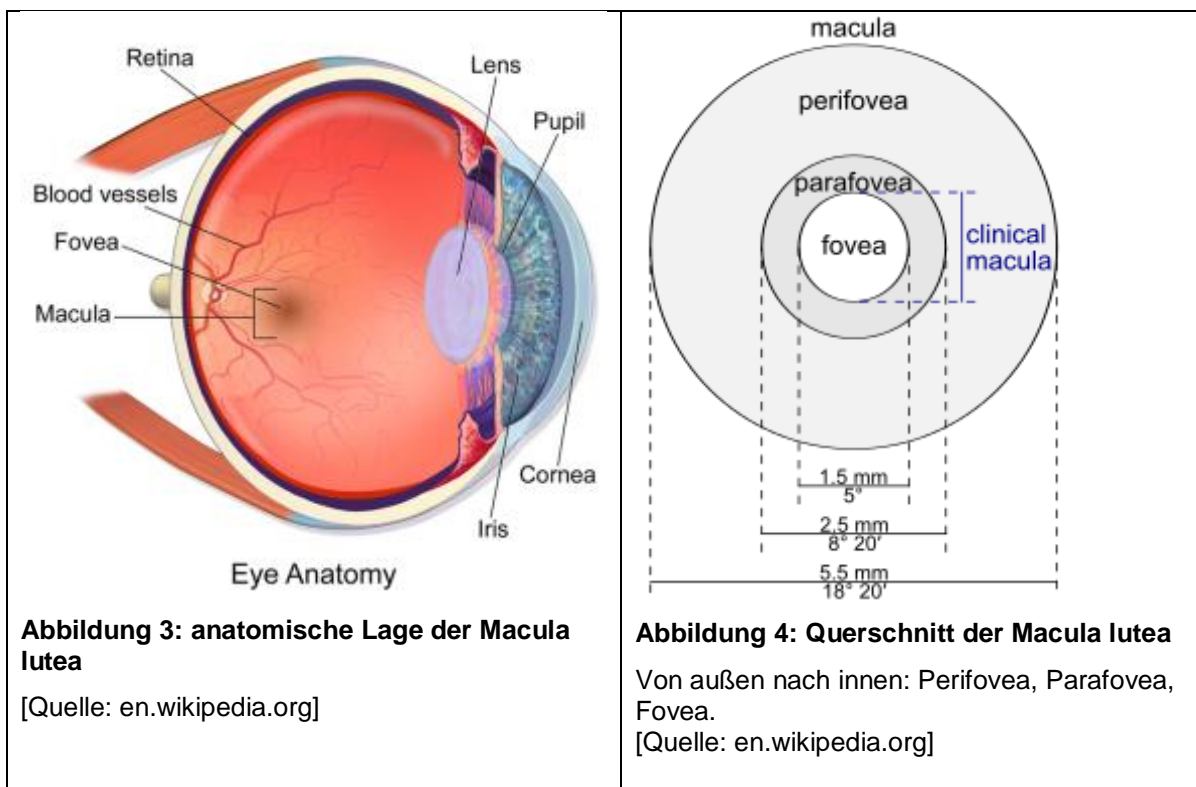
[Quelle: Hartmann 2013]

1.2.2 Anatomie und Lage der Makula lutea

Als Macula lutea wird der Bereich der Netzhaut mit der größten Dichte an Sinneszellen bezeichnet, die im Gegensatz zum extramakulären retinalen Gewebe mehr als eine Schicht an Ganglienzellen enthält. Die gefäßfreie Makula lutea liegt temporal der Sehnervenpapille (Papilla nervi optici) am zentralen Pol der Retina und innerhalb der großen Gefäßbarkaden, bestehend aus den Venolae und Arteriolae temporalis retinae inferiores et superiores [Ulfig 2008; Augustin 2007]. Der Durchmesser der Macula lutea

beträgt als histologisch definierter Bereich ca. 5 mm. Die Macula wird auch „Gelber Fleck“ genannt, wobei sich die Benennung durch die eingelagerten Pigmente in diesem Bereich (Xanthophyll) begründet. Als überwiegende Sinneszellenpopulation können Zapfen identifiziert werden, die für die Farbwahrnehmung zuständig sind [Ulfig 2008; Augustin 2007]. Als Fovea centralis wird der Teil der Makula lutea bezeichnet, in dem sich der so genannte „Bereich des schärfsten Sehens“ befindet, in dem ausschließlich Zapfen zu finden sind. Die Fovea centralis befindet sich an der tiefsten Stelle der trichterförmig angeordneten Macula lutea, in der die Lichtwahrnehmung durch Verlagerung von neuroretinalen Schichten und die Umstrukturierung der neuronalen Verschaltung weiter optimiert wird. Der die Fovea centralis umgebende 0,5 mm breite Saum wird als Parafovea bezeichnet, in dem vorwiegend Stäbchen vorhanden sind. Die äußerste Zone der Macula lutea bildet schließlich die 1,5 mm messende Perifovea, die den Bereich der höchsten Stäbchendichte bildet [Ulfig 2008; Augustin 2007]. Durch ständige Augenbewegung werden verschiedene Bilder unseres Sehens im Bereich der Fovea centralis projiziert, diese Projektionen werden im Gehirn zu einem Gesamtbild zusammengefügt [Augustin 2007; Kanski 2007].

In Abbildung 3 ist die anatomische Lage der Macula lutea auf der Retina ersichtlich, während Abbildung 4 einen Querschnitt der Macula lutea zeigt.



1.3 Makulaödem: Klassifikation und Definition

Als Makulaödem wird eine extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung (Ödem) im Bereich der Macula lutea bezeichnet, die sich durch eine Sehunschärfe im Bereich der Zone des schärfsten Sehens äußert. Verursacht werden kann die Flüssigkeitsansammlung durch degenerative Prozesse wie z.B. die altersabhängige Makuladegeneration, Mikroangiopathien wie z.B. der diabetischen Retinopathie oder retinale Gefäßverschlüsse, kardiovaskuläre Erkrankungen, eine Uveitis unterschiedlicher Genese, postoperative okuläre Reizzustände sowie gelegentlich auch durch Tumorbefall oder Medikamente resp. Medikamentenabusus [Wolfensberger 2008].

Im ICD-10-Katalog ist das Makulaödem unter der Codierung H35.81 („Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Netzhaut“) klassifiziert, differenziert wird dabei zwischen insgesamt 18 verschiedenen Diagnosen (Cholesterinablagerung in der Retina, hereditäres dominantes zystoides Makulaödem, Lichtschädigung der Retina, Makulaödem, Netzhautödem, nichttraumatisches peripheres Netzhautödem, nichttraumatisches peripheres Retinaödem, nichtzystoides Makulaödem, Phakoma des Auges, postinfektiöse Retinaatrophie, Retinaatrophie, Retinachalkose, Retinahyperämie, Retinakongestion, Retinastauung, Retinazyanose, Retinaödem, zystoides Makulaödem) [DIMDI 2015].

1.4 Epidemiologische Bedeutung des Makulaödems

Wenngleich in Deutschland bisher keine epidemiologischen Daten für alle pro Jahr diagnostizierten Makulaödeme erhoben wurden, bestehen doch Angaben zur Häufigkeitsverteilung bei einigen verursachenden Grunderkrankungen.

Die häufigste Ursache für die Entstehung eines Makulaödems ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD). Die Gesamtprävalenz der AMD in Deutschland betrug im Jahr 2006 ca. 4,5 Millionen, die Zahl der Neuerkrankungen für Deutschland beträgt jährlich ca. 50.000. Da ungefähr 15 Prozent aller AMD-Patienten eine neovaskuläre Verlaufsform ausbilden, kann hier von ca. 675.000 Makulaödem-Betroffenen ausgegangen werden [Holz et al. 2006; Finger et al. 2011]. Die jährliche AMD-Inzidenz bei über-50-Jährigen weißen Amerikanern wird auf 3,5 pro 1000 EW geschätzt [Rudnicka et al. 2015]. Die zweithäufigste Ursache ist einer makulabedingten Sehverschlechterung ist das Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie. Bei Diabetikern wird aktuell von einer Makulaödem-Prävalenz von 9 Prozent

ausgegangen, was bedeutet, dass von den derzeit ca. 7 Millionen in Deutschland lebenden Diabetes mellitus-Patienten 630.000 von einem Makulaödem betroffen sind [Joussen et al. 2001; DiabetesDE 2010], andere Untersuchungen beziffern die Prävalenz auf 20,1 Prozent für Personen mit Typ 1 Diabetes und 13,9 Prozent (ohne Insulin) bzw. 25,4 Prozent (mit Insulintherapie) für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [Klein et al. 1989; Hammes et al. 2006; DOG et al. 2010a; Ponto et al. 2016]. Das Risiko eines Diabetikers, innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren ein Makulaödem zu entwickeln, beträgt zwischen 14 und 25 Prozent [Klein et al. 1995]. Möglicherweise muss jedoch von niedrigeren Prävalenzraten ausgegangen werden, da im Rahmen einer aktuellen Kohortenstudie eine Retinopathie-Prävalenz von 8,1 Prozent ermittelt wurde, der Anteil der Makulopathie-Patienten jedoch nur 0,2 Prozent betrug. Allerdings fokussierte die Studie Patienten in einem Prädiabetes-Stadium, unklar bleibt, ob die Ergebnisse auch auf Patienten mit manifester Diabetes mellitus-Erkrankung übertragen werden können [Lamparter et al. 2014].

Auch der retinale Venenverschluss (RVV) stellt eine (epidemiologisch bedeutende) Ursache für eine vaskuläre Erkrankung des Auges und damit für ein Makulaödem dar. Weltweit beträgt die RVV-Prävalenz ca. 16,4 Millionen Patienten, von denen ca. 15 Prozent (2,5 Millionen) von einem retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) betroffen sind [DOG 2010b; Rogers et al. 2010], die i. d. R. auch ein Makulaödem ausgebildet haben [G-BA 2013, Rogers et al. 2010, Mitchell et al. 1996; McIntosh et al. 2010].

Trotz etwas ungenauer epidemiologischer Datenlage kann also von einer hohen Krankheitslast ausgegangen werden, die vom Gesundheitssystem versorgt werden muss. Als epidemiologisch bedeutendste Ursache kann die AMD benannt werden, da die meisten Patienten ein Makulaödem im Rahmen der altersabhängigen Makuladegeneration entwickeln.

1.5 Ätiologie und Pathogenese

Die für das Makulaödem charakteristische extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Macula lutea entsteht zumeist durch Funktionsstörungen der inneren und äußeren Blut-Retina-Schranke, die normalerweise Schutz vor dem Durchtritt von Flüssigkeit aus den Netzhautkapillaren oder durch das retinale Pigmentepithel bietet und die Blutversorgung kontrolliert. Durch verschiedene (bereits in Kapitel 1.3 dargestellte) Erkrankungen brechen die natürlichen Barrieren der Blut-Retina-

Schranke zusammen, wodurch sich extrazelluläre Flüssigkeit (Gewebeblässigkeit, Lymphe und Blutplasma) in der Makula lutea ansammeln kann [Wolfensberger 2008; Viores et al. 1999; Cunha-Vaz 1976].

In vielen Studien konnte der Wachstumsfaktor vascular endothelial growth factor (VEGF) als wesentliche Determinante in der Pathogenese verschiedener okulärer Neovaskularisationen identifiziert werden, der insbesondere bei der Entstehung eines vaskulären Makulaödems eine wichtige Rolle spielt [Adamis et al. 1996; Amano et al. 1998; Bhagat et al. 2009]. Normalerweise sorgt das VEGF für die Neubildung von Gefäßen, bei Überstimulierung werden jedoch die vorhandenen Gefäße durchlässiger, was die Neubildung von Ödemen vereinfacht [Ulbig et al. 1993; Kollias und Ulbig 2010; Hamilton et al. 1996; Jonas 2007; Bhagat et al. 2009; Adamis et al. 1996]

In ätiologischer Hinsicht können vaskuläre, inflammatorische, mechanische, toxische und hereditäre Ursachen unterschieden werden, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ätiologie des Makulaödems

[Quelle: Eigene Darstellung]

Ätiologische Einteilung	Ursachen
vaskulär	- Diabetes/ diabetische Retinopathie - retinaler Venenverschluss - altersabhängige Makuladegeneration - alle Erkrankungen mit sekundärer chorioidaler Neovaskularisation (z.B. Naevus, Pseudoeanthema elasticum, Chorioretinopathia centralis serosa)
inflammatorisch	- Uveitis - postoperative sterile Entzündungen (z.B. Irvine Gass Syndrom nach Katarakt-OP)
mechanisch	- epiretinale Gliose, Glaskörpertraktion
toxisch	- Medikamente/ Medikamentenabusus - Radiatio (z.B. bei Tumortherapie)
hereditär	- Retinopathia pigmentosa, juvenile Retinoschisis, Grubenpapille

Häufig sind vor allem die aus vaskulären Ursachen resultierenden Makulaödeme (altersabhängige Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, retinaler Venenverschluss), sowie die entzündliche Uveitis und das Irvine Gass Syndrom als postoperativer Zustand nach Katarakt-OP, weswegen die genannten fünf Erkrankungen im Folgenden kurz klassifiziert werden, um die Entstehung des Makulaödems darstellen zu können.

Eher selten sind Makulaödeme, die mechanische (z.B. im Rahmen einer epiretinalen Gliose nach Laserbehandlung), toxische (medikamentenbedingt oder nach Radiatio) oder hereditäre Ursachen (z.B. Retinopathia pigmentosa) haben [Kaeser, Gerding 2012; Haritoglou et al. 2014; Hartong et al. 2006; Daiger et al. 2007; Nowilaty et al. 2010; Stoffelns et al. 2010].

1.5.1 Alterabhängige Makuladendegeneration (AMD)

Bei der neovaskulären Verlaufsform der AMD akkumuliert Flüssigkeit im zentralen Netzhautbereich. Ursächlich ist die Bildung von subretinalen Neovaskularisationsmembranen mit chorioidalem Ursprung (CNV), die durch Risse und Lücken in der Bruch Membran aufgrund ihres unzureichenden Wandaufbaus in der Makula Blutungen und Lipidablagerungen verursachen können [Grehn 2008; Zarbin 2004; Grossniklaus et al. 2004]. Die Bruchmembran ist (als Grenzmembran zwischen der Chorioida und dem RPE) zentraler Akteur beim Transport von Flüssigkeit und Nährstoffen zwischen der Choriokapillaris (der Gefäßschicht der Chorioida) und dem RPE und verhindert normalerweise das Eindringen neuer Gefäßstrukturen in den subretinalen Raum, wird aber durch die Aktivitätssteigerung der Proteinkinase C und die Glycosilierung von Proteinen zur Bildung von advanced glycation end products (AGE) angehalten, die Zellinteraktionen über VEGF verursachen.

Die genauen Ursachen für die Ausbildung einer neovaskulären AMD sind bisher noch nicht abschließend geklärt, der physiologische Alterungsprozess des RPE scheint in der Pathogenese aber eine wichtige Rolle zu spielen. Aktuell wird davon ausgegangen, dass das „Alterspigment“ Lipofuszin mit zunehmender Lebensdauer im RPE akkumuliert und damit den Abtransport von Stoffwechselendprodukten zwischen RPE und Bruch-Membran behindert, die sich hier in Folge dessen als gelblich-weiße Drusen ablagern und die Permeabilität der Bruch-Membran weiter beeinflussen [Boulton et al. 1994; Abdelsalam et al. 1999; Jung et al. 2007; Hogan et al. 1967]. Für die Ausbildung einer feuchten AMD wurde aber auch eine genetische Disposition nachgewiesen [Dewan et al. 2006; Haddad et al. 2006; Klaver et al. 1998; Meyers 1994; Scholl et al. 2005], darüber besteht ein vermuteter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und AMD [Chakravarthy et al. 2007; Vingerling et al. 1996]. Auch die Irisfarbe, Übergewicht, ethnische Herkunft und intensive Sonneneinstrahlung werden als mögliche Risikofaktoren diskutiert, sind aber im Vergleich zur degenerativen Hypothese umstrittener (Frank et al. 2000).

1.5.2 Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie gilt in den Industrieländern als häufigste Erblindungsursache bei Menschen mittleren Alters, die auf eine Diabetes mellitus-bedingte Schädigung der kleinen Blutgefäße in der Netzhaut zurückgeht (Mikroangiopathie). Hauptursache für die Gefäßschädigungen (die sich als progressiver Kapillarverschluss und als pathologisch gesteigerte Kapillarpermeabilität manifestieren) ist die chronische Hyperglykämie [BÄK et al. 2010]. Die Gefäßschädigungen der Netzhaut bewirken im Rahmen einer Netzhautischämie eine pathologisch verminderte Durchblutung des Gewebes der Netzhaut sowie eine angiographisch nachweisbare Leckage der makulanahen Gefäße, wodurch es zu Flüssigkeitsablagerungen in der Macula lutea kommen kann [Nentwich et al. 2010]. In biochemischer Hinsicht führt die (Diabetes-bedingte) Aktivitätssteigerung der Proteinkinase C und die Glycosilierung von Proteinen zur Bildung von advanced glycation end products (AGE), die Zellinteraktionen über VEGF verursachen. Dadurch entstehen Neovaskularisationen im vorderen und hinteren Augenabschnitt, welche die Gefäßpermeabilität steigern und die innere Blut-Retina-Schranke schwächen. Die unter hyperglykämischen Bedingungen gebildeten AGE gelten dabei als Mediatoren nahezu aller Diabetes-bedingten Komplikationen [Ulbig et al. 1993; Kollias und Ulbig 2010; Hamilton et al. 1996; Jonas 2007; Bhagat et al. 2009].

1.5.3 Retinaler Venenverschluss

Der retinale Venenverschluss (RVV) stellt nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste vaskuläre Erkrankung des Auges dar. Klinisch werden der komplette Zentralnervenverschluss (ZVV), der Hemi-Zentralnervenverschluss (Hemi-ZVV) und der Venenastverschluss (VAV) unterschieden [Rogers et al. 2010; Mitchell et al. 1996; McIntosh et al. 2010]. Zu den Hauptrisikofaktoren eines ZVV gehören kardiovaskuläre Erkrankungen (wovon 75 Prozent der ZVV-Patienten betroffen sind), arterielle Hypertonie (55 Prozent) und Diabetes mellitus (35 Prozent) [Gutman 1983; Zegarra et al. 1979]. Trotz der hohen epidemiologischen Bedeutung ist die Pathogenese des ZVV noch nicht abschließend geklärt. Pathophysiologisch entsteht der ZVV durch eine Thrombosierung der V. centralis retinae im Bereich der Lamina cribrosa aufgrund arteriosklerotischer Veränderungen retinaler Arterien [Mirshahi et al. 2008; Feltgen et al. 2003; Hayreh et al. 2005; Sharma et al. 1996; Chopdar et al. 1984; Green et al. 1981; Rehak, Wiedemann 2010]. Durch den in der Folge entstehenden erhöhten

intravasalen Druck, schließlich aber auch durch die Gefäßwandischämie kommt es dann zum Austritt von intravasaler Flüssigkeit und zum Makulaödem.

1.5.4 Uveitis

Die Uveitis bezeichnet eine Entzündung der Uvea (Traubenhaut), die sich aus der Chorioidea, dem Ziliarkörper und der Iris zusammensetzt. Klinisch werden (nach dem anatomischen Ort der Entzündung) vier Uveitis-Formen differenziert: die Uveitis anterior, intermedia, posterior und die Panuveitis, wobei sich das zystoide Makulaödem am häufigsten im Rahmen einer intermediären oder posterioren Uveitis entwickelt (Wolfensberger 2008; Rodriguez et al. 1994; Rothova et al. 1996). Etwa jeder vierte Uveitis-Patient entwickelt ein visusbedrohendes zystoides Makulaödem (CMÖ) [Durrani et al. 2004; Rothova et al. 1996]. Bei einem CMÖ öffnet sich (aufgrund der entzündlichen Uveitis) die innere Blut-Retina-Schranke, was zum Austritt von proteinreicher Flüssigkeit aus dem Gefäß führt, die aufgrund der Porengröße des enthaltenen Albumins die Membrana limitans externa nicht überwinden und damit nicht entlang des transretinalen Stroms der proteinarmen Extrazellulärflüssigkeit vom Glaskörper zur Aderhaut) fließen kann und sich innerhalb der Uvea anreichert [Bunt Milam et al. 2005; Thureau 2005; Fiehn et al. 2003; Flach 1998].

1.5.5 Irvine-Gass-Syndrom

Beim Irvine-Gass-Syndrom kommt es infolge einer Katarakt-Operation zu einer Ansammlung von extrazellulärer Flüssigkeit im Bereich der Netzhautmitte. Bei dieser Form des CMÖ, die typischerweise wenige Tage bis Wochen nach der Operation auftritt, handelt es sich vermutlich um einen Prostaglandin-vermittelten Prozess, der durch das Enzym Cyclooxygenase reguliert wird. Bei Katarakt-Patienten wird von einer postoperativen Inzidenz von bis zu 30 Prozent ausgegangen [Irvine 1976; Steinert et al. 1989; Lobo 2012].

1.6 Therapie des Makulaödems

In Abhängigkeit von Stadium und Ätiologie kann das Makulaödem entweder mittels Lasertherapie oder medikamentös behandelt werden. Beim zystoiden Makulaödem wird fast ausschließlich medikamentös therapiert [DOG 2014], in zunehmendem Maße wird die medikamentöse VEGF- oder Entzündungsinhibition (anstelle der im letzten Vierteljahrhundert dominanten Laserintervention) zur Therapie der Wahl [Gerste

2013]. Da in der dieser Dissertation zugrundeliegenden Untersuchung zwei intravitreale Applikationsformen verglichen wurden, wird im Folgenden ausschließlich die medikamentöse Therapie fokussiert. Die intravitreal verfügbaren Medikamente gliedern sich dabei in 2 Gruppen: die VEGF-Inhibitoren und die Steroide. Beide Substanzgruppen wirken in unterschiedlichem Maße auf die Entzündung und auf die Gefäßpermeabilität. Der Vorteil der VEGF-Inhibitoren beruht auf der einfacheren und nebenwirkungsarmen Anwendung, der Vorteil der Steroide auf einer längerfristigen Wirkung (ca. 3 bis 5 Monate im Vergleich zu 4 bis 8 Wochen bei den VEGF-Inhibitoren).

1.6.1 VEGF-Inhibitoren

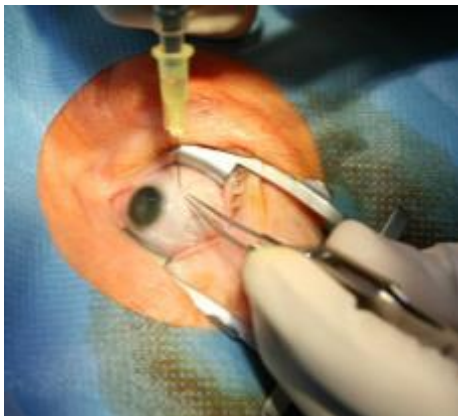


Abbildung 5: intravitreale Injektion

Im Abstand von 3,5 mm wird mit einer 30-Gauge-Kanüle in der Regel 0,05 ml einer flüssigen Substanz in den Glaskörperraum injiziert. VEGF-Inhibitoren hemmen die übermäßige VEGF-Ausschüttung und drängen das Ödem damit zurück. Durch die Therapie von VEGF-Inhibitoren konnte eine deutliche Besserung der ödembedingten

Visusbeeinträchtigung sowohl beim retinalen Venenverschluss [Brown et. al. 2011; Daien et al. 2012; Epstein et al. 2012; Jaisle et al. 2012; Karagiannis et al. 2011], als auch bei der AMD [Brown et al. 2013a; Ferrara et al. 2006; Kovach et al. 2012] und der diabetischen Retinopathie [Kook et al. 2008; Karim und Tang 2010; Brown et al. 2013b] nachgewiesen werden. Bisher (Stand Februar 2015) sind die VEGF-Inhibitoren Lucentis® (Wirkstoff Ranibizumab), Macugen® (Wirkstoff Pegaptanib) und Eylea® (Wirkstoff Aflibercept) zur Therapie von Makulaödemen zugelassen, während das vor

allem in der Krebstherapie verwendete Avastin® (Wirkstoff Bevacizumab) aktuell keine arzneimittelrechtliche Zulassung in der Augenheilkunde besitzt und daher hier nur als Off-Label-Use verwendet werden kann. Die Injektion erfolgt bei allen Wirkstoffen intravitreal, also direkt in den Glaskörper des Auges. Hierzu werden 30-Gauge-Kanülen verwendet (entspricht 0,255 mm).

1.6.1.1 Pegaptanib

Pegaptanib wurde 2004 in den USA und zwei Jahre später in der Europäischen Union als erster VEGF-Inhibitor zur Therapie der AMD zugelassen und hat sich seitdem in der Behandlung des vaskulär verursachten Makulaödems bewährt, da sowohl bei AMD-Patienten als auch bei ZVV-verursachten Ödemen und Patienten mit diabetischer Retinopathie eine Verhinderung des Visusverfalls beobachtet werden konnte [Gragoudas et al. 2004; Chapman und Beckey 2006; Colquitt et al. 2008; Friberg et al. 2010; Udaondo et al. 2011; Braithwaite et al. 2010; Morjaria und Chong 2014; Pacella et al. 2013]. Macugen ist als Aptamer konzipiert, was bedeutet, dass nicht alle VEGF-Isoformen blockiert werden, sondern mit dem VEGF-A₁₆₅ lediglich ein einzelnes Target gebunden und deaktiviert wird. [Kojda 2007]. Macugen spielt in der heutigen Therapie des Makulaödems keine Rolle mehr, da die erzielten Ergebnisse denen der anderen VEGF-Inhibitoren unterlegen waren.

1.6.1.2 Ranibizumab

Ranibizumab wurde zur Behandlung von AMD-Patienten und bei einem abnehmenden Visusverlust in Folge eines diabetischen Makulaödems 2006 von der FDA in den Vereinigten Staaten und 2007 in der Europäischen Union zugelassen. Bei den vaskulären Makulaödemen konnte bei regelmäßiger Therapie ein positiver Effekt nicht nur hinsichtlich einer Verhinderung eines Visusverlustes sondern auch bezüglich einer Verbesserung der Sehschärfe nachgewiesen werden [Heiduschka et al. 2007; Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2006; Liegl et al. 2014; Domalpally et al. 2015]. Auch bei der Behandlung des Irvine-Gass-Syndroms ist eine hohe Wirksamkeit belegt [Fencia et al. 2014]. Beim Wirkstoff Ranibizumab handelt es sich um humanisiertes, rekombinantes monoklonales Antikörperfragment, das mit hoher Affinität die Isoformen der Targetklasse VEGF-A bindet [Wolf 2007]. Ranibizumab gilt als wirksam

und kosteneffektiv [Butt et al. 2015; Holz et al. 2015] und ist für die Behandlung folgender Indikationen zugelassen:

- Chorioidale Neovaskularisation im Rahmen einer AMD
- Makulaödem bei diabetischer Retinopathie
- Makulaödem nach retinalem Venenverschluss
- Chorioidale Neovaskularisationen im Rahmen einer hohen Myopie
- Seltene Erkrankungen mit chorioidaler Neovaskularisation

1.6.1.3 Bevacizumab

Das Medikament Bevacizumab ist aktuell nur zur Behandlung von fünf Krebserkrankungen im metastierten Stadium zugelassen (Koloekales Ca, Bronchial-Ca, Mamma-Ca, Hypernephrom und Ovarial-Ca) und darf bei der Behandlung eines Makulaödems daher nur als „off label use“ verwendet werden. Da das Präparat bereits vor dem Ranibizumab verfügbar war, besteht eine mittlerweile 11-jährige Erfahrung mit der Substanz, die aus Kostengründen weltweit am häufigsten eingesetzt wird. Die Effektivität ähnelt der überzeugenden Wirksamkeit von Ranibizumab und Aflibercept [Ziegler und Uhl 2014; Moja et al. 2014; Jeon und Lee 2014; Michels et al. 2005; Nguyen et al. 2005; Grisanti et al. 2007; CATT Research Group 2011; CATT Research Group et al. 2012; IVAN Study Investigators et al. 2012; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al. 2015; Wykoff, Hariprasad 2015]. Auch der Wirkstoff Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich als rekombinanter IgG1-Antikörper gezielt gegen die aktiven VEGF-A-Isoformen der retinalen Blutgefäße richtet [Ferrara et al. 2005].

1.6.1.4 Aflibercept

Das Medikament Aflibercept zeichnet sich (im Vergleich zu Ranibizumab) dadurch aus, dass hier als Fusionsmolekül Teile des VEGF-Rezeptors mit einem humanen Immunglobulin fusioniert wurden. Der Wirkungsmechanismus von Aflibercept ist der gleiche wie bei dem 2007 eingeführten Ranibizumab. Beide binden den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors A (VEGF-A), die Proliferation von pathologischen Blutgefäßen in der Retina fördert. Aflibercept wurde im Jahr 2011 in den USA und 2012 in der Europäischen Union für die Behandlung der feuchten AMD sowie bei

metastasiertem kolorektalem Karzinom in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen [AKdÄ 2013; EMA 2015; Deutsches Ärzteblatt 2012]. Grundsätzlich wird eine gleiche Wirksamkeit wie bei Ranibizumab angenommen. Da jedoch (im Vergleich zu Ranibizumab) kein Zusatznutzen vom Hersteller nachgewiesen werden konnte, wird es entsprechend der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) genauso vergütet wie Ranibizumab [IQWiG 2014].

1.6.2 Steroide (Dexamethason)



Abbildung 6: intravitreale Implantation

Im Abstand von 3,5 mm wird mit einer 22-Gauge-Kanüle ein Steroid-Implantat in den Glaskörperraum injiziert.

Neben den drei genannten intravitreal verabreichten VEGF-Inhibitoren ist seit 2014 auch der Wirkstoff Dexamethason (vertrieben als Ozurdex®) zur Behandlung von Patienten mit diabetischem Makulaödem zugelassen, nachdem aufgrund erster Studienergebnisse von einer hohen Wirksamkeit verbunden mit einem guten Sicherheitsprofil ausgegangen werden kann [Winterhalter et al. 2015; Boyer et al. 2014; Rishi et al. 2012; Higham et al. 2016]. Weitere zugelassene Indikationen sind der retinale Venenverschluss mit Makulaödem und die Uveitis. Der Wirkstoff Dexamethason stellt ein entzündungshemmendes Glukokortikoid dar,

welches in der ophthalmologischen Therapie als intravitreales Implantat in einem Applikator injiziert wird. Die bekannten Nebenwirkungen intravitrealer Steroide sind die unkontrollierte Steigerung des Augeninnendrucks (ca. ein Drittel aller Patienten) und die Linsentrübung (Katarakt). Die Implantation von Dexamethason erfolgt mit einer 22-Gauge-Kanüle (entspricht 0,644 mm). Abbildung 7 zeigt eine 22-Gauge-Kanüle im Größenvergleich mit einer 30-Gauge-Kanüle.



Abbildung 7: 30-Gauge-Kanüle (rechts) und 22-Gauge-Kanüle (links) im Vergleich

1.7 Versorgungsstruktur des Makulaödems: Herausforderungen

1.7.1 Patientenversorgung: strukturelle Aspekte und Herausforderungen

Die effiziente Behandlung von Patienten mit Makulaödem kann als Herausforderung für das Gesundheitssystem bezeichnet werden, da aufgrund des demographischen Wandels eine steigende Inzidenz besteht. Diese ergibt sich daraus, dass ein Großteil der Patienten erst im höheren Alter von einem Makulaödem betroffen ist, der Anteil der Älteren in den westlichen Industriestaaten aber im Zunehmen begriffen ist: So steigt die AMD-Prävalenz ab dem 50. Lebensjahr exponentiell an. Bei den 60-Jährigen beträgt sie noch 1 bis 3 Prozent, bei den 70-Jährigen bereits 20 Prozent und bei den 80-Jährigen dann 30 bis 40 Prozent [Schrader 2006; Bressler et al. 1989; Klein et al. 1995]. Die diabetische Retinopathie tritt zumeist erst Jahre nach dem Beginn der Diabetes-Erkrankung auf, deren Prävalenz ebenfalls mit zunehmendem Alter ansteigt: So betrug gemäß DEGS-Studie der Anteil von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten bei den 40- bis 49-Jährigen 4,5 Prozent, in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen aber jeweils 22 Prozent [Heidemann et al. 2013]. Es kann also davon ausgegangen werden, dass eine immer größere Anzahl von Patienten mit Makulaödem versorgt werden muss, während die finanziellen Ressourcen immer enger werden, da das deutsche Gesundheitssystem im internationalen Vergleich als kostenineffizient gilt [Lexa 2009]. Damit muss in der Therapie des Makulaödems der Spagat vollzogen werden, einerseits einen möglichst hohen Nutzen für die Patienten zu erbringen (v.a. hinsichtlich der Lebensqualität), andererseits den höchstmöglichen therapeutischen Nutzen zu erzielen (gemäß den Vorgaben der evidenzbasierten Medizin), darüber hinaus aber auch den gesundheitsökonomischen Erwartungen gerecht werden.

1.7.2 Versorgungsforschung als Lösungsstrategie

Das Erreichen einer optimalen Versorgungsqualität eines Makulaödems ist nicht nur aus der Patientenperspektive von Relevanz, sondern auch aus Sicht des Gesundheitssystems anzustreben, weswegen immer häufiger die Strategien der Versorgungsforschung (VF) Anwendung finden. Der Fokus der VF liegt auf der Patientenorientierung und der Vermeidung von Über-, Unter- und Fehlversorgung, wobei ein (zusätzlicher) Nutzen (Effectiveness) wichtiger als die bloße Wirksamkeit (Efficacy) ist. Während die EbM bestrebt ist, Wirksamkeit unter Studienbedingungen nachzuweisen, versucht die Versorgungsforschung, den Nutzen in patientenorientierter Perspektive unter Alltagsbedingungen zu evaluieren [Glaeske

2012; Pfaff 2003]. Im Kontext der Versorgungsforschung wird auch zunehmend die Versorgung von Patienten mit Makulaödem organisiert, die einerseits den Patienten einen möglichst hohen Nutzen bringen und andererseits aus Sicht des Gesundheitssystems durch die Vermeidung von Fehlbehandlungen gleichzeitig Kosten einsparen soll (z.B. integrierte Versorgungsverträge). Für die Versorgungsforschung ist die Identifizierung der jeweils besten Therapieoption von Relevanz, da diese die Anzahl der therapeutischen Nachbehandlungen senkt und damit zugleich auch Kosten einspart, also die Erfolgsparameter des Versorgungssystems erhöht.

1.8 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die zwei intravitrealen Applikationsformen VEGF- und Steroid-Implantation bei Patienten mit Makulaödem hinsichtlich ihrer Akzeptanz und Verträglichkeit miteinander zu vergleichen, um zu überprüfen, welche Therapieform die höhere patientenbezogene Akzeptanz besitzt.

Konkret soll untersucht werden, ob die Behandlung mit intravitrealen Steroiden (im Vergleich zu den VEGF-Inhibitoren) als schmerzhafter empfunden wird und ob Unterschiede zwischen beiden Verfahren hinsichtlich objektiver und subjektiver Messparameter bestehen. Das primäre Zielkriterium der Arbeit bestand also in dem perioperativen Schmerzempfinden, während als sekundäres Zielkriterium die allgemeine Zufriedenheit mit dem Eingriff definiert werden konnte.

Anhand eines in 2013 an der Abteilung für Augenheilkunde der Universitätsklinik Göttingen versorgten Patientenkollektivs wurden die VEGF-Inhibitoren Bevacizumab und Ranibizumab (Kanülengröße 30 Gauge) sowie ein Dexamethasonimplantat (Kanülengröße: 22 Gauge) miteinander verglichen, um einen Beitrag zur Wirksamkeitsanalyse zu leisten. Bisher bestehen erst wenige Vergleichsuntersuchungen, die Studienergebnisse zum direkten Wirksamkeitsvergleich insbesondere unter Fokussierung von patientenzentrierten Aspekten liefern. Konkret sollen mit den in dieser Studie erhobenen Daten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welches Verfahren war weniger schmerzintensiv insbesondere in Bezug auf das Brennen des Desinfektionsmittels? (Primäres Zielkriterium)
2. Konnten unterschiedliche Beschwerden beim Spülen mit dem Desinfektionsmittel identifiziert werden?
3. Welche Applikationsform war hinsichtlich der Akzeptanz und Zufriedenheit überlegen?
4. Welche epidemiologischen Besonderheiten zeigte das Patientenkollektiv?
5. Welche Applikationsform erzielte die besseren Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung des Sehvermögens?
6. Welche Unterschiede zeigten sich in der Nachversorgung?
7. Welche Besonderheiten ergeben sich beim Vergleich der objektiven und subjektiven Messparameter?

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Die der vorliegenden Dissertation zugrundeliegende empirische Untersuchung war als monozentrische, prospektive, nicht randomisierte, zweiarmige Studie konzipiert, die in der Klinik für Augenheilkunde der Universitätsklinik Göttingen durchgeführt wurde. Es gab keine interventionsfreie Kontrollgruppe, aber zwei Therapiegruppen, da ein direkter Wirksamkeitsvergleich der beiden Applikationsformen durchgeführt werden sollte. Die Studie wurde im Zeitraum vom Juni 2012 bis Juni 2013 durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die aufgrund eines Makulaödems in der Abteilung für Augenheilkunde behandelt wurden und die Einschlusskriterien erfüllten. Die Patienten wurden vor der ersten Injektion und nach 3 Monaten untersucht und interviewt. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universitäts-Medizin Göttingen genehmigt (1/12/12An).

2.2 Gruppeneinteilung: Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem Makulaödem aufgrund der Diagnosen altersabhängige Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, retinaler Venenverschluss und Uveitis, die über 18 Jahre alt waren, bisher maximal drei Injektionen erhalten hatten und nach ausführlicher Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme erklärten. Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, von denen keine schriftliche Einverständniserklärung vorlag, sowie jene, bei denen das Makulaödem aus anderen Gründen als den vier genannten entstand, da die Substanzen außerhalb der Zulassung hätten injiziert werden müssen. Der VEGF-Gruppe wurden hauptsächlich AMD-Patienten, sowie diabetische Retinopathie- und RVV-Fälle zugeteilt, während sich die Steroid-Gruppe fast ausschließlich aus RVV- und Uveitis-Patienten zusammensetzte.

2.3 Primäre und sekundäre Zielkriterien

Primäres Zielkriterium war das skalierte Ausmaß der perioperativen Schmerzen.

Sekundäre Zielkriterien waren

- die relative Visusveränderung,
- die absolute Sehfähigkeit
- die Anzahl der Injektionen
- die Anzahl der Augenarztbesuche nach dem Eingriff
- die Besserung der Beschwerden
- die Erfüllung der mit dem Eingriff verbundenen Erwartungen seitens der Patienten.

Beide Gruppen wurden hinsichtlich der in den Zielkriterien ermittelten Werte miteinander verglichen, um Aussagen bezüglich der Wirksamkeit treffen zu können und zwar sowohl bezogen auf die messbaren Visusveränderungen als auch patientenbezogen. Eine Verbesserung der Sehfähigkeit wurde dabei immer dann angenommen, wenn sich eine Visus-Verbesserung präoperativ zu postoperativ messen lies. Eine Symptomverbesserung wurde auch dann postuliert, wenn Patienten mit dem Behandlungablauf zufrieden waren.

2.4 Methodisches Vorgehen

Die Patienten wurden in der Ambulanzuntersuchung nach der Indikationsstellung (intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren oder Dexamethason-Implantation) über die Studie aufgeklärt. Danach wurden potentiell interessierten Patienten Informationsmaterial sowie die Teilnahmeeinwilligung mit nach Hause gegeben.

Am Operationstag wurde bei weiterhin bestehender Bereitschaft, an der Studie mitzuwirken, zunächst die Studienteilnahme durch eine Unterschrift dokumentiert.

Danach wurden folgende Daten erhoben:

- Name, Alter und Geschlecht
- Diagnose
- Betroffene Seite
- Anzahl vorheriger Operationen
- Sehvermögen beider Augen
- Geplanter Eingriff

Die Befragung selbst gliederte sich in einen präoperativen, intraoperativen und postoperativen Teil. Präoperativ wurden kurz vor Beginn des Eingriffs folgende Fragen zum aktuellen Befinden und zum Sehvermögen gestellt:

- Wie würden Sie Ihre Sehfähigkeit des erkrankten Auges anhand einer Skala von 1 bis 10 beschreiben? (wobei 1 keine Sehfähigkeit und 10 eine hervorragende Sehfähigkeit bedeutet).
- Wie würden Sie Ihre Sehfähigkeit mit beiden Augen anhand einer Skala von 1 bis 10 beschreiben (wobei 1 keine Sehfähigkeit und 10 eine hervorragende Sehfähigkeit bedeutet).
- Haben Sie Schmerzen am erkrankten Auge? Falls ja: wie würden Sie Ihre Schmerzen anhand einer Skala von 1 bis 10 beschreiben? (wobei 1 keine Schmerzen und 10 unerträgliche Schmerzen bedeutet)
- Wie würden Sie Ihr allgemeines gesundheitliches Befinden beschreiben?
- Hatten Sie bereits einen Eingriff an einem Ihrer Augen?
- Welcher Eingriff wurde vorgenommen?
- In welcher Klinik wurde das Auge behandelt?

Intraoperativ wurde die Schmerzintensität des Eingriffs mittels der Mosby-Schmerzskala abgefragt, wobei „0“ keine Schmerzen und „maximal vorstellbare Schmerzen“ bedeuten (Abbildung 8).

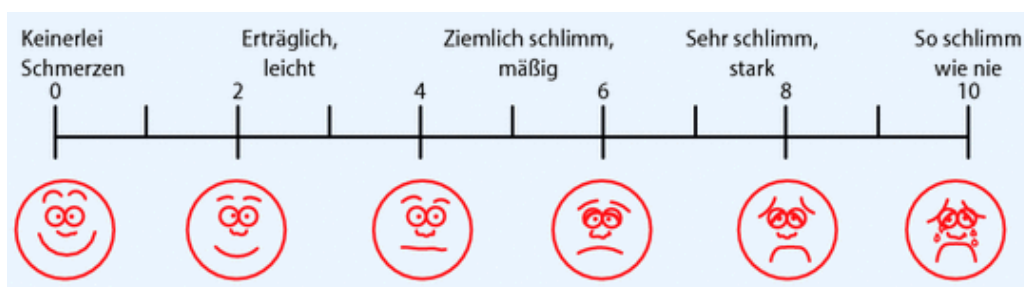


Abbildung 8: modifizierte Mosby-Schmerzskala

[modifiziert nach Hockenberry et al. 2005, S. 1259; Krey 2007]

Postoperativ wurden die Patienten dann nach 3 Monaten erneut befragt, da der Behandlungseffekt nach 3 Monaten ein Maximum erreicht haben sollte. Im Einzelnen wurde dabei nach der Sehqualität, der Anzahl der seit dem Eingriff erfolgten

Augenarztbesuche, sowie der Zufriedenheit mit dem Eingriff gefragt und die Sehfähigkeit beider Augen ermittelt.

Sowohl prä- als auch postoperativ wurde jeweils auch der Visus des gesunden Auges mit erhoben, um mögliche Confounder identifizieren zu können, welche das Therapieergebnis beeinflussen. Das Formblatt, das OP-Protokoll und der Fragebogen finden sich im Anhang.

2.4.1 Eingriff

Der Eingriff in beiden Gruppen fand ambulant statt, die Patienten konnten die Klinik kurz nach dem Eingriff verlassen. Sowohl die intravitreale VEGF-Inhibition als auch die intravitreale Applikator-Implantation fand unter standardisierter topischer Anästhesie statt, bei der das betroffene Auge durch Augentropfen (5 Tropfen im fünfminütigen Abstand) schmerzunempfindlich gemacht und betäubt wurde. Nach dem Eingriff wurden die Patienten für einige Stunden im Aufwachraum nachbetreut. Das Formblatt und der Fragebogen finden sich im Anhang.

2.4.2 Fragebogenkonzeption

Bei der Fragebogenkonzeption wurde auf eine modifizierte Fassung des NEI VFQ 25- Erhebungsinstruments zurückgegriffen, weiterhin wurden einige Fragen u.a. zur Zufriedenheit ergänzt. Die Zusammenstellung der Fragen entstand unter Beratung von Herrn Prof. Dr. rer. oec. Thomas Wilke von der Fakultät für Wirtschaftswissenschaften der Hochschule Wismar. Der NEI VFQ 25 wurde vom National Eye Institute in den USA entwickelt und gilt aktuell als wichtigster psychodiagnostischer Fragebogen bei der Erfassung der sehbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Sehbeeinträchtigung. Der Fragebogen setzt sich aus einem Set von 25 Einzelfragen (Items) zusammen, wobei jeweils 1 bis 4 Fragen einer der 12 Subskalen allgemeiner Gesundheitszustand (1.), allgemeine Sehkraft (2.), Augenschmerzen (3.), Nahsicht (4.), Fernsicht (5.), soziale Funktionsfähigkeit (6.), psychisches Befinden (7.), Ausübung sozialer Rollen (8.), Abhängigkeit von anderen (9.), Probleme beim Autofahren (10.), Probleme beim Farbensehen (11.), peripheres Sehen (12.) zugeordnet werden [Mangione et al. 1998; Finger et al. 2008; Orr et al. 2011; Revicki et al. 2010; Wagenbreth et al. 2011].

2.4.3 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der prä-, intra- und postoperativen Befragung wurden zusammen mit den erhobenen Patientendaten und den medizinischen Daten in eine Excel-Tabelle übertragen, zuvor erfolgte eine vollständige Anonymisierung, um mögliche Rückschlüsse auf einzelne Patienten auszuschließen.

Die statistische Analyse erfolgte dann mittels Excel und SPSS. Ziel der statistischen Analyse war die Beantwortung der Forschungsfragen und die Darstellung der Ergebnisse des Wirksamkeitsvergleichs zwischen den beiden Applikationsformen. Als Nullhypothese wurde dabei die Behauptung aufgestellt, dass sich (bezogen auf die einzelnen erhobenen Parameter) *keine* signifikanten Unterschiede zwischen der VEGF- und der Steroid-Therapie beobachten lassen. Dabei wurde durchgängig ein p-Wert von $<0,05$ zweiseitig bei allen Analysen als statistisch signifikant gewertet ($\alpha=0,05$). Dies bedeutet, dass bei einem p-Wert $< 0,05$ mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass sich die identifizierten Unterschiede auch in der Grundgesamtheit finden lassen. Daraus folgend kann dem Falsifikationsprimat Karl Poppers folgend eine Widerlegung der Nullhypothese („zwischen den Subkollektiven besteht kein Unterschied“) und damit eine vorläufige Bestätigung der Alternativhypothese („zwischen den Kollektiven besteht ein Unterschied“) postuliert werden [Albert 1992; Bortz 1993; du Prel et al. 2009 und 2010]. Neben einer Häufigkeitsanalyse kamen dabei Signifikanztests zur Anwendung (entweder Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests bei binär-codierten Variablen, sowie bei nicht binär-codierten, kardinalskalierten Variablen mit Normalverteilung zweiseitige, unabhängige t-Tests bzw. ohne Normalverteilung Mann-Whitney-Tests). Die statistische Auswertung erfolgte durch Herrn Sebastian Pfeiffer vom Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien GmbH (IFS).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv: Charakterisierung

3.1.1 Zusammensetzung der Interventionsgruppen

Ursprünglich war geplant, mindestens 100 Patienten in die Studie einzuschließen, im für die vorliegende Dissertation maßgeblichen Untersuchungszeitraum konnten jedoch nur 64 Patienten rekrutiert werden. 39 Patienten wurden der VEGF-Gruppe zugeteilt, von denen bei 22 Patienten Bevacizumab und bei 17 Ranibizumab injiziert wurden. Die Steroid-Gruppe (Wirkstoff Dexamethason) setzte sich aus 25 Patienten zusammen (vgl. Abbildung 9).

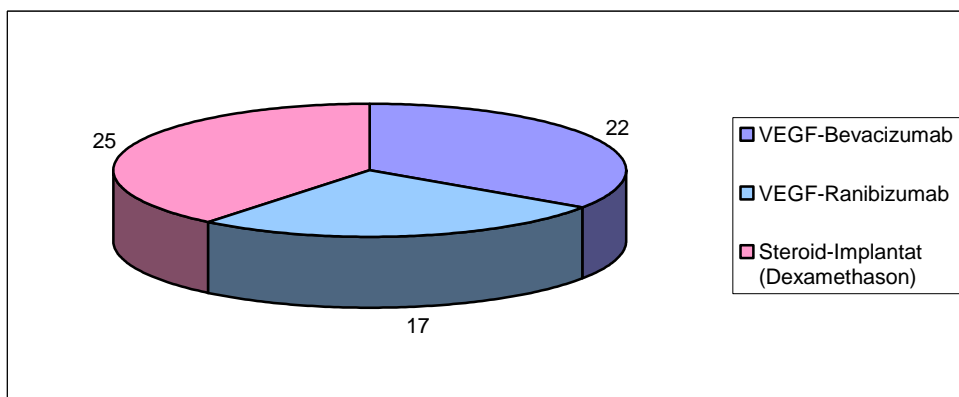


Abbildung 9: VEGF- und Steroid-Kollektiv: Zusammensetzung

3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der beiden Interventionsgruppen

In Tabelle 2 ist die Alters- und Geschlechtsverteilung der beiden Interventionskollektive dargestellt, wobei sich zwischen beiden Gruppen deutliche Unterschiede zeigen. Die Patienten der VEGF-Gruppe waren mit einem Median-Alter von 77 Jahren zehn Jahre älter als die Patienten der Steroid-Gruppe, wobei die Streuung der Variable ‚Alter‘ in beiden Gruppen in etwa gleich groß war. Wird das arithmetische Mittel verglichen, zeigt sich ein Altersunterschied von ca. 7 Jahren, wobei hierbei Ausreißer mehr ins Gewicht fallen. Da bei der Patientenaufnahme das Geburtsdatum erfragt wurde, wurde als Referenzwert bei der Altersbestimmung der 31.12.2013 verwendet.

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs

	VEGF-Kollektiv	Steroid-Kollektiv
Gesamtzahl	n= 39 (davon n= 22 Bevacizumab und n= 17 Ranibizumab)	n= 25
Durchschnittsalter (jeweils in Jahren)	75,7	68,4
Alter (Median)	77	67
Alter (Varianz)	160,9	142,1
Alter (Standardabweichung)	12,7	12,4
Alter (Min/Max)	40/100	26/83
Anteil Männer	44% (n=17)	60% (n=15)
Anteil Frauen	56% (n=22)	40% (n=10)

Die Median-Altersverteilung ist in Abbildung 10 dargestellt.

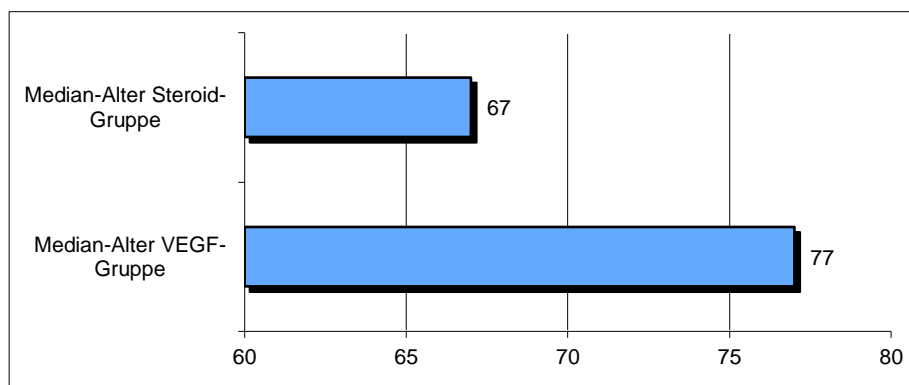


Abbildung 10: Median-Altersverteilung der beiden Interventionsgruppen

Die Unterschiede in der Altersverteilung können (wie in Abbildung 11 dargestellt) verdeutlicht werden, wenn die klassifizierte Altersverteilung verglichen wird. Während das Häufigkeitsmaximum in der Steroid-Gruppe in der Altersklasse der 60- bis unter-70-Jährigen erreicht wird, befindet sich das Maximum im VEGF-Kollektiv bei den 70- bis unter-80-Jährigen Patienten.

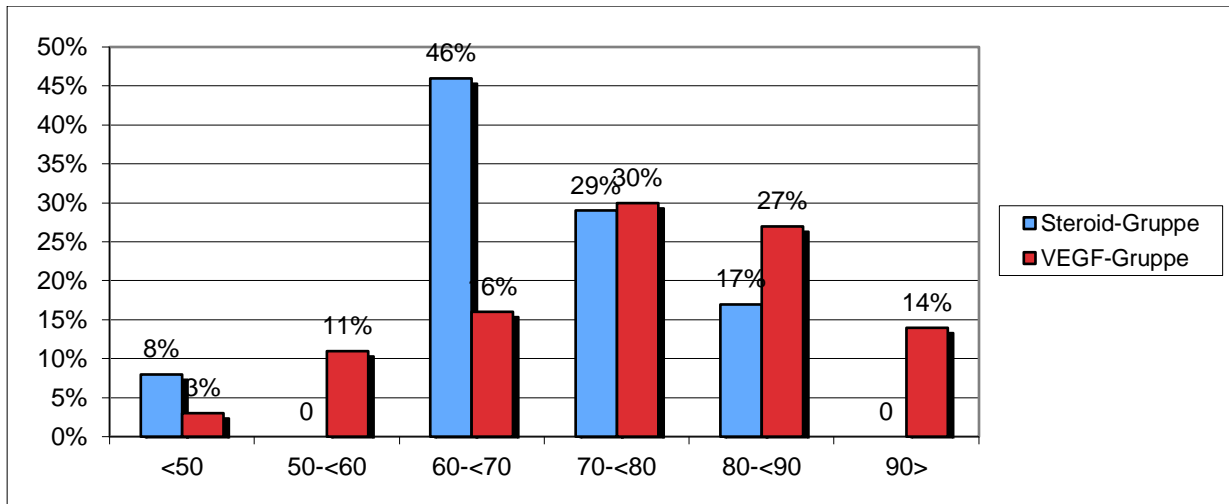


Abbildung 11: klassifizierte Altersverteilung der beiden Interventionsgruppen

Deutliche Unterschiede sind auch bei der Geschlechtsverteilung erkennbar. Während in der älteren VEGF-Gruppe (wohl aufgrund der höheren Lebenserwartung) der Anteil der weiblichen Patienten überlegen war (56 Prozent), fanden sich der Steroid-Gruppe mit einem Anteil von 60 Prozent mehr Männer (vgl. Tabelle 2 und Abbildung 12).

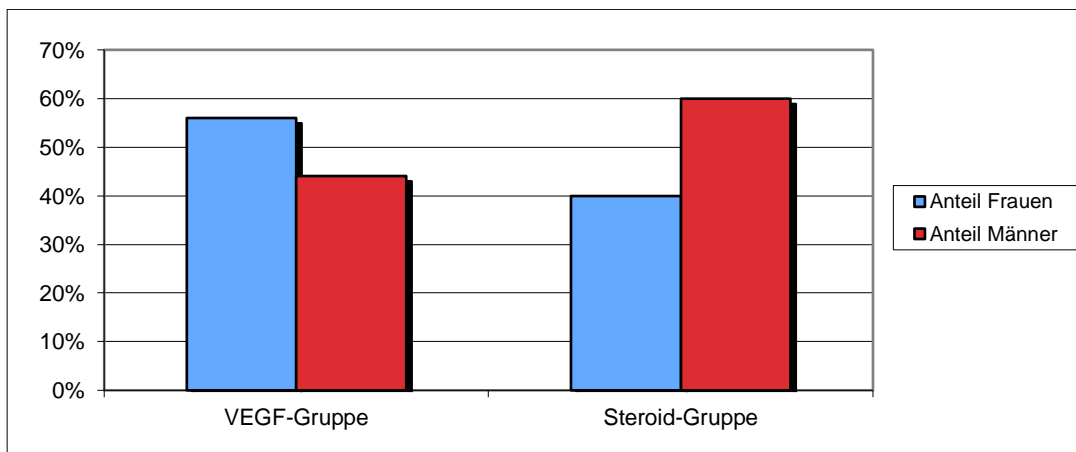


Abbildung 12: Geschlechtsverteilung der beiden Interventionsgruppen

3.1.3 Ätiologie-Profil der beiden Interventionsgruppen

Abbildung 13 zeigt das Ätiologie-Profil der Patienten in beiden Interventionsgruppen.

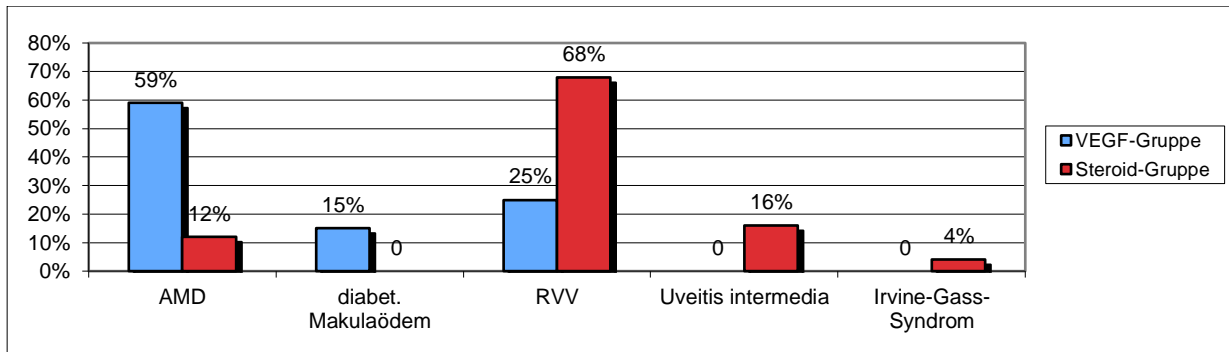


Abbildung 13: Makulaödem-Diagnosen in beiden Interventionsgruppen

Entsprechend der damaligen Medikamentenzulassung wurden Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration oder diabetischem Makulaödem fast ausschließlich mittels der VEGF-Inhibitoren versorgt, während die Steroid-Therapie mittels Dexamethason-Implantation ausschließlich bei der Uveitis intermedia und beim retinalen Venenverschluss zum Einsatz kam. Beim retinalen Venenverschluss wurden mehr Steroide eingesetzt, was auch in Abbildung 13 ersichtlich ist. Ein Patient mit anderer Ätiologie (Irvine-Gass-Syndrom) wurde zusätzlich miteingeschlossen und der Steroid-Gruppe zugeteilt.

3.2 Ergebnisse der präoperativen Untersuchungen

3.2.1 Sehschärfe präoperativ

Tabelle 3 zeigt die logMar-Werte des präoperativen Visus in beiden Interventionsgruppen. Im Durchschnitt betrug der Visuswert in beiden Interventionsgruppen 0,64 (logMar). Werden die Median-Werte verglichen, zeigt sich in der Steroid-Gruppe jedoch ein geringfügig besserer Visuswert als im VEGF-Kollektiv. Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass ein höherer logMAR-Wert einem schlechteren Visus entspricht.

Tabelle 3: Visus präoperativ in beiden Interventionsgruppen

	VEGF-Kollektiv	Steroid-Kollektiv
	logMar	logMar
Mittelwert	0,64	0,64
Median	0,7	0,52
Varianz	0,07	0,1
Standardabweichung	0,26	0,3
Min/Max	1/0,2	1,3/0,15

Wie in Abbildung 14 dargestellt, ist in der VEGF-Gruppe mit über 30 Prozent ein Visuswert von logMar 0,7 am häufigsten anzutreffen, während sich im Steroid-Kollektiv der Visuswert von logMar 1 mit einer relativen Häufigkeit von 26 Prozent dominierend zeigte.

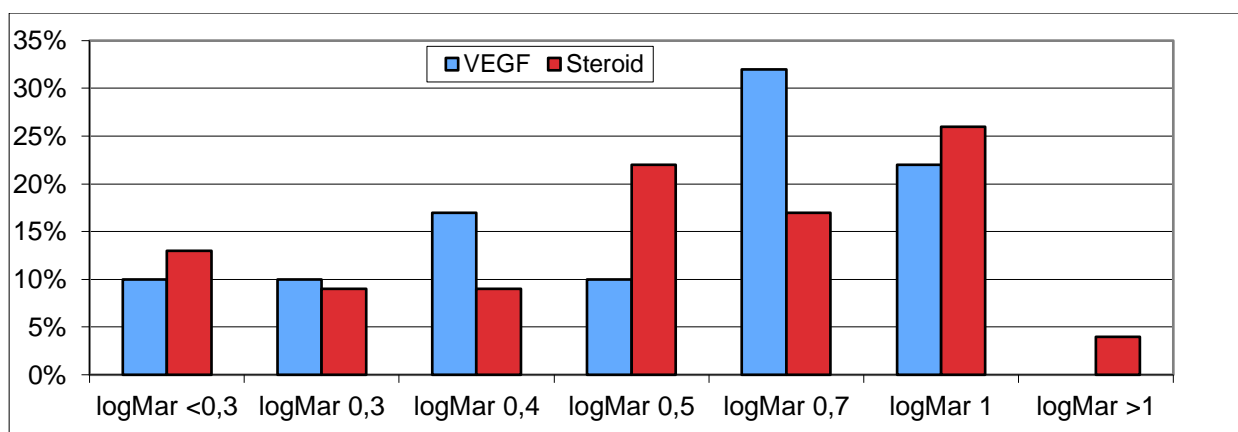


Abbildung 14: klassifizierte Häufigkeitsverteilung des präoperativen Visuswertes in beiden Interventionsgruppen.

3.2.2 Sehschärfe anderes Auge präoperativ

Tabelle 4 zeigt den präoperativen Visuswert beider Augen in beiden Interventionsgruppen. Interessant ist, dass in der Steroid-Gruppe auch der Visuswert des anderen Auges höher war als im VEGF-Kollektiv (Median /logMar 0,36 bzw. logMar 0,22), was durch die unterschiedliche Indikation erklärt werden kann. Die Sehfähigkeit sowohl des betroffenen als auch des anderen Auges war also bei den Steroid-Patienten im Vergleich etwas besser (im logMAR-System entsprechen niedrige Werte einer besseren Sehschärfe).

Tabelle 4: präoperativer Visuswert beider Augen in beiden Interventionsgruppen

	VEGF-Kollektiv		Steroid-Kollektiv	
	Studienauge (logMar)	anderes Auge logMar)	Studienauge (logMar)	anderes Auge (logMar)
Mittelwert	0,64	0,36	0,64	0,22
Median	0,7	0,3	0,52	0,19
Varianz	0,07	0,1	0,1	0,05
Standardabweichung	0,26	0,33	0,3	0,21
Min/Max	1-0,2	1,3-0	1,3-0,15	0,7- (-0,1)

Bei Fokussierung der Häufigkeitsverteilung zeigte sich, dass in der VEGF-Gruppe mit 33 Prozent der größte Anteil der Patienten einen Visuswert des Partnerauges von <logMar 0,5 bis >logMar 0,2 aufwies, während sich im Steroid-Kollektiv mit 25 Prozent der größte Anteil in Gruppe mit einem Visuswert von logMar 0,1 bis > logMar 0,0. 21 Prozent (Steroid-Kollektiv) bzw. 15 Prozent (VEGF-Gruppe) wiesen auf ihrem anderen Auge einen Visuswert von <logMar 0,0 oder kleiner auf, während 17 Prozent (Steroid-Kollektiv) bzw. 24 Prozent (VEGF-Gruppe) einen Visuswert >logMar 0,5) auswiesen (Abbildung 15).

Der Unterschied in den Gruppen lässt sich durch die unterschiedliche Zulassung und Indikation erklären, die beiden Interventionsgruppen zugrunde lag.

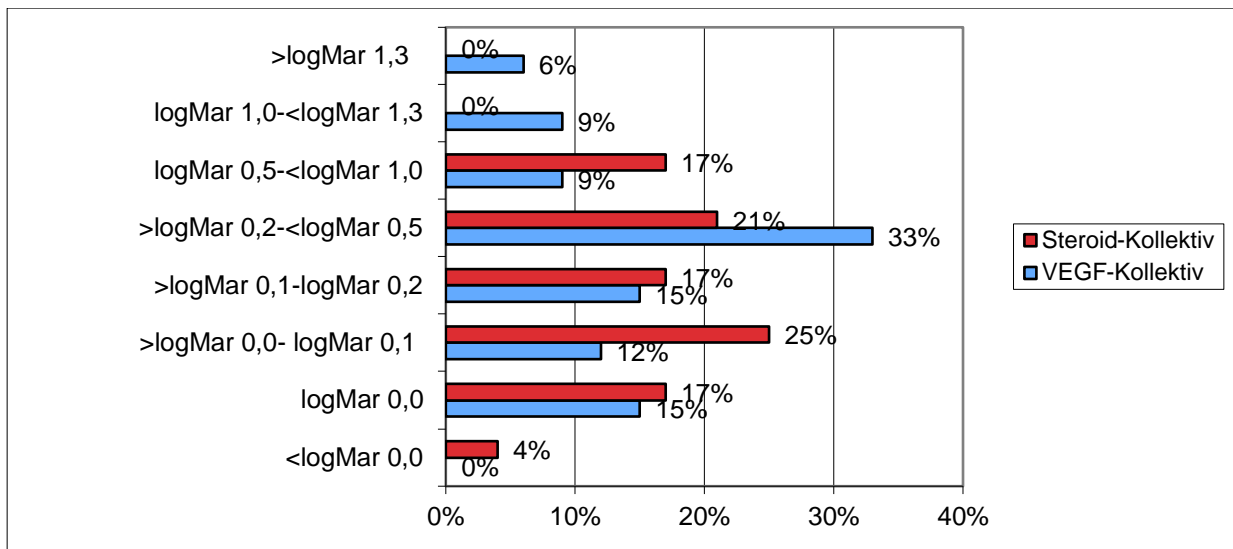


Abbildung 15: klassifizierte Häufigkeitsverteilung des präoperativen Visuswertes in beiden Interventionsgruppen (anderes oder Partner-Auge)

3.2.3 Anzahl der bisherigen Eingriffe und betroffenes Auge

Auch bei der Anzahl der operativen Eingriffe unterscheiden sich beide Subgruppen. Während es sich beim im Klinikum Göttingen dokumentierten Eingriff in der VEGF-Gruppe durchschnittlich um die 1,85te Operation handelte, wurde im Steroid-Kollektiv eine durchschnittliche OP-Zahl von 1,36 erreicht, wie in Tabelle 5 dargestellt. In beiden Interventionsgruppen war das rechte Auge etwas häufiger betroffen als das linke, wie Abbildung 16 verdeutlicht. Insgesamt belegen die Daten, dass beide Behandlungsgruppen eine vergleichbare Ausgangssituation hatten.

Tabelle 5: Anzahl der Eingriffe inklusive Behandlungseingriff

	VEGF-Kollektiv	Steroid-Kollektiv
Mittelwert	1,85	1,36
Median	2	1
Varianz	0,66	1,07
Standardabweichung	0,81	1,04
Min/Max	1/3	1/6

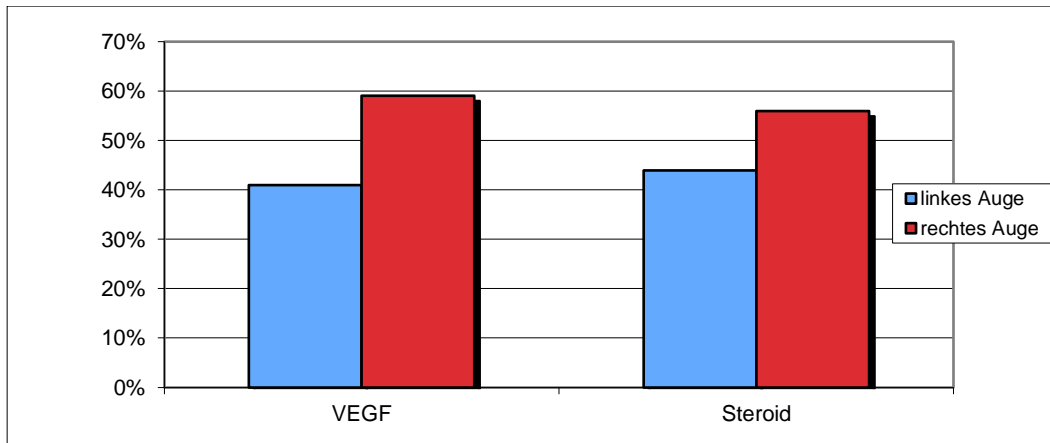


Abbildung 16: betroffenes Auge in beiden Interventionsgruppen

3.3 Postoperative Ergebnisse

Im Folgenden finden sich die postoperativ (nach 3 Monaten) gemessenen (d.h. subjektiv und objektiv ermittelten) Ergebnisse des Eingriffs bezogen auf den Visuswert.

3.3.1 Veränderung der interventionsbedingten Sehschärfe des behandelten Auges

In Tabelle 6 ist die interventionsbedingte Visusänderung beider Kollektive angegeben. Bezüglich der Wirksamkeit zeigen sich nur geringfügige Änderungen. Im VEGF-Kollektiv verbesserte sich der Visuswert um durchschnittlich 0,3 (Median), in der Steroid-Gruppe um 0,12 (Median). Werden nur die Patienten betrachtet, bei denen die Intervention eine Visusverbesserung erbrachte, können beide Verfahren als gleichwertig betrachtet werden (Median: 0,2).

Tabelle 6: prä- und postinterventioneller Visusvergleich

	VEGF-Kollektiv		Steroid-Kollektiv	
	präoperativ (logMar)	postoperativ (logMar)	präoperativ (logMar)	postoperativ (logMar)
Mittelwert	0,64	0,43	0,64	0,5
Median	0,7	0,4	0,52	0,4
Varianz	0,07	0,09	0,1	0,12
Standardabweichung	0,26	0,29	0,3	0,34
Min/Max	1-0,2	1,3-0	1,3-0,05	1,3-0,05
Verbesserung Visus	70%		67%	
Verschlechterung Visus	8%		25%	
Visus unverändert	22%		8%	
Median verbesserter Visus	0,3		0,12	

Wie Abbildung 17 verdeutlicht, war der Anteil derjenigen Patienten mit Visusverbesserung in der VEGF-Gruppe mit 70 Prozent jedoch um 3 Prozent höher als im Steroid-Kollektiv, in welchem der Anteil der Patienten mit postoperativer Visusverschlechterung immerhin 25 Prozent betrug (VEGF-Gruppe: 8 Prozent).

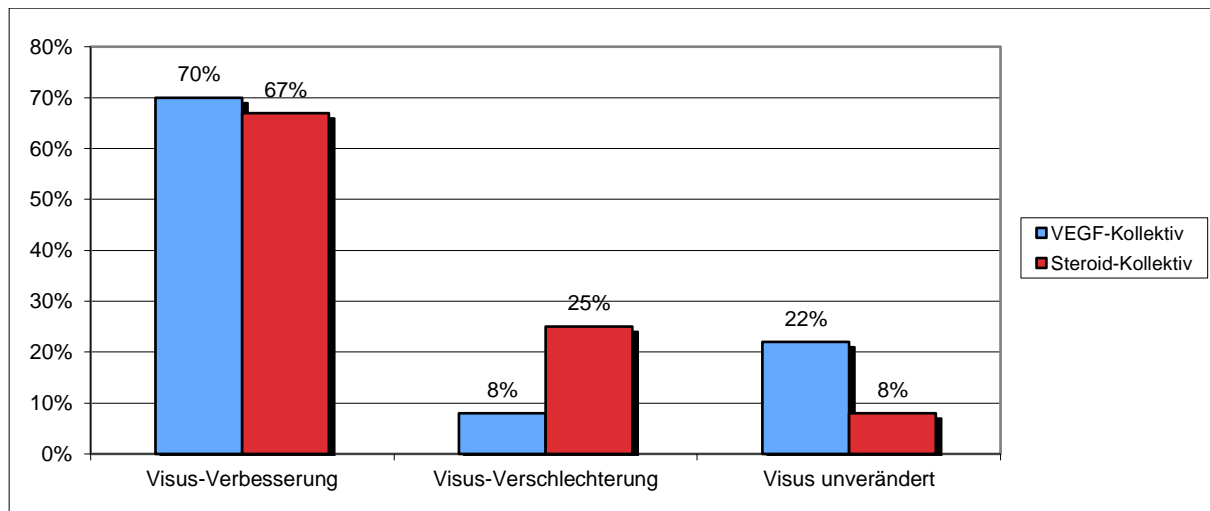


Abbildung 17: Visusveränderung in beiden Interventionsgruppen

3.3.2 Veränderung der Sehschärfe des anderen Auges

Weiterhin wurde auch die Visusveränderungen des anderen Auges überprüft. Wie in Tabelle 7 dargestellt, gab es jedoch in beiden Gruppen nur geringfügige Änderungen, die aufgrund des Erkrankungsstatus der Patienten als normaler Schwankungsbereich bezeichnet werden können. Das arithmetische Mittel verbesserte sich aufgrund leichter Verbesserungen einzelner Patienten leicht, der Median blieb jedoch in beiden Gruppen gleich.

Tabelle 7: prä- und postinterventioneller Visusvergleich des anderen Auges

	VEGF-Kollektiv		Steroid-Kollektiv	
	präoperativ (logMar)	postoperativ (logMar)	präoperativ (logMar)	postoperativ (logMar)
Mittelwert	0,36	0,33	0,22	0,18
Median	0,3	0,3	0,19	0,18
Varianz	0,1	0,1	0,05	0,03
Standardabweichung	0,33	0,32	0,21	0,18
Min/Max	1,3-0	1,3-0	0,7-(-0,1)	0,5-(-0,1)

3.4 Ergebnisse der Fragebögen

Im Folgenden finden sich die postoperativ (nach 3 Monaten) mittels Fragebögen ermittelten (d.h. die subjektiv patientenzentrierten) Ergebnisse des Eingriffs bezogen auf den Schmerzstatus, die Sehfähigkeit, die Besserung der Beschwerden und die allgemeine Therapiezufriedenheit.

3.4.1 Schmerzen nach dem Eingriff

Nach dem Eingriff wurden bei den Patienten die interoperativen Beschwerden erhoben (Tabelle 8), was zugleich den primären Zielparameter der vorliegenden Dissertation darstellte. Konkret wurde erfragt, ob Einstichschmerzen bestanden, ob das Desinfektionsmittel beim Einstich brannte und wie stark die daraus resultierenden Beschwerden waren.

Tabelle 8: operative Beschwerden im Vergleich

Schmerzen beim Einstich		VEGF-Kollektiv	Steroid-Kollektiv
	<i>Schmerzen</i>		57%
<i>Keine Schmerzen</i>		43%	40%
Brennen Desinfektionsmittel	<i>Brennen</i>	81%	28%
	<i>Kein Brennen</i>	19%	72%
Brennen Desinfektionsmittel (Brennskala)	<i>Mittelwert</i>	3,62	2,86
	<i>Median</i>	4	2
	<i>Varianz</i>	1,15	1,48
	<i>Standardabweichung</i>	1,07	1,21
	<i>Min/Max</i>	1/6	1/5
	<i>p-Wert, $\alpha=0,05$</i>	0,1049 (nicht signifikant)	

Etwa 60 Prozent der Patienten in beiden Interventionsgruppen gaben an, beim Einstich Schmerzen gehabt zu haben (VEGF: 57%, Steroid: 60%). Die Frage nach dem Ausmaß der Schmerzen beim Einstich wurde leider von zu wenigen Patienten beantwortet, um verlässlich ausgewertet werden zu können.

Deutliche Unterschiede ergaben sich hingegen beim Desinfektionsmittel: Während vier Fünftel der VEGF-Patienten angaben, ein Brennen bemerkt zu haben, waren es bei der Steroid-Gruppe nur ca. ein Fünftel. Der auf einer Brennskala ermittelte Wert (1= kein Brennen, 10= sehr starkes Brennen) bei denjenigen Patienten, die angaben, ein Brennen zu verspüren, war im VEGF-Kollektiv gegenüber der Steroid-Gruppe

ebenfalls deutlich erhöht (Median 4 bzw. 2, MW 3,62 bzw. 2,86). Allerdings ergab sich im p-Test keine Signifikanz, vermutlich weil die jeweilige Patientenzahl mit Brennsymptomatik in beiden Kollektiven zu gering war. Abbildung 18 zeigt die Unterschiede bei der Brennsymptomatik des Desinfektionsmittels als Boxplot-Verteilung.

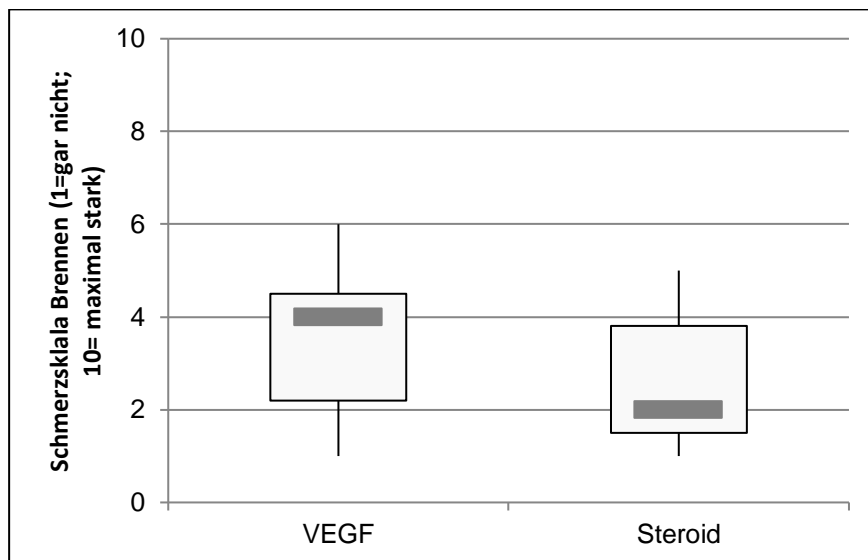


Abbildung 18: Boxplot-Verteilung perioperative Brennsymptomatik

3.4.2 Schmerzen aktuell

3 Monate nach dem Eingriff wurden die Patienten auch nach auftretenden Schmerzen im behandelten Auge befragt, wobei auf der verwendeten Schmerzskala 1 für keine Schmerzen und 10 für sehr starke Schmerzen stand.

Wie in Tabelle 8 dargestellt, bestanden nur geringfügige Unterschiede in beiden Kollektiven bezüglich der Schmerzempfindung, die insgesamt gering war. Das arithmetische Mittel war bei den VEGF-Patienten etwas höher als im Steroid-Kollektiv ($\bar{x}_{\text{VEGF}}=2,53$; $\bar{x}_{\text{Steroid}}= 2,14$), der Median betrug jeweils 2. Auch der p-Wert von 0,261 (bei zuvor festgelegtem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$) bestätigt die Nullhypothese, dass 3 Monate nach dem Eingriff bei beiden OP-Verfahren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schmerzwahrnehmung zu erwarten sind.

Tabelle 9: Schmerzen am behandelten Auge 3 Monate nach dem Eingriff (Skala 1 bis 10)

	VEGF-Kollektiv	Steroid-Kollektiv
Mittelwert	2,53	2,14
Median	2	2
Varianz	2,17	1,49
Standardabweichung	1,47	1,22
Min/Max	1/5	1/5
p-Wert, $\alpha=0,05$	0,261 (nicht signifikant)	

Insgesamt war das durchschnittliche Schmerzniveau in beiden Gruppen mit 2 auf einer Skala von 1 bis 10 eher gering. Wie Abbildung 19 beweist, gaben 28 Prozent (VEGF) bzw. 40 Prozent (Steroid) der Patienten an, 3 Monate nach dem Eingriff überhaupt keine Schmerzen zu verspüren, während jeweils ca. die Hälfte der Patienten sehr leichte bis leichte Schmerzen angab.

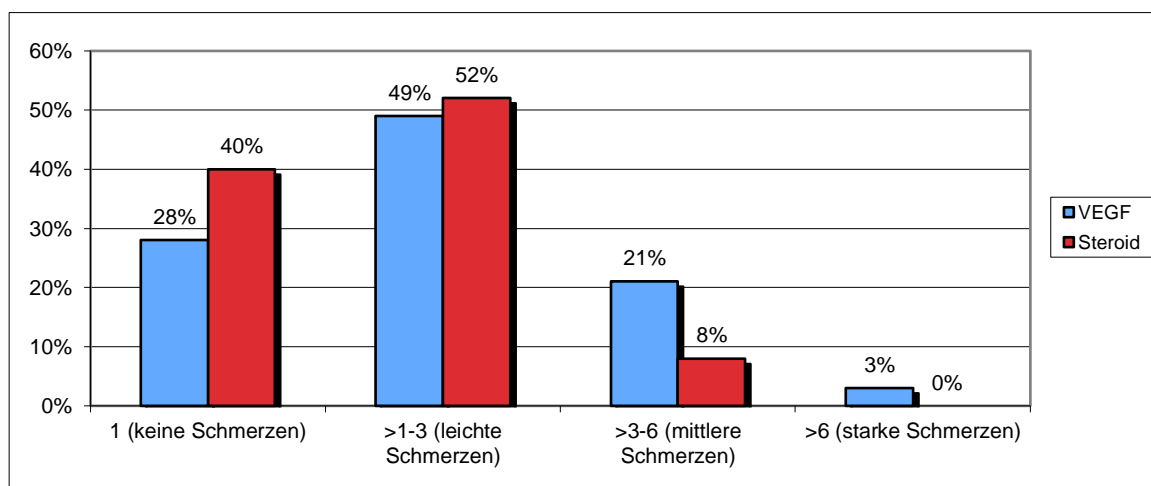


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung des Schmerzniveaus nach 3 Monaten in beiden Interventionsgruppen im Vergleich

3.4.3 Veränderung der Sehfähigkeit des betroffenen Auges

Die Patienten wurden prä- und postoperationell nach einer Selbsteinschätzung bezüglich ihrer Sehfähigkeit gebeten. Auf einer Skala von 1 bis 10 sollte dabei die Sehfähigkeit angegeben werden, wobei 1 keine Sehfähigkeit und 10 eine hervorragende Sehfähigkeit bedeutete. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Befragung angegeben.

Tabelle 10: interventionsbedingte Veränderung der Sehfähigkeit des betroffenen Auges auf einer Skala von 1 bis 10 (Selbsteinschätzung der Patienten)

	VEGF-Kollektiv		Steroid-Kollektiv	
	präoperativ	postoperativ	präoperativ	postoperativ
Mittelwert	4,28	5,23	3,48	4,58
Median	4	5	3,5	4,5
Varianz	2,67	3,60	1,80	5,41
Standardabweichung	1,63	1,90	1,34	2,33
Min/Max	1,5/8	1,5/8	1,5/7	1,5/8,5

Obwohl der präoperative Visuswert im Steroid-Kollektiv besser war als in der VEGF-Gruppe (Median 0,3 zu 0,2), schätzen die Steroid-Patienten die Sehfähigkeit ihres betroffenen Auges mit 3,5 präoperativ etwas schlechter ein als die VEGF-Patienten (Median= 4). In beiden Gruppen erbrachte die Intervention in der Selbstwahrnehmung der Patienten eine durchschnittliche Verbesserung von 1 Punkt (VEGF: Mediananstieg von 4 auf 5; Steroid: Mediananstieg von 3,5 auf 4,5), weswegen die Verfahren im untersuchten Kollektiv als gleich wirksam bezeichnet werden können.

3.4.4 Veränderung der Sehfähigkeit beider Augen

Tabelle 11 zeigt die von den Patienten wahrgenommene Veränderung der Sehfähigkeit beider Augen. Präoperativ betrug die subjektiv empfundene Sehfähigkeit 5,5 (VEGF) bzw. 6, drei Monate nach der Intervention in beiden Gruppen 6, die subjektiv wahrgenommene Verbesserung war also nur gering.

Tabelle 11: Veränderung der Sehfähigkeit beider Augen auf einer Skala von 1 bis 10 (Selbsteinschätzung der Patienten).

1 entspricht einer schlechten Sehschärfe, 10 bedeutet Maximalwert.

	VEGF-Kollektiv		Steroid-Kollektiv	
	präoperativ	postoperativ	präoperativ	postoperativ
Mittelwert	5,36	5,72	5,7	6,02
Median	5,5	6	6	6
Varianz	3,28	4,01	3,48	4,16
Standardabweichung	1,81	2,00	1,87	2,04
Min/Max	2/8,5	1,5/8,5	3/8,5	2/9,5

3.4.5 Anzahl Augenarztbesuche und Injektionen

Wie in Tabelle 12 dargestellt, ergaben sich deutliche Unterschiede bezüglich der postoperativ notwendigen Augenarztbesuche und der Anzahl der Injektionen. Die VEGF-Patienten waren postoperativ durchschnittlich doppelt so häufig beim Augenarzt als die Steroid-Patienten (Mediane 6 und 3), gleichzeitig war die Anzahl der

notwendigen Injektionen drei Mal höher (VEGF-Patienten: 3 Injektionen, Steroid-Patienten: 1). Das Signifikanzniveau war jeweils sehr hoch, weswegen die Ergebnisse zugunsten der Alternativhypothese als valide betrachtet werden können.

Tabelle 12: Anzahl Augenarztbesuche und Injektionen im Vergleich

		VEGF-Kollektiv	Steroid-Kollektiv
Anzahl Augenarztbesuche	Mittelwert	4,77	3,08
	Median	6	3
	Varianz	2,23	1,74
	Standardabweichung	1,49	1,32
	Min/Max	3/6	1/6
	p-Wert, $\alpha=0,05$	0,0102 (signifikant)	
	Anzahl Injektionen	Mittelwert	3,13
Median		3	1
Varianz		0,33	0,04
Standardabweichung		0,57	0,2
Min/Max		3/5	1/2
p-Wert, $\alpha=0,05$		<0,0001 (sig.)	

3.4.6 Besserung der Beschwerden

Tabelle 13: Besserung der Beschwerden in beiden Interventionsgruppen (Selbsteinschätzung)

Besserung der Beschwerden		VEGF-Kollektiv	Steroid-Kollektiv
	<i>Verbesserung</i>	70%	60%
	<i>Keine Verbesserung</i>	30%	40%

Wie in Tabelle 13 und Abbildung 20 dargestellt, war die Effektivität des VEGF-Verfahrens bezüglich der subjektiv wahrgenommenen Besserung der Beschwerden höher. Während 70 Prozent der VEGF-Patienten angaben, dass der Eingriff die Beschwerden verbessert habe, waren es bei den Steroid-Patienten lediglich 40 Prozent.

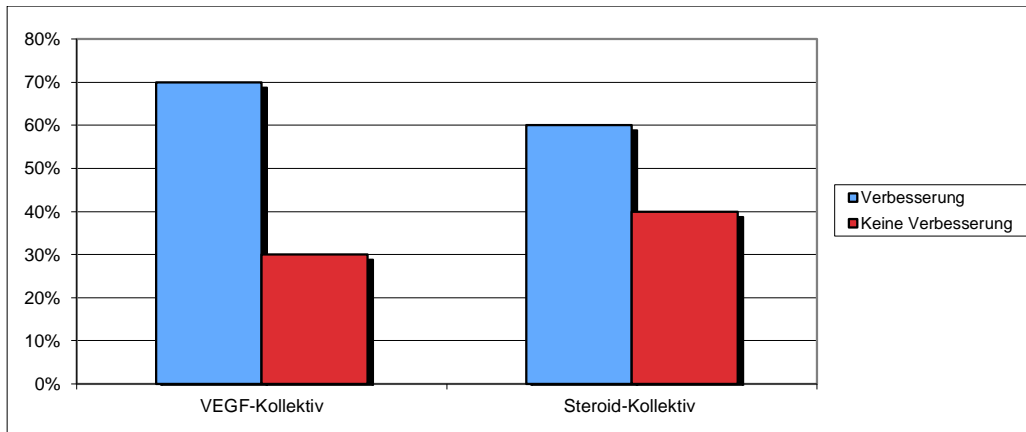


Abbildung 20: Besserung der Beschwerden in beiden Interventionsgruppen

3.4.7 Allgemeine Zufriedenheit mit dem Eingriff

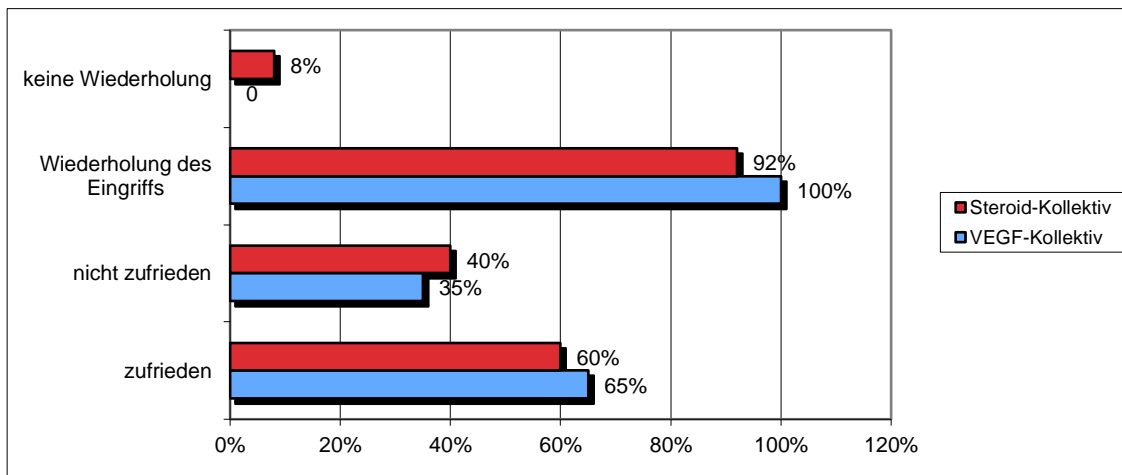


Abbildung 21: allgemeine Zufriedenheit mit dem Eingriff

Auch die allgemeine Zufriedenheit der Patienten war im VEGF-Kollektiv etwas höher, da 65 Prozent der Patienten angaben, dass ihre Erwartungen erfüllt wurden und 100 Prozent den Eingriff wiederholen würden (Steroid-Patienten: 60 Prozent bzw. 92 Prozent, vgl. Abbildung 21 und Tabelle 14).

Tabelle 14: allgemeine Zufriedenheit mit dem Eingriff

	VEGF-Kollektiv	Steroid-Kollektiv
Erwartungen erfüllt	65%	60%
Erwartungen nicht erfüllt	35%	40%
Wiederholung des Eingriffs	100%	92%
Keine Wiederholung des Eingriffs	-	8%

4. Diskussion

4.1 Wirksamkeitsvergleich der verwendeten Substanzen

Sowohl für die VEGF-Inhibitoren Bevacizumab und Ranibizumab als auch für das Dexamethasonimplantat konnte in Zulassungsstudien eine überzeugende Wirksamkeit bei der Behandlung eines Makulaödems unterschiedlicher Genese nachgewiesen werden. Das Zulassungsspektrum der Substanzen überschneidet sich dabei nur zum Teil: während die VEGF-Inhibitoren bei nahezu allen Formen eines Makulaödems im Rahmen retinaler Erkrankungen und bei einigen neovaskulären Indikationen eingesetzt werden dürfen, beschränkt sich die Zulassung des Dexamethasonimplantates auf die Indikation Makulaödem nach retinalem Venenverschluss, Makulaödem als Folge einer diabetischen Retinopathie und auf die Glaskörpertrübung im Rahmen einer Regenbogenhautentzündung. Auch deshalb bestehen bisher nur wenige Studien zum direkten Wirksamkeitsvergleich. Jedes Präparat hat unterschiedliche Nebenwirkungen, wobei vor allem die Steroide aufgrund ihrer hinreichend bekannten okulären Nebenwirkungen kritisch diskutiert werden [Winterhalter et al. 2015; Boyer et al. 2014; Rishi et al. 2012]. In die Beurteilung der Injektionsakzeptanz fließen das Injektionstrauma (vor allem die Kanülengröße), die Anzahl der postoperativen Kontrollen und die Injektionsintervalle ein.

Bei Planung der vorliegenden Arbeit sind wir davon ausgegangen, dass die deutlich dickeren 22-Gauge Kanülen des Dexamethasonimplantates mit der erforderlichen lamellierenden Injektionstechnik zu mehr Beschwerden beim Patienten führen. Tatsächlich beschrieben auch mittlerweile publizierte Studien, in denen unterschiedliche Injektionskanülen verglichen wurden, einen prinzipiellen Vorteil kleinerer Durchmesser [Güler et al. 2015], wobei verschiedene Anästhetika keine signifikanten Unterschiede aufwiesen [Kabaras et al. 2015].

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation weisen hingegen darauf hin, dass es keine signifikanten Unterschiede bei den intraoperativen Beschwerden zwischen den 30 Gauge (VEGF-Inhibitoren) und den 22 gauge (Dexamethasonimplantat) Kanülen gibt. Die anfänglichen Bedenken bei Zulassung der Dexamethasonbehandlung lassen sich deshalb nicht bestätigen. Im Gegenteil wurde die 22 gauge Implantation sogar positiver bewertet als das 30 gauge Injektionsverfahren, was allerdings auf die Schmerzen bei der Desinfektion und nicht durch Schmerzen bei der Injektion zurückzuführen ist.

Weitere Faktoren, die zur Akzeptanz einer Behandlung herangezogen werden müssen (v.a. Wirkungseffekt und Wiederbehandlungsrate), lassen sich mit dem vorliegenden Studiendesign und der Fallzahl nicht beantworten. Langwirkende Präparate wären wünschenswert, allerdings ohne die bekannten Nebenwirkungen der Steroide [Holz et al. 2015; Wecker et al. 2016; Highem et al. 2016]. Solche Substanzen befinden sich in klinischer Prüfung, sind aber noch nicht verfügbar.

Die Schlussfolgerung aus der vorliegenden Arbeit ist, dass die Patientenadhärenz nicht durch die Applikationsform beeinflusst wird, was für die Behandlungsentscheidung eine wichtige Information darstellt.

4.2 Limitationen der Studie

Die limitierte Aussagekraft der vorliegenden Studie bestehen in der Gruppengröße und in dem Einschluss unterschiedlicher Indikationen. Idealerweise hätte eine randomisierte Zuordnung innerhalb eines Indikationsspektrums für beide Substanzen vorgenommen werden müssen (z.B. Interventionsvergleich bei Patienten mit diabetischer Retinopathie oder retinalem Venenverschluss). In allen klinischen Studien mit intravitrealer Behandlung wird es immer schwieriger, unbehandelte Patienten zu rekrutieren, da die Injektionsbehandlung mittlerweile auch außerhalb von Kliniken und von ambulanten Operationszentren durchgeführt werden darf und in großem Maße erfolgt. Daher haben wir uns bei der Studienplanung dazu entschieden, Patienten in allen zugelassenen Indikationen einzuschließen. Wenn der Effekt klinisch relevant gewesen wäre, hätte er auch bei dem vorliegenden Studiendesign auffallen müssen.

4.3 Beantwortung der Forschungsfragen

Aufgrund der dargestellten Ergebnisse können die eingangs aufgestellten Forschungsfragen beantwortet werden.

1. *Welches Verfahren war weniger schmerzintensiv insbesondere in Bezug auf das Brennen des Desinfektionsmittels (primäres Zielkriterium)?*

Nach drei Monaten konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schmerzwahrnehmung beobachtet werden, ca. 80 Prozent (VEGF-Gruppe) bzw. 90 Prozent (Steroid-Gruppe) hatte gar keine oder nur leichte Schmerzen.

Auch bezüglich der Schmerzen beim Einstich konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. In beiden Gruppen gaben ca. 60 Prozent der

Patienten an, Schmerzen verspürt zu haben. Bezüglich der Schmerzintensität, die durch das Brennen des Infektionsmittels verursacht wurde, schnitt die Steroid-Therapie (Median auf der Schmerzskala 2,86; 22 gauge) sogar etwas besser ab als die Therapie mit VEGF-Inhibitoren (Median 3,62; 30 gauge). Diese Daten ergänzen die Ergebnisse der Literatur bzw. widersprechen den bisherigen Erkenntnissen: So war die Schmerzintensität in einer Studie von Güler et al. (2015) bei der Kanüle mit größerem Durchmesser größer, allerdings wurden hier zwei VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab mit 27 Gauge und Ranibizumab mit 30 Gauge) verglichen, während in vorliegender Dissertation ein VEGF-Inhibitor und ein Steroid zum Vergleich herangezogen wurden.

Insgesamt fehlen Studien, bei denen ein analoges Vorgehen wie in der Dissertation praktiziert wurde, was die kritische Diskussion erschwert. Allerdings wurde in verschiedenen Studien die Schmerzintensität einzelner Verfahren in Relation zu verschiedenen Anästhetika untersucht, was doch Rückschlüsse erlaubt: So ermittelten Karabas et al. (2015) bei zwei unterschiedlichen Anästhetika bei Steroid-Patienten durchschnittliche Schmerzwerte von 1,90 bzw. 1,71, während sich in einer Studie, bei der drei unterschiedliche Anästhetika bei VEGF-Inhibitoren verglichen wurden, durchschnittliche Schmerzwerte von 3,05, 3,17 und 3,9 ergaben [Rifkin und Schaal 2012]. Werden beide Studien gegenübergestellt, war die Schmerzintensität bei den Steroid-Patienten mit größerem Kanülendurchmesser etwas geringer, was die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Werden die Ergebnisse von Karabas et al. (2015) allerdings den Ergebnissen der Studie von David et al. (2012) gegenübergestellt, ergibt sich ein etwas günstigeres Schmerzprofil bei den mit VEGF-Inhibitoren behandelten Patienten (Median 1,48, 1,75 und 1,78 bei drei verglichenen Anästhetika).

Insgesamt ist die intravitreale Injektion unabhängig von der verwendeten Kanülengröße eine gering-schmerzhaft und gut verträgliche Therapie. Unterschiede zwischen den Studien sind durch unterschiedliche Anästhesieverfahren erklärbar.

2. Konnten unterschiedliche Beschwerden beim Spülen mit dem Desinfektionsmittel identifiziert werden?

Trotz standardisiertem Vorgehen kam es zu unterschiedlichen Beschwerden bei der Desinfektion: 28 Prozent der Steroid-Patienten und 81 Prozent bei den VEGF-behandelten Patienten bemerkten bei der Verwendung des Desinfektionsmittels ein Brennen, allerdings bestand keine statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse müssen bei der geringen Patientenzahl und den jüngeren Patienten in der Dexamethasongruppe zurückhaltend interpretiert werden, da mit zunehmendem Alter die Benetzung der Bindehaut abnimmt und die Augen gegenüber äußeren Reizen empfindlicher werden. Dieser Punkt spielt sicherlich eine zusätzliche Rolle, wurde aber in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

3. Welche Applikationsform war hinsichtlich der Akzeptanz und Zufriedenheit überlegen?

Die aus der Schmerzintensität abgeleiteten Werte zur Akzeptanz und Zufriedenheit waren in beiden Gruppen vergleichbar. 100 Prozent der VEGF-Patienten und 92 Prozent der Steroid-Patienten gaben an, den Eingriff wiederholen zu lassen. Diese Werte führen wir auf eine Kombination von geringen perioperativen Schmerzen und einer deutlichen Wirksamkeit der Substanzen zurück.

4. Welche epidemiologischen Besonderheiten zeigte das Patientenkollektiv?

Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 64 Personen zusammen, von denen 39 der VEGF-Gruppe und 25 der Steroid-Gruppe zugeordnet wurden. Die Steroid-Gruppe war durchschnittlich um 10 Jahre jünger als die VEGF-Patienten und setzte sich aus einem höheren Frauenanteil zusammen, während die Steroid-Patienten zu 60 Prozent aus Männern bestanden. Während sich im VEGF-Kollektiv alle Patienten mit diabetischem Makulaödem, ein kleiner Teil der RVV-Patienten und ein Großteil der AMD-Patienten befanden, wurden mittels Steroid-Implantat vor allem die RVV-Patienten sowie alle Uveitis-Patienten versorgt. Die durchschnittliche Sehfähigkeit des zu behandelnden Auges war in der Steroid-Gruppe etwas besser, was der Indikation geschuldet ist. 70 Prozent der Steroid-Patienten und 63 Prozent der VEGF-Patienten mussten aufgrund des schlechten Visuswertes mittels WHO-Kriterien als sehbehindert ($\text{Visus} \leq 0,32$) klassifiziert werden.

5. *Welche Applikationsform erzielte die besseren Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung des Sehvermögens?*

Beide Verfahren zeigten eine behandlungsbedingte Visusverbesserung (Medianerhöhung 0,2 Prozent). Allerdings war bei den VEGF-Patienten der Anteil mit verbessertem Visus mit insgesamt 70 Prozent etwas größer, obwohl der Ausgangsvisuswert etwas geringer war. Während sich der postoperative Visus bei einem Viertel der Steroid-Patienten verschlechterte, waren es bei den VEGF-Patienten nur 8 Prozent. Das könnte auf eine höhere Wirksamkeit der VEGF-Inhibitoren hinweisen, allerdings war das ätiologische Profil in beiden Gruppen zu unterschiedlich, um hier verlässliche Aussagen ableiten zu können.

6. *Welche Unterschiede zeigten sich in der Nachversorgung?*

In der Nachsorge wurde die Steroid-Implantation als vorteilhaft beurteilt, da postoperativ nur 3 Augenarztbesuche notwendig waren, während die VEGF-Inhibition durchschnittlich 6 augenärztliche Kontrollen erforderte.

7. *Welche Besonderheiten ergeben sich beim Vergleich der objektiven und subjektiven Messparameter?*

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden sowohl objektive als auch subjektive Messparameter erhoben. Während die objektiv gemessene Wirksamkeit beider Verfahren in etwa gleich groß war, war die Selbsteinschätzung in der Steroid-Gruppe deutlich schlechter als bei den VEGF-Patienten. In diese Beurteilung fließt allerdings neben den Behandlungsschmerzen vor allem die Effektivität der Behandlung ein, die wiederum eng mit der Indikation einhergeht. Eine Beurteilung im Sinne einer ‚überlegenen‘ oder ‚besseren‘ Therapie lässt sich aus dem Studiendesign nicht ableiten.

5. Zusammenfassung

Aufgrund der wachsenden epidemiologischen Bedeutung von Netzhauterkrankungen mit Visusminderung infolge eines Makulaödems ist es entscheidend, nicht nur die Medikamentenwirkung unter Studienbedingungen, sondern auch die Akzeptanz der Behandlung unter realen Umständen zu ermitteln. Die publizierten Daten der letzten 2 Jahre zeigen, dass die im klinischen Alltag erhobenen Daten deutlich geringere Ergebnisse aufweisen, als die in den Zulassungsstudien ermittelten Resultate. Da die Injektionstherapie vor allem bei älteren Patienten angewendet wird, wird die logistische Organisation mit Anfahrt zum Behandlungszentrum immer wieder als Hauptursache für eine Untertherapie oder einen Behandlungsabbruch benannt. Aber auch die Behandlung selbst könnte Einfluss auf die Akzeptanz haben, da die intravitreale Therapie transsklerale Injektionen in den Augapfel erfordert.

Um dieser Frage nachzugehen, haben wir die zwei hauptsächlichen intravitreale Applikationsformen miteinander verglichen. Die häufigere und mit dem kleineren Einstich verbundene Therapie mit VEGF-Inhibitoren (30 gauge/0,3 mm), Injektion von Bevacizumab und Ranibizumab) wurde der Dexamethasonimplantation (22 gauge/0,7 mm) gegenübergestellt. Unsere ursprüngliche Vermutung war, dass der Vorteil der kleinvolumigen 30 gauge Injektion durch die kürzere Halbwertszeit der VEGF-Inhibitoren zwar eingeschränkt wird (4 Wochen versus 12-16 Wochen), dass das Operationstrauma des Dexamethasonimplantats aber insgesamt negativer beurteilt wird.

Es wurden 64 Patienten rekrutiert, von denen 39 der VEGF-Gruppe und 25 der Dexamethasonimplantat-Gruppe zugeteilt wurden. Obwohl in der Universitäts-Augenklinik jährlich ca. 4000 Injektionen durchgeführt werden, war die Rekrutierung aufgrund der besonderen Einschlusskriterien (bisher maximal 3 Injektionen) und von konkurrierenden industriegeförderten Studien erschwert. Ziel dieser als monozentrische, prospektive, nicht randomisierte und 2-armige Studie konzipierten Arbeit war es dabei, die perioperativen Schmerzen und die Patientenzufriedenheit einer VEGF- und einer Steroid-Therapie im direkten Vergleich zu untersuchen.

Dabei konnte bestätigt werden, dass der Vorteil der VEGF-Inhibitoren auf der einfacheren und nebenwirkungsarmen Anwendung beruht, während für die Steroid-Therapie die längerfristige Wirkung spricht. Während die objektiv gemessene Wirksamkeit beider Verfahren in etwa gleich groß war (Änderungen der Sehstärke), war die Steroid-Implantation mit der größerlumigen Kanüle der VEGF-Inhibition

hinsichtlich der Schmerzintensität überraschend sogar überlegen, die generelle Akzeptanz war in beiden Gruppen jedoch gleich.

Wichtig für die klinische Anwendung ist das ermutigende Ergebnis, dass beide Verfahren von den Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen mit hoher Zustimmung akzeptiert werden.

6. Literaturverzeichnis

- Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA: Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Survey of ophthalmology* 1999; 44 (1), 1–29.
- Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, D'Amore PA, Miller JW: Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a non-human primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 66-71.
- Ahnelt PK, Kolb H: The mammalian photoreceptor mosaic-adaptive design. *Prog Retin Eye Res*, 2000; 19 (6): 711–777.
- AKdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Eylea (Aflibercept), 28.02.2013, URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201302-Eylea.pdf> (letzter Zugriff: 15.08.2015).
- Albert M. Die Falsifikation statistischer Hypothesen. *Journal for General Philosophy of Science* 1992; 23 (1): 1-32.
- Amano S, Rohan R, Kuroki M, Tolentino M, Adamis AP: Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 18-22.
- Augustin AJ: *Augenheilkunde* 3. Auflage; Springer Verlag, Berlin, u.a. 2007.
- Bach M, Kommerell G: Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm. *Wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung, Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1998; 212:190-195.
- Bennet G: Central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1955; 39: 605-618.
- Bhagat N, Grigorian, RA, Tutela A, Zarbin MA: Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 1-32.
- Bortz J. *Statistik für Sozialwissenschaftler*. 4. Auflage; Springer, Verlag Berlin, Heidelberg u.a. 1993.
- Boulton M, Moriarty P, Jarvis-Evans J, Marcyniuk B: Regional variation and age-related changes of lysosomal enzymes in the human retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1994; 78 (2): 125–129.
- Bowmaker JK, Dartnall HJA: Visual pigments of rods and cones in a human retina. *J Physiol* 1980; 298: 501–511.
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM: Ozurdex MEAD Study Group: Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(10): 1904-1914.
- Braithwaite T, Nanji AA, Greenberg PB: Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6(10):CD007325.
- Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR: The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 847–852.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
- Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY.: Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118: 1594-1602.

Brown DM, Chen E, Mariani A, Major JC Jr, SAVE Study Group.: Super-dose Anti-VEGF (SAVE) Trial: 2,0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration—Primary end point. *Ophthalmology* 2013a; 120: 349–354.

Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ, RIDE and RISE Research Group: Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013b; 120 (10): 2013-2022.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. Langfassung. Berlin 2010; URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-netzhautkomplikationen-vers2.6-lang.pdf> (letzter Zugriff: 15.01.2015).

Bunt Milam AH, Saari JC, Klock IB, Garwin GG: Zonulae adherentes pore size in the external limiting membrane of the rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1377–1380.

Butt T, Lee A, Lee C, Tufail A: The cost-effectiveness of initiating ranibizumab therapy in eyes with neovascular AMD with good vision: an economic model using real-world outcomes. *BMJ Open* 2015; 5: e006535.

CATT Research Group: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–1908.

CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119 (7): 1388-1398.

Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PTVM, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR, Vioque J, Young IS, Fletcher AE: Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007; 114 (6): 1157–1163.

Chapman JA, Beckey C: Pegaptanib: a novel approach to ocular neovascularization. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (7-8):1322-1326.

Chopdar A: Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch.Ophthalmol* 1984; 102: 85-87.

Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A: Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation, *Health Technol Assess* 2008; 12(16): iii-iv, ix-201.

Cunha-Vaz JG: The blood-retinal barriers. *Documenta Ophthalmologica* 1976; 41(2): 287-327.

Daien V, Navarre S, Fesler P, Vergely L, Villain M, Schneider C: Visual acuity outcome and predictive factors after bevacizumab for central retinal vein occlusion. *EurJ Ophthalmol* 2012; 22 (6): 1013 - 1018

Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS: Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 (2):151-158.

Davis MJ, Pollack JS, Shott S: Comparison of topical anesthetics for intravitreal injections. *Retina* 2012; 32(4): 701-705.

Deutsches Ärzteblatt: Aflibercept bei feuchter AMD zugelassen – bald auch bei Darmkrebs. Dt. Arzbl. 27.11.2012, URL: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/52555/Aflibercept-bei-feuchter-AMD-zugelassen-bald-auch-bei-Darmkrebs> (letzter Zugriff: 15.08.2015).

Dewan A, Liu M, Hartman S, Zhang S, Liu DTL, Zhao C, Tam PO, Chan WM, Lam DS, Snyder M, Barnstable C, Pang CP, Hoh J: HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* (New York, N.Y.) 2006; 314 (5801): 989–992.

DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft), Retinologischen Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (Hrsg.): Stellungnahme zur Therapie der diabetischen Makulopathie, Stand: Dezember 2010a, URL: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/17_01_2011_diabet_makulopathie.pdf (letzter Zugriff: 03.01.2015).

Diabetes DE (Hrsg.): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010, URL: http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2010_Gesamt_28_10_2009.pdf (letzter Zugriff: 03.01.2015).

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW: Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015; 372 (13): 1193-1203.

DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (2013): ICD-10-GM Version 2013, Kapitel VII: Krankheiten des Auges und des Augenanhanggebildes (H00-H99); Sehstörungen und Blindheit (H53-H354), URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/block-h53-h54.htm> (letzter Zugriff: 13.02.2015).

DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (2015): ICD-10-GM Version 2015, Kapitel VII: Krankheiten des Auges und des Augenanhanggebildes (H00-H99); Affektionen der Aderhaut und der Netzhaut (H30-H36), URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/block-h30-h36.htm> und URL: <http://med-code.info/de/de/icds/ICD10-GM-2014/H35.8> (letzter Zugriff: 05.01.2015).

DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft), Retinologischen Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (Hrsg.): Stellungnahme zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010b; 227: 542–556.

DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft), Retinologischen Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (Hrsg.): Stellungnahme zur intravitrealen Therapie des Makulaödems bei Uveitis, Stand: Juli 2014, URL: <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/zur-intravitrealen-Therapie-des-Makula%C3%B6dems-bei-Uveitis-Stand-02.07.2014.pdf> (letzter Zugriff: 29.01.2015).

Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS: Effects of Intravitreal Ranibizumab on Retinal Hard Exudate in Diabetic Macular Edema: Findings from the RIDE and RISE Phase III Clinical Trials. *Ophthalmology.* 2015; pii: S0161-6420(14)01045-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.10.028. [Epub ahead of print]

Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI: Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1159–1162.

Du Prel J-B, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl* 2009; 106 (19): 335-339.

Du Prel J-B, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Auswahl statistischer Testverfahren Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (19): 343-348.

EMA (European Medical Agency): Eylea. Zusammenfassung der Merkmale des Medikaments, URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf (letzter Zugriff: 15.08.2015).

Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G et al.: Bevacizumab for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: A Prospective, Randomized, Double-Masked Clinical Study. *Ophthalmology* 2012; 119: 1184-1189.

ETDRS-Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-785

Feltgen N, Schmidt D, Hansen L: Arterielle retinale Verschlüsse. *Ophthalmologie* 2003; 100: 651–65.

Fenicia V, Balestrieri M, Perdicchi A, MauriziEnrici M, DelleFave M, Recupero SM: Intravitreal injection of dexamethasone implant and ranibizumab in cystoid macular edema in the course of irvine-gass syndrome. *Case Rep Ophthalmol* 2014; 5 (2): 243-248.

Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W: Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem.Biophys.Res.Commun* 2005; 333: 328-335.

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

Fiehn C, Zierhut M, Becker M: Differenzialdiagnose der Uveitis. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100; 39 (26): A2514-A2522.

Finger RP, Fleckenstein M, Holz FG, Scholl HP: Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools. *Qual Life Res* 2008; 17 (4): 559-574.

Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HP: Incidence of Blindness and Severe Visual Impairment in Germany: Projections for 2030. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52 (7): 4381–4389.

Flach AJ: The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 96: 557–634.

Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA: Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 109-117.

Friberg TR, Tolentino M, Weber P, Patel S, Campbell S, Goldbaum M, LEVEL Study Group: Pegaptanib sodium as maintenance therapy in neovascular age-related macular degeneration: the LEVEL study. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1611–1617.

Funk RHW: Sehorgan, Auge, Oculus et Strucutrae pertinentes. In: Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R 8Hrsg.): *Waldeyer: Anatomie des Menschen*. 17. Auflage; de Gruyter, Berlin 2003, S. 555-592.

G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3 B: Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) bei Erwachsenen, Stand: 20.09.2013 , URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-378/2013-09-20_Modul3B_Aflibercept.pdf (letzter Zugriff: 03.01.2015).

Gerste RD: Diabetisches Makulaödem: Die Anti-VEGF-Therapie ist auch langfristig effektiv. *Dtsch Arztebl* 2013; 110 (26): A-1319.

Glaeske G: Versorgungsforschung in Deutschland – mit Blick auf die Ernährungsmedizin. *Aktuel Ernährungsmed* 2012; 37 (06): 337-342.

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

Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM: Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1981; 1: 27-55.

Grehn F: *Augenheilkunde*. 30. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008.

Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J.Ophthalmol* 2007; 55: 417-420.

Grossniklaus HE, Green WR: Choroidal neovascularization. *American journal of ophthalmology*. 2004; 137 (3): 496-503.

Güler M, Bilgin B, Capkin M, Simsek A, Bilak S: Assessment of Patient Pain Experience during Intravitreal 27-Gauge Bevacizumab and 30-Gauge Ranibizumab Injection. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (3):190-194.

Gutman FA: Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90: 481-483.

Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM: The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Survey of ophthalmology* 2006; 51 (4): 316–363.

Hamilton AMP, Ulbig MW, Polkinghome P: Management of diabetic retinopathy. London, BMJ Publishing Group 1996.

Hammes HP, Lemmen KD, Jochmann C, Wiedemann P: Diabetic retinopathy and maculopathy. *Dtsch.Med.Wochenschr* 2006; 131: 1173-1175.

Haritoglou C, Schuhmann RG, Wolf A: Epiretinale Gliose. *Der Ophthalmologe* 2014; 111 (5): 485-497.

Hartmann P: Schichten und Zelltypen der Säugetier-Retina. Stand: 13. Juli 2013. URL: http://de.wikipedia.org/wiki/Netzhaut#mediaviewer/File:Retina_layers.svg (letzter Zugriff: 02.01.2015).

Hartong DT, Berson EL, Dryja TP : Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006; 368 (9549): 1795-809.

Hayreh SS, Zimmerman MB: Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 376–391.

Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C: Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 668–677.

Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, Ziemssen F, Niggemann B, Julien S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U, Tübingen Bevacizumab Study Group.: Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci* 2007; 48: 2814-2823.

Higham A, Jacob S, Cox M, Baker C, Al-Husainy S, Sivaraj R, Gibson JM: The efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implants for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 3-year experience. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94 (7): e674-e675.

Hockenberry MJ, Wilson D, Winkelstein ML: Wong's essentials of pediatric nursing. 7th ed.; Mosby St. Louis 2005.

Hogan MJ, Alvarado J: Studies on the human macula. IV. Aging changes in Bruch's membrane. *Arch ophthalmol* 1967; 77 (3): 410-20.

Holz FG, Helb HM, Bindewald-Wittich A, Scholl HPN: Modern pharmacotherapy of age-related macular degeneration. *Der Internist* 2006; 47 (2): 192–198.

Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, Hoyng CB, Hykin P, Staurenghi G, Heldner S, Bogumil T, Heah T, Sivaprasad S: Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 220–226.

IQWiG: Aflibercept bei Makulaödem: Zusatznutzen nicht belegt, 02.01.2014, URL: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/aflibercept-bei-makulaeodem-zusatznutzen-nicht-belegt.5366.html> (letzter Zugriff: 15.08.2015).

Irvine AR: Cystoid maculopathy. *Surv Ophthalmol* 1976; 21: 1–17.

IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC: Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology.* 2012; 119 (7): 1399-1411.

Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N, Spitzer B, Pielen A, Rehak M, Spital G, Heimann H, Meyer CH, Retinal Vein Occlusion Study Group.: Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 183-192.

Jeon S, Lee WK: Effect of intravitreal bevacizumab on diabetic macular edema with hard exudates. *Clin Ophthalmol* 2014; 12 (8): 1479-1486.

Jonas JB: Intravitreal Triamcinolone acetonide for diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol* 2007; 39: 96–110.

Jousen AM, Lemmen KD, Kirchhof B: Diabetic maculopathy. Etiological mechanisms and possible treatment approaches. *Ophthalmologie* 2001; 98 (9): 908-918.

Jousen AM, Winterhalter S, Kakkassery V: Diabetisches Makulaödem. In: Jousen AM (Hrsg.): *Retinale Gefäßerkrankungen*. Springer Verlag, Heidelberg 2012, S. 135-162.

Jung T et al.: Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2007; 1119: 97–111.

Karabaş VL, Özkan B, Koçer ÇA, Altıntaş Ö, Pirhan D, Yüksel N: Comparison of Two Anesthetic Methods for Intravitreal Ozurdex Injection. *Journal of Ophthalmology* 2015; 2015: 861535.

Kaesler P, Gerding H: Multiple exzentrische Makulaforamina durch epiretinale membranöse Traktion nach Venenastverschluss. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2012; 229 (4): 445-446.

Kanski JJ: *Clinical Ophthalmology, A Systematic Approach*. Butterworth-Heinemann 2007.

Karagiannis DA, Karampelas MD, Soumplis VM, Amariotakis C, Georgalas I, Kandarakis A: Recurrence of macular edema in retinal vein occlusions after treatment with intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Can J Ophthalmol* 2011; 46: 486-490.

Karim R, Tang B: Use of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *Clin. Ophthalmol* 2010; 4: 493-517.

Kellner U, Brümmer S, Foerster MH, Wessing A: X-chromosomale kogenitale Retinoschisis. *Klinik und Elektrophysiologie. Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 264-268.

Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, Hofman A, Cruts M, Grobbee DE, van Broeckhoven C, de Jong PT: Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *American journal of human genetics* 1998; 63 (1): 200–206.

Klein R, Klein BE, Moss SE: The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev*. 1989; 5: 559-570.

Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933–943.

Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 (1): 7-16.

Kojda G: Pegaptanib – Ein Adapter zur Behandlung der altersabhängigen Maculadegeneration. *Fortbildungstelegramm Pharmazie* 2007: 150-158; URL: http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel/Ranibizumab_Pegaptanib%20fuer%20FORTE-PHARM2007.pdf

Kolb H: Simple Anatomy of the Retina. Last updated October 8th, 2011. URL: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/simple-anatomy-of-the-retina/> (letzter Zugriff: 1.1.2015).

Kollias AN, Ulbig MW: Diabetische Retinopathie. Frühzeitige Diagnostik und effiziente Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107 (5): 75-84.

Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglou C: Longterm effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28: 1053-1060.

Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW Jr, Scott IU: Anti-VEGF Treatment Strategies for Wet AMD. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 786870. doi: 10.1155/2012/786870

Krey J: Triage durch Pflegekräfte in der ZNA. Anregungen zur Übertragung internationaler Erfahrungen. *Notfall + Rettungsmedizin* 2007; 10 (5): 329-335.

Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Höhn R, Elflein H, Wild P, Schulz A, Schneider A, Mirshahi A: Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications*. 2014; 28 (4): 482-487.

Lang GK: *Augenheilkunde*. 4. Auflage; Thieme-Verlag, Stuttgart 2008.

Levent Karabas V, Özkan B, Akdag Kocer C, Altintas Ö, Pirhan D, Yüksel N: Comparison of two Anesthetic Methods for Intravitreal Ozurdex Injection. *Journal of Ophthalmology* 2015; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/861535> (ahead of print)

Lexa,S: Priorisierung medizinischer Leistungen im System der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland: Sachstand und Vorschläge zur Umsetzung, Working Paper Thünen-series of applied economic theory 2009; 112. URL: <https://www.econstor.eu/dspace/bitstream/10419/39778/1/621116785.pdf> (Stand: 16.01.2015).

Liegl R, Langer J, Seidensticker F, Reznicek L, Haritoglou C, Ulbig MW, Neubauer AS, Kampik A, Kernt M: Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One* 2014; 9 (12): e113981.

Lobo C: Pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmologica* 2012; 227 (2): 61-67.

Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD: Psychometric properties of the National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ): NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1496–1504.

Mayer WJ, Remy M, Wolf A, Kook D, Kampik A, Ulbig M, Reznicek L, Haritoglou C: Comparison of intravitreal bevacizumab upload followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema; *Ophthalmologica* 2012; 228 (2): 110-116.

McIntosh RL, Rogers S, Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY: Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology* 2010; 117 (6): 1113-23.e15.

Meyers SM: A twin study on age-related macular degeneration. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1994; 92: 775–843.

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

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

Mitchell P, Smith W, Chang A.: Prevalence and Associations of Retinal Vein Occlusion in Australia. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1243-1247.

Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G: Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 15 (9): CD011230.

Morjaria R, Chong NV: Pharmacokinetic evaluation of pegaptanib octasodium for the treatment of diabetic edema. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10 (8): 1185-1192.

Nentwich MM, Ulbig MW: Diabetische Retinopathie. *Der Diabetologe* 2010; 6 (6): 491–502.

Nentwich MM, Lemmen KD, Ulbig MW: Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Erläuterungen zur Broschüre der Initiativgruppe „Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen. *Z. prakt. Augenheilkd* 2010; 31: 491-499.

Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, Do DV, Anden EV, Campochiaro PA: Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br.J.Ophthalmol* 2005, 89: 1368-1370.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence): Dexamethasone intravitreal implant for treating diabetic macular oedema. 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta349/chapter/2-The-technology> (Zugriff: 01.03.2017).

Nowilaty SR, Al-Shamsi HN, Al-Khars W: Idiopathic Juxtafoveolar Retinal Telangiectasis: A Current Review. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010; 17 (3): 224–241.

Orr P, Rentz AM, Margolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, Fine JT, Bressler NM: Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52 (6): 3354-3359.

Pacella E, La Torre G, Impallara D, Malarska K, Turchetti P, Brillante C, Smaldone G, De Paolis G, Muscella R, Pacella F: Efficacy and safety of the intravitreal treatment of diabetic macular edema with pegaptanib: a 12-month follow-up. *Clin Ter* 2013; 164 (2): e121-126.

Pfaff H: Versorgungsforschung – Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben In: Pfaff H et al. (Hrsg.): *Gesundheitsversorgung und Disease Management – Grundlagen und Anwendungen der Versorgungsforschung*. Hans Huber Verlag, Bern 2003, S. 13-23.

Ponto KA, Koenig J, Peto T, Lamparter J, Raum P, Wild PS, Lackner KJ, Pfeiffer N, Mirshahi A: Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia*. 2016; 59 (9): 1913-1919.

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

Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, Foster CS: Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA B27 associated uveitis. *Ophthalmology* 1994; 101: 1267-1274.

Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P: Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51 (2): 712-717.

Rifkin L, Schaal S: Factors affecting patients' pain intensity during in office intravitreal injection procedure. *Retina* 2012; 32 (4): 696-700.

Rishi P, Rishi E, Kuniyal L, Mathur G: Short-term results of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX®) in treatment of recalcitrant diabetic macular edema: A case series. *Oman J Ophthalmol*. 2012; 5(2): 79-82.

Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 117 (2): 313-319.

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

Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A: Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 332-336.

Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, Wathern AK, Wormald R, Fletcher AE, Cook DG, Owen CG: Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160 (1): 85-93.

Scholl HPN, Weber BHF, Nöthen MM, Wienker T, Holz FG: Y402H-Polymorphismus im Komplementfaktor H und altersabhängige Makuladegeneration (AMD) . *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2005; 102 (11): 1029–1035.

Schrader FW: Altersbedingte Makuladegeneration. Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft. *Ophthalmologe* 2006; 103: 742–748.

Sharma S, Naqvi A, Sharma SM, Cruess AF, Brown GC: Transthoracic echocardiographic findings in patients with acute retinal arterial obstruction. A retrospective review. *Retinal Emboli of Cardiac Origin Group. Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1189–1192.

Steinert RF, Wasson PI, Neodymium: YAG laser anterior vitreolysis for Irvine-Gass cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 1989; 15: 304–307.

Stoffelns M, Schoepfer K, Kramann C: Idiopathische makuläre Teleangiektasie (IMT) – Verlaufsbeobachtung mit und ohne Laserphotokoagulation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227 (4): 252-256.

Thurau SR: Zystoides Makulaödem bei Uveitis. *Ophthalmologe* 2005; 102: 485–490.

Tso MO: Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1982; 89 (8): 902–915.

Udaondo P, Garcia-Delpech S, Salom D, Garcia-Pous M, Diaz-Llopis M: Intravitreal pegaptanib for refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 941-944.

Ulbig MW, Kampik A, Hamilton AMP: Diabetische Retinopathie; Epidemiologie, Risikofaktoren und Stadieneinteilung. *Ophthalmologe.* 1993; 90: 197-209.

Ulfig N: Kurzlehrbuch Neuroanatomie. Thieme Verlag, Stuttgart 2008.

Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205–210.

Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT: Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology* 1996; 114 (10): 1193–1196.

Vinore SA, Derevjanić NL, Ozaki H, Okamoto N, Campochiaro PA: Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97 (3-4): 217-228.

Wagenbreth C, Sabel BA, Tönnies S, Gall C: Das neuroophthalmologische Supplement des NEI-VFQ: Teststatistische Überprüfung und Validierung an einer Stichprobe prä- und postchiasmatisch geschädigter Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228: 971–978.

Wecker T, Ehlken C, Bühler A, Lange C, Agostini H, Böhringer D, Stahl A: Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol* 2016; 0: 1–7.

Wikipedia: Abbildungen „Schematic diagram of the Macula lutea“, URL: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5c/Macula_lutea.svg und “Macula lutea- eye anatomy“, URL: <http://dik.ir/english/AdvSearch.aspx?query=macula%20lutea> (jeweils letzter Zugriff: 05.01.2015).

Winterhalter S, Jousen AM, Torun N: Aktuelle Diagnostik und Therapie der Chorioretinopathia centralis serosa. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227:V72

Winterhalter S, Vom Brocke GA, Klamann MK, Müller B, Jousen AM: Monthly microperimetry (MP1) measurement of macular sensitivity after dexamethasone implantation (Ozurdex) in retinal vein occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253 (11): 1873-1882

Wolf S: Ranibizumab zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration. Schweiz Med Forum 2007; 7: 589–592.

Wolfensberger TJ: Makulaödem. In: Kampik, Grehn: Augenärztliche Differentialdiagnose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008.

Wykoff CC, Hariprasad SM. Comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for DME: analysis of DRCR Protocol T. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015; 46 (3): 302-305.

Zarbin MA: Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. arch ophthalmol 2004; 122 (4): 598-614.

Zegarra H, Gutman FA, Conforto J: The natural course of central retinal vein occlusion. Ophthalmology 1979; 86: 1931-1942.

Ziegler J, Uhl D: Avastin® nicht riskanter als Lucentis®. Deutsche Apothekerzeitung 2014; 154 (39): 28.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Feltgen, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der herzlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen umfangreichen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Wegen dieser entstandenen persönlichen Bindung und Unterstützung, gebührt ihm hier mein voller und besonders herauszustellender Dank.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Hoerauf und dem tollen Team der Augenklinik Göttingen für die tatkräftige Mithilfe an der Studie.

Ferner danke ich meinen Freunden Laura Hollstein und Phillip Franke, für das kritische Durchsehen meiner Doktorarbeit.

Des weiteren möchte ich mich bei Sven Paaschburg bedanken, der mir mit seiner administrativen Hilfe zur Seite stand.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinen Geschwister Bahareh, Behnaz und Bahador Pakravesh ohne deren mühevollen Geduld und liebevolles Verständnis in dieser beschwerlichen Zeit ein solcher Arbeitsumfang niemals hätte gelingen können. Ihr moralischer Beistand und der menschliche Halt, haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben. Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Mutter, Zahra Pakravesh, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichte und der ich diese Arbeit widme.

Lebenslauf

Negin Pakravesh

Geboren am 21.09.1985 in Teheran, Familienstand ledig.

Schullaufbahn in Hamburg, Abitur 2005 auf dem Gymnasium Alstertal.

Nach dem Schulabschluss erste Tätigkeiten im Bereich der Plastisch-Rekonstruktiven Chirurgie, sowie Tätigkeiten im Bereich Dermatologische Kosmetik und Lasermedizin.

Im Jahr 2007 Beginn des Humanmedizin Studiums an der Universität Göttingen, 2011 Promotionsbeginn in der Augenklinik Göttingen.

Frühjahr 2014 erfolgreicher Abschluss des Humanmedizin Studiums.

2014-2015 Assistenzärztin in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover, 2015-August 2016 Assistenzärztin in der Klinik für Dermatochirurgie und Phlebologie des Krankenhaus Tabea in Hamburg.

Seit Oktober 2016 Ärztin in Weiterbildung in der Hautarztpraxis Achternstraße Oldenburg.

Hamburg, den 24.05.2017

N. Pakravesh