

Interaktion zwischen der intravitrealen Injektion bei feuchter
altersabhängiger Makuladegeneration und dem Blutdruck

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich – Schiller – Universität Jena**

von Anna – Regina Walther
geboren am 5.8.1986 in Erfurt

Gutachter:

- 1. Prof. Dr. med. Jürgen Strobel, Jena**
- 2. Prof. Dr. med. Jens Dawczynski, Leipzig**
- 3. Prof. Dr. med. Marcus Blum, Erfurt**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 15. Januar 2013

Abkürzungsverzeichnis

AMD	altersabhängige Makuladegeneration
ANCHOR	Anti – VEGF – Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD
Ang 2	Angiopoietin 2
APOE	Apolipoprotein E
äPRS	äußere Photorezeptorsegmente
AREDS	Age – Related Eye Disease Research Study Group
BPD – MA	benzoporphyrin derivative monoacid A, Verteporfin
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CNV	choroideale Neovaskularisation
Fc	genetisch konstantes Fragment eines Antikörpers
Flk-1/kdr	VEGF – Rezeptor 2
Flt – 1	VEGF – Rezeptor 1
HIF – 1	hypoxia inducible factor 1
Ig	Immunglobulin
IGF	insulin – like growth factor
IU	International Unit bzw. Internationale Einheit
J/cm ²	Energie pro Fläche in Quadratcentimeter
kD	Kilo – Dalton, atomare Masseneinheit, 1 Dalton entspricht 1/12 der Masse des Kohlenstoffisotops ¹² C
KFH	Komplementfaktor H
LUTEGA	Lutein And Omega- 3- Fatty Acids And Their Relevance For Macular Pigment In Patients With Age-related Macular Degeneration (amd)
m ²	Quadratmeter
MARINA	Minimally Classic/ Occult Trail of the Anti – VEGF Antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD
µm	Mikrometer, 10 ⁻⁶ Meter
mg	Milligramm, 10 ⁻³ Gramm
ml	Milliliter, 10 ⁻³ Liter
mmHg	Millimeter – Quecksilbersäule bzw. Torr, 1 mmHg ist der Druck, den eine Quecksilbersäule von 1 mm Höhe erzeugt
mW/cm ²	Milliwatt pro Fläche in Quadratcentimeter, Leistung pro Fläche

ng	Nanogramm, 10^{-9} Gramm
nm	Nanometer, 10^{-9} Meter
NO	Stickstoffmonoxid
OP	Operation
ox.	oxidativ
PED	pigment epithelial detachment, RPE – Abhebung
PEDF	pigment epithelial derived factor
ROS	reactive oxygen species
RPE	retinales Pigmentepithel
SAILOR	Safety Assessment for Intravitreal Lucentis for AMD
SOD2	Superoxiddismutase 2
Tab.	Tabelle
TNF – α	Tumornekrosefaktor - α
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VISION	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Study Group

Inhaltsverzeichnis:**Seite:**

Abkürzungsverzeichnis	
Inhaltsverzeichnis	
Zusammenfassung	
1.0. Einleitung.....	1
1.1. Pathogenese der AMD.....	1
1.1.1. Genetik.....	2
1.1.2. Altersbedingte Veränderungen: Lipofuscinablagerung.....	2
1.1.3. Entstehung von Drusen.....	3
1.1.4. Entstehung von Neovaskularisationen.....	4
1.2. Klinisches Bild der AMD.....	6
1.2.1. Frühstadium.....	6
1.2.2. Drusen.....	7
1.2.3. Spätstadium.....	8
1.2.3.1. Trockene AMD.....	9
1.2.3.2. Feuchte AMD.....	10
1.2.3.3. Endstadium: Die disciforme Narbe.....	14
1.3. Behandlungsmöglichkeiten der AMD.....	15
1.3.1. Photodynamische Therapie.....	15
1.3.1.1. Eigenschaften des Photosensibilisators.....	16
1.3.1.2. Applikation von Verteporfin und Durchführung der PDT.....	16
1.3.1.3. Wirkung der PDT.....	17
1.3.1.4. Anwendung der PDT.....	18
1.3.2. VEGF – Inhibitoren.	18
1.3.2.1. Vascular endothelial growth factor.....	18
1.3.2.2. Pegaptanib (Macugen®).....	19
1.3.2.3. Ranibizumab (Lucentis®).....	20
1.3.2.4. Wirkung der VEGF – Inhibitoren.....	21
1.3.2.5. Anwendung der VEGF – Inhibitoren.....	22
1.3.3. Behandlung bei trockener AMD.....	23
2.0. Ziel der Arbeit.....	26
3.0. Methoden.....	27
3.1. Patienten.....	27
3.2. Methodik.....	29

3.2.1. Blutdruckmessung.....	29
3.2.2. Applikation der VEGF – Inhibitoren: Die intravitreale Injektion.....	32
3.2.2.1. Nebenwirkungen der VEGF – Inhibitoren.....	33
3.2.2.2. Nebenwirkungen von Pegaptanib.....	33
3.2.2.3. Nebenwirkungen von Ranibizumab.....	34
3.2.3. Die Kataraktoperation.....	34
3.2.4. Statistische Auswertung.....	36
4.0. Ergebnisse.....	36
4.1. Einteilung der Blutdruckprofile.....	36
4.2. Blutdruckwerte.....	39
4.2.1. Blutdruckwerte vor der Intervention.....	39
4.2.2. Blutdruckwerte nach der Intervention.....	44
4.2.3. Auswertung der Blutdruckwerte nach Intervention.....	55
4.2.3.1. Vergleich von Ranibizumab und Pegaptanib.....	58
4.2.3.2. Vergleich von Ranibizumab und Kataraktoperation.....	59
4.2.3.3. Vergleich von Pegaptanib und Kataraktoperation.....	59
4.2.3.4. Vergleich von beiden Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe.	60
4.3. Streßverhalten.....	61
5.0. Diskussion.....	63
5.1. Blutdruck der Studie im Vergleich mit allgemeinen Daten.....	63
5.2. VEGF – Inhibitoren und Blutdruck.....	67
5.3. Hypertonie und Auge.....	81
5.4. Streß bei medizinischen Eingriffen.....	90
6.0. Schlußfolgerungen.....	94
7.0. Literatur – und Quellenverzeichnis	
8.0. Anhang	
8.1. Abbildungsverzeichnis	
8.2. Anamnesebogen	
8.3. Dokumentationsblatt blutdrucksteigernder Tätigkeiten	
8.4. Fachinformation	
8.4.1. Fachinformation Ranibizumab	
8.4.2. Fachinformation Pegaptanib	
8.5. Danksagung	
8.6. Veröffentlichungen	

8.7. Ehrenwörtliche Erklärung

Zusammenfassung

Die AMD ist die häufigste Erblindungsursache in den Industrieländern, wobei der Großteil durch die feuchte AMD verursacht wird. Die feuchte AMD zeigt wie die trockene am Augenhintergrund Drusen, Pigmentveränderungen, Atrophien des RPE und die nur für sie charakteristischen CNVen, die den „feuchten“ Charakter durch Exsudationen bedingen. Die Entstehung der AMD ist multifaktoriell, nur teilweise bekannt und setzt sich zusammen aus Genetik -, Alters - und Umweltfaktoren, deren Zusammenspiel zu einer Abnahme der RPE – Funktion, Drusenbildung und bei feuchter AMD zu daraus folgender Ischämie mit VEGF – Freisetzung führt. Der VEGF spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung der CNV und stellt den bisher wirksamsten Ansatzpunkt zur Eindämmung der CNV und Stabilisierung des Visus dar. Dabei werden die VEGF – Inhibitoren Ranibizumab oder Pegaptanib intravitreal injiziert und unterbinden durch Blockade des VEGF dessen Signaltransduktion. Ob eine aus den Zulassungsstudien bekannte Nebenwirkung der Inhibitoren, der Blutdruckanstieg nach Injektion, auch bei einer nicht durch Studienkriterien selektierten, sondern alltäglichen Patientenpopulation auftritt, sollte mittels einer nach Injektion angelegten und bis zur Nachkontrolle am nächsten Tag dauernden ambulanten automatischen Blutdruckmessung im Abstand von 15 Minuten tagsüber und 30 Minuten nachts ermittelt werden. Als zusätzlicher Vergleich diente eine vor dem jeweiligen Eingriff durchgeführte Einzelmessung. Die 159 teilnehmenden Patienten wurden in drei Gruppen zu je 53 Personen eingeteilt: Die Kontrollgruppe Katarakt - OP als vergleichbarer ambulanter Eingriff und die beiden Interventionsgruppen eines jeden Inhibitors. Bereits die vor Intervention erhobenen Blutdruckwerte lagen, vor allem die systolischen, überwiegend im hypertensiven Bereich. Nach Auswertung der Blutdruckprofile nach Intervention ergaben sich fünf Blutdruckgruppen (unzureichend behandelte Hypertonie, gut eingestellte Hypertonie, keine Hypertonie, Streßreaktion, bisher unbekannte Hypertonie), wobei die erste Blutdruckgruppe in allen drei Untersuchungsgruppen dominierte. Eine Anova der systolischen und diastolischen Mittelwerte am Tag und in der Nacht ergab keine signifikanten Unterschiede. In der Anova der Standardabweichungen der genannten Mittelwerte fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den systolischen ($p < 0,001$) und diastolischen ($p = 0,044$) Tages - und systolischen ($p = 0,031$) Nachtwerten. Die zur Lokalisierung der Unterschiede durchgeführten T – Tests der Standardabweichungen der Mittelwerte ergaben zwischen Ranibizumab und

Pegaptanib signifikante Unterschiede der systolischen ($p = 0,011$) und diastolischen ($p = 0,019$) Tages - und systolischen ($p = 0,035$) Nachtwerte; zwischen Ranibizumab und Katarakt – OP keine signifikanten Unterschiede und zwischen Pegaptanib und Katarakt – OP signifikante Unterschiede der systolischen Tages - ($p = > 0,001$) und Nachtwerte ($p = 0,027$). In der binären logistischen Regression auf Basis der Katarakt – OP erwies sich das Alter unabhängig von den Untersuchungen bereits als signifikanter Risikofaktor der Hypertonie ($p = 0,008$; odds ratio 1,076, 95% - Konfidenzintervall [1,019 ; 1,137]), wobei weder ein signifikanter Effekt von Ranibizumab ($p = 0,320$; odds ratio 0,654 [0,283 ; 1,512]) noch von Pegaptanib ($p = 0,321$; odds ratio 0,653 [0,281 ; 1,515]) auf den Blutdruck nachweisbar war. Ob Streß von einer der Interventionen abhängt oder einen relevanten Blutdruckeffekt erzeugt, wurde sowohl durch einen Chi – Quadrattest ($p = 0,870$) als auch durch eine binäre logistische Regression auf Basis der Katarakt – OP untersucht (Alter $p = 0,376$, odds ratio 1,032 [0,963 ; 1,105]; Ranibizumab $p = 0,377$, odds ratio 0,570 [0,163 ; 1,986]; Pegaptanib $p = 0,374$, odds ratio 0,568 [0,163 ; 1,979]). Streß war in allen drei Gruppen gleich verteilt und trat unabhängig vom Medikament oder der Behandlungsmethode auf. Sowohl vor als auch nach der Intervention dominierte eine schlecht kontrollierte Hypertonie, die sich als die im Alter vorherrschende isolierte systolische Hypertonie erwies. Das Ausmaß der schlechten Kontrolle entsprach anderen vergleichbaren Studien und es fanden sich Hinweise auf ärztliche Inertia, mangelnde Compliance und AMD – bedingte visuelle Verluste als mögliche Ursachen. Die schlechte Hypertoniekontrolle, eingenommene Antihypertensiva und Einschränkungen bei den Zulassungsstudien lassen aber keinen eindeutigen Ausschluß bzw. Nachweis der systemischen Wirkung der VEGF– Inhibitoren zu, so daß weitere Studien diesbezüglich nötig sind. Die Gefährdung des Restvisus und damit das Unterlaufen der teuren VEGF- Therapie durch die negativen Auswirkungen der schlechten Hypertoniekontrolle muß interdisziplinär verhindert werden. Ebenso wird die weitere Erforschung der AMD durch die mit dem Visusverlust einhergehende Verminderung der Lebensqualität, den Verlust der Selbstständigkeit mit Betreuungsnotwendigkeit und eine damit zunehmende finanzielle Belastung des Sozialsystems aufgrund der demografischen Alterung nötig. Angesichts der schlechten Hypertoniekontrolle können negative Folgen einer Blutdruckerhöhung aufgrund des perioperativen Streßes durch eine gute Aufklärung, Erklärungen und die Möglichkeit zu Fragen vermindert werden.

1.0. Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration gewinnt angesichts der durch einen steigenden Anteil immer älterer Menschen gekennzeichneten demografischen Entwicklung eine zunehmende Bedeutung (Knauer und Pfeiffer 2006), was vor allem daran ersichtlich ist, daß sie bereits die häufigste Ursache für eine nach europäischen Definitionen festgelegte Erblindung ist (Vingerling et al. 1995, van Leeuwen et al. 2003). Die mit dieser Erkrankung einhergehende fortschreitende Abnahme der Sehfähigkeit (Kaiser et al. 2007) führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (Kymes 2009), die sich durch eine verminderte Lese – und Orientierungsfähigkeit sowie durch eine gesteigerte Sturzgefahr mit einem damit einhergehenden Verlust der Unabhängigkeit manifestiert (Guymer und Chong 2006, Pauleikhoff et al. 2009).

Daraus folgt eine in Zukunft noch zunehmende finanzielle Belastung des Gesundheitssystems (Frick et al. 2007) sowohl durch die Primärfolgen der Sehbehinderung, z.B. durch eine notwendige Betreuung und Rehabilitation sehbehinderter Menschen (Nguyen et al. 2008), als auch durch die Behandlung von Sekundärfolgen der Sehbehinderung, wie z.B. von Stürzen (Pauleikhoff et al. 2009). Gerade deshalb ist die weitere Untersuchung der AMD und damit zusammenhängender Erkrankungen bzw. Faktoren im Hinblick auf die Entwicklung und Behandlung der oft multimorbiden Patienten wichtig.

1.1. Pathogenese der AMD

Die AMD ist durch folgende Veränderungen am Augenhintergrund charakterisiert (Bird et al. 1995):

- Drusen, die amorphe Ablagerungen zwischen dem RPE und der Bruch' schen Membran (Lamina basalis der Choroidea) darstellen (Abdelsalam et al. 1999)
- Pigmentveränderungen im Sinn einer Hypo – oder Hyperpigmentierung
- fokale Atrophien des retinalen Pigmentepithels oder
- Neovaskularisation, die u.a. zu Blutungen und RPE - Ablösung führen

Die Pathogenese der AMD ist daher komplex, multifaktoriell und bisher nur ansatzweise verstanden. Wie bei anderen chronischen Krankheiten auch, entwickeln sich die degenerativen Veränderungen bei der AMD durch ein Zusammenspiel von altersbedingten Veränderungen, metabolischen und genetischen Faktoren sowie Umwelteinflüssen.

1.1.1. Genetik

Zunächst konnte lediglich eine Assoziation zwischen verschiedenen genetischen Veränderungen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AMD (z.B. SOD2 – Gen für eine mitochondriale Superoxidismutase, APOE – Gen für das Apolipoprotein E (Tuo et al. 2004), ARMD1 – Gen (Klein et al. 1998)) bzw. von AMD-ähnlichen Krankheitsbildern (ABCA4 – Gen und Morbus Stargardt (Kulkarni und Kuppermann 2005)) festgestellt werden.

Darauffolgend konnte nachgewiesen werden, daß ein Polymorphismus im Gen für den Komplementfaktor H auf dem langen Arm von Chromosom 1 (1q31), der Y402H-Polymorphismus (ein Austausch von Tyrosin durch Histidin in der Aminosäure 402) (Klein et al. 2005), deutlich das Risiko um 43% - 50% für die Ausbildung einer AMD erhöht (Edwards et al. 2005, Haines et al. 2005). Passend dazu ließ sich der Komplementfaktor H in von der AMD betroffenen Augen vermehrt im retinalen Pigmentepithel und der Choroidea nachweisen und ist an der Entwicklung von den für die AMD charakteristischen Drusen beteiligt (Hageman et al. 2005).

Auch im Gen des Komplementfaktors C3, einem Bestandteil des alternativen Aktivierungsweges der Komplementkaskade (Spencer et al. 2008) fanden sich Polymorphismen, die zur Prädisposition der AMD beitragen. Die aufgeführten Komplementbestandteile ließen sich in Geweben des Auges, wie dem RPE, der Bruch'schen Membran und der Choroidea nachweisen (Gold et al. 2006).

Zusätzlich zu den bisher genannten Polymorphismen vorwiegend des Komplementsystems trägt auch ein Polymorphismus auf dem langen Arm des Chromosoms 10 (10q26), in der Promotorregion von HTRA1, einer streßinduzierten Serinprotease in der Retina und dem RPE, zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko bei (Yang et al. 2006, Dewan et al. 2006).

Der genaue Pathomechanismus zwischen diesen Polymorphismen und der AMD ist bisher noch nicht näher bekannt und bleibt weiterhin Gegenstand der Forschung.

1.1.2. Altersbedingte Veränderungen: Lipofuscinablagerung

Die normale Funktion des RPE ist unentbehrlich für den Sehprozess, da es vielfältige Stoffwechselläufe für die Aufrechterhaltung optimaler Bedingungen für die Photorezeptoren erfüllt. Dazu gehören u.a. die Aufrechterhaltung der Blut – Retinaschranke, die Absorption von Licht und dadurch Schutz vor Photooxidation, die Aufnahme, Weiterverarbeitung und Transport von Vitamin – A – Derivaten,

Sekretion von Wachstumsfaktoren sowie die Phagozytose und Abbau der abgegebenen äußeren Segmente der Photorezeptoren (Strauss 2005). Bereits eine altersabhängige Einschränkung der RPE – Funktionen (PandaJonas et al. 1996) führt durch eine verminderte Degradationsfähigkeit u.a. zur Akkumulation von zahlreichen Stoffwechselprodukten wie Lipiden, Proteinen und abgegebenen äußeren Segmenten der Photorezeptoren in den Pigmentepithelzellen (Warburton et al. 2005). Diese Ansammlung von teilweise nicht weiter abbaubaren Stoffwechselprodukten oder zellulärem Abfall verbleibt als sogenanntes Lipofuscin und beeinträchtigt die Funktion des RPE (Sparrow und Boulton 2005, Algvere und Seregard 2003). Ein Beispiel dafür ist die mögliche Veränderung des Lipofuscins durch Licht (sichtbares und UVA – Licht), bei der durch den hohen Sauerstoffgehalt im Auge die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, die DNA, Proteine und Lipide massiv schädigen, begünstigt wird. Lipofuscinablagerungen sind also ein Zeichen des Alterns (Brunk und Terman 2002), nicht nur im Auge, sondern auch in anderen Geweben, wie in Myozyten im Herz und Neuronen. Zusammen führen diese Mechanismen zu einer Schädigung des RPE, der vom RPE versorgten sowie umliegender Gewebe und damit zu einer Degeneration der beteiligten Strukturen (Sparrow und Boulton 2005).

1.1.3. Entstehung von Drusen

Drusen sind extrazellulär akkumulierende, amorphe und nicht weiter abbaubare Ablagerungen zwischen dem RPE und der Bruch'schen Membran (Bressler et al. 1994). Ihre Entstehung ist ebenso komplex und Gegenstand der Forschung wie die Pathogenese der AMD selbst.

Ausgehend von bisher unbekanntem Pathogenen führen eine genetische Prädisposition, funktionelle und metabolische altersabhängige Veränderungen, Lichtschädigungen (sichtbares und UVA – Licht) sowie die Entwicklung von Lipofuscinablagerungen (siehe oben) zu einem in seiner Funktion beeinträchtigtem RPE (Algvere und Seregard 2003). Diese verminderte Funktionsfähigkeit hat zahlreiche Folgen (Nowak 2006):

- Pigmentveränderungen in Richtung einer Hypo – oder Hyperpigmentation
- Einschluß („blebbing“) nicht abbaubarer Materialien im Zytoplasma
- Sekretion nicht abbaubarer Substanzen in den Extrazellularraum und dadurch Bildung von „Schwachstellen“ für die Entwicklung weiterer Drusen

- Degeneration.

Die genannten Veränderungen, besonders die Ablagerungen verschiedener, nicht weiter zerlegbarer Substanzen wie Lipofuscin führt zu einer lokalen Entzündung mit Aktivierung des Komplementsystems (Kijlstra et al. 2005) und Produktion von proinflammatorischen Cytokinen, Akut – Phase – Proteinen und weiteren Cytokinen (Anderson et al. 2002). Hier scheint ein Einfluß des oben genannten Polymorphismus im Gen des Komplementfaktors H möglich: Denn da er eigentlich eine unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems verhindern soll (Gasque et al. 2000), kann eine mutationsbedingt verringerte Funktion des Komplementfaktors H die Eindämmung der Komplementaktivierung nicht gewährleisten. Zusammen führen diese Pathomechanismen zu amorphen Ablagerungen, die als Drusen in Erscheinung treten. Die Drusen, bestehend aus lipid – und proteinhaltigen Ablagerungen, abgekapselten, vom RPE – stammendem unlöslichem Material, wiederum fördern eine weitere Entzündung mit Leukozytenmigration und – aktivierung, die erneut zur Vergrößerung der Drusen bzw. Bildung weiterer Drusen führen (Anderson et al. 2002, Nowak 2006).

1.1.4. Entstehung von Neovaskularisationen

Die Neovaskularisationen entwickeln sich zum überwiegenden Anteil aus der Choroidea und werden daher als choroideale Neovaskularisationen bezeichnet. Ausgehend von mehreren Ursprungsorten bilden die CNV membranöse Strukturen und sind ähnlich wie Kapillaren mit Ausprägung von Arteriolen und Venolen aufgebaut (Ambati et al. 2003). Die Gefäße der CNV wachsen von choroidealen Blutgefäßen u.a. durch das RPE in die Retina und können dort in späten Stadien Anastomosen mit retinalen Blutgefäßen ausbilden (Yannuzzi et al. 2001). Die CNV können sich sowohl oberhalb als auch unterhalb des RPE ausbreiten (Ambati et al. 2003). Aufgrund der pathologischen Ausformung der neugebildeten Gefäße sind diese undicht, was zu einer serösen und/ oder blutbedingten Ablösung des RPE, der Retina und schließlich zur fibrovaskulären Narbenbildung mit Verlust der Sehfunktion führt (Fine et al. 2000).

Hinsichtlich der Entstehung von CNV gibt es verschiedene Vorstellungen, die auf einer komplexen und im Detail noch unbekanntem Pathogenese beruhen.

Zum einen hat man festgestellt, daß die makuläre Blutversorgung bei der AMD vermindert ist und deshalb nur noch ungenügend die Bedürfnisse der beteiligten

Gewebe erfüllen kann (Grunwald et al. 1998). Die daraus resultierende Hypoxie führt kompensatorisch über die Freisetzung von VEGF zur Ausbildung von choroidealen Neovaskularisationen (Nowak 2006). Zum anderen kann es durch den hohen Sauerstoffgehalt und die starke Lichteinwirkung im Bereich der Makula vermehrt zu Oxidationsschäden bzw. oxidativem Streß kommen, welcher über eine Lipofuscinakkumulation im RPE und eine gesteigerte VEGF – Freisetzung (Kuroki et al. 1996) zur Entwicklung von CNV beiträgt. Des Weiteren sollen Lipideinlagerungen in die Bruch'sche Membran (Green und Enger 1993) und eine mit dem Alter zunehmende Verbreiterung dieser (Ramrattan et al. 1994) zu einem erhöhten Diffusionswiderstand führen, wodurch der Austausch von metabolischen Stoffen zwischen der Choroidea und dem RPE eingeschränkt wird (Moore und Clover 2001), was durch die Bildung von neuen Gefäßen kompensiert werden soll. Ähnlich wie bei der Entstehung von Drusen wird auch eine entzündliche Komponente bei der Entwicklung von CNV vermutet, da viele an einer Entzündung beteiligte Zellen wie neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen und aktivierte Mikrogliazellen u.a. VEGF produzieren und freisetzen können (Anderson et al. 2002), hierzu gibt es aber widersprüchliche Meinungen (Das und McGuire 2003).

Letztendlich haben alle Wege den VEGF gemeinsam. Dies läßt auf eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen pro (VEGF) – und antiangiogenen Faktoren (z.B. PEDF) in Richtung von Gefäßneubildungen als Schlüsselement bei der Entstehung von CNV schließen (Bhutto et al. 2006). Der bzw. die spezifischen ausschlaggebenden Faktoren für die Entstehung von CNV sind aber bisher nicht bekannt (Nowak 2006).

Bisher geht man davon aus, daß eine mangelhafte kapilläre Durchblutung durch Hypoxie entweder direkt oder über HIF - 1 zu einer verstärkten Expression verschiedener Wachstumsfaktoren (VEGF, IGF – 1, Ang 2, Flt – 1) führt, welche wiederum die Expression von Proteinasen und Integrinen steigern. Sowohl Wachstumsfaktoren als auch die Proteinasen und Integrine bedingen über eine Migration und Proliferation von Endothelzellen die Angiogenese (Das und McGuire 2003).

Abschließend ist die Pathogenese der AMD in Abbildung 1 zusammengefaßt:

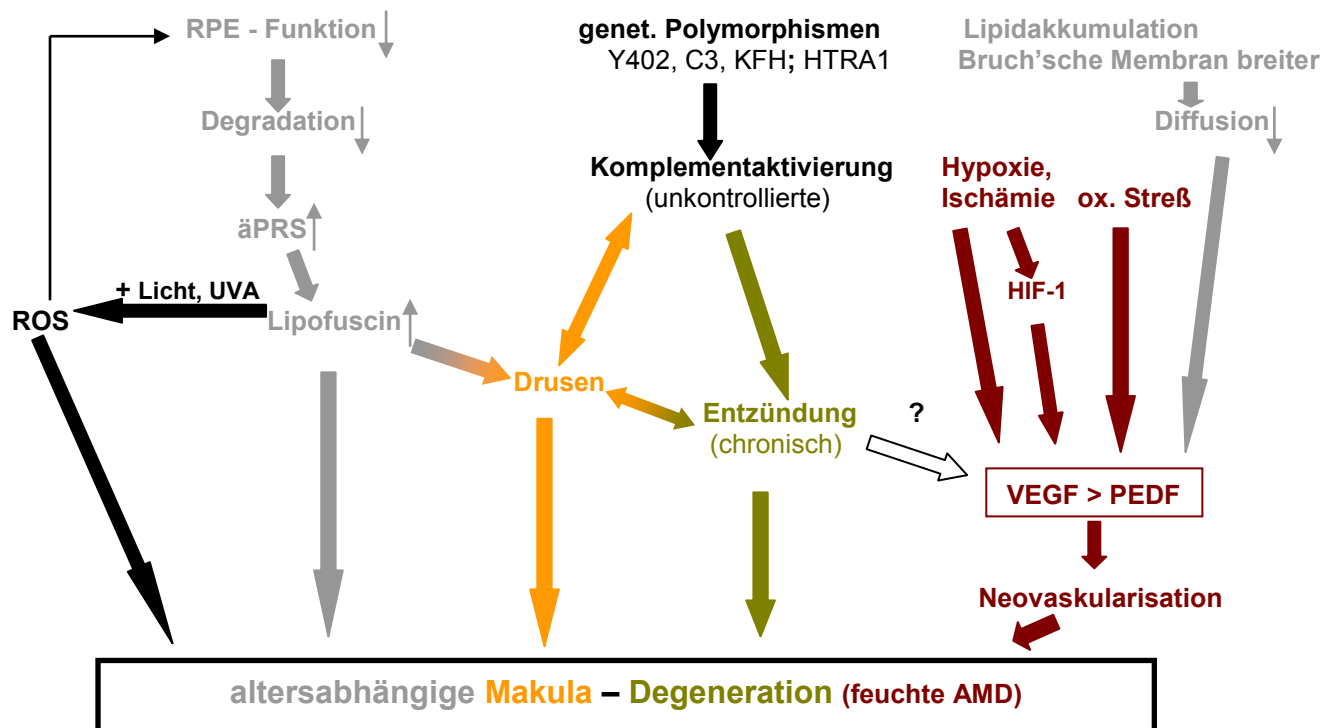


Abb.1 Zusammenfassung der Pathogenese der AMD.

Farbschema: grau: vorwiegend altersbedingt; orange: Drusenentstehung; olivfarben: Degeneration; dunkelrot: Entwicklung von Neovaskularisationen bei exsudativer AMD (siehe unten); schwarz: allgemeine Veränderungen, weiß: unklarer Zusammenhang.

Abkürzungen: äPRS: äußere Photorezeptorsegmente; ox.: oxidativer; KFH: Komplementfaktor H; ROS: reaktive Sauerstoffspezies (verändert nach (Nowak 2006))

Die genannten Veränderungen entwickeln sich bevorzugt im Bereich der Makula lutea (Bressler et al. 1988) , dem Ort des schärfsten Sehens, wodurch es bei ungebremstem Verlauf der Erkrankung zu einem einschneidendem Verlust der Sehfähigkeit kommt (Fine et al. 2000).

1.2. Klinisches Bild der AMD

Die altersabhängigen Veränderungen an der Makula werden in ein Früh – und ein Spätstadium eingeteilt.

1.2.1. Frühstadium

Das Frühstadium wird auch als altersbedingte Makulopathie bezeichnet und ist durch folgende Veränderungen charakterisiert (Bird et al. 1995, Vingerling et al. 1995):

- Drusen, sichtbar als weißlich – gelbe Flecken unter dem RPE
- Hyperpigmentierungen in Verbindung mit Drusen
- Hypopigmentierungen ohne vermehrte Sichtbarkeit choroidealer Gefäße
- im Bereich der Makula lutea
- keine Blutungen oder Ödeme, d.h. immer „trockene“ Veränderungen

- nicht als Folgen anderer Augenkrankheiten

Diese Veränderungen sind in den Abbildungen 2a und 2b vergleichend dargestellt: Während in der Abbildung 2a ein normaler, unveränderter Augenhintergrund zu erkennen ist, zeigt der Augenhintergrund in Abbildung 2b die oben genannten Veränderungen.

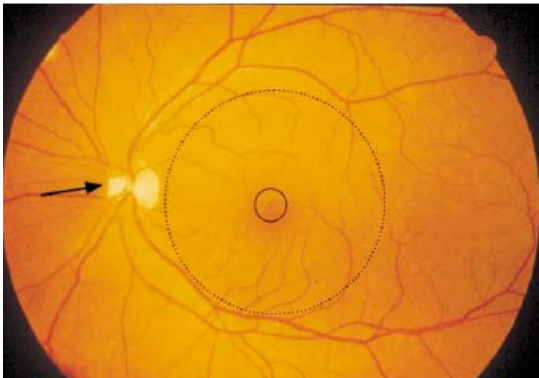


Abb. 2a normaler Augenhintergrund:
N. opticus (Pfeil), Makula lutea (gepunkteter Kreis), avaskuläre Zone der Fovea centralis (durchgezogener, kleiner Kreis) (Fine et al. 2000)

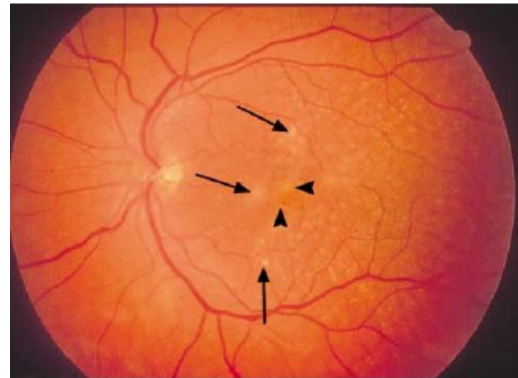


Abb. 2b Frühstadium: große Drusen (Pfeile), Pigmentverklumpungen (Pfeilköpfe) (Fine et al. 2000)

Pigmentveränderungen lassen sich in allen Phasen der AMD finden. Trotz der eindrucklichen Veränderungen am Augenhintergrund ist in dieser Phase der Erkrankung die Behinderung der Sehfähigkeit gering, so daß es nicht zu relevanten Einschränkungen im Alltag kommt (Fine et al. 2000).

1.2.2. Drusen

Drusen kommen nicht nur bei beiden Stadien der AMD vor, sondern auch bei anderen Augenkrankheiten und als altersbedingte Veränderungen (Klein et al. 1997). Als ein charakteristisches, wenn auch nicht pathognomonisches, Zeichen der AMD wird den Drusen eine hohe Aufmerksamkeit gewidmet, wobei sie morphologisch und histologisch in verschiedene Formen unterteilt werden, die in Tabelle 1 dargestellt sind (Bressler et al. 1988, Abdelsalam et al. 1999, Green 1999, Bird et al. 1995, Bressler et al. 1994):

Tab. 1: Morphologie und Histologie von Drusen.

Bezeichnung	Morphologie	Histologie
harte Drusen	gelblich – weiße, runde und scharf begrenzte, kleine (meist < 63 µm) Ablagerungen	hyalines Material mit membrangebundenen Körpern, außerhalb der Basalmembran des RPE
weiche Drusen	gelblich, unregelmäßig geformt mit unscharfen Begrenzungen; weitere Unterteilung in kleine (< 65 µm), mittlere (65 – 124 µm) und große (>125 µm); Konfluenz mehrerer möglich	zumeist bestehend aus basal linearen Ablagerungen, häufig auch aus basal laminaren Ablagerungen
- als basal lineare Ablagerung		umhüllte oder nicht umhüllte Vesikel und granuläres Material in der inneren kollagenen Zone der Bruch'schen Membran
- als basal laminae Ablagerung		granuläres Material mit weitem Kollagen zwischen der Basalmembran und der Plasmamembran des RPE
basal laminae (cuticulare, noduläre) Drusen	gelbliche, gut abgegrenzte, viele kleine, noduläre Ablagerungen oder eine dichte Ansammlung kleiner, hyaliner harter Drusen	diffuse, hyaline Ablagerungen in der Basalmembran des RPE
Kalzifizierung, bei allen Drusenformen möglich	kristalline Strukturen	Einlagerung von Cholesterinkristallen

Dennoch ist das Vorhandensein von Drusen nicht ungefährlich und daher wird eine Kontrolle auf Progression empfohlen. Denn eine erhöhte Anzahl harter Drusen kann über einen Zeitraum von zehn Jahren mit einer erhöhten Inzidenz von weichen Drusen einhergehen, was wiederum mit einem erhöhten Risiko, an AMD zu erkranken, assoziiert ist (Klein et al. 2002). Während also für harte Drusen ein mittelbarer Zusammenhang mit der AMD besteht, bergen weiche Drusen direkt die Gefahr eines erhöhten Risikos für das Auftreten und Fortschreiten einer AMD (Pauleikhoff et al. 1990). Weiche Drusen können sich jedoch auch unter Bildung eines atrophischen RPE – Arealen spontan zurückbilden (Abdelsalam et al. 1999).

1.2.3. Spätstadium

Das Spätstadium wird auch als altersabhängige Makuladegeneration bezeichnet und morphologisch in zwei verschiedene Formen eingeteilt, eine „trockene“ und eine „feuchte“ Form. Der Auslöser und die zugrunde liegenden Mechanismen der Differenzierung in die beiden verschiedenen Formen des Spätstadiums der AMD ist unbekannt und wird intensiv wissenschaftlich diskutiert.

1.2.3.1. Trockene AMD

Diese Form der AMD wird synonym auch als „nicht exsudative“, „atrophische“, „areoläre“ oder „geographische“ AMD bezeichnet. Die verschiedenen Synonyme beschreiben bereits einige der kennzeichnenden und definierenden Eigenschaften dieser Form (Bird et al. 1995, Sunness 1999): Sie

- ist begrenzt auf ein scharf begrenztes, rundlich – ovoides Areal von mindestens 175 µm Durchmesser mit
- Hypopigmentierung oder Fehlen von RPE,
- Fehlen von Photorezeptoren und
- dadurch verstärkter Sichtbarkeit der darunterliegenden choroidealen Gefäße,
- weist keine Blutungen oder Ödeme auf, daher die Bezeichnung „trocken“
- zeigt begleitende Drusen
- ist nicht die Folge anderer Augenkrankheiten.

Die trockene AMD kann sich ausgehend von verschwindenden Drusen, im Rahmen allgemeiner Pigmentveränderungen, einer Ablösung des RPE oder auch aus der Involution von CNV entwickeln. Auch können sich mehrere kleine Atrophieareale im Verlauf ausdehnen und zu einem großen fusionieren (Sunness 1999). Häufig beginnen die atrophischen Veränderungen in der Nähe der Fovea centralis, ohne diese zunächst mit einzubeziehen (Sarks et al. 1988). Während die Veränderungen, d.h. der Verlust des RPE und der Photorezeptoren, in einigen Fällen auch der choroidealen Gefäße, langsam über die Zeit fortschreiten und sich die Atrophieareale somit ausdehnen, wird die Fovea centralis häufig erst spät mit einbezogen, so daß die visuellen Fähigkeiten lange erhalten bleiben können und visuelle Einschränkungen durch konventionelle Untersuchungen weniger relevant erscheinen als sie es im Alltag tatsächlich sind (Sunness et al. 1997). Dies läßt sich dadurch erklären, daß sich bei der teilweisen Atrophie der Fovea centralis Skotome entwickeln, die zwar eine relativ gute, allerdings nur ausschnittshafte Erkennung, z.B. von einzelnen Buchstaben auf einer Lesetafel, aber nicht mehr die vollständige Erkennung von ganzen Worten, Bildern oder Gesichtern erlauben (Sunness 1999). Anhand der Abbildung 3a und 3b sind die Merkmale und der Verlauf der trockenen AMD zusammengefasst:

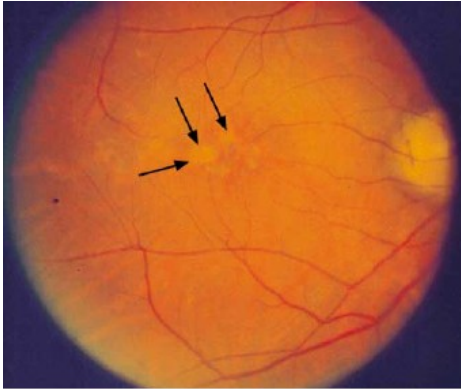


Abb. 3a beginnende trockene AMD.
Die Atrophie des RPE (Pfeile) erscheint als helleres, scharf begrenztes Areal und läßt die choroidealen Gefäße deutlicher erscheinen. Der übrige Fundus ist normal.
(Fine et al. 2000)

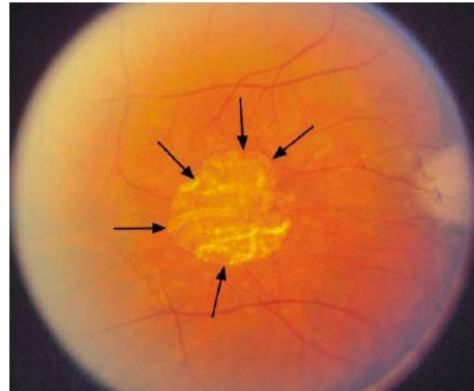


Abb. 3b fortgeschrittene trockene AMD.
Derselbe Fundus nach drei Jahren. Die Veränderungen (Pfeile) sind fortgeschritten und prominenter, so daß Lesen nur noch mithilfe einer Vergrößerung möglich ist.
(Fine et al. 2000)

1.2.3.2. Feuchte AMD

Die „feuchte“ AMD wird synonym auch als „exsudative“, „disciforme“ oder „neovaskuläre“ AMD bezeichnet und wird durch folgende Veränderungen definiert (Bird et al. 1995):

- Ablösungen des RPE, mit Ablösungen der Retina möglich
- Neovaskularisation in Form von Membranen unter dem RPE oder der Retina
- subretinale, intraretinale oder die Retina durchbrechende Blutungen, daher auch die Bezeichnung „feucht“
- epi -, sub -, intraretinale oder unter dem RPE befindliche fibrogliale Narben
- Lipidablagerungen (harte Exsudate) im Bereich der Makula lutea
- nicht als Folgen anderer Augenkrankheiten.

Charakteristisches Merkmal der feuchten AMD sind die Neovaskularisationen, bei denen verschiedene Formen (siehe Abbildung 4 und 5) unterschieden werden.

Bisher am längsten bekannt und am besten untersucht sind die choroidealen Neovaskularisationen, die anhand ihrer Morphologie in der Fluoreszeinangiographie weiter unterteilt werden, wie in Tabelle 2 dargestellt (Arnold et al. 2002):

Tabelle 2: Formen der CNV.

Bezeichnung	Definition	Fluoreszeinangiographie
klassische CNV (s. Abb. 4)	Läsion mit 100% klassischem Anteil ohne weitere Veränderungen wie z.B. Blutungen	Frühphase: sehr gut abgegrenztes hyperfluoreszierendes Areal Mittel – Spätphase: Verwischen der Begrenzung durch Austreten von Flüssigkeit aus undichten Stellen der CNV - Gefäße
überwiegend klassische CNV	Areal der klassischen CNV beträgt $\geq 50\%$ der Fläche der gesamten Läsion	siehe klassische CNV, aber auf mindestens 50% der Läsionsfläche
minimal klassische CNV	Areal der klassischen CNV beträgt $\leq 50\%$ der Fläche der gesamten Läsion	siehe klassische CNV, aber auf $\leq 50\%$ der Läsionsfläche
okkulte CNV (s. Abb. 5)	Läsion mit 100% okkultem Anteil ohne weitere Veränderungen	zwei verschiedene Muster: - fibrovaskuläre RPE – ablösung: unregelmäßige Abhebung des RPE mit inhomogener Hyperfluoreszenz innerhalb der 1.– 2. Minute nach Injektion; die Ränder können gut oder schlecht abgegrenzt sein und in der Spätphase (nach 10 Minuten) kontinuierlich undicht sein - in der Spätphase Austreten von Flüssigkeit aus einer unerkennbaren Quelle auf der Höhe des RPE, wobei die Quelle nicht aus Frühphaseaufnahmen erkannt werden kann und nicht zu klassischer CNV oder RPE – Ablösung gehört

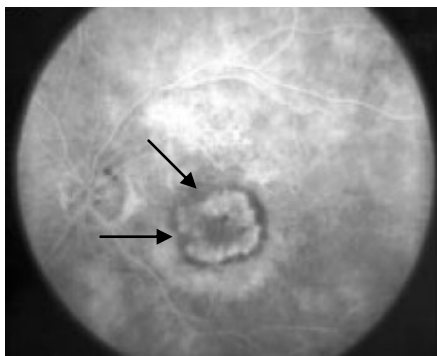


Abb. 4a Fluoreszeinangiographie einer klassischen CNV (Pfeile) in der Frühphase. (Lafaut et al. 2000)

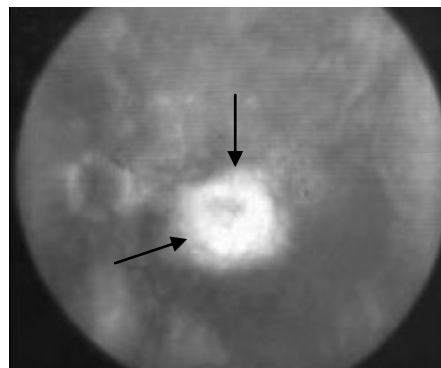


Abb. 4b Fluoreszeinangiographie einer klassischen CNV (Pfeile) in der Spätphase. (Lafaut et al. 2000)

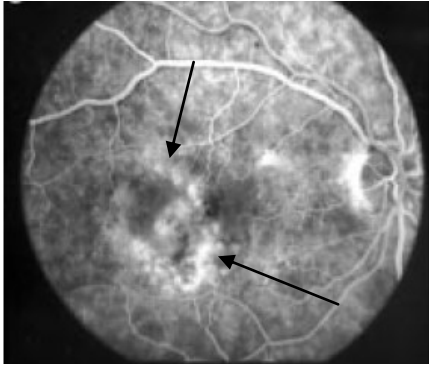


Abb. 5a Fluoreszeinangiographie einer okkulten CNV (Pfeile) in der Frühphase. (Lafaut et al. 2000)

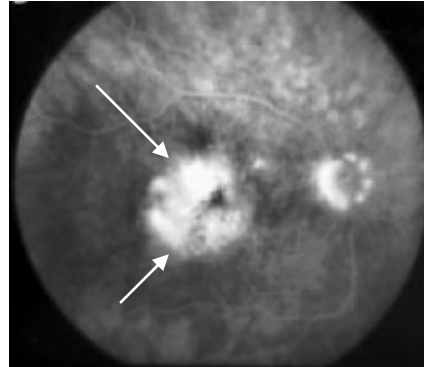


Abb. 5b Fluoreszeinangiographie einer okkulten CNV (Pfeile) in der Spätphase. (Lafaut et al. 2000)

Je nach Lage werden die CNV zusätzlich noch in sub – , juxta – und extrafoveale CNV eingeteilt (Bressler und Verteporfin 2005):

- extrafoveal: mindestens 200 μm vom Mittelpunkt der avaskulären Zone der Fovea centralis entfernt
- juxtafoveal: 1 bis 199 μm vom Mittelpunkt der avaskulären Zone der Fovea centralis entfernt
- subfoveal: direkt unter dem Mittelpunkt der avaskulären Zone der Fovea centralis

Diese Einteilung der CNV in verschiedene Formen und nach der Lage dient dabei nicht nur der bloßen Klassifikation von Krankheitsaspekten der AMD, sondern hat vor allem auch eine therapeutische Relevanz, da die unterschiedlichen Formen der CNV auch unterschiedlich auf Therapien ansprechen (Bressler und Verteporfin 2005, Cruess et al. 2009).

CNV führen je nach Lage, Ausdehnung, Art und Dauer ihrer Existenz zu einer unterschiedlich starken Beeinträchtigung des Sehens. Die CNV und die mit ihnen einhergehenden Ödeme und Blutungen können zu Metamorphopsien, Skotomen, Verschattungen, verschwommenem Sehen und schließlich Leseunfähigkeit führen (Fine et al. 1986). Die genannten Veränderungen lassen sich bereits im Anfangsstadium sehr einfach mithilfe eines vom Patienten selbst durchführbaren Tests, dem Amslergitter (siehe Abbildung 6), nachweisen. Das Amslergitter umfasst 10° des Sichtfeldes um den Fixationspunkt, wobei ein Kästchen einem Grad entspricht (Kulkarni und Kuppermann 2005). Man fixiert dabei den Mittelpunkt des Gitters und achtet darauf, ob das Gitter Unregelmäßigkeiten, Verschattungen, blinde Flecken, unscharfe oder verzerrte Areale zeigt. Sollten jene Veränderungen bemerkt werden, ist eine augenärztliche Untersuchung dringend angeraten.

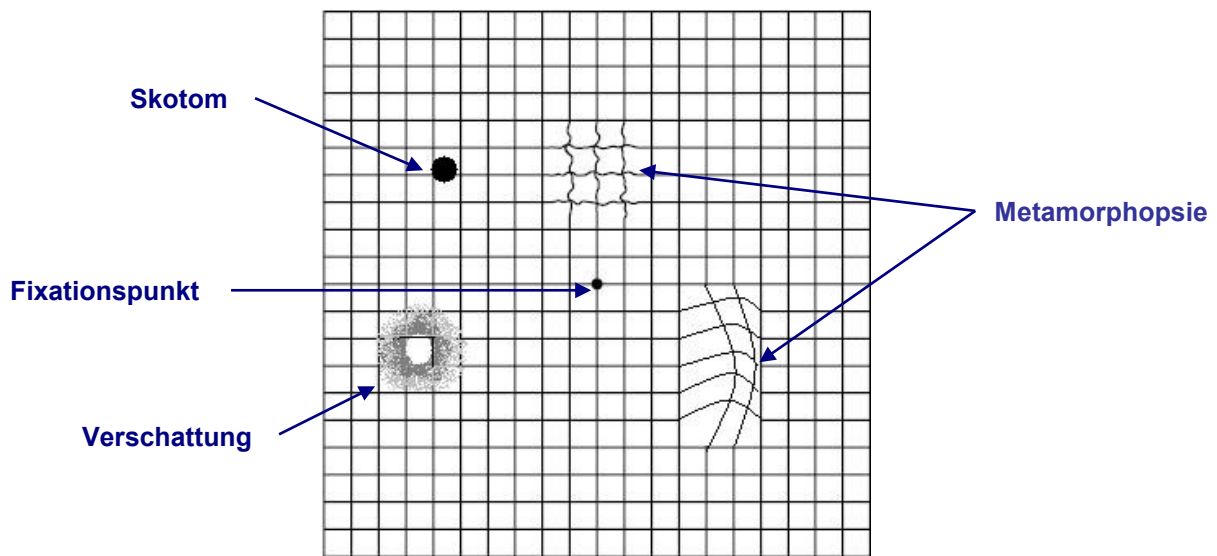


Abb. 6 Amslergitter mit Beispielen von pathologischen Veränderungen. (verändert nach (Fine et al. 2000))

Besonders Blutungen führen zu einem plötzlichen und einschneidendem Sehverlust (Fine et al. 2000). Ödeme und Blutungen, die längere Zeit bestehen, können eine Ablagerung von Lipiden als harte Exsudate und eine Atrophie des RPEs, der Retina sowie der Choroidea verursachen, d.h. eine fibrogliale Narbe bilden (Ambati et al. 2003). Die Veränderungen und damit auch der Sehverlust entwickeln sich dabei abhängig von der CNV – Form unterschiedlich schnell. Während sich die klassischen CNV schnell ausbreiten, wachsen die okkulten CNV langsamer (la Cour et al. 2002). Das Vorhandensein von CNV in einem Auge kann in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren eine erhöhtes Risiko für die Entwicklung von CNV auch in dem zweiten Auge bedeuten: Als Risikofaktoren für die Entwicklung von CNV im zweiten Auge gelten: Große Drusen ($> 63 \mu\text{m}$), mehr als fünf Drusen, fokale Hyperpigmentierung des RPE und systemische Hypertonie. Wenn alle vier Risikofaktoren vorliegen, beträgt das Risiko für die Entwicklung von CNV im zweiten Auge 87%; ohne Risikofaktoren beträgt das Risiko noch 7% (Maguire et al. 1997). Daher empfiehlt sich auch hier wie bei den bereits genannten Veränderungen eine regelmäßige Kontrolle des Augenhintergrundes, um möglichst frühzeitig geeignete Gegenmaßnahmen einzuleiten. Obwohl die Entwicklung und Behandlung von CNV das Hauptproblem der feuchten AMD darstellt, so ist die Entwicklung derselben anscheinend keine spezifische Krankheitsmanifestation der AMD, sondern scheint eine nicht spezifische, stereotype Reaktion auf Krankheiten am Auge zu sein, da sie auch bei anderen

Augenkrankheiten, wie z.B. der okularen Histoplasmose, auftritt (Grossniklaus et al. 1992, Frank et al. 1996, Grossniklaus und Green 2004).

Seit einigen Jahren werden noch andere Formen der Neovaskularisation beobachtet, wie die retinale angiomatöse Proliferation (aus retinalen Gefäßen entstehende CNV) (Yannuzzi et al. 2001) und die polypoidale choroideale Vaskulopathie (dilatierete, aneurysmale choroideale Gefäßnetzwerke) (Ciardella et al. 2004, Yannuzzi et al. 1990), die aber hier nicht weiter besprochen werden sollen.

1.2.3.3. Endstadium: Die disciforme Narbe

Ohne Behandlung, häufig aber auch trotz Behandlung, stimulieren wiederholte Blutungen, Lipidablagerungen, Gefäßproliferationen und eine RPE – Hypertrophie die fibrogliale Organisation der pathologischen Veränderungen in Form einer disciformen Narbe, wie in Abbildung 7 dargestellt. Obwohl die stimulierenden Faktoren eher Folgen der feuchten AMD sind, kann das Narbenstadium sowohl bei der trockenen als auch bei der feuchten AMD auftreten. Die Narbe führt zur Degeneration bzw. Atrophie der umgebenden Gewebe, so daß sie schließlich das RPE ersetzt und zwischen Choroidea und Retina liegt. In einigen Fällen entwickelt sich darin eine retinale – choroideale Anastomose zwischen dem retinalen und choroidealen Gefäßsystem (Ambati et al. 2003, Bressler et al. 1988). Dabei kann eine solche Narbe trocken und fibrotisch sein (Green 1999), aber auch mit subretinaler Flüssigkeit, Blutungen und Lipidablagerungen einhergehen (Bressler et al. 1988) und sogar bis zu einem RPE – Riß oder einer serösen Netzhautablösung führen (Green 1999). Die Degeneration der Gewebe ist proportional zur Dicke und Durchmesser der Narbe (Ambati et al. 2003). Je nach Ausmaß der Hypertrophie erscheint die Narbe dabei weiß, gelb, braun bis hin zu schwarz (Bressler et al. 1988).



Abb. 7 Endstadium der AMD. Fundusphoto mit einer disciformen Narbe (Pfeilkopf) umgeben von subretinaler Flüssigkeit (Sterne) und subretinalen Lipidablagerungen (Pfeile) (Fine et al. 2000).

In diesem Stadium ist die Sehfähigkeit meist soweit eingeschränkt, daß Lesen meist nicht mehr möglich ist. Eine Verbesserung des Sehens ist hier nicht mehr zu erwarten (Bressler et al. 1988).

Eine Folge daraus ist, daß die AMD im Endstadium zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität bis hin zu einer Depression führt, die sogar noch die Einschränkung der Lebensqualität anderer chronischer Erkrankungen wie z. B. der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung übersteigt, da mit dem Verlust der Sehfähigkeit und der Kontrastempfindlichkeit bereits einfache, alltägliche Tätigkeiten wie Lesen, Distanzabschätzung, Autofahren, allgemeine Mobilität, Einkaufen, der Umgang mit Geld, Essenzubereitung und die Bedienung eines Telefons stark erschwert und schließlich unmöglich werden (Pauleikhoff 2005).

Obwohl die trockene AMD die häufigere von beiden Formen ist, so verursacht doch die seltener vorkommende feuchte AMD den weitaus größeren Anteil der von AMD betroffenen Personen mit einem schwerwiegendem Sehverlust (Brucker 2009).

1.3. Behandlungsmöglichkeiten der AMD

Zahlreiche Therapien und Behandlungsmöglichkeiten mit mehr oder weniger Erfolg wurden im Lauf der Zeit entsprechend dem jeweiligen Erforschungs – und Verständnisgrad der AMD erprobt. Im Folgenden sollen daher nur die zur Zeit empfohlenen und praktikabelsten Methoden vorgestellt werden (Bornfeld et al. 2009). Die bisher entwickelten und erforschten Behandlungsstrategien dienen der Verlangsamung bzw. dem Stoppen der Erkrankungsprogression der feuchten AMD, während für die ausgeprägte trockene AMD bisher noch keine zugelassene Behandlung, sondern lediglich prophylaktische Maßnahmen existieren. Im Fall der feuchten AMD sind die Behandlungsmöglichkeiten auch nicht kurativ, sondern palliativ (Gehrs et al. 2006).

1.3.1. Photodynamische Therapie

Im Allgemeinen ist die photodynamische Therapie eine lichtabhängige Reaktion, bei der eine durch Lichtenergie aktivierbare Substanz, d.h. der Photosensibilisator, mit Sauerstoff unter Bildung von chemischen Radikalen und oxidativen Prozessen mit lokal cytotoxischer Wirkung reagiert (Schmidt-Erfurth und Hasan 2000).

Die PDT ist nur für die feuchte, nicht für die trockene AMD zugelassen (Bornfeld et al. 2009, Bressler und Verteporfin 2005). Für die Behandlung der feuchten AMD

bedeutet das, daß die Anreicherung des Photosensibilisators in den neovaskulären Strukturen abgewartet wird, um diese dann mithilfe einer Lichtquelle gezielt durch die so gesetzten oxidativen Schäden zu verschließen. Dadurch wird eine weitere Exsudation und Vergrößerung verhindert.

1.3.1.1. Eigenschaften des Photosensibilisators

Der für die PDT bei AMD eingesetzte Photosensibilisator heißt Verteporfin (Visudyne®) und ist ein Derivat von Porphin, das Benzoporphyrinderivat (benzoporphyrin derivative monoacid A bzw. BPD – MA) (Schmidt-Erfurth und Hasan 2000). Verteporfin weist ein Absorptionsmaximum zwischen 680 – 695 nm auf (Aveline et al. 1994) und kann somit durch Licht eines nicht thermischen, niedrig energetischen Lasers mit Wellenlängen, die Blut, Melanin und fibrotisches Gewebe penetrieren können (im Allgemeinen zwischen 600 – 900 nm), aktiviert werden (Schmidterfurth et al. 1994a). Dadurch gelingt es, gezielt nur die neovaskulären Strukturen zu zerstören, während die für den Sehvorgang umliegenden Gewebe wie das RPE und die Retina weitgehend geschont werden (Schmidt-Erfurth und Hasan 2000). Eine weitere Eigenschaft von Verteporfin ist eine schnelle Elimination aus dem Körper, wodurch systemische und lokale Nebenwirkungen in Form einer gesteigerten Photosensitivität z.B. der Haut, Augen, Leber und anderer Organe gering gehalten werden.

1.3.1.2. Applikation von Verteporfin und Durchführung der PDT

Verteporfin wird als intravenöse Infusion über 10 Minuten in einer Konzentration von 6 mg/m² verabreicht. Währenddessen muß sowohl die Substanz als auch der Patient vor Licht geschützt werden, um eine vorzeitige Aktivierung zu verhindern. Nach 15 Minuten hat Verteporfin die optimale Konzentration in den neovaskulären Strukturen im Auge erreicht und wird durch einen Laser mit einer Lichtdosis von 50 J/cm² über ca. 83 Sekunden mit einer dem Absorptionsmaximum entsprechenden Wellenlänge von 690 nm und einer Lichtintensität von 600 mW/cm² bestrahlt. Die Bestrahlung ist auf das Gebiet der zu behandelnden CNV beschränkt. Diese Methode ist schmerzlos und bedarf daher keiner Anästhesie (Schmidt-Erfurth und Hasan 2000). Anschließend müssen die Patienten eine spezielle Schutzbrille tragen und für 48 Stunden das direkte Sonnenlicht meiden, um eine weitere Lichtaktivierung der Substanz im Körper und damit mögliche Nebenwirkungen zu verhindern.

1.3.1.3. Wirkung der PDT

Nach der lichtinduzierten Aktivierung des Photosensibilisators entstehen Superoxidanionen und Hydroxylradikale, die hoch reaktiv, sehr kurzlebig (Nano – bis Mikrosekunden) und somit nur lokal wirksam sind (Schmidt-Erfurth und Hasan 2000). Der durch die Reaktionsprodukte erzeugte Schaden u.a. an Nukleinsäuren, Enzymen und Zellmembranen bedingt intraluminale Brüche in der Zellmembran von Endothelzellen, was zu einer Veränderung des Cytoskeletts mit Schrumpfen der Endothelzellen (Schmidterfurth et al. 1994b) und Freilegung der darunter befindlichen Basalmembran führt. Dadurch wird der Mechanismus der Blutstillung ausgelöst, d.h. es kommt zur Aktivierung und Bindung von Thrombozyten an die Basalmembran, was wiederum über die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie TNF – α , Thromboxanen und Histaminen eine Kaskade von Reaktionen mit Verstärkung der Thrombozytenaktivierung, - aggregation, Thrombose und Vasokonstriktion auslöst und so zu einer Stagnation des Blufußes, einer Hypoxie der folgenden Gefäßabschnitte und schließlich zu einem Verschuß der betroffenen Gefäße führt (Fingar 1996).

Andererseits löst die PDT auch inflammatorische Reaktionen aus, die die Wundheilung und somit das Wachstum neuer CNV stimulieren könnten (Schmidt-Erfurth und Hasan 2000). Ebenso wird diskutiert, ob die durch den Gefäßverschuß erzeugte Hypoxie über die verstärkte Expression von VEGF die weitere Bildung von CNV fördert, anstelle sie zu bekämpfen und so einen Circulus vitiosus auslöst (Woodburn et al. 2002).

Das Ergebnis der PDT ist zunächst eine Zunahme der Metamorphopsie und des Netzhautödems, was jedoch innerhalb der ersten Woche vollständig verschwindet. Stattdessen finden sich eine Woche nach der Behandlung keine Fluoreszeinleckage in den meisten CNV, keine Schäden am RPE und keine Verschlechterung des Ausgangsvisus (Schmidt-Erfurth und Hasan 2000). Jedoch zeigte sich bei der Mehrzahl der behandelten Patienten ein Wiederauftreten der Leckage in der Fluoreszeinangiographie nach 4 bis 12 Wochen sowie ein geringer Visusverlust (Woodburn et al. 2002), so daß die PDT mehrfach wiederholt werden muß, um ein stabiles Ergebnis zu erzielen. Die neovaskulären Veränderungen sind zwar nicht vollständig reversibel, aber zumindest läßt sich ihre Ausbreitung für einen gewissen Zeitraum durch die PDT aufhalten (Schmidt-Erfurth und Hasan 2000) und eine

weitere Sehverschlechterung verlangsamen, aber nicht anhalten (Woodburn et al. 2002).

1.3.1.4. Anwendung der PDT

Die Anwendung der PDT ist beschränkt auf bestimmte Formen der Neovaskularisationen bei der feuchten AMD, da nur für diese eine signifikante Wirkung nachgewiesen werden konnte (Bressler und Verteporfin 2005). Durch die Entwicklung der im Folgenden genannten antiangiogenen Medikamente wird sie in Deutschland außerdem nur noch eingeschränkt empfohlen (Bornfeld et al. 2009):

- bei überwiegend klassischer, subfovealer CNV nur noch als Alternativbehandlung zu den VEGF – Inhibitoren
- in Zukunft bei nachgewiesener Wirksamkeit möglicherweise in Kombination mit den VEGF – Inhibitoren
- CNV durch AMD, pathologische Myopie oder andere Erkrankungen, wenn die Sehfähigkeit ohne Behandlung wahrscheinlich schlechter wird als mit PDT
- in allen Fällen nur dann, wenn der weitere Verlust der Sehfähigkeit eine einschneidende Verminderung der Lebensqualität des Patienten bedeutete
- nicht bei okkulten CNV, da keine nachgewiesene Verbesserung durch die PDT (Cruess et al. 2009).

1.3.2. VEGF – Inhibitoren

VEGF – Inhibitoren sind Substanzen, die auf unterschiedlicher Basis gezielt den an der Pathogenese der Neovaskularisationen entscheidend beteiligten vascular endothelial growth factor in seiner Wirkung blockieren. Daher sind diese Substanzen im Rahmen der AMD – Therapie nur für die feuchte AMD zugelassen und die zur Zeit empfohlene Therapie (Bornfeld et al. 2009). Trotz ihrer revolutionären Funktion, in die Entwicklung der Neovaskularisationen einzugreifen, können auch sie nur vollendete pathologische Ergebnisse temporär eindämmen (Jeganathan und Verma 2009).

1.3.2.1. Vascular endothelial growth factor

Der VEGF ist ein Heparin – bindendes, homodimeres Glykoprotein von 45 kD (Plouet et al. 1989). Der VEGF kommt in verschiedenen Formen vor, wobei VEGF – A der

Prototyp einer Genfamilie ist, zu der VEGF – B, VEGF – C, VEGF – D, VEGF – E und der placenta growth factor gehören.

Aus dem VEGF – A wiederum entstehen durch alternatives Spleißen verschiedene Isoformen, die jeweils nach der Anzahl von Aminosäuren benannt werden, nach denen das Spleißen erfolgte. Die vier wichtigsten sind VEGF A – 121, VEGF A – 165, VEGF A – 198 und VEGF A – 206. Von diesen bindet sich der frei diffundierende VEGF A – 121 nicht an Heparin, während die in der extrazellulären Matrix gebundenen VEGF A – 189 und – 206 mit hoher Affinität an Heparin binden. Der vorherrschende VEGF A – 165 hat intermediäre Eigenschaften (Ferrara et al. 2006). VEGF – A kann an zwei verschiedene Tyrosinkinase-Rezeptoren binden, die VEGFR – 1 (Flt – 1) und VEGFR – 2 (Flk-1/kdr) genannt werden. Die Bindung des entsprechenden Liganden an diese Rezeptoren führt zur Aktivierung einer Signaltransduktionskaskade, bei der es zunächst zu einer Dimerisierung von zwei VEGF – Rezeptoren, gefolgt von einer Transphosphorylierung der beiden kommt. Dadurch wird eine intrazelluläre Tyrosinasedomäne aktiviert, die die intrazelluläre Signalkaskade in Gang setzt. Das Ergebnis der Signalkaskade ist eine gesteigerte Endothelzellproliferation, - migration und ein verlängertes Endothelzellüberleben. Die beschriebenen Reaktionen treten fast ausschließlich nur bei Bindung von VEGF – A an den VEGFR – 2 in Aktion (Kourlas und Abrams 2007, Ferrara et al. 2006). Durch diese Funktion stellt VEGF – A mit seinem Signaltransduktionsmechanismus ein Schlüsselziel in der Behandlung der AMD dar, da durch die Blockierung jenes Mechanismus das weitere Wachstum und die Neubildung von Neovaskularisationen verhindert werden kann, vor allem, da er auch wesentlich an der Entwicklung von choroidealen Gefäßen beteiligt ist (Marneros et al. 2005).

1.3.2.2. Pegaptanib (Macugen®)

Pegaptanib ist ein RNA – Aptamer, das gezielt nur den VEGF A – 165 inhibiert (Ciulla und Rosenfeld 2009). Diese Oligonukleotid besteht aus 28 RNA – Basen mit zwei verzweigten Polyethylenglykolresten von jeweils 20 kD. Als Aptamer, einem chemisch synthetisierten Einzelstrangnukleinsäureliganden (Zhou und Wang 2006), bindet es mit hoher Affinität und Spezifität an sein Zielprotein (Schachat 2005), dem VEGFA – 165. Die hoch affine und spezifische Bindung an VEGF A – 165 wird durch eine Ladungs – und Formkomplementarität erreicht (Zhou und Wang 2006).

Auf diese Weise macht Pegaptanib den VEGF A –165 wirkungslos, da er nicht mehr an die VEGF – Rezeptoren binden und die Signalkaskade (siehe oben) aktivieren kann.

Die Halbwertszeit von Pegaptanib beträgt beim Menschen nach intravitrealer Verabreichung von 3 mg (zehnfaches der therapeutisch angewendeten Dosis) 10 ± 4 Tage im Serum, 4 Tage im Glaskörper und die maximale systemische Konzentration, die im Bereich von weniger als 10 ng/ml (bei Dosierungen unter 0,5 mg pro Auge) liegt, wird nach 60 ± 40 Stunden erreicht (Meyer et al. 2008a, Pfizer Pharma 2009).

1.3.2.3. Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab ist ein rekombinantes, humanisiertes, monoklonales Ig G1 κ Antikörperfragment mit einem Molekulargewicht von etwa 48 kD. Es bindet und inhibiert alle VEGF – A – Isoformen, weshalb auch hier keine Interaktion zwischen den Isoformen und den VEGF – Rezeptoren möglich ist, so daß keine Endothelzellproliferation oder – migration und damit keine Neovaskularisation als Ergebnis einer Signalkaskade umgesetzt werden kann (Kourlas und Abrams 2007). Als Antikörperfragment besteht Ranibizumab aus zwei Komponenten (Krzystolik et al. 2002), wie in Abbildung 8 dargestellt:

- einer nicht bindenden humanen Sequenz und
- einem hoch affinen Epitop von der Maus, an dem die Bindung der VEGF – Isoformen stattfindet.

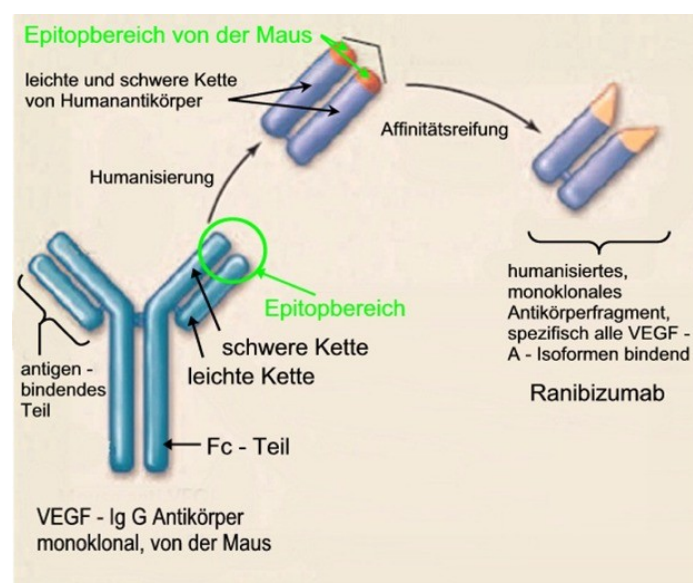


Abb. 8. Ranibizumab und dessen Entwicklung (verändert nach (Steinbrook 2006)).

Das Antikörperfragment stellt also nur den antigenbindenden Teil eines Antikörpers dar, weshalb es besser als ein vollständiger Antikörper die Gewebe im Auge, z.B. die Retina, penetrieren und durch Fehlen des Fc – Fragmentes keine Immunreaktionen durch Interaktionen mit Fc – Rezeptoren auf Immunzellen auslösen kann (Ferrara et al. 2006, Krzystolik et al. 2002).

Ranibizumab ist ein Antikörperfragment des humanisierten IgG Antikörpers Bevacizumab (Avastin®), unterscheidet sich aber von diesem durch fünf Aminosäuresubstitutionen in der variablen und einer Aminosäuresubstitution in der konstanten Domäne (Ferrara et al. 2006).

Bevacizumab ist ein kompletter humanisierter Antikörper gegen alle Isoformen von VEGF für die Behandlung von kolorektalem Krebs, wird aber auch als off – label use zur Behandlung der feuchten AMD eingesetzt (Bashshur et al. 2009). Da es sich um eine nicht zugelassene Anwendung handelt, soll Bevacizumab hier nicht weiter behandelt werden.

Die Halbwertszeit von Ranibizumab beträgt beim Menschen nach intravitrealer Verabreichung einer 0,5 mg Dosis etwa 2 bis 4 Stunden im Serum und durchschnittlich 9 Tage im Glaskörper. Die maximale systemische Konzentration im Serum wird nach intravitrealer Injektion nach etwa einem Tag erreicht und liegt im Bereich von 0,79 bis 2,90 ng/ml, damit ist die Ranibizumabkonzentration im Serum etwa 90000 mal geringer als im Glaskörper (Meyer et al. 2008b, Kourlas und Abrams 2007, Meyer et al. 2008a, Novartis Pharma 2008).

Die Applikation der VEGF – Inhibitoren wird im Kapitel 3.2.2. beschrieben.

1.3.2.4. Wirkung der VEGF – Inhibitoren

Die Wirkung der VEGF – Inhibitoren ist sowohl vom Applikationsschema (Meyer et al. 2008b) als auch von Größe, Zusammensetzung und Lokalisation der Läsion abhängig (Pauleikhoff 2005).

Wie bereits erwähnt, können die VEGF – Inhibitoren weder die Entstehung einer CNV verhindern, noch deren Rückbildung bewirken, sondern lediglich auf die Zeitdauer ihrer Anwendung beschränkt die weitere pathologische Ausbreitung verlangsamen (Jeganathan und Verma 2009). Pegaptanib bewirkt eine Verlangsamung des Wachstums der Läsion bzw. der CNV, des Ausmaßes der Leckage und damit des Visusverlustes, wenn es alle sechs Wochen über einen

Zeitraum von 2 Jahren verabreicht wird (van Wijngaarden und Qureshi 2008, Pauleikhoff 2005).

Ranibizumab kann für die Dauer seiner Anwendung bei monatlicher Gabe, v.a. bei subfovealer CNV, zu einer Verbesserung bzw. Stabilisierung des Visus führen, was auf einer Abnahme von intra – und subretinalem Ödem, Verhinderung des weiteren Wachstums der CNV und damit Abnahme der Leckage, beruht (Pauleikhoff 2005, van Wijngaarden und Qureshi 2008, Meyer et al. 2008b).

1.3.2.5. Anwendung der VEGF – Inhibitoren

Die Anwendung der VEGF – Inhibitoren im Einzelnen ist von Staat zu Staat unterschiedlich (Meyer et al. 2008b), weswegen hier nur die für Deutschland gültigen Empfehlungen gemäß der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. ausgeführt werden:

Zunächst muß die Indikation für eine Behandlung mit VEGF – Inhibitoren bzw. einer noch behandelbaren AMD festgestellt werden. Dazu sind folgende Untersuchungen notwendig (Bornfeld et al. 2009):

- standardisierte Visusprüfung, d.h. mit bestkorrigiertem Sehen und frei beweglichem Auge
- Funduskopie in Mydriasis
- Fluoreszeinangiographie

Dabei ist besonders

- der bestkorrigierte Visus von mindestens 0,05,
- die Lage der CNV (subfoveal oder extrafoveal),
- die angiographische Form der CNV (siehe Tabelle 2),
- bei okkulten CNV eine Krankheitsprogression, d.h. eine subretinale Blutung, ein Visusverlust und/ oder eine Größenzunahme in den letzten 3 Monaten
- sowie weitere Krankheitsaspekte, wie z.B. eine RPE – Abhebung

mit in die Indikationsstellung einzubeziehen (Bornfeld et al. 2009).

Wenn eine Therapiebedürftigkeit festgestellt wurde, kann die feuchte AMD mit den VEGF – Inhibitoren Pegaptanib oder Ranibizumab behandelt werden, da beide Medikamente für deren Behandlung in Deutschland zugelassen sind. Dabei unterscheidet man nochmals die Behandlung einer extrafovealen und einer subfovealen CNV: Eine extrafoveale, rein klassische CNV kann auch mit einer

thermischen Laserkoagulation behandelt werden, die bei der subfovealen aufgrund ihrer Lage nicht möglich ist. Bei der subfovealen CNV ist dabei Ranibizumab das Medikament der ersten Wahl, erst bei Therapieversagen können alternativ Pegaptanib oder eine PDT erwogen werden. Okkulte CNV werden dagegen immer mit VEGF – Inhibitoren behandelt. (Bornfeld et al. 2009).

Die Behandlung erfolgt durch dreimalige aufeinander folgende intravitreale Applikation in vierwöchigem Abstand und ist nach dem dritten Mal abgeschlossen. Da dieses Verabreichungsschema nur bei einem kleinen Teil der Patienten zu einer länger anhaltenden Visusstabilisierung führt, wird eine erneute Behandlung abhängig vom jeweiligen Verlauf empfohlen (Bornfeld et al. 2009). Zur Verlaufskontrolle werden innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate alle vier bis sechs Wochen bzw. abhängig vom individuellen Verlauf und bei subjektiv festgestellter Verschlechterung des Visus unter der VEGF – Therapie dieselben Methoden wie zur Indikationsstellung (siehe oben) angewandt (Bornfeld et al. 2009).

Kriterien für eine Wieder – bzw. Weiterbehandlung sind (Bornfeld et al. 2009):

- eine Visusverschlechterung
- neue Blutungen im Bereich der Makula
- Zunahme bzw. Wiederauftreten von Exsudaten
- Zunahme des Ödems
- Zunahme der Läsionsgröße

Das Therapieende ist erreicht, wenn die genannten Kriterien für eine Wiederbehandlung nach Beendigung der VEGF – Applikation nicht mehr auftreten.

Ein Therapieabbruch erfolgt bei:

- ausgedehnten subretinalen Fibrosen oder
- ausgedehnten RPE – Atrophien oder
- wenn der Visus unter 0,05 abfällt bzw. ein weiterer Visusverlust nicht aufzuhalten ist oder
- wenn eine günstige Beeinflussung der Lebensqualität nicht erkennbar ist (Bornfeld et al. 2009).

1.3.3. Behandlung bei trockener AMD

Während bei der feuchten AMD mit der PDT und vor allem den VEGF – Inhibitoren wenigstens eine, wenn auch nur palliative, Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, gibt es für die trockene AMD bisher keine allgemein akzeptierte

Therapiemöglichkeit (Donaldson und Pulido 2006). Zwar gab und gibt es noch viele Ansätze, um die trockene AMD zu therapieren, jedoch zeigten sich bei zahlreichen Therapieversuchen unter anderem mit Statinen, Antibiotika gegen Chlamydien (die vermehrt in CNV - Membranen und bei Arteriosklerose gefunden worden), ω - 3 - Fettsäuren, Laserkoagulation, Makulatranslokationsoperation, Vitamin, Lutein - oder Antioxidantien supplementation sowie Stammzelltransplantationen in das Auge, wenige, in den meisten Fällen keine oder sogar schädliche Wirkungen (erhöhte Prävalenz von Lungenkrebs durch β - Karotingabe bei Rauchern), die eine breite Anwendung der jeweils erprobten Methode vertretbar gemacht hätten (Donaldson und Pulido 2006, Rehak et al. 2008, Omenn et al. 1996).

Daher besteht bei trockener AMD bisher nur die Möglichkeit, einen weiteren Verlust der Sehfähigkeit durch Präventionsmaßnahmen zu verhindern (Donaldson und Pulido 2006). Als beweisbasierte Präventionsmaßnahme verblieb die Supplementation von Antioxidantien gemäß der ARED (Age - Related Eye Disease) - Studie, die jedoch auch nur auf eine durch spezifische Krankheitsmerkmale beschränkte Gruppe zutrifft (Rehak et al. 2008, Kassoff 2008). Von mehreren getesteten Zusammensetzungen erwies sich nur die Kombination von Antioxidantien (500 mg Vitamin C, 400 IU Vitamin E) mit 80 mg Zink und 2 mg Kupfer als wirksam, da sie zu einer Verlangsamung der Progression der AMD und der Visusabnahme führten (Kassoff 2008). Dies gilt jedoch nur für Patienten, die folgende Merkmale aufweisen (Kassoff 2008, Rehak et al. 2008):

- intermediäre Drusen (63 – 124 μ m) im Bereich von \geq 360 μ m um die Foveola, wenn weiche Drusen vorhanden sind
- intermediäre Drusen (63 – 124 μ m) im Bereich von \geq 656 μ m um die Foveola, wenn keine weichen Drusen vorhanden sind
- mindestens eine große Druse (> 125 μ m) oder nicht zentrale geographische Atrophie oder Kombination aus diesen
- Visus mindestens besser als 20/ 32
- das andere Auge ist gesund, weist dieselben Merkmale, einen Visus < 20/ 32 (aber nicht durch AMD bzw. nicht durch fortgeschrittene AMD verursacht) oder eine fortgeschrittene AMD, d.h. CNV, RPE – Ablösung, subretinale Blutung, zentrale geographische AMD oder Fibrose auf.

Die Folge dieser bisher einzigen bewiesenen Empfehlung ist, daß viele AMD – Patienten unkritisch verschiedenste Vitamine und Antioxidantien zu sich nehmen,

auch wenn diese nicht zum AREDS – Schema gehören (Donaldson und Pulido 2006). Daher ist vor der unkritischen Einnahme von Vitaminen, Antioxidantien und Ähnlichem zu warnen, da dies auch gefährliche Nebenwirkungen, wie z.B. Hepatotoxizität (Fallon und Boyer 1990), Osteoporose (Melhus et al. 1998) oder ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Vivekananthan et al. 2003), induzieren kann. Es gilt in diesem Zusammenhang die Lebensweisheit „in Maßen und nicht in Massen“ und vor allem gerade eben nicht „viel hilft viel“.

Eine neue Therapiehoffnung, mit der Möglichkeit der breiteren Anwendung bei Patienten mit trockener AMD als es bei den engen Kriterien bei der ARED – Studie gegeben ist, eröffnet die noch andauernde LUTEGA – Studie (Lutein And Omega-3-Fatty Acids And Their Relevance For Macular Pigment In Patients With Age-related Macular Degeneration (amd)): Im Rahmen der LUTEGA – Studie wird über ein Jahr die Langzeitwirkung von oral verabreichten Hauptbestandteilen des Makulapigments (Lutein, Zeaxanthin) und $\omega - 3$ – Fettsäuren in verschiedenen Dosierungen auf die Entwicklung einer bestehenden trockenen AMD bei über 50 – Jährigen untersucht (Jentsch et al. 2011c). Die 145 teilnehmenden Patienten wurden in drei Untersuchungsgruppen eingeteilt: Eine Interventionsgruppe erhielt 10 mg Lutein, 1 mg Zeaxanthin und 255 mg $\omega - 3$ – Fettsäuren täglich, die andere Interventionsgruppe erhielt täglich die doppelte Menge an den genannten Substanzen und die Kontrollgruppe erhielt Placebomedikation (Jentsch et al. 2011a). Alle drei Gruppen wurden jeweils nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten erneut untersucht (Jentsch et al. 2011c), wobei bei jeder Untersuchung eine Messung der optischen Dichte des Makulapigments, eine Visusprüfung (ETDRS – Tafel), eine Spaltlampenuntersuchung, eine Fundusphotographie und eine Blutuntersuchung hinsichtlich der drei Substanzen durchgeführt wurde (Jentsch et al. 2011b). Als Ergebnis findet sich nach einem Jahr eine signifikante Erhöhung der optischen Dichte der Makula in beiden Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Jentsch et al. 2011c), wobei zwischen den unterschiedlichen Dosierungen kein Unterschied festgestellt werden konnte. Ebenso verbesserte sich das Sehvermögen in den beiden Interventionsgruppen grenzwertig signifikant gegenüber dem der Placebogruppe (Jentsch et al. 2011c) und in zwei Fällen wurde sogar eine Rückbildung bestehender Drusen erreicht (Dawczynski et al.). Daraus ergeben sich Hinweise, daß die gezielte Supplementation von Lutein, Zeaxanthin und $\omega - 3$ – Fettsäuren einen schützenden Effekt auf die Makula bei an trockener AMD

erkrankten Patienten hat (Jentsch et al. 2011a), da sich das Sehvermögen stabilisierte und die Makulapigmentdichte nachweislich zugenommen hat (Jentsch et al. 2011c).

Wie auch bei anderen, oft mit der (trockenen) AMD gemeinsam auftretenden Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder koronarer Herzkrankheit, ist für die möglichst lange Erhaltung des Sehvermögens eine allgemeine Prävention in Form einer gesunden Lebensweise mit ausgewogener Ernährung, ausreichender Bewegung, Vermeidung von Übergewicht und Aufgabe vom Rauchen die sinnvollste Maßnahme (Rehak et al. 2008, Chrysant 2011, Walker et al. 2010, Ness und Powles 1997, Massaro et al. 2010, Eyre et al. 2004).

2.0. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, herauszufinden, ob in einem durchschnittlichen Patientenkollektiv mit exsudativer AMD eine Interaktion zwischen der intravitrealen Injektion von VEGF – Inhibitoren und dem Blutdruckverhalten besteht. Grundlage für diese Fragestellung ist, daß in den großen Zulassungs – und Wirksamkeitsstudien eine Hypertonie als eine Nebenwirkung (Colquitt et al. 2008) nach der Injektion von VEGF – Inhibitoren registriert wurde und durch die systemische Hemmung von VEGF die endothelialen Funktionen so gestört werden, daß es u.a. zur Hypertonie kommen kann (Ziemssen et al. 2006). Zwar verbleibt bei der intravitrealen Injektion der Großteil des Medikaments an dem vorgesehenen Wirkungsort, dem Auge bzw. dem Glaskörper, aber dennoch gelangen geringe Mengen des Medikaments in den systemischen Blutkreislauf (Meyer et al. 2008a) und können so zu unerwünschten Wirkungen führen (Ziemssen et al. 2006).

Jedoch erfolgte die Blutdruckerfassung bei den genannten Studien nur als Gelegenheitsblutdruckmessung (Ziemssen et al. 2006), d.h. wenn der Patient zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes bzw. zur erneuten Verabreichung des VEGF - Inhibitors untersucht wurde, wurde auch jeweils einmalig der Blutdruck gemessen. Nicht erforscht wurde dabei, ob der so gemessene Blutdruck aufgrund einer Streßreaktion, aufgrund einer bestehenden Hypertonie, aufgrund der täglichen Aktivitäten eines Patienten oder doch durch den jeweiligen VEGF – Inhibitor verursacht wurde. Außerdem ist zu beachten, daß die von der AMD betroffenen Patienten älter und daher häufig multimorbide sind. Da Hypertonie ein Risikofaktor für Erkrankungen wie z.B. einen Schlaganfall ist (Slama et al. 2002) und die

intravitreale Injektion ambulant durchgeführt wird, ist es von großer klinischer Bedeutung zu wissen, ob es im alltäglichen Patientenkollektiv tatsächlich zu einer klinisch relevanten Hypertonie kommt, der durch angepaßte Überwachung und interdisziplinäre Zusammenarbeit entgegengewirkt werden könnte. Bevor jedoch Maßnahmen in diese Richtung unternommen werden können, muß zunächst festgestellt werden, ob eine solche Reaktion im normalen, nicht durch Zulassungskriterien von Studien selektierten Patientenkollektiv überhaupt vorkommt. Der Ansatz einer postoperativen systematischen Blutdrucküberwachung in Verbindung mit einer parallel verlaufenden Ereignisdokumentation eines alltäglichen Patientenkollektivs im Vergleich mit einem ähnlichen ambulanten Eingriff wird mit dieser Studie erstmalig durchgeführt. Damit müßte es möglich sein, herauszufinden, ob sich die in den bisher durchgeführten Studien festgestellte hypertone Blutdruckreaktion eindeutig auf den Einfluß eines VEGF - Inhibitors zurückführen läßt oder ob dafür noch andere Gründe wie z.B. Streß oder unzureichende behandelte Hypertonie vorliegen könnten, die in den Zulassungsstudien nicht erfaßt wurden.

3.0. Methoden

3.1. Patienten

Die Patienten wurden für die Blutdruckmessungen in drei Gruppen aufgeteilt: Bei den zwei Interventionsgruppen, jeweils eine für das Medikament Ranibizumab und eine für das Medikament Pegaptanib, wurde in Form eines ambulanten Eingriffs die intravitreale Injektion des jeweiligen Medikamentes durchgeführt. Die dritte Gruppe ist die Kontrollgruppe, bei der eine Kataraktoperation ebenso wie bei den Medikamenten als ambulanter Eingriff durchgeführt wurde.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten, die als Diagnose feuchte AMD (ICD 10 H 35.3) bzw. Katarakt (ICD 10 H 25) vorwiesen. Als Nebendiagnosen wurden folgende Erkrankungen mit erfaßt: Hypertonie (ICD 10 I 10.00), Diabetes mellitus (ICD 10 E 14.90) und Nikotinabusus (ICD 10 F 17.1).

Insgesamt wurden 159 Patienten im Zeitraum vom 21.1.2009 bis 18.2.2010 untersucht, die nochmals in drei verschiedene Gruppen aufgeteilt wurden: Je 53 Patienten in der

- Interventionsgruppe Ranibizumab
- Interventionsgruppe Pegaptanib
- Kontrollgruppe Kataraktoperation.

Bezogen auf die Gesamtzahl von 159 Patienten lag das Alter im Mittelwert bei 74,63 Jahren (Standardabweichung $\pm 7,97$ Jahre) und der Median bei 74 Jahren (siehe Abbildung 9).

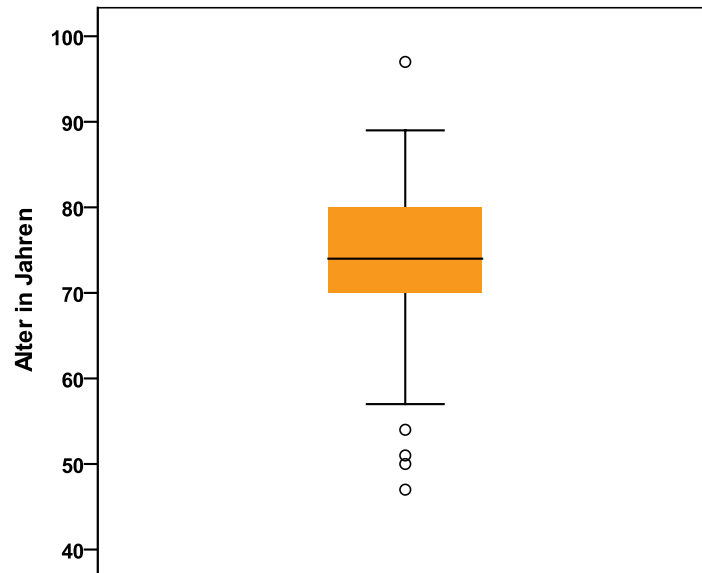


Abb. 9 Boxplot Alter der Patienten.

Von den 159 Personen waren 60 männlich (37,7%) und 99 weiblich (62,3%), wie in Abbildung 10 als Balkendiagramm dargestellt.

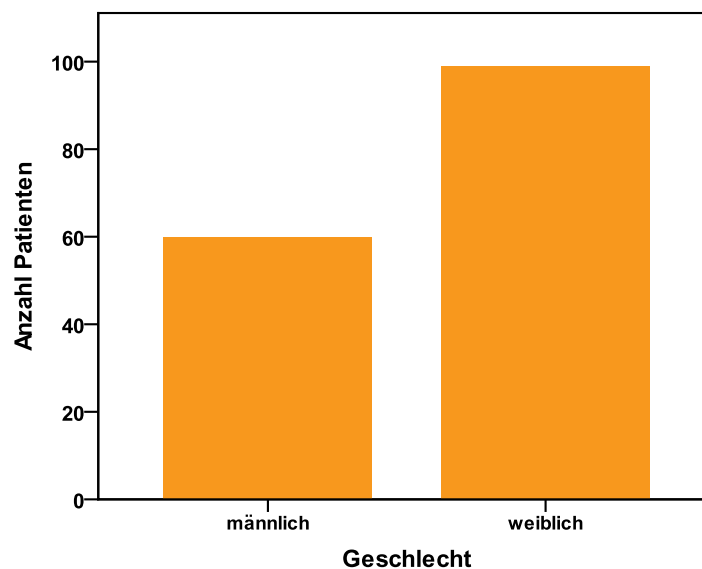


Abb. 10 Balkendiagramm Geschlechtsverteilung.

Die Alters – und Geschlechtsverteilung innerhalb der drei Gruppen gibt Tabelle 3 wieder, die Altersverteilung auch Abbildung 11:

Tab. 3. Alters – und Geschlechtsverteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen.

Intervention	Geschlecht		Alter (in Jahren)	
	Anzahl Männer	Anzahl Frauen	Mittelwert (Standardabweichung)	Median
Ranibizumab	19 (35,8%)	34 (64,2%)	77,0 (± 7,1)	77
Pegaptanib	15 (28,3%)	38 (71,7%)	77,2 (± 6,6)	78
Kataraktoperation	26 (49,1%)	27 (50,9%)	69,6 (± 7,7)	71

Die Patientendaten wurden sowohl in dem Universitätsklinikum der Friedrich – Schiller – Universität Jena in der Klinik für Augenheilkunde als auch in der operativen Augenarztpraxis PD Dr. H. – R. Walther in Weimar erhoben.

Die Ethikkommission der Friedrich – Schiller – Universität Jena hat der verwendeten Untersuchungsmethode (siehe unten) zugestimmt.

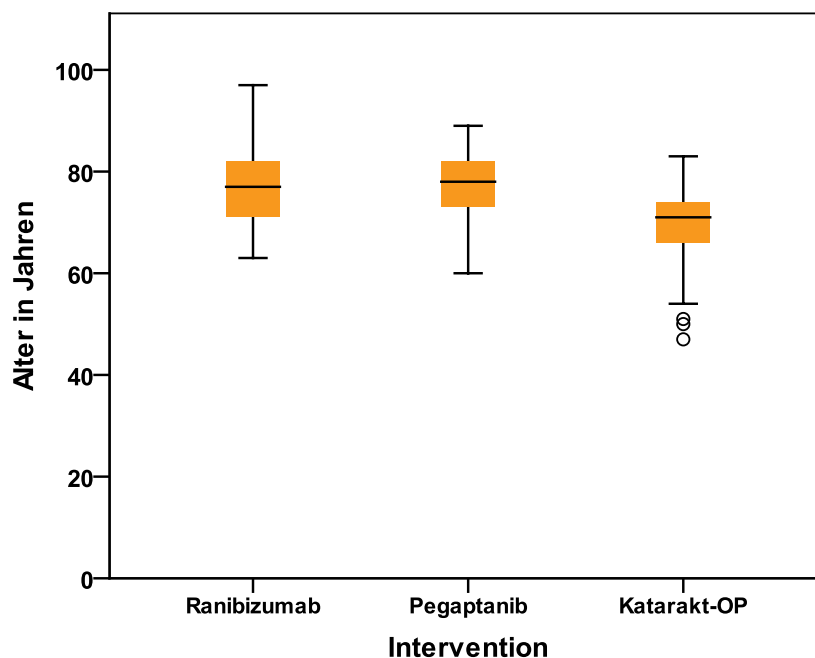


Abb. 11 Boxplot Alter innerhalb der Untersuchungsgruppen.

3.2. Methodik

3.2.1. Blutdruckmessung

Am Behandlungstag wurde vor der jeweiligen Intervention bei jedem Patienten einmalig der Blutdruck gemessen, wobei bei den Patienten der Augenklinik der Friedrich – Schiller – Universität Jena der im Operationssaal gemessene Wert übernommen und bei Patienten der operativen Augenarztpraxis PD Dr. H. – R.

Walther in Weimar mit einem Handblutdruckmeßgerät von jeweils derselben Krankenschwester der Blutdruck bestimmt wurde.

Um eine Verfälschung der Blutdruckwerte durch Messung einer durch die bei der Kataraktoperation verwendeten Sedativa bzw. Narkotika hervorgerufenen Blutdruckdepression zu vermeiden, wurde den Patienten das automatische Blutdruckmeßgerät nach der jeweiligen Intervention (siehe unten) angelegt. Dabei befand sich die Blutdruckmanschette am linken Oberarm des Patienten und war über einen Schlauch mit dem Meßgerät verbunden, daß der Patient in einer Tasche bei sich trug, wie in Abbildung 12 dargestellt.



Abb. 12 Blutdruckmeßgerät am Patient.

Die Messungen erfolgten tagsüber alle 15 Minuten und nachts alle 30 Minuten. Die Meßdauer erstreckte sich vom Anlegen des Gerätes nach der Intervention bis zur Abnahme am darauffolgenden Tag bei der Nachkontrolle. Im Mittelwert betrug die Meßdauer 1191, 30 Minuten (Standardabweichung $\pm 71, 36$ Minuten), der Median lag bei 1186 Minuten.

Die Patienten erhielten zur Ereignisdokumentation außerdem ein Merkblatt zum Notieren von Tätigkeiten, die den Blutdruck beeinflussen könnten, wie z.B. Treppensteigen bis zur Wohnung oder Laufen zum Bus, um auffällige Blutdruckveränderungen bei der Auswertung nachvollziehen zu können. Ein nicht ausgewertetes Blutdruckmeßprotokoll wurde dem jeweiligen Patienten zur Mitbeurteilung durch seinen Hausarzt bzw. Internisten mitgegeben.

Das zur Blutdruckerfassung verwendete Handblutdruckmeßgerät entstammt der Firma Henry Schein ® Medical GmbH (Am Neumarkt 34, 22041 Hamburg). Zur automatischen Blutdruckmessung wurden 3 identische Geräte (siehe Abbildung 13) folgenden Typs verwendet: Mobil – O – Graph ® New Generation 24h ABP – Control der Firma I.E.M. Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft m.b.H. (Cockerillstraße 69, 52222 Stolberg).



Abb. 13 Blutdruckmeßgerät.

Die verwendete Blutdruckmanschette (siehe Abbildung 14) von derselben Firma hatte die Größe M für einen Oberarmumfang von 24 – 32 cm und gehört zum Lieferumfang des Gerätes.

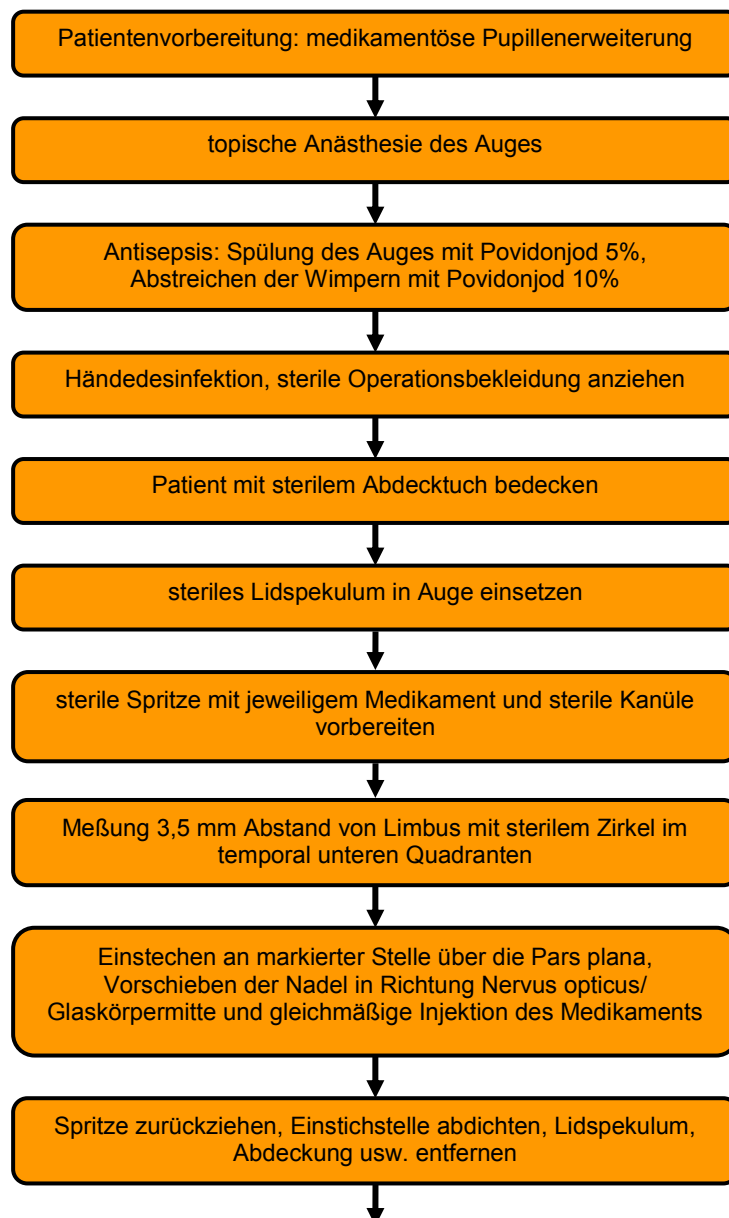


Abb. 14 Manschette am Blutdruckmeßgerät.

3.2.2. Applikation der VEGF – Inhibitoren: Die intravitreale Injektion

Die intravitreale Injektion wird (in Deutschland) wie eine Augenoperation, z.B. eine Kataraktoperation, im OP – Saal entsprechend den Hygienekriterien einer Operation durchgeführt (Meyer et al. 2008a) und bedarf zur Durchführung der Facharztqualifikation für Augenheilkunde mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung und Befundung von Fluoreszeinangiographie und photodynamischer Therapie (Jaisle et al. 2005).

Der jeweilige VEGF – Inhibitor wird mithilfe einer Spritze direkt in den Glaskörper des betroffenen Auges injiziert (Peyman et al. 2009). Für beide Medikamente erfolgt dieselbe Prozedur der Injektion (Jaisle et al. 2005), wie in der folgenden Abbildung 15 dargestellt:



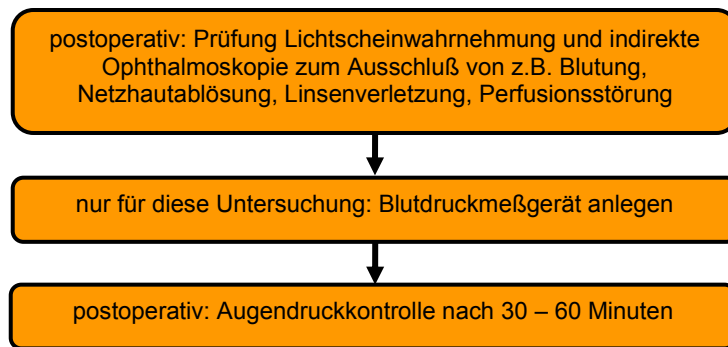


Abb. 15 Durchführung der intravitrealen Injektion. (verändert nach (Jaissle et al. 2005))

Bei der ambulant durchgeführten intravitrealen Injektion kann der Patient nach der postoperativen Nachkontrolle, wenn keine Komplikationen auftraten, nach Hause entlassen werden (Jaissle et al. 2005). Als Verhaltensmaßnahme für zu Hause wurde jeder Patient angewiesen, keine körperliche Arbeit zu verrichten, sondern sich zu Hause, soweit möglich, flach auf dem Rücken zu ruhen, damit das Medikament noch besser am vorgesehenen Wirkungsort, dem hinteren Augenpol bzw. der Retina, einwirken kann. Abweichungen von dieser Anweisung sollten (zwar eigentlich nicht stattfinden, aber wenn doch dann) auch auf dem mitgegebenen Merkblatt notiert werden, wobei diese Maßnahme nur im Rahmen dieser Untersuchung für die Blutdruckmessung durchgeführt wurde, um die postinterventionellen Blutdruckprofile besser interpretieren zu können.

3.2.2.1. Nebenwirkungen der VEGF – Inhibitoren

Die Nebenwirkungen der VEGF – Inhibitoren sind vor allem auf die invasive Verabreichungsmethode zurückzuführen und damit anwendungsbedingt (Gragoudas et al. 2004). Da, wie üblich, bei der Angabe von Nebenwirkungen aus Haftungsgründen alles aufgeführt wird, was sich im Entferntesten auf das jeweilige Medikament zurückführen läßt, werden im Folgenden nur die häufigsten okularen bzw. für diese Untersuchung relevanten Nebenwirkungen der VEGF – Medikamente erwähnt. Die vollständige Fachinformation mit allen Nebenwirkungen befindet sich im Anhang. (Dabei beziehen sich die hier angegebenen Häufigkeitsangaben auf die in Packungsbeilagen üblichen Prozentsätze (siehe Fachinformation) von Betroffenen.)

3.2.2.2. Nebenwirkungen von Pegaptanib

Im Kopfbereich verursacht die intravitreale Verabreichung von Pegaptanib:

- häufig Kopfschmerzen;

- sehr häufig eine Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenschmerzen, einen erhöhten Augeninnendruck, Keratitis punctata, Mouches volantes und Glaskörpertrübungen (Pfizer Pharma 2009, Gragoudas et al. 2004).

Nur gelegentlich auftretende, aber hier relevante Nebenwirkungen sind das Auftreten von Herzklopfen und einer Hypertonie (Pfizer Pharma 2009).

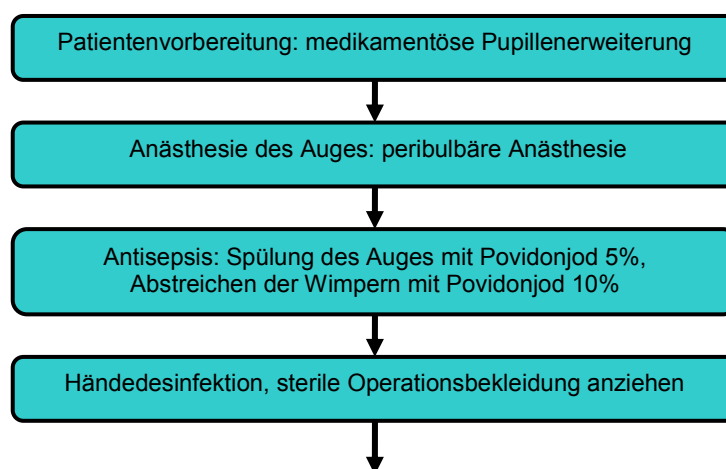
3.2.2.3. Nebenwirkungen von Ranibizumab

Im Kopfbereich verursacht die intravitreale Injektion von Ranibizumab:

- sehr häufig Kopfschmerzen;
- sehr häufig eine Erhöhung des Augeninnendrucks;
- sehr häufig eine Vitritis, eine Glaskörperabhebung, Einblutungen in die Retina, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, Augenschmerzen, Mouches volantes, Bindehautblutungen, eine Augenirritation, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkten Tränenfluß, eine Blepharitis, ein trockenes Auge, okuläre Hyperämie und Pruritus des Auges (Novartis Pharma 2008, Kourlas und Abrams 2007).

3.2.3. Die Kataraktoperation

Um andere Beeinflussungen des Blutdrucks im Vergleich zur intravitrealen Injektion zu erkennen, bedurfte es eines ähnlichen ablaufenden, auch ambulant durchführbaren Eingriffs, wofür sich die ambulante Kataraktoperation sehr gut eignet, wie in der folgenden Abbildung 16 dargestellt:



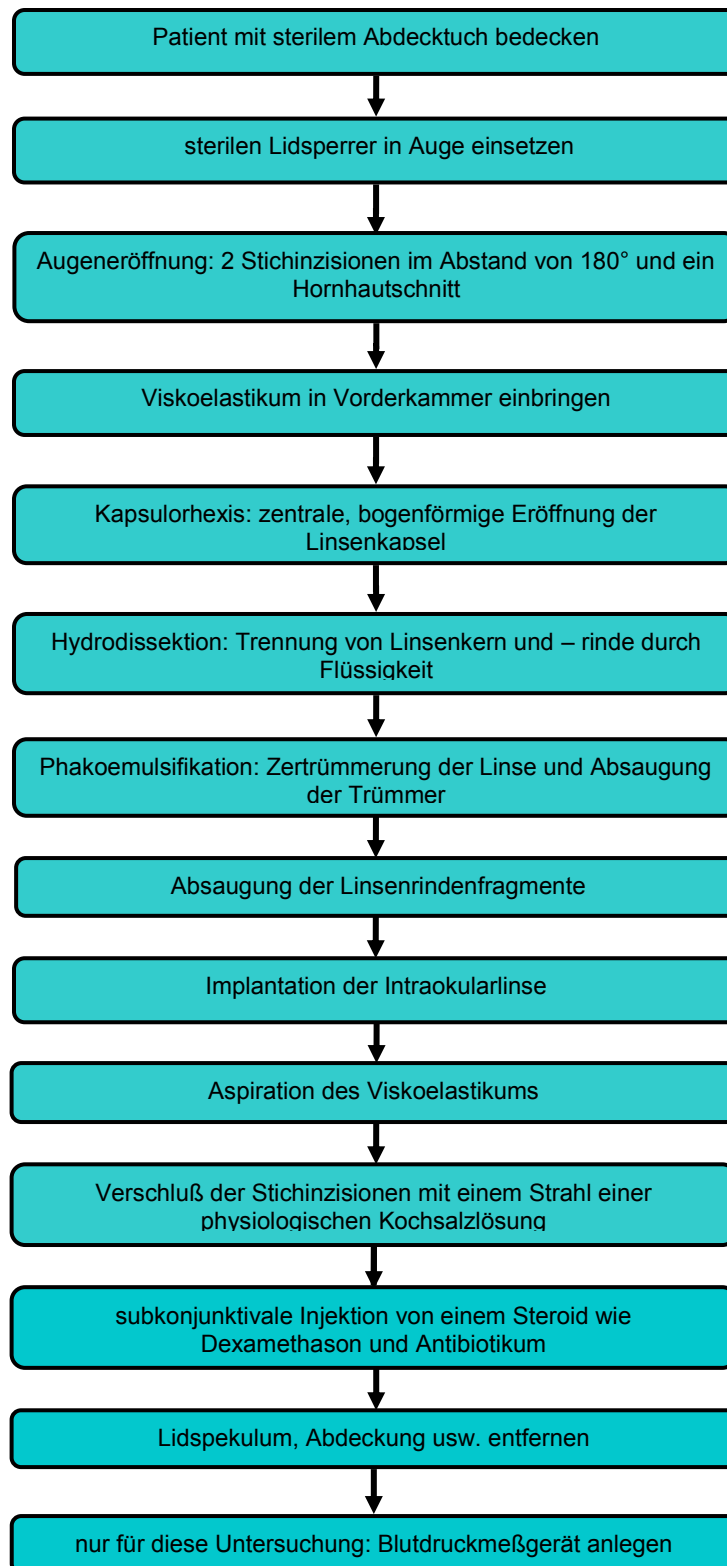


Abb. 16 Durchführung der Kataraktoperation (nach (Kanski 2008))

Auch nach diesem Eingriff wurden die Patienten angewiesen, sich für den Rest des Tages zu ruhen. Wie bei der intravitrealen Injektion erhielten auch die Patienten mit einer Kataraktoperation nur für diese Untersuchung ein Merkblatt zur Ereignisdokumentation, auf dem blutdruckbeeinflussende Tätigkeiten notiert werden

sollten, um auffällige Blutdruckveränderungen bei der Auswertung nachvollziehen zu können.

3.2.4. Statistische Auswertung

Die gemessenen Blutdruckdaten wurden nach Übertragung vom Gerät auf einen Computer von der dazugehörigen Auswertesoftware, der Hypertension Management Software Client – Server ® (HMS CS) derselben Firma wie die des Gerätes, für jeden Patienten individuell ausgewertet. Die genannte Software liefert dabei für jeden Patienten:

- die Einzelmeßwerte für systolischen und diastolischen Blutdruck,
- die Mittelwerte, das Maximum und Minimum für den systolischen und diastolischen Blutdruck am Tag und in der Nacht,
- die Standardabweichungen für den systolischen und diastolischen Blutdruck am Tag und in der Nacht,
- den Gesamtmittelwert aller gemessenen Werte,
- die Tag – Nachtabenkung oder deren Fehlen.

Diese Werte wurden zusammen mit den im Anamnesebogen (siehe Anhang) erhobenen Patientendaten zunächst in das Programm Microsoft ® Excel 2002 eingegeben, um sie von dort aus in das Programm PASW Statistics 18 (SPSS) bzw. dessen Nachfolgeprogramm IBM ® SPSS ® Statistics Version 19 zu übertragen und weiter zu bearbeiten. Alle mit dem genannten Statistikprogramm ausgeführten Tests wurden auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ ausgeführt.

Zusätzlich dazu wurden die von dem HMS Client – Server in der programmeigenen Standardform ausgedruckten Blutdruckprofile mit Hilfe des Internisten und Kardiologen Dr. med. Frank Richard (ansässig in der Hefegasse 2, 99084 Erfurt) ausgewertet. Die so gewonnenen Informationen wurden ebenfalls in die oben genannten Programme übertragen.

4.0. Ergebnisse

4.1. Einteilung der Blutdruckprofile

Die allgemeine Auswertung der Blutdruckprofile von 159 Patienten ergab, daß davon 124 (78%) Patienten eine Hypertonie und lediglich 35 (22%) keine Hypertonie aufweisen. Dieses Ergebnis läßt sich genauer in fünf verschiedene Blutdruckgruppen differenzieren, die in Tabelle 4 und Abbildung 17 dargestellt sind:

Tab. 4. Blutdruckgruppen bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

Blutdruckgruppe	Anzahl Patienten	Prozent der Gesamtanzahl
1. unzureichend behandelte Hypertonie	63	39,6%
2. gut eingestellte Hypertonie	38	23,9%
3. keine Hypertonie	24	15,1%
4. Streßreaktion *	20	12,6%
5. bisher unbekannte Hypertonie	14	8,8%

* 9 Patienten dieser Gruppe weisen die Diagnose Hypertonie auf.

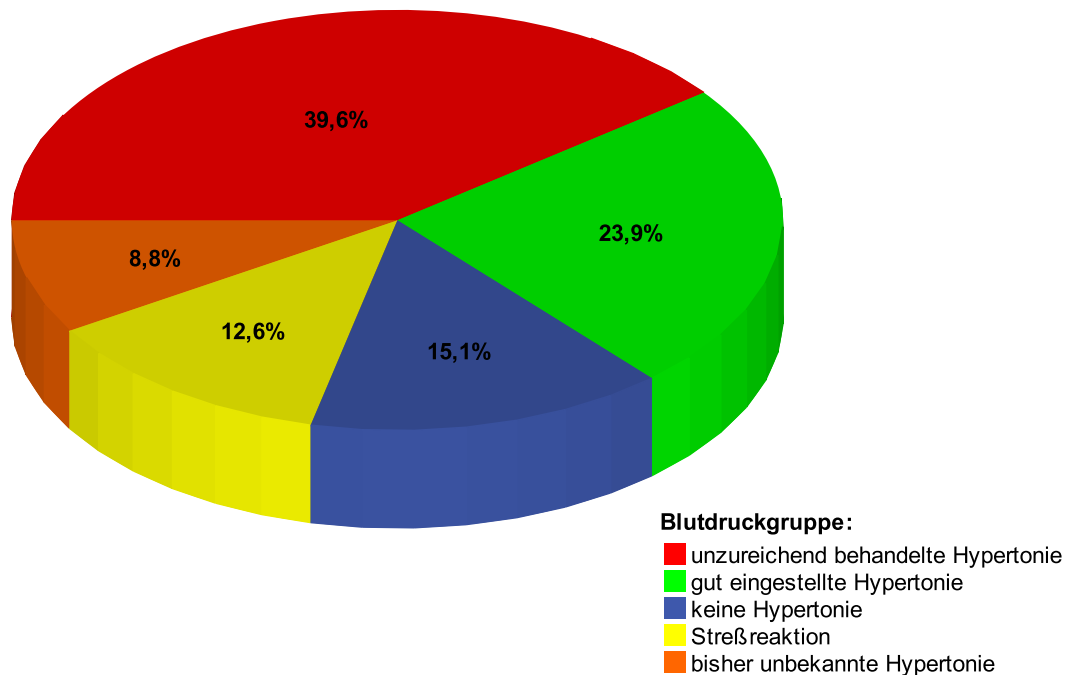


Abb. 17 Kreisdiagramm Blutdruckgruppen bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

Wie aus der Tabelle 4 und der Abbildung 17 ersichtlich ist, ist bei dem überwiegenden Anteil (39,6%) der untersuchten Patienten die vorliegende Hypertonie unzureichend eingestellt, während der Anteil der Patienten mit einer gut eingestellten Hypertonie (23,9%) bzw. ohne Hypertonie (15,1 %) im Vergleich dazu kleiner ausfällt. Des Weiteren findet sich ein größerer Anteil (8,8%) von Patienten, bei denen eine bestehende, aber bisher unbekannte und unbehandelte Hypertonie festgestellt wurde. Nur ein kleiner Teil der Patienten, insgesamt 20 von 159 (12,6%), zeigt eine typische Streßreaktion mit erhöhten Werten während der Zeit in der medizinischen Einrichtung und normalen Werten im häuslichen Umfeld. Neun Patienten aus dieser Gruppe haben eine bekannte Hypertonie, die jedoch durch die deutliche Streßreaktion dominiert wird.

Innerhalb der drei Untersuchungsgruppen Ranibizumab, Pegaptanib und Kataraktoperation verhalten sich die Blutdruckprofile ähnlich. Einen Überblick dazu liefert die Tabelle 5 und Abbildung 18. Auch bei diesen drei Untersuchungsgruppen weist die Mehrzahl der Patienten eine Hypertonie auf, wobei auch hier der Anteil von Patienten, bei denen die vorhandene Hypertonie unzureichend eingestellt ist, dominiert. Dabei findet sich in der Interventionsgruppe Pegaptanib mit 45,3% im Vergleich zu 39,6% in der Interventionsgruppe Ranibizumab und 34% in der Kontrollgruppe Kataraktoperation die höchste Anzahl an Patienten mit unzureichend eingestellter Hypertonie. Bezüglich der anderen Blutdruckgruppen (gut eingestellte Hypertonie, keine Hypertonie, Streßreaktion und bisher unbekannte Hypertonie) sind die Interventionsgruppen Ranibizumab und Pegaptanib sehr ähnlich strukturiert. In der Kontrollgruppe Kataraktoperation ist der Anteil an Patienten mit einer bisher unbekanntem Hypertonie mit 17% sowie der Anteil an Patienten, die keine Hypertonie aufweisen, mit 20,8% am höchsten, die Anzahl an Patienten mit gut eingestellter Hypertonie (13,2%) dagegen am niedrigsten innerhalb der drei oben genannten Untersuchungsgruppen. Insgesamt läßt sich feststellen, daß die beiden Interventionsgruppen Ranibizumab und Pegaptanib ein sehr ähnliches Blutdruckverhalten aufweisen, während die Kontrollgruppe Kataraktoperation ein gemischteres Blutdruckverhalten mit dennoch überwiegend unzureichend behandelte Hypertonie aufweist.

Tab. 5. Blutdruckgruppen innerhalb der Untersuchungsgruppen.

Blutdruckgruppe		Intervention		
		Ranibizumab	Pegaptanib	Katarakt -OP
1. unzureichend behandelte Hypertonie	Anzahl	21	24	18
	Prozent	39,6%	45,3%	34,0%
2. gut eingestellte Hypertonie	Anzahl	17	14	7
	Prozent	32,1%	26,4%	13,2%
3. keine Hypertonie	Anzahl	6	7	11
	Prozent	11,3%	13,2%	20,8%
4. Streßreaktion	Anzahl	6	6	8
	Prozent	11,3%	11,3%	15,1%
5. bisher unbekannte Hypertonie	Anzahl	3	2	9
	Prozent	5,7%	3,8%	17,0%

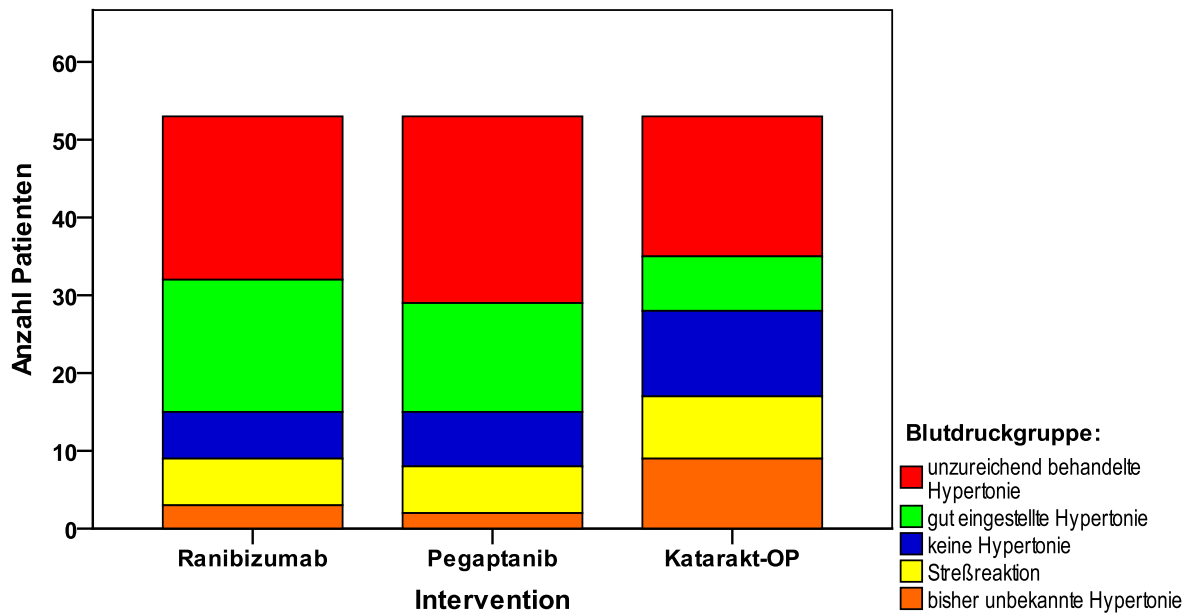


Abb. 18 Histogramm Verteilung der Blutdruckgruppen innerhalb der Untersuchungsgruppen.

4.2. Blutdruckwerte

4.2.1. Blutdruckwerte vor der Intervention

Die manuell ermittelten Blutdruckwerte vor der Intervention, d.h. vor Durchführung einer Kataraktoperation oder einer intravitrealen Injektion mit dem jeweiligen VEGF – Inhibitor bestehen aus einem einzigen Meßwert jedes Patienten. Die sich daraus insgesamt ergebenden statistischen Werte sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tab. 6. Statistische Daten der Blutdruckwerte vor Intervention.

Statistisches Merkmal		systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
Mittelwert		144,4	80,5
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	140,5	78,8
	Obergrenze	148,2	82,2
Median		140,0	80,0
Standardabweichung		24,5	10,8
Minimum		100,0	60,0
Maximum		220,0	120,0

Bereits diese Blutdruckausgangswerte (siehe Abbildung 19) sind erhöht, vor allem die systolischen Blutdruckwerte. Ausgehend von dem als optimal angesehenen Blutdruck von unter 120/ 80 mmHg (Whelton 1994, Mancia et al. 2003) liegt der systolische Blutdruckmittelwert (144 ,4 mmHg, 95% - Konfidenzintervall [140,5 ; 148,2]) bereits im ersten Stadium der Hypertonie, was durch einen systolischen Blutdruck von 140 – 159 mmHg definiert ist, während sich der entsprechende diastolische Mittelwert (80, 5 mmHg, [78,8 ; 82,2]) im normalen diastolischen Bereich

von 80 – 84 mmHg befindet (Whelton 1994, Mancia et al. 2003). Auch im Median ist zwar der diastolische Blutdruckwert mit 80 mmHg im normalen Bereich, jedoch der systolische mit 140 mmHg deutlich erhöht und kennzeichnet eine überwiegend schon vorbestehende Hypertonie bei den untersuchten Patienten.

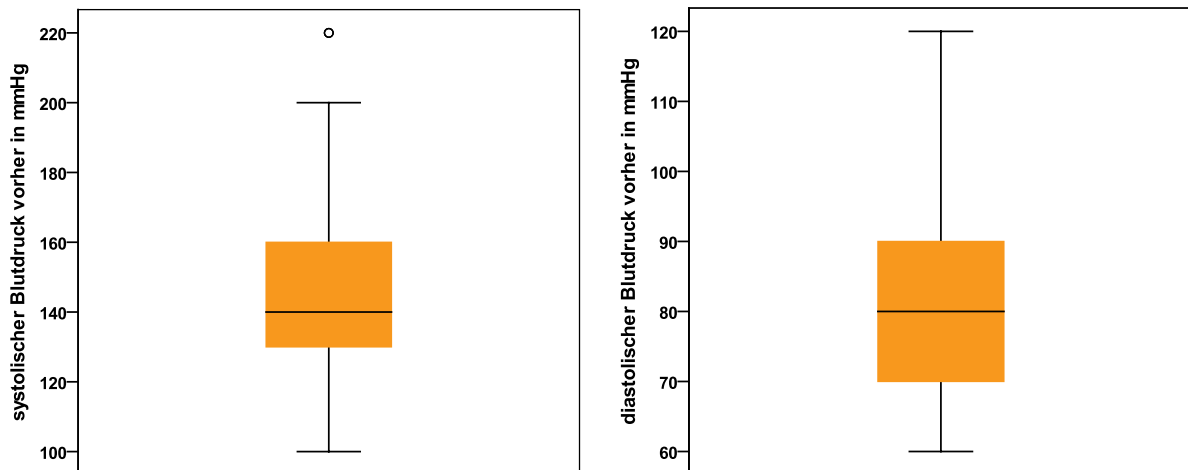


Abb. 19 Boxplot systolischer und diastolischer Blutdruck vor Intervention.

Auch in den drei Untersuchungsgruppen (siehe Tabelle 7) befinden sich die systolischen Blutdruckwerte bereits vor Beginn einer der Maßnahmen nicht im normalen Blutdruckbereich von systolisch 120 – 129 mmHg und auch nicht im optimalen Bereich von unter 120 mmHg. In der Ranibizumabgruppe erreicht der systolische Blutdruckmittelwert mit 140,2 mmHg (95% - Konfidenzintervall [134,4 ; 146,4]) das erste Stadium der Hypertonie, schließt aber im 95% - Konfidenzintervall auch den hoch normalen Blutdruckbereich von 130 – 139 mmHg mit ein. Bei der Interventionsgruppe Pegaptanib ist der systolische Blutdruckmittelwert mit 146,6 mmHg ([139,3 ; 154,2]) höher als bei der Interventionsgruppe Ranibizumab, bewegt sich dabei gerade noch im hoch normalen Blutdruckbereich mit einem deutlichen Überwiegen des ersten Stadiums der Hypertonie. In der Gruppe Kataraktoperation ist der systolische Blutdruck im Mittelwert mit 146,3 mmHg ([140,4 ; 152,3]) ebenso hoch wie bei der Pegaptanibgruppe, jedoch umfaßt das 95% - Konfidenzintervall hier nicht mehr den hoch normalen Bereich, sondern befindet sich vollkommen im Bereich des ersten Stadiums der Hypertonie von 140 – 159 mmHg. Insgesamt befindet sich der systolische Blutdruck im Mittelwert bei allen drei Untersuchungsgruppen bereits vor Durchführung einer Intervention im hypertensiven Bereich.

Bei den diastolischen Werten bewegt sich die Interventionsgruppe Ranibizumab (77,8 mmHg, [75,2 ; 80,4]) vorwiegend im optimalen Bereich von unter 80 mmHg, die Interventionsgruppe Pegaptanib (80,6 mmHg, [77,5 ; 84,0]) vorwiegend im Normalbereich von 80 – 84 mmHg, während sich die Kontrollgruppe Kataraktoperation (83,1 mmHg, [80,6 ; 85,6]) diastolisch noch im Normalbereich mit einer Tendenz zu hoch normalen Blutdruckwerten, definiert ab einem diastolischen Wert von 85 mmHg, befindet.

Tab. 7. Statistische Daten der Blutdruckwerte in den Untersuchungsgruppen vor Intervention.

statistisches Merkmal		Ranibizumab (mmHg)		Pegaptanib (mmHg)		Katarakt-OP (mmHg)	
		systolisch	diastolisch	systolisch	diastolisch	systolisch	diastolisch
Mittelwert		140,2	77,8	146,6	80,6	146,3	83,1
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	134,4	75,2	139,3	77,5	140,4	80,6
	Obergrenze	146,4	80,4	154,2	84,0	152,3	85,6
Median		140,0	80,0	140,0	80,0	145,0	80,0
Standardabweichung		23,3	10,5	27,3	12,2	22,5	9,0
Minimum		100,0	60,0	110,0	60,0	110,0	70,0
Maximum		220,0	100,0	220,0	120,0	220,0	110,0

Die diastolischen Blutdruckwerte aller drei Untersuchungsgruppen bewegen sich vorwiegend im optimalen bis normalen Blutdruckbereich mit einer Tendenz zu hoch normalen Werten in der Gruppe Kataraktoperation.

Von den Mittelwerten und ihren 95% - Konfidenzintervallen ausgehend, sind sich die Pegaptanib – und die Kataraktoperationsgruppe sehr ähnlich, während sich die Ranibizumabgruppe auf einem geringfügig niedrigerem Blutdruckniveau befindet. Bei allen Gruppen liegen die systolischen Blutdruckwerte im hypertensiven Bereich, der ab 140 mmHg systolisch definiert wird. Im Mittelwert erreicht die Pegaptanibgruppe bereits zuvor systolisch und die Kataraktgruppe diastolisch den höchsten Wert aller drei Gruppen.

Während im Median die beiden Interventionsgruppen der VEGF – Inhibitoren den gleichen Wert von 140/ 80 mmHg aufweisen, liegt bei der Kataraktgruppe nur der systolische Wert mit 145 mmHg etwas höher. Damit liegen alle drei Gruppen schon vorher systolisch im hypertensiven Bereich, die Patienten der Kataraktgruppe dabei deutlicher als die beiden anderen Gruppen. Diastolisch sind all drei Untersuchungsgruppen im Median mit 80 mmHg im Normalbereich. Ausgehend vom Median sind die beiden Interventionsgruppen und die Kontrollgruppe insgesamt ähnlich zusammengesetzt, wobei sich die beiden Interventionsgruppen gleichen.

Tab. 8. Statistische Daten der Blutdruckgruppen vor Intervention.

Blutdruckgruppe		statistisches Merkmal (mmHg)						
		Mittelwert	95% Konfidenzintervall des Mittelwertes		Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze				
1. unzureichend behandelte Hypertonie	systolisch	158,9	153,3	164,9	160,0	23,8	110,0	220,0
	diastolisch	83,7	81,0	86,2	80,0	10,5	60,0	110,0
2. gut eingestellte Hypertonie	systolisch	128,3	123,8	132,7	130,0	14,3	100,0	160,0
	diastolisch	76,5	73,8	79,2	80,0	8,5	60,0	90,0
3. keine Hypertonie	systolisch	130,0	123,3	136,5	130,0	16,4	100,0	170,0
	diastolisch	76,7	72,5	80,5	80,0	9,6	60,0	100,0
4. Streßreaktion	systolisch	148,5	137,6	160,9	140,0	26,5	110,0	220,0
	diastolisch	81,5	75,5	88,0	80,0	14,2	60,0	120,0
5. bisher unbekannte Hypertonie	systolisch	141,4	133,3	150,5	140,0	17,5	110,0	170,0
	diastolisch	82,1	77,3	87,5	80,0	9,7	70,0	100,0

In der Tabelle 8 sind die statistischen Daten der Blutdruckwerte vor Durchführung einer Intervention, aber innerhalb der Blutdruckgruppen aufgeführt, die sich nach der Auswertung der postinterventionellen Blutdruckprofile ergeben haben. Vorher war eine Zuordnung in diese Gruppen so nicht möglich, da für jeden Patient nur ein Meßwert vorhanden war.

Von allen fünf Blutdruckgruppen erweist sich die erste, unzureichend eingestellte Hypertonie, als die Blutdruckgruppe mit den höchsten Werten bei den Mittelwerten und dem Median. Der systolische Mittelwert der ersten Blutdruckgruppe (158,9 mmHg) liegt bereits deutlich am oberen Ende des als ersten Stadiums der Hypertonie definierten Bereichs von 140 – 159 mmHg. In seinem 95% - Konfidenzintervall ([153,3 ; 164,9]) wird die schon im Mittelwert vorhandene Tendenz zu noch höheren Blutdruckwerten deutlich, da in diesem mit Überschreitung von 160 mmHg bereits das zweite Stadium der Hypertonie von 160 – 179 mmHg erreicht wird. Der diastolische Mittelwert der ersten Blutdruckgruppe (83,7 mmHg) befindet sich ebenfalls noch im normalen diastolischen Bereich bis 84 mmHg, überschreitet aber in seinem 95% - Konfidenzintervall ([81,0 ; 86,2]) bereits die Grenze zum hoch normalen diastolischen Blutdruck im Bereich von 85 – 89 mmHg. Im Median (160/ 80 mmHg) befindet sich der diastolische Blutdruck zwar im Normalbereich, aber der systolische Blutdruck bereits deutlich im hypertensiven Bereich. Insgesamt sind die vor Durchführen einer der Interventionen erhobenen Blutdruckwerte der ersten Blutdruckgruppe (unzureichend eingestellte Hypertonie) deutlich von einer schlecht kontrollierten Hypertonie gekennzeichnet, denn es handelt sich ausschließlich um eine bereits bekannte und behandelte Hypertonie und systolisch wird der für eine

kontrollierte Hypertonie festgelegte Wert von weniger als 140 mmHg nicht erreicht (Mancia et al. 2007).

Die zweite (gut eingestellte Hypertonie) und dritte (keine Hypertonie) Gruppe zeigen mit ihren Blutdruckwerten im optimalen bis normalen Bereich ein gut kontrolliertes bzw. stabiles Blutdruckverhalten. Mit einem systolischen Mittelwert von 128,3 mmHg (95% - Konfidenzintervall [123,8 ; 132,7]) befindet sich der systolische Blutdruck der zweiten Gruppe im normalen Bereich mit einer geringen Neigung zu hoch normalen Werten von mehr als 130 mmHg im 95% - Konfidenzintervall.

Diastolisch liegt der Mittelwert des Blutdrucks der zweiten Gruppe mit 76,5 mmHg (95% - Konfidenzintervall [73,8 ; 79,2]) im optimalen Bereich von weniger als 80 mmHg. Auch der Median ist mit 130/ 80 mmHg systolisch grenzwertig im hoch normalen und diastolisch im normalen Blutdruckbereich und bestätigt die kontrollierte Hypertonie innerhalb der zweiten Gruppe, da der Zielwert von unter 140/ 80 mmHg (Mancia et al. 2007) sowohl systolisch als auch diastolisch erreicht wird. Bei der dritten Gruppe finden sich bei den systolischen Werten (Mittelwert 130 mmHg, 95% - Konfidenzintervall [123,3 ; 136,5], Median 130 mmHg) normale bis hoch normale Werte. Diastolisch (Mittelwert 76,7 mmHg, 95% - Konfidenzintervall [72,5 ; 80,5], Median 80 mmHg) liegt die dritte Blutdruckgruppe überwiegend im optimalen bis normalen Blutdruckbereich. Zusammenfassend sind die zweite und dritte Blutdruckgruppe gleich in ihrem Blutdruckverhalten, was sich in dem gleichen Median von 130/ 80 mmHg äußert.

Die vierte Blutdruckgruppe (Streßreaktion) umfaßt einen größeren Blutdruckbereich und zeigt eine größere Spannweite von Blutdruckreaktionen. Der systolische Mittelwert liegt hier bei 148,5 mmHg und damit im Bereich des ersten Stadiums der Hypertonie. Das dazugehörige 95% - Konfidenzintervall ([137,6 ; 160,9]) umfaßt Blutdruckwerte vom hoch normalen Bereich bis zum zweiten Stadium Hypertonie. Bei den diastolischen Werten (Mittelwert 81,5 mmHg) sind optimale bis hoch normale Blutdruckwerte enthalten und es zeigt sich im 95% - Konfidenzintervall ([75,5 ; 88,0]) ebenfalls eine weites Spektrum von Werten als Ausdruck eines erhöhten Blutdrucks während des Aufenthaltes in der medizinischen Einrichtung und der normalen Werte im häuslichen Umfeld. Innerhalb der vierten Blutdruckgruppe finden sich daher die weitesten 95% - Konfidenzintervalle, worin die streßbedingte Beeinflussung des Blutdrucks mit seinen wechselnden Reaktionen zum Ausdruck kommt.

Die fünfte Gruppe, die die bisher unbekannte Hypertonie erfaßt, liegt mit ihrem

systolischen Mittelwert (141,4 mmHg) im hypertensiven Bereich, wobei das 95% - Konfidenzintervall ([133,3 ; 150,5]) noch im hoch normalen Bereich beginnt und sich dann überwiegend im ersten Stadium der Hypertonie bewegt. Bei den diastolischen Blutdruckwerten ist der Mittelwert (82,1 mmHg, [77,3 ; 87,5]) normal, erstreckt sich aber auch von optimalen bis zu hoch normalen Werten. Bei der fünften Blutdruckgruppe fällt der Blutdruck zwischen die Werte der Gruppe zwei (gut eingestellte Hypertonie) und eins (unkontrollierte Hypertonie) und weist schon vorher ein deutlich hypertensives Potential auf.

4.2.2. Blutdruckwerte nach der Intervention

Nach der Durchführung der intravitrealen Injektion bzw. Kataraktoperation ergeben sich für die beiden Interventionsgruppen und die Kontrollgruppe folgende statistischen Daten der Blutdruckmittelwerte (siehe Tabelle 9), die auf den 159 Mittelwerten von der innerhalb des jeweiligen Meßzeitraums gewonnenen individuellen Anzahl an Werten aller 159 Patienten beruhen:

Tab. 9. Statistische Daten der Blutdruckwerte in den Untersuchungsgruppen nach Intervention.

Tab. 9.a. Statistische Daten der Blutdruckwerte in den Untersuchungsgruppen am Tag.

Mittelwerte am Tag statistisches Merkmal		Ranibizumab (mmHg)		Pegaptanib (mmHg)		Katarakt-OP (mmHg)	
		systolisch	diastolisch	systolisch	diastolisch	systolisch	diastolisch
Mittelwert (der Mittelwerte)		129,6	74,8	132,2	75,3	131,3	77,8
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	125,9	72,1	127,2	72,9	127,2	75,1
	Obergrenze	133,3	77,4	137,1	77,6	135,4	80,5
Median		131,0	74,0	132,0	75,0	132,0	78,0
Standardabweichung		13,3	9,7	18,1	8,6	14,8	10,0
Minimum		106,0	51,0	107,0	59,0	102,0	61,0
Maximum		165,0	108,0	176,0	91,0	171,0	99,0

Wie bei den Blutdruckmittelwerten vor Durchführung der Intervention liegen die systolischen Mittelwerte aller drei Gruppen nicht im optimalen Bereich von unter 120 mmHg und wie vor der Intervention weist die Interventionsgruppe Ranibizumab auch danach die niedrigsten systolischen und diastolischen Blutdruckmittelwerte auf. Mit einem systolischen Mittelwert von 129,6 mmHg (95% - Konfidenzintervall [125,9 ; 133,3]) befindet sich dieser Wert noch im normalen Bereich (definiert von 120 – 129 mmHg), zeigt aber im 95% - Konfidenzintervall eine deutliche Tendenz zu hoch normalen Werten (definiert von 130 – 139 mmHg), die im Median von 131 mmHg bestätigt wird. Bei der Pegaptanibgruppe sind die systolischen Werte auch nach der

Intervention noch die höchsten innerhalb der drei Untersuchungsgruppen, liegen jetzt aber mit einem Mittelwert von 132,2 mmHg im hoch normalen Bereich, wobei das 95% - Konfidenzintervall ([127,2 ; 137,1]) noch normale, überwiegend jedoch hoch normale Werte umfaßt. Auch die Kataraktgruppe bewegt sich systolisch vorwiegend im hoch normalen Bereich (Mittelwert 131, 3 mmHg, 95% - Konfidenzintervall [127,2 ; 135,4]), mit noch normalen Blutdrücken und einer geringfügig niedrigeren Tendenz zu hoch normalen Werten als die Pegaptanibgruppe im Konfidenzintervall.

Diastolisch bewegen sich all drei Gruppen im optimalen Bereich von unter 80 mmHg, wobei die Kataraktgruppe wie vor Intervention die höchsten diastolischen Werte aufweist und in ihrem 95% - Konfidenzintervall eine Tendenz zum Normalbereich zeigt.

Ausgehend von den Mittelwerten und den 95% - Konfidenzintervallen zeigen die Pegaptanib – und Kataraktoperationsgruppe ein sehr ähnliches Blutdruckprofil, während sich die Ranibizumabgruppe ebenfalls wie vor Intervention, aber nach Intervention mit einem kleinerem Abstand, auf einem niedrigeren Blutdruckniveau befindet. Das zeigt sich auch im Median, bei dem die Ranibizumabgruppe systolisch und diastolisch 1 mmHg niedriger liegt als die Pegaptanibgruppe, während die Pegaptanib – und Kataraktoperationsgruppe systolisch den gleichen Median aufweisen, die Kataraktoperationsgruppe aber diastolisch nach der Intervention den höchsten Median aufweist.

Insgesamt betrachtet, sind die Blutdruckmittelwerte nach der Intervention niedriger als vor Durchführung einer intravitrealen Injektion bzw. Kataraktoperation, bewegen sich systolisch aber noch im hoch normalen und nicht im normalen bzw. optimalen Bereich. Dabei ist aber zu beachten, daß die Mittelwerte vor Intervention nur auf einem einzelnen Meßwert eines jeden Patienten beruhen, während die Mittelwerte nach der Intervention aus dem Mittelwert von einer Meßreihe von Blutdruckwerten eines jeden Patienten bestehen (Mittelwert der 159 Mittelwerte). Dadurch fallen die Werte vor Intervention, die nur einen Zeitpunkt darstellen, höher und die Werte nach Intervention, die eine Meßreihe über einen Zeitraum darstellen, niedriger aus, da bei Letzterem höhere Werte durch die anderen bzw. eine größere Anzahl an Meßwerten ausgeglichen werden können.

Zwar haben sich nach der Durchführung der jeweiligen Intervention die absoluten Blutdruckwerte in den drei Gruppen verändert, das Blutdruckverhalten (am Tag) in den einzelnen Untersuchungsgruppen ist jedoch gleich geblieben.

Tab. 9.b. Statistische Daten der Blutdruckwerte in den Untersuchungsgruppen in der Nacht.

Mittelwerte in der Nacht statistisches Merkmal		Ranibizumab (mmHg)		Pegaptanib (mmHg)		Katarakt-OP (mmHg)	
		systolisch	diastolisch	systolisch	diastolisch	systolisch	diastolisch
Mittelwert (der Mittelwerte)		121,2	69,1	122,6	68,4	119,1	69,9
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	116,4	65,9	117,2	66,0	115,0	67,1
	Obergrenze	126,0	72,2	128,1	70,8	123,1	72,7
Median		118,0	67,0	118,0	65,0	118,0	69,0
Standardabweichung		17,5	11,3	19,7	8,7	14,7	10,1
Minimum		89,0	46,0	90,0	54,0	93,0	49,0
Maximum		163,0	100,0	184,0	92,0	167,0	102,0

Für die Nacht wird ein Blutdruck von 120/ 70 mmHg als Grenze zur Hypertonie angesehen (Mancia et al. 2007), so daß die Ranibizumabgruppe mit dem systolischen Mittelwert etwas im hypertensiven Bereich liegt, während sie diastolisch gerade noch einen normalen Mittelwert erreicht; im 95% - Konfidenzintervall aber bei beiden Blutdruckwerten die Grenze zur nächtlichen Hypertonie überschreitet. Der systolische Mittelwert in der Nacht der Ranibizumabgruppe (121,2 mmHg; siehe Tabelle 9.b.) läge schon für Tageswerte nicht im optimalen Bereich von unter 120 mmHg, aber noch im normalen Bereich und umfaßt in seinem 95% - Konfidenzintervall ([116,4 ; 126,0]) optimale bis überwiegend normale Tageswerte. Wie zuvor schon bei den Messungen vor der Intervention und nach der Intervention am Tag ist der systolische Mittelwert der Pegaptanibgruppe (122,6 mmHg) der höchste aller drei Untersuchungsgruppen und läge, wie bei der Ranibizumabgruppe, zwar im normalen Bereich für Tagesblutdruckwerte, aber daher schon im hypertensiven Bereich für Nachtwerte. Auch bei der Pegaptanibgruppe enthält das 95% - Konfidenzintervall ([117,2 ; 128,1]) optimale bis überwiegend normale Blutdruckwerte für den Tag, zeigt darin jedoch eine stärkere Tendenz zu hoch normalen Tagesblutdruckwerten (ab 130 mmHg systolisch) als die Ranibizumabgruppe und damit nachts ein deutlich hypertensives Verhalten. Nur die Kataraktoperationsgruppe liegt mit ihrem nächtlichen systolischen Mittelwert von 119,1 mmHg im optimalen Bereich für Blutdruckwerte am Tag und gerade noch im normalen Bereich für die Nacht, erreicht in dem dazugehörigen 95% - Konfidenzintervall ([115,0 ; 123,1]) aber auch normale systolische Werte für den Tag bzw. hypertensive Werte für die Nacht. Die nächtlichen diastolischen Mittelwerte aller drei Untersuchungsgruppen und die entsprechenden 95% - Konfidenzintervalle befinden sich im optimalen Bereich für diastolische Tagesblutdruckwerte, liegen aber

sehr nah am nächtlichen hypertensiven Bereich von diastolisch ab 70 mmHg, der auch in allen drei Gruppen im 95% - Konfidenzintervall überschritten wird.

Vom Median ausgehend, bewegen sich alle drei Gruppen im optimalen Bereich für Blutdruckwerte am Tag, allerdings sehr nah an der für nächtliche Blutdruckwerte festgelegten Grenze zur Hypertonie von 120/ 70 mmHg und haben den gleichen systolischen Wert, wobei die Kataraktoperationsgruppe wie bereits zuvor den höchsten diastolischen Wert aufweist. Zusammenfassend betrachtet, bewegen sich die Nachtblutdruckwerte aller drei Gruppen in einem Bereich, in dem sich die Blutdrücke am Tag hätten befinden sollen.

In der Nacht wird allgemein eine Absenkung des Blutdrucks um 10% bis 20% als normal angesehen, was als „Dipper“ bezeichnet wird; das Fehlen bzw. eine Absenkung um weniger als 10% wird als „Nicht - Dipper“ bezeichnet (Takeda und Maemura 2011). Um diese prozentuale Nachtabsenkung zu bestimmen, wurde folgende Formel verwendet: $\left(\frac{\text{Mittelwertwach} - \text{MittelwertSchlaf}}{\text{Mittelwertwach}} \right) \cdot 100$ (Takeda und Maemura 2011).

Setzt man die in der Tabelle 9.a. und 9.b. angegebenen Mittelwerte in die oben genannte Formel ein, erhält man folgende Nachtabsenkung für:

- die Ranibizumabgruppe 6,5% / 7,6% (systolisch / diastolisch),
- die Pegaptanibgruppe 7,2% / 9,1% und
- die Kataraktoperationsgruppe 9,3% / 10,1 %.

Hierbei zeigt nur der diastolische Wert der Kataraktgruppe die typische Nachtabsenkung von 10%, während die Nachtabsenkung sowohl der systolischen Werte aller drei Gruppen als auch der diastolischen Werte in der Ranibizumab – und Pegaptanibgruppe zu niedrig ist. Abgesehen von dem diastolischen Wert der Kataraktoperationsgruppe findet bei den drei Untersuchungsgruppen nach der Intervention keine normale Nachtabsenkung des Blutdrucks statt. Auch in der Nacht bleiben die Blutdruckwerte zu hoch. Dabei ist jedoch zu beachten, daß sich dieses Verhalten nur bei dem hier verwendeten Mittelwert der 159 Mittelwerte der Patientenwerte zeigt, d.h. bei Betrachtung der Einzelwerte finden sich unter den Patienten sowohl Dipper als auch Nicht - Dipper. Hinzu kommt, daß durch die Meßung des Blutdrucks im Abstand von 30 Minuten in der Nacht ein großer Teil der Patienten nicht zur vollständigen Ruhe gekommen bzw. immer wieder aufgewacht

ist, so daß sich durch das ständige Aufwachen bei einem Teil der Patienten keine adäquate Schlafiefe mit entsprechender Nachtabenkung erreichen ließ.

Tab. 9.c. Statistische Daten der Blutdruckwerte in den Untersuchungsgruppen gesamt.

Mittelwerte gesamt statistisches Merkmal		Ranibizumab (mmHg)		Pegaptanib (mmHg)		Katarakt-OP (mmHg)	
		systolisch	diastolisch	systolisch	diastolisch	systolisch	diastolisch
Mittelwert (der Mittelwerte)		127,5	72,9	129,5	72,9	128,3	75,5
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	123,8	70,4	124,5	70,6	124,4	72,9
	Obergrenze	131,2	75,5	134,5	75,2	132,2	78,1
Median		129,0	74,0	128,0	71,0	129,0	75,0
Standardabweichung		13,4	9,3	18,0	8,4	14,2	9,5
Minimum		103,0	50,0	105,0	58,0	100,0	59,0
Maximum		160,0	104,0	178,0	90,0	170,0	97,0

Die Tabelle 9.c. enthält die Gesamtmittelwerte, d.h. die dort dargestellten Mittelwerte setzen sich aus den 159 Blutdruckmittelwerten der Tagesmessungen und den 159 Blutdruckmittelwerten der Nachtmessungen zusammen und fallen daher insgesamt auch niedriger als die jeweiligen Mittelwerte für den Tag bzw. die Nacht aus.

Auch in der Gesamtdarstellung ändert sich innerhalb und zwischen den drei Untersuchungsgruppen das Blutdruckverhalten nicht. Die Ranibizumabgruppe (Mittelwert systolisch 127,5 mmHg) hat systolisch wieder den niedrigsten Mittelwert, die Pegaptanibgruppe (129,5 mmHg) den höchsten und die Kataraktgruppe (128,3 mmHg) liegt dazwischen in der Mitte. Mit diesem systolischen Blutdruckmittelwert liegt die Ranibizumabgruppe noch im normalen Blutdruckbereich (systolisch bis 129 mmHg) und zeigt im 95% - Konfidenzintervall ([123,8 ; 131,2]) überwiegend normale bis etwas hoch normale Werte. Genauso verhalten sich auch die anderen beiden Gruppen, wobei die Pegaptanibgruppe mit ihrem systolischen Mittelwert noch etwas mehr als die Kataraktoperationsgruppe gerade noch im Normalbereich liegt, diesen im dazugehörigen 95% - Konfidenzintervall aber ebenso, und ebenfalls etwas deutlicher, als die Kataraktoperationsgruppe überschreitet und auch hoch normale Blutdruckwerte zeigt. Diastolisch liegen wieder alle drei Gruppen im optimalen Bereich, wobei die Kataraktoperationsgruppe wieder diastolisch die höchsten Werte aufweist, während die beiden Interventionsgruppen den gleichen diastolischen Mittelwert und ein fast identisches 95% - Konfidenzintervall zeigen.

Nur im Median hat hier die Pegaptanibgruppe sowohl diastolisch als auch systolisch den niedrigsten Wert, jedoch systolisch nur 1 mmHg weniger als die beiden anderen Gruppen. Im Median sind sich hier die Ranibizumab – und die Kataraktgruppe am ähnlichsten.

Insgesamt betrachtet, verlieren sich die Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe ausgehend von vor der Intervention bis hin zur Gesamtdarstellung nach der Intervention zunehmend, bleiben aber im Detail teilweise bestehen.

Betrachtet man die postinterventionellen Werte der fünf Blutdruckgruppen (siehe Tabelle 10) weist die erste Gruppe (unzureichend behandelte Hypertonie) im Bereich der Tageswerte (siehe Tabelle 10.a.) den zweithöchsten systolischen (142, 1 mmHg) und diastolischen (79,3 mmHg) Mittelwert auf, hat aber immer noch den höchsten systolischen Median (141 mmHg) innerhalb der Blutdruckgruppen.

Tab. 10. Statistische Daten der Blutdruckwerte in den Blutdruckgruppen nach Intervention.

Tab. 10.a. Statistische Daten der Blutdruckwerte in den Blutdruckgruppen am Tag.

Mittelwerte am Tag		statistisches Merkmal (mmHg)						
Blutdruckgruppe		Mittelwert (der Mittel - werte)	95% Konfidenzintervall des Mittelwertes		Median	Standard - abweichung	Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze				
1. unzureichend behandelte Hypertonie	systolisch	142,1	138,9	145,6	141,0	13,2	117,0	176,0
	diastolisch	79,3	77,3	81,4	79,0	8,2	65,0	98,0
2. gut eingestellte Hypertonie	systolisch	118,7	116,5	120,8	118,5	6,8	108,0	136,0
	diastolisch	70,5	67,9	73,0	71,0	7,7	51,0	88,0
3. keine Hypertonie	systolisch	117,3	113,1	121,3	115,5	10,1	102,0	136,0
	diastolisch	72,1	68,9	75,5	71,0	8,6	59,0	90,0
4. Streßreaktion	systolisch	127,5	123,8	131,0	130,0	8,4	110,0	138,0
	diastolisch	73,7	70,4	76,7	75,5	7,6	63,0	90,0
5. bisher unbekannte Hypertonie	systolisch	143,3	138,7	148,9	140,0	9,1	134,0	164,0
	diastolisch	85,4	79,9	91,5	81,0	10,6	71,0	108,0

Wie vor der Intervention liegt der systolische Mittelwert der ersten Blutdruckgruppe im ersten Stadium der Hypertonie (Mancia et al. 2007), wenn auch am unteren Ende des für dieses Stadiums definierten Bereichs von 140 – 159 mmHg.

Im entsprechenden 95% - Konfidenzintervall ([138,9 ; 145,6]) befindet sich die erste Blutdruckgruppe gerade noch im Stadium hoch normaler Blutdruckwerte, hat aber eine deutlich überwiegende Tendenz zum Bereich des ersten Stadiums der Hypertonie. Im Gegensatz zu den systolischen Blutdrücken und den präinterventionellen Werten (siehe Tabelle 8) liegt der diastolische Mittelwert (79,3 mmHg) der ersten Gruppe im optimalen Bereich von weniger als 80 mmHg (Mancia et al. 2007) und erreicht in seinem 95% - Konfidenzintervall ([77,3 ; 81,49]) grenzwertig das untere Ende des normalen diastolischen Bereichs von 80 – 84

mmHg. Im Median (141/ 79 mmHg) zeigt sich eine Differenz zwischen einem bereits hypertensiven systolischen und optimalen diastolischem Blutdruckwert wie bei den vor der Intervention erhobenen Werten. Auch nach der Intervention sind die Werte der ersten Blutdruckgruppe von einer schlecht eingestellten Hypertonie gekennzeichnet, da der systolische Grenzwert zur unkontrollierten Hypertonie von mehr als 140 mmHg überschritten wird.

Die zweite (gut eingestellte Hypertonie) und dritte (keine Hypertonie) Blutdruckgruppe liegt sowohl mit den systolischen als auch mit den diastolischen Werten im optimalen Bereich. Der systolische Mittelwert der zweiten Gruppe (118,7 mmHg) liegt im optimalen Bereich von systolisch weniger als 120 mmHg und weist damit ein im Vergleich zu ersten Gruppe deutlich kontrolliertes Blutdruckverhalten auf. Auch im 95% - Konfidenzintervall der zweiten Gruppe ([116,5 ; 120,8]) wird gerade die untere Grenze zu normalen systolischen Werten überschritten und verdeutlicht so das Vorliegen einer kontrollierten Hypertonie innerhalb der zweiten Blutdruckgruppe, da in den postinterventionellen Werten die zuvor bestehende Tendenz zu hoch normalen, aber kontrollierten, Werten nicht mehr vorhanden ist. Diastolisch befindet sich die zweite Gruppe vollständig im optimalen Bereich (Mittelwert 70,5 mmHg, 95% - Konfidenzintervall [67,9 ; 73, 0]).

Die dritte Gruppe liegt systolisch (Mittelwert 117,3 mmHg, 95% - Konfidenzintervall [113,1 ; 121,3]) und diastolisch (Mittelwert 72,1 mmHg, 95% - Konfidenzintervall [68,9 ; 75,5]) im optimalen Bereich mit einer sehr geringen Neigung zu normalen Werten im systolischen Konfidenzintervall. Nach der Intervention weisen beide Gruppen im Gegensatz zu vorher keinen gleichen systolischen Median mehr auf (zweite Gruppe 118,5/ 71 mmHg; dritte Gruppe 115/ 71 mmHg), während der diastolische Median gleich geblieben ist. Diese beiden Gruppen zeigen vor und nach der Intervention ein gleiches Blutdruckverhalten, denn der Unterschied zwischen den systolischen Werten des Median und der Mittelwerte ist sehr gering.

Die Werte der vierten Gruppe (Streßreaktion) fallen nach der Intervention niedriger als vor der Intervention aus. Der systolische Mittelwert (127,5 mmHg) ist deutlich geringer als vor der Intervention und befindet sich im normalen Blutdruckbereich von 120 – 129 mmHg. Auch im dazugehörigen 95% - Konfidenzintervall ([123,8 ; 131,0]) werden nur noch normale bis grenzwertig hoch normale Blutdruckwerte eingeschlossen. Diastolisch befindet sich die vierte Gruppe nun vollständig im optimalen Bereich. Auch der Median (130/ 75,5 mmHg) ist systolisch grenzwertig im

hoch normalen Bereich und diastolisch im optimalen Bereich. Während vor der Intervention die Werte der vierten Gruppe ein weites Spektrum an Blutdruckreaktionen mit den weitesten 95% - Konfidenzintervallen widerspiegeln, finden sich nach der Durchführung der jeweiligen Intervention etwas höhere Blutdruckwerte als bei den Gruppen zwei und drei, aber keine hypertensiven Werte, wie sie noch vor der Intervention vorhanden waren. Anhand der Werte scheint das Streßniveau nach der Intervention gesunken zu sein, aber da die Blutdruckwerte höher sind als die Werte der dritten Gruppe (keine Hypertonie) ist anscheinend immer noch ein gewisses Ausmaß an Streß vorhanden.

Nach der Intervention weist die fünfte Blutdruckgruppe (bisher unbekannte Hypertonie) den höchsten systolischen (143,3 mmHg) und diastolischen Mittelwert (85,4 mmHg) auf. Dabei liegt der systolische Mittelwert wie zuvor im hypertensiven Bereich und umschließt in seinem 95% - Konfidenzintervall ([138,7 ; 148,9]) ebenso wie vorher noch hoch normale Werte und bewegt sich dann im ersten Stadium der Hypertonie. Diastolisch zeigen sich aber nach der Intervention höhere Werte als vor der Intervention: Der diastolische Mittelwert liegt bereits grenzwertig im hoch normalen Bereich von 85 – 89 mmHg und erreicht in seinem 95% - Konfidenzintervall ([79,9 ; 91,5]) anders als vorher bereits hypertensive Werte. Insgesamt betrachtet ändert sich aber an dem bestehenden deutlichen hypertensiven Verhalten der fünften Blutdruckgruppe auch nach der Intervention nichts.

Im Überblick betrachtet, ergibt sich bei den nächtlichen Werten (siehe Tabelle 10.b.) im Vergleich zu den Tageswerten ein ähnliches Bild: Die erste Gruppe (unzureichend behandelte Hypertonie) weist nun wieder die höchsten Werte der fünf Gruppen auf, gefolgt von der fünften Blutdruckgruppe (bisher unbekannte Hypertonie). Die Blutdruckgruppen zwei (gut eingestellte Hypertonie) und drei (keine Hypertonie) sind in ihrem Verhalten wieder fast gleich und die vierte Gruppe (Streßreaktion) befindet sich mit ihren Werten wie bei den am Tag erhobenen Werten zwischen den letztgenannten Gruppen und der ersten bzw. fünften Blutdruckgruppe.

Tab. 10.b. Statistische Daten der Blutdruckwerte in den Blutdruckgruppen in der Nacht.

Mittelwerte in der Nacht		statistisches Merkmal (mmHg)						
Blutdruckgruppe		Mittelwert (der Mittel - werte)	95% Konfidenzintervall des Mittelwertes		Median	Standard - abweichung	Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze				
1. unzureichend behandelte Hypertonie	systolisch	134,3	130,2	139,0	132,0	17,0	106,0	184,0
	diastolisch	73,7	71,3	76,2	73,0	10,0	54,0	100,0
2. gut eingestellte Hypertonie	systolisch	108,7	106,2	111,4	109,0	8,3	89,0	131,0
	diastolisch	63,2	60,8	65,8	62,0	7,7	46,0	82,0
3. keine Hypertonie	systolisch	107,6	103,8	111,0	106,5	9,1	90,0	122,0
	diastolisch	66,4	63,5	69,6	68,5	7,6	52,0	80,0
4. Streßreaktion	systolisch	114,0	110,8	117,2	114,0	7,2	102,0	124,0
	diastolisch	65,6	62,3	68,9	65,0	7,5	48,0	80,0
5. bisher unbekannte Hypertonie	systolisch	127,0	121,3	133,3	125,0	11,3	109,0	152,0
	diastolisch	74,1	68,7	81,1	71,5	11,9	60,0	102,0

Wie bei den für die drei Untersuchungsgruppen beschriebenen Werten weist die erste Blutdruckgruppe systolisch nachts Werte auf, die selbst für den Tag zu hoch wären. Der systolische Mittelwert (134,3 mmHg) der ersten Blutdruckgruppe läge im hoch normalen Bereich für Tageswerte und bleibt dies in seinem 95% - Konfidenzintervall ([130,2 ; 139,0]) auch gerade noch, ist aber, ausgehend von dem als Grenze zu nächtlichen Hypertonie angesehenen Wert von 120/ 70 mmHg, als Nachtwert sehr deutlich im hypertensiven Bereich lokalisiert. Der diastolische Mittelwert (73,7 mmHg) befände sich für Tageswerte im optimalen und bewegt sich für Nachtwerte im hypertensiven Bereich und bleibt dies ebenfalls in seinem 95% - Konfidenzintervall ([71,3 ; 76,2]). Damit erreicht die erste Blutdruckgruppe lediglich in der Nacht den Bereich einer für Tageswerte festgelegten kontrollierten Hypertonie von weniger als 140/ 80 mmHg sowohl bei den Mittelwerten als auch bei dem Median von 132/ 73 mmHg. Von dem Grenzwert zur nächtlichen Hypertonie ausgehend, weist die erste Gruppe wieder eine unkontrollierte Hypertonie auf.

Die Blutdruckgruppen zwei (gut eingestellte Hypertonie) und drei (keine Hypertonie) bewegen sich sowohl systolisch als auch diastolisch im für Nachtwerte normalen Bereich von weniger als 120/ 70 mmHg, wobei die dritte Gruppe im diastolischen 95% - Konfidenzintervall gerade noch normal bleibt.

Auch die vierte Gruppe (Streßreaktion) liegt systolisch und diastolisch im normalen Bereich für Nachtwerte, weist aber auch nachts systolisch höhere Werte als die zweite und dritte Gruppe auf und ist diastolisch ebenfalls wie die dritte Gruppe gerade noch im normalen Bereich.

Die fünfte Gruppe (bisher unbekannte Hypertonie) wäre mit dem systolischen Mittelwert von 127,0 mmHg im normalen Blutdruckbereich für Tageswerte, erreichte im 95% - Konfidenzintervall ([121,3 ; 133,3]) auch hoch normale Tageswerte und ist für Nachtwerte jedoch bereits deutlich im hypertensiven Bereich. Der diastolische Mittelwert (74,1 mmHg) wäre optimal für Tageswerte, zeigte aber wie der systolische Blutdruck im 95% - Konfidenzintervall ([68,7 ; 81,1]) eine Tendenz zu etwas höheren Werten im normalen Tagesbereich und ist für Nachtwerte bereits überhöht. Ebenso verhält sich der dazugehörige Median (125/ 71,5 mmHg) mit für Tageswerte normalem systolischem und optimalem diastolischem Wert, jedoch für Nachtwerte zu hohen Blutdrücken.

Ähnlich wie bei den nächtlichen Werten in den drei Untersuchungsgruppen bewegen sich die Blutdruckwerte der ersten und fünften Gruppe erst nachts in einem Bereich, in dem sie am Tag sein sollten. Die zweite, dritte und vierte Gruppe dagegen weisen einen normalen nächtlichen Blutdruck auf.

Eine vollständige Beurteilung der nächtlichen Blutdruckwerte ergibt sich aus der Feststellung der Tag / - Nachtabsenkung nach der oben bei Tabelle 9.b.

beschriebenen Formel. Setzt man die in Tabelle 10.a. und 10.b. gegebenen Werte in jene Formel ein, erhält man folgende prozentualen Werte der Nachtabsenkung für die fünf Blutdruckgruppen:

- 1. unzureichend eingestellte Hypertonie: 5,4% / 7,0% (systolisch/ diastolisch)
- 2. gut eingestellte Hypertonie: 8,4% / 10,4%
- 3. keine Hypertonie: 8,3% / 7,9%
- 4. Streßreaktion: 10,6% / 11,0%
- 5. Bisher unbekannte Hypertonie: 11,4% / 13,2%.

Eine als normal angesehene Nachtabsenkung des Blutdrucks von mindestens 10% findet sich nur bei den diastolischen Mittelwerten der zweiten Blutdruckgruppe und sowohl für die systolischen als auch diastolischen Mittelwerte bei den Blutdruckgruppen Streßreaktion und bisher unbekannte Hypertonie. Die erste Blutdruckgruppe (unzureichend behandelte Hypertonie) hat, wie zuvor schon anhand der Werte beschrieben, nachts hypertensive Blutdruckwerte, die auf eine mangelnde Blutdruckkontrolle hinweisen. Trotz der vom reinen Zahlenwert aus betrachteten optimalen Blutdrücke und deutlichen Absenkung der Blutdrücke in der Nacht weist die zweite und dritte Gruppe, abgesehen von den diastolischen Werten der zweiten Gruppe, nachts eine unzureichende Blutdrucksenkung auf. Dagegen erreichen die

vierte und fünfte Gruppe trotz der vom Zahlenwert aus betrachteten höheren Blutdruckwerte in der Nacht eine ausreichende Absenkung. Dabei ist jedoch ebenso wie bei den Werten in Tabelle 9.b. zu beachten, daß es sich hierbei um die prozentuale Nachtabsenkung der aus 159 Mittelwerten gebildeten Mittelwerte handelt und in den einzelnen Blutdruckgruppen, den einzelnen Patienten betrachtet, sowohl eine ausreichende als auch eine nicht ausreichende Nachtabsenkung beobachtet wurde. Ebenso ist auch hier eine Beeinträchtigung der Nachtabsenkung des Blutdrucks durch die bei der Blutdruckmessung im Abstand von 30 Minuten bei einigen Patienten gestörte Schlafentiefe mit einzubeziehen.

Tab. 10.c. Statistische Daten der Blutdruckwerte in den Blutdruckgruppen gesamt.

Mittelwerte gesamt		statistisches Merkmal (mmHg)						
Blutdruckgruppe		Mittelwert (der Mittel - werte)	95% Konfidenzintervall des Mittelwertes		Median	Standard - abweichung	Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze				
1. unzureichend behandelte Hypertonie	systolisch	140,1	137,0	143,7	139,0	13,0	114,0	178,0
	diastolisch	77,0	75,1	79,0	77,0	8,0	62,0	97,0
2. gut eingestellte Hypertonie	systolisch	116,0	114,0	118,1	115,5	6,5	104,0	131,0
	diastolisch	68,6	66,1	70,9	68,0	7,3	50,0	84,0
3. keine Hypertonie	systolisch	114,8	110,9	118,6	114,0	9,4	100,0	132,0
	diastolisch	70,5	67,4	73,8	70,0	8,1	58,0	86,0
4. Streßreaktion	systolisch	123,9	120,7	126,5	125,0	6,8	109,0	134,0
	diastolisch	71,4	68,2	74,4	73,0	7,2	59,0	87,0
5. bisher unbekannte Hypertonie	systolisch	139,3	135,2	144,6	137,0	8,7	128,0	159,0
	diastolisch	82,5	76,9	89,0	78,5	10,7	70,0	104,0

In der Tabelle 10.c. sind die Gesamtmittelwerte dargestellt, d.h. diese Mittelwerte setzen sich aus den Blutdruckwerten des Tages und der Nacht zusammen. Die erste Blutdruckgruppe weist den höchsten systolischen Gesamtmittelwert aller fünf Blutdruckgruppen von 140,1 mmHg auf und liegt damit gerade im ersten Stadium der Hypertonie, das von 140 – 159 mmHg definiert wird (Mancia et al. 2007). Das dazugehörige 95% - Konfidenzintervall ([137,0 ; 143,7]) beginnt noch bei einem als hoch normal bezeichneten Blutdruck und endet im Bereich des ersten Stadiums der Hypertonie. Im Gegensatz dazu ist der diastolische Blutdruck sowohl im Gesamtmittelwert (77,0 mmHg) als auch in dem entsprechenden 95% - Konfidenzintervall ([75,1 ; 79,0]) optimal. Der Median der ersten Blutdruckgruppe zeigt mit einem systolisch hoch normalen und diastolisch optimalen Wert (139/ 77 mmHg) die oben beschriebene Differenz der beiden Blutdruckparameter. Im Gesamtbild der Tages – und Nachtwerte stellt sich die fehlende Kontrolle des

behandelten Blutdrucks in der ersten Gruppe nur im systolischen Gesamtmittelwert dar, bleibt aber auch hier erhalten.

Die zweite und die dritte Blutdruckgruppe befinden sich auch im Gesamtbild im optimalen Bereich von systolisch und diastolisch weniger als 120/ 80 mmHg. Bei der zweiten Blutdruckgruppe ist somit auch im Gesamtbild das Vorliegen einer kontrollierten Hypertonie ersichtlich.

Bei der vierten Blutdruckgruppe liegt der Gesamtmittelwert (123,3 mmHg) im normalen Bereich und zeigt auch im 95% - Konfidenzintervall ([120,7 ; 126,5]) keine starke Tendenz zu hypertensiven Werten. Diastolisch verbleibt die vierte Gruppe auch insgesamt im optimalen Bereich. Während der Median der zweiten und dritten Gruppe sowohl systolisch als auch diastolisch im optimalen Bereich liegt, ist der systolische Median der vierten Gruppe im normalen Bereich lokalisiert.

Die fünfte Blutdruckgruppe ist im Gesamtbild grenzwertig hypertensiv mit einem gerade noch hoch normalen systolischen Mittelwert (139,3 mmHg), erreicht aber in dem dazugehörigen 95% - Konfidenzintervall ([135,2 ; 144,6]) das erste Stadium der Hypertonie. Der diastolische Mittelwert (82,5 mmHg) befindet sich im normalen diastolischen Bereich, erstreckt sich aber im 95% - Konfidenzintervall von optimalen bis überwiegend hoch normalen Werten. Im Median (144,6/ 89 mmHg) ist die fünfte Blutdruckgruppe systolisch im ersten Stadium der Hypertonie und zeigt diastolisch einen hoch normalen Wert, worin die unbekannte und somit unbehandelte Hypertonie zum Ausdruck kommt, da der systolische Grenzwert zur kontrollierten Hypertonie (140 mmHg) überschritten wird.

Zusammenfassend zeigen die fünf Blutdruckgruppen jeweils am Tag, in der Nacht und im Gesamtbild ein in sich konsistentes Blutdruckverhalten.

4.2.3. Auswertung der Blutdruckwerte nach Intervention

Zur genaueren Untersuchung der Blutdruckwerte wurde eine Anova aller Mittelwerte (Mittelwerte siehe Tabelle 11) der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte am Tag, in der Nacht und insgesamt auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Legt man die Werte eines optimalen Blutdrucks von unter 120/ 80 mmHg (Whelton 1994, Mancia et al. 2003) zu Grunde, befindet sich der systolische Mittelwert am Tag (131 mmHg) im hoch normalen Bereich, der entsprechende Wert für die Nacht (121 mmHg) im gerade etwas hypertensiven Bereich für Nachtwerte und der systolische Gesamtmittelwert (128,4 mmHg) im normalen Blutdruckbereich. Innerhalb der 95% -

Konfidenzintervalle der systolischen Mittelwerte am Tag ([128,6 ; 133,4]), in der Nacht ([118,2 ; 123,7]) und auch insgesamt ([126,0 ; 130,8]) zeigt sich bei den Tages- und Gesamtwerten eine Tendenz zu hoch normalen Blutdrücken und nachts zu hypertensiven Werten, während die entsprechenden diastolischen Blutdrücke am Tag (75,9 mmHg [74,5 ; 77,4]) und insgesamt (73,8 mmHg [72,4 ; 75,2]) mit Werten unter 80 mmHg optimal sind. Der diastolische Mittelwert in der Nacht (69,1 mmHg [67,5 ; 70,7]) liegt grenzwertig noch im normalen Bereich, überschreitet in seinem Konfidenzintervall aber ebenfalls nur gerade etwas den Grenzwert zu nächtlich hypertensiven diastolischen Werten.

Dennoch bewegen sich die systolischen Tagesmittelwerte zwischen dem normalen Blutdruckbereich von 120 – 129 mmHg und dem hoch normalen Bereich von 130 – 139 mmHg und erreichen damit noch nicht den definitionsgemäß hypertensiven Bereich ab 140 mmHg (Mancia et al. 2003). Lediglich der nächtliche systolische Mittelwert und die Obergrenze des diastolischen nächtlichen 95% - Konfidenzintervalls überschreiten etwas die mit 120/ 70 mmHg definierte Grenze zur nächtlichen Hypertonie.

Tab. 11. Statistische Daten der Mittelwerte nach Intervention.

Statistisches Merkmal	Mittelwerte (mmHg)						
	systolisch am Tag	diastolisch am Tag	systolisch in der Nacht	diastolisch in der Nacht	gesamt systolisch	gesamt diastolisch	
Mittelwert (der Mittelwerte)	131,0	75,9	121,0	69,1	128,4	73,8	
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	128,6	74,5	118,2	67,5	126,0	72,4
	Obergrenze	133,4	77,4	123,7	70,7	130,8	75,2
Median	131,0	75,0	118,0	68,0	129,0	74,0	
Standardabweichung	15,5	9,5	17,4	10,1	15,3	9,1	
Minimum	102,0	51,0	89,0	46,0	100,0	50,0	
Maximum	176,0	108,0	184,0	102,0	178,0	104,0	

Die Anova der Mittelwerte aller 159 Mittelwerte lieferte als Ergebnis (siehe Tabelle 12) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten, da die p – Werte jeweils größer als $\alpha = 0,05$ sind. Sowohl die systolischen Tages – und Nachtmittelwerte untereinander, als auch die diastolischen Tages – und Nachtmittelwerte untereinander und die systolischen bzw. diastolischen Gesamtmittelwerte untereinander unterscheiden sich nicht. Die jeweiligen Mittelwerte, d.h. die systolischen bzw. diastolischen Mittelwerte tagsüber bzw. nachts, sind in sich ebenmäßig ohne offensichtliche Auffälligkeiten, außer, daß sie nicht im optimalen Bereich liegen. Es zeichnen sich bei dieser ersten Untersuchung der Mittelwerte keine Hinweise ab, daß eines der Medikamente oder die

Behandlungsart, also intravitreale Injektion bzw. Kataraktoperation, den Verlauf der Blutdruckwerte beeinflussen. Auch dadurch zeigt sich das zuvor beschriebene ähnliche Verhalten der Blutdruckprofile der drei Untersuchungsgruppen mit abnehmenden Unterschieden untereinander.

Eine vertiefende Untersuchung der einzelnen Mittelwerte mittels T – Test erscheint aufgrund fehlender Unterschiede nicht sinnvoll.

Tab. 12. Ergebnis der Anova der Mittelwerte.

Mittelwerte	Signifikanz
systolisch am Tag	0,688
diastolisch am Tag	0,210
systolisch in der Nacht	0,575
diastolisch in der Nacht	0,738
gesamt systolisch	0,793
gesamt diastolisch	0,245

Da die Anova der Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede ergab, wurden die Blutdruckwerte nach Unterschieden zwischen den 159 Standardabweichungen (die das verwendete Blutdruckmeßgerät für jeden Patienten automatisch erstellt; es handelt sich dabei nicht um die zuvor in den Tabellen dargestellten Standardabweichungen) der Blutdruckmittelwerte der 159 Patienten näher mittels einer Anova (siehe Tabelle 13) untersucht.

Tab. 13. Ergebnis der Anova der Standardabweichungen der Mittelwerte.

Standardabweichung	Signifikanz
systolisch am Tag	< 0,001
diastolisch am Tag	0,044
systolisch in der Nacht	0,031
diastolisch in der Nacht	0,816

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Standardabweichungen findet sich nur bei den systolischen ($p < 0,001$) und diastolischen ($p = 0,044$) am Tag gemessenen Werten und den systolischen ($p = 0,031$) Werten der Nacht, aber nicht bei den diastolischen ($p = 0,816$) Werten in der Nacht. Dabei ist der signifikante Unterschied bei den systolischen am Tag gemessenen Werten am stärksten ausgeprägt. Bei Betrachtung der zuvor beschriebenen Werte lassen sich diese Unterschiede aus dem Blutdruckverhalten der drei Untersuchungsgruppen nachvollziehen, bei dem sich vor allem größere Differenzen zwischen den systolischen Werten der Ranibizumab – und der Pegaptanibgruppe bzw. der Ranibizumab – und Kataraktgruppe gezeigt haben

(siehe z.B. Tabelle 9.a.). Um diese feinen Unterschiede, die sich nur in den unterschiedlichen Standardabweichungen verbergen, genauer zu lokalisieren, wurden T – Tests zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen durchgeführt.

4.2.3.1. Vergleich von Ranibizumab und Pegaptanib

Bei der genaueren Untersuchung der Standardabweichungen der 159 Mittelwerte der beiden VEGF – Inhibitoren zeigen sich signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 14) zwischen den Standardabweichungen der systolischen ($p = 0,011$) und diastolischen ($p = 0,019$) Blutdruckwerte des Tages und den systolischen ($p = 0,035$) nachts, nicht aber bei den diastolischen ($p = 0,851$) Werten nachts.

Tab. 14. T – Test bei unabhängigen Stichproben von Ranibizumab und Pegaptanib.

Standardabweichung	T - Test auf Mittelwertgleichheit Signifikanz (zweiseitig)
systolisch am Tag	0,011
diastolisch am Tag	0,019
systolisch in der Nacht	0,035
diastolisch in der Nacht	0,851

Diese Unterschiede weisen darauf hin, daß eine Beeinflussung des Blutdrucks durch die VEGF - Inhibitoren allgemein möglich ist.

In den in Tabelle 9 dargestellten Blutdruckwerten der beiden Interventionsgruppen finden sich vor allem bei den systolischen Werten Abweichungen, wobei die Ranibizumabgruppe überwiegend niedrigere Blutdruckwerte als die Pegaptanibgruppe aufweist. So könnten die festgestellten signifikanten Unterschiede zwischen den Standardabweichungen der beiden Interventionsgruppen auch auf die unterschiedliche Zusammensetzung (siehe Tabelle 5) zurückgeführt werden, die sich in den Werten der Tabelle 9 widerspiegeln: Die Pegaptanibgruppe ist durch den höchsten Anteil an unzureichend eingestellter Hypertonie gekennzeichnet, während die Ranibizumabgruppe den höchsten Anteil an gut eingestellter Hypertonie aufweist, wodurch sich auch die signifikanten Unterschiede zwischen den Standardabweichungen erklären lassen können: Bei einem größeren Anteil an gut eingestellten, wenig schwankenden Blutdruckwerten fällt die Standardabweichung anders aus als bei unkontrollierten Hypertonikern mit unterschiedlich überhöhten Blutdruckwerten.

Auffällig ist, daß die Werte am Tag und dabei wiederum besonders die systolischen Werte betroffen sind, die auch durch die Auswurfleistung des Herzens und damit den Sympathikus maßgeblich beeinflusst werden. Daher kann mit dieser Untersuchung eine eindeutige Verursachung der oben genannten Unterschiede durch die Medikamente nicht nachgewiesen werden, da dies auch einen Hinweis auf eher tätigkeits – und reaktionsbedingte Unterschiede der Blutdruckwerte liefert, wodurch auch das Fehlen von Unterschieden der nächtlichen diastolischen Werte, die vor allem vom Gefäßtonus bestimmt werden und im Schlaf kaum äußeren Reizeinflüssen unterliegen, erklärt werden kann.

4.2.3.2. Vergleich von Ranibizumab und Kataraktoperation

Zwischen den Standardabweichungen der Mittelwerte von Ranibizumab und denen der Kataraktoperation zeigen sich bei genauerer Betrachtung keine signifikanten Unterschiede, wie in Tabelle 15 dargestellt.

Tab. 15. T – Test bei unabhängigen Stichproben von Ranibizumab und Kataraktoperation.

Standardabweichung	T - Test auf Mittelwertgleichheit Signifikanz (zweiseitig)
systolisch am Tag	0,098
diastolisch am Tag	0,635
systolisch in der Nacht	0,785
diastolisch in der Nacht	0,654

Das Fehlen von Unterschieden zwischen den Standardabweichungen der Blutdruckmittelwerte der Interventionsgruppe Ranibizumab und der Kontrollgruppe Kataraktoperation spricht eher gegen eine Beeinflussung des Blutdrucks durch den VEGF – Inhibitor Ranibizumab und mehr für eine Bestimmung der Blutdruckwerte durch andere Ursachen, wie Reaktionen auf Belastungen bzw. Reize, oder die bei einem größeren Teil der Patienten unzureichend eingestellte Hypertonie (siehe Tabelle 5).

4.2.3.3. Vergleich von Pegaptanib und Kataraktoperation

Die signifikanten Unterschiede zwischen den Standardabweichungen der Mittelwerte nur zwischen den systolischen Werten am Tag ($p < 0,001$) und denen in der Nacht ($p = 0,027$) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 16) weisen darauf hin,

daß das Medikament Pegaptanib den Blutdruck beeinflussen könnte, wie auch als Nebenwirkung in der Fachinformation beschrieben.

Tab. 16. T – Test bei unabhängigen Stichproben von Pegaptanib und Kataraktoperation.

Standardabweichung	T - Test der Mittelwerte Signifikanz (zweiseitig)
systolisch am Tag	< 0,001
diastolisch am Tag	0,067
systolisch in der Nacht	0,027
diastolisch in der Nacht	0,556

Diese Unterschiede könnten aber auch darauf zurückgeführt werden, daß die Interventionsgruppe Pegaptanib mit 41 von 53 (77,4%) Patienten nicht nur den höchsten Anteil von Patienten mit vorbestehender Hypertonie, sondern auch mit unzureichend eingestellter Hypertonie (45,3%, siehe Tabelle 5) aufweist, während die Kataraktoperationsgruppe durch den niedrigsten Anteil an unzureichend eingestellter Hypertonie (34%) und den höchsten Anteil an Personen ohne Hypertonie (20,8%) gekennzeichnet ist.

Da sich die oben beschriebenen Unterschiede nur im Bereich der Standardabweichungen der Blutdruckmittelwerte und nicht bei den Mittelwerten selbst zeigen, kann ein Einfluß nur des VEGF – Inhibitors Pegaptanib auf den Blutdruck aufgrund der unzureichend eingestellten Blutdruckwerte hiermit nicht eindeutig festgestellt werden.

Ebenso können die vor allem bei den systolischen (Tages -) Werten signifikant aufgetretenen Unterschiede auch auf eine systolische Hypertonie zurückgeführt werden, die mit steigendem Alter auftritt bzw. zunimmt (Scholze 2010), wofür auch die überwiegend normalen diastolischen Werte sprechen.

4.2.3.4. Vergleich von beiden Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe

Um einen Alterseffekt auszuschließen und beide Interventionsgruppen in ihrer Gesamtheit miteinander und mit der Kontrollgruppe zu vergleichen, wurde abschließend noch eine binäre logistische Regression auf Basis der Kontrollgruppe durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 17 dargestellt sind.

Tab. 17. Ergebnisse der logistischen Regression auf Basis der Kataraktoperation.

Merkmal	Signifikanz	odds ratio	95% Konfidenzintervall für odds ratio	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	0,008	1,076	1,019	1,137
Kontrollgruppe Katarakt-OP	0,537			
Intervention Ranibizumab	0,320	0,654	0,283	1,512
Intervention Pegaptanib	0,321	0,653	0,281	1,515

Hierbei zeigt sich, daß das Alter unabhängig von den Untersuchungen innerhalb dieser Arbeit an sich selbst bereits signifikant ($p = 0,008$; odds ratio 1,076, 95% - Konfidenzintervall [1,019 ; 1,137]), damit ein allgemeiner Risikofaktor für eine Hypertonie ist und somit das Risiko, an einer Hypertonie zu erkranken, pro Jahr um 1,07, also um $\sim 7\%$, zunimmt.

Dagegen ist weder ein signifikanter Blutdruckeffekt von Ranibizumab ($p = 0,320$; odds ratio 0,654, 95% - Konfidenzintervall [0,283 ; 1,512]) noch von Pegaptanib ($p = 0,321$; odds ratio 0,653, [0,281 ; 1,515]) nachweisbar, denn bei beiden VEGF – Inhibitoren schließt das 95% - Konfidenzintervall die Eins mit ein. Beide VEGF – Inhibitoren nehmen in der vorliegenden Untersuchung somit keinen Einfluß auf die Blutdruckwerte. Daher verbleibt als einzige plausible Erklärung, die gemessenen feinen Unterschiede in den Standardabweichungen der Blutdruckwerte auf die überwiegend ungenügend eingestellte Hypertonie der Patienten zurückzuführen.

4.3. Streßverhalten

Als weitere, nächstliegende Ursache für einen Blutdruckeffekt kommt eine Streßreaktion in Betracht, die sich durch überhöhte Blutdruckwerte während des Aufenthalts in einer medizinischen Einrichtung und normalen Blutdruckwerten im häuslichen Umfeld äußert. Insbesondere Aufregung und Angst vor einem operativen Eingriff kann sich bei einigen der untersuchten Patienten als Streßreaktion im Blutdruckverlauf zeigen.

Die Streßreaktion ist bei dieser Untersuchung bereits in Form einer der Blutdruckgruppen vorhanden (siehe Tabelle 4). Ob sie von einer der Interventionen abhängig ist und damit einen relevanten Blutdruckeffekt erzeugt, wurde zunächst durch einen Chi – Quadrattest untersucht (siehe Tabelle 18).

Tab. 18. Ergebnisse des Chi – Quadrattests Intervention und Streßreaktion.

Test	exakte Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,870
Likelihood - Quotient	0,870
Exakter Test nach Fisher	0,870

Jener Test ergab, daß die Streßverteilung innerhalb der drei Untersuchungsgruppen gleich ist ($p = 0,870$; siehe auch Tabelle 5). Sowohl bei der Verabreichung einer intravitrealen Injektion als auch bei der Durchführung einer Kataraktoperation kommt es gleich häufig zu einer Streßreaktion bei den Patienten, so daß das Merkmal Streß nicht von einer der Behandlungsmaßnahmen abhängt. Das Merkmal Streß ist damit auch in allen drei Untersuchungsgruppen gleich häufig vertreten und zeigt daher keine Abhängigkeit von einem der VEGF – Inhibitoren. Ein Blutdruckeffekt durch den Faktor Streß ist somit in allen drei Untersuchungsgruppen gleich verteilt. Zur genaueren Betrachtung wurde eine binäre logistische Regression auf der Grundlage der Kataraktoperationsgruppe durchgeführt (siehe Tabelle 19).

Tab. 19. Ergebnisse der logistischen Regression auf Basis der Kataraktoperation.

Merkmal	Signifikanz	odds ratio	95% Konfidenzintervall für odds ratio	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	0,376	1,032	0,963	1,105
Kontrollgruppe Katarakt-OP	0,600			
Intervention Ranibizumab	0,377	0,570	0,163	1,986
Intervention Pegaptanib	0,374	0,568	0,163	1,979

In Bezug auf die Streßreaktion gibt es keinen signifikanten Einfluß des Alters ($p = 0,376$; odds ratio 1,032, 95% - Konfidenzintervall [0,963 ; 1,105]), eines der Medikamente (Ranibizumab $p = 0,377$ und odds ratio 0,570, [0,163 ; 1,986]; Pegaptanib $p = 0,374$ und odds ratio 0,568, [0,163 ; 1,979]) oder der intravitrealen Injektion bzw. der Kataraktoperation. Keiner der beiden VEGF – Inhibitoren Ranibizumab oder Pegaptanib verändern den Blutdruck durch Einflußnahme auf die Streßentwicklung der Patienten, die Streßreaktion tritt unabhängig vom verwendeten Medikament auf.

Zudem ist es gleichgültig, ob die Patienten einen „kleinen Eingriff“ in Form einer intravitrealen Injektion oder eine „richtige Operation“ wie eine Kataraktoperation erhalten, in beiden Fällen haben die betroffenen Patienten in gleichem Ausmaß

Streß. Dabei hat auch das Alter der Personen keinen Einfluß darauf, ob Streß entwickelt wird oder nicht. Ebenso heißt das, daß ein höheres Alter (gekennzeichnet durch mehr Lebenserfahrungen) nicht zu einer geringen Streßentwicklung und ein niedrigeres Alter (mit weniger Lebenserfahrungen) nicht zu einer höheren Streßentwicklung zu führen scheint.

5.0. Diskussion

5.1. Blutdruck der Studie im Vergleich mit allgemeinen Daten

Die in dieser Studie festgestellten Blutdruckprofile zeichnen sich vor allem durch einen bekannten, aber schlecht eingestellten Bluthochdruck aus. Nun stellt diese Studie aber einen zufälligen Ausschnitt aus allen vom Bluthochdruck Betroffenen dar, der auch primär unter einem anderen Kriterium, dem Vorhandensein von feuchter AMD, entstanden ist. Dennoch spiegelt diese Feststellung sowohl die globalen, als auch die lokalen Verhältnisse in Europa bzw. Deutschland bezüglich der Behandlung und der Kontrolle von Hypertonie wider: Die WHO hat in ihrem Bericht von 2003 festgestellt, daß weltweit die Mehrheit der bekannten Hypertoniker unzureichend behandelt werden und bei etwa 75% der Bluthochdruck trotz Therapie nicht kontrolliert ist, d.h. allgemein angestrebte Werte von unter 140/ 90 mmHg nicht erreicht werden (Afridi et al. 2003). Ein entsprechender Zustand hat sich bei der Untersuchung des Blutdrucks der von AMD Betroffenen dargestellt: Die Blutdruckgruppe der unzureichend behandelten Hypertonie stellt mit 39,6% aller untersuchten Patienten die größte aller fünf abgeleiteten Blutdruckgruppen und innerhalb der von Hypertonie Betroffenen mit 50,8% bereits die Hälfte aller wegen Hypertonie behandelten Teilnehmer dieser Untersuchung dar.

Momentan geht man davon aus, daß etwa 20 bis 50% der Bevölkerung in den Industrieländern an Hypertonie erkrankt sind (Kearney et al. 2004). Im Vergleich dazu ist das Vorhandensein von Hypertonie mit 78% in dieser Studie stark erhöht, was sich aber dadurch erklären kann, daß das Altersspektrum der hier untersuchten Personen von 47 bis 97 Jahren reicht, während es in internationalen Studien mehr jüngere Personen (meist ab 18 Jahren) mit einschließt (Kearney et al. 2004). Da die Prävalenz von Hypertonie mit dem Alter zunimmt (Lowel et al. 2006) und hier der Altersmedian der untersuchten Personen bei 74 Jahren liegt, ist das hohe Vorkommen von Hypertonie in der nach AMD ausgewählten Studienpopulation nachvollziehbar.

Die Verhältnisse in Deutschland betrachtet, beträgt das Vorkommen von Hypertonie in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren 70% (Gasse et al. 2001) und entspricht damit etwa dem hier gefundenen Anteil an Hypertonieerkrankten von 78%.

Insgesamt findet sich für Deutschland in der Altersgruppe von 25 bis 74 Jahren eine Prävalenz der Hypertonie von 44% für Männer und 32,2% für Frauen (Gasse et al. 2001). Im Vergleich dazu zeigte sich in dieser Studie bei 29,6% der Männer und 48,4% der Frauen eine Hypertonie, also eine stark erhöhte Prävalenz unter den Frauen und eine stark erniedrigte Prävalenz der Hypertonie unter den Männern der Studienpopulation. Allerdings überwiegt hier in dieser Untersuchung der Frauenanteil mit 62,3% im Gegensatz zum Anteil der Männer von 37,7%. Der Frauenüberschuß in dieser Untersuchung kann den erhöhten Wert für die Frauen bzw. den erniedrigten für die Männer erklären. Betrachtet man allerdings die Anzahl von Hypertonieerkrankten jeweils innerhalb des zugehörigen Geschlechts, so haben innerhalb der Gruppe der Männer 78,3% der Männer und innerhalb der Gruppe der Frauen 77,8% der Frauen eine Hypertonie, was etwa der bereits erwähnten Prävalenz dieser Altersgruppe in Deutschland von 70% (Gasse et al. 2001) entspricht. Trotz einer geringeren Gesamtzahl von Männern wird jedoch in der Gruppe der untersuchten Männer ein gleich hoher Prozentsatz an Hypertonieerkrankten wie in der größeren Frauengruppe erreicht, worin sich die erhöhte Prävalenz der Hypertonie bei Männern in Gesamtdeutschland (Gasse et al. 2001) widerspiegelt.

Genauer betrachtet, werden von allen an Hypertonie Erkrankten in Deutschland etwa 35,1%, also ca. ein Drittel, behandelt und von diesen Behandelten wird bei nur 33,6%, also wiederum nur ca. einem Drittel, ein kontrollierter Blutdruck erreicht (Kearney et al. 2004). Unter den an AMD Erkrankten mit Hypertonie wird zwar mit 81,4% bei mehr als doppelt so vielen der Bluthochdruck behandelt, aber trotzdem wird nur bei 30,6% der Bluthochdruck kontrolliert, d.h. trotz eines höheren Anteils Behandelter ergibt sich ein etwa gleich niedriger Prozentsatz an Patienten, bei denen der Bluthochdruck durch die Behandlung dauerhaft in kontrollierte Bereiche abgesenkt wurde. Bezüglich der Bluthochdruckkontrolle innerhalb der Gruppe der an Hypertonie erkrankten entsprechen die gefundenen Werte also den deutschlandweit vorherrschenden, d.h. in der Studienpopulation der von AMD Betroffenen weisen die beteiligten Hypertoniker einen ebenso schlecht eingestellten Bluthochdruck wie die Hypertoniker in Gesamtdeutschland auf. Beunruhigend dagegen ist die Feststellung,

daß in der hier untersuchten Studienpopulation der AMD ein wesentlich höherer Anteil von Hypertonikern, nämlich 81,4%, als im Vergleich zu Gesamtdeutschland behandelt wird, jedoch nur bei einem gleich niedrigen Prozentsatz eine ausreichende Blutdruckkontrolle erreicht wird. Insgesamt betrachtet, läßt sich daraus schließen, daß bei den von AMD Betroffenen die Kontrolle des Bluthochdrucks wesentlich unzureichender als bei der allgemeinen Population der Hypertoniker ist.

Betrachtet man die Blutdruckverhältnisse in Deutschland innerhalb der Altersgruppe der 25 – bis 74 – Jährigen nach Geschlechtern getrennt, so zeigt sich, daß die Behandlung und Kontrolle des Bluthochdrucks bei Frauen besser ist als bei Männern, obwohl Männer stärker von Hypertonie betroffen sind (Gasse et al. 2001). So werden in Deutschland 43,4% der hypertensiven Frauen behandelt und davon erreichen 34,3% kontrollierte Blutdruckwerte, während nur 29% der hypertensiven Männer behandelt werden, aber davon 32,8% kontrollierte Blutdruckwerte erreichen (Kearney et al. 2004). In der AMD – Population werden zwar 50,8% der hypertensiven Frauen behandelt, aber davon erreichen nur 23,4% kontrollierte Blutdruckwerte, während 27,4% einen unzureichend eingestellten Blutdruck und 6,5% einen bisher unbekanntem Hypertonus aufweisen. Im Gegensatz zu den Werten für Deutschland zeigt sich hier ähnlich wie in der Gesamtbetrachtung, daß zwar ein höherer Anteil der von Hypertonie betroffenen Frauen behandelt wird, aber die Kontrolle dessen wesentlich schlechter ausfällt, da trotz einer höheren Behandlungsrate ein größerer Teil weiterhin unkontrollierten Bluthochdruck aufweist. Bei den Männern der Studienpopulation finden sich in etwa ähnlich schlechte Verhältnisse wie bei den Frauen, so werden von den hypertensiven Männern der untersuchten AMD – Population 30,7% behandelt, aber nur 7,3% weisen eine gut eingestellte, kontrollierte Hypertonie, dagegen 23,4% eine unzureichend behandelte und 4,8% eine bisher unbekannte Hypertonie auf. Während also bei den Männern zwar ähnlich viele Hypertoniker wie für Deutschland insgesamt behandelt werden, ist der Prozentsatz derer, die einen kontrollierten Bluthochdruck erzielen, im Vergleich dazu mit 7,3 % gegenüber 32,8% für Gesamtdeutschland stark erniedrigt. Unter den Männern der hier untersuchten AMD – Studienpopulation kann man also kaum von einer Kontrolle des Bluthochdrucks sprechen, sondern eher von einem entgleisten Bluthochdruck.

Im Vergleich mit den entsprechenden Werten für die 65 – bis 74 – Jährigen in Deutschland zeigt sich bei den Männern eine ebenso ungenügende Lage der

Bluthochdruckkontrolle wie in der bereits dargestellten Altersgruppe von 25 bis 74 Jahren. Unter den an Hypertonie erkrankten 65 – bis 74 – jährigen Männern werden in Deutschland 45% wegen Hypertonie behandelt und 17% erreichen kontrollierte Blutdruckwerte (Gasse et al. 2001). Die bereits oben dargestellten Werte der Männer aus der untersuchten von AMD betroffenen Population (30,7% behandelt und 7,3% kontrolliert) weichen davon ebenso deutlich wie von denen der Altersgruppe 25 bis 74 Jahre ab. In diesem dem Altersspektrum dieser Studie eher entsprechenden Bereich zeichnet sich die ungenügende Blutdruckkontrolle der von AMD betroffenen hypertensiven Männer ebenfalls deutlich ab. Trotz der ähnlichen Altersspanne und damit eines ähnlichen Vorkommens von Hypertonie (siehe oben) weisen die Männer der Studienpopulation eine im Vergleich zu der für Gesamtdeutschland schon schlechten Versorgung – und Kontrollage eine noch schlechtere Behandlungshäufigkeit und Kontrolle des Bluthochdrucks auf.

Bei den von Hypertonie betroffenen Frauen in Deutschland im Alter von 65 bis 74 Jahren werden 52% behandelt und nur 15% davon erzielen einen kontrollierten Bluthochdruck (Gasse et al. 2001). In der AMD – Population werden etwa ebenso viele Frauen behandelt (50,8%) und sogar noch mehr (23,4%) weisen einen kontrollierten Bluthochdruck auf. Das entspricht auch der allgemeinen Feststellung, daß bei Frauen die Kontrolle der Hypertonie besser ausfällt als bei Männern. Jedoch ist eine Differenz zwischen der Anzahl behandelter und kontrollierter Hypertoniepatienten, unabhängig vom Geschlecht, immer als verbesserungsbedürftig bzw. ungünstig zu betrachten.

Die allgemeine, sowohl deutschlandweite als auch untersuchungsinterne Tendenz zu einem zwar bekanntem, aber unzureichend behandelten bzw. schlecht eingestelltem Bluthochdruck zeigt sich innerhalb des hypertensiven, männlichen Anteils der Studienteilnehmer besonders stark. Dennoch muß man dabei den Frauenüberschuß innerhalb der hier untersuchten Studienpopulation berücksichtigen, wodurch die oben dargestellte starke Differenz zwischen behandelten und kontrollierten männlichen Hypertonikern im Vergleich zu den Daten für Deutschland begründet sein kann, da bei einem geringeren Anteil von Männern die Repräsentativität der erhobenen Daten für die männliche Population eingeschränkt wird.

Trotz der internen Abweichungen spiegelt die Studienpopulation insgesamt betrachtet die allgemeine Situation bezüglich der Hypertonie, ihrer Behandlung und Kontrolle innerhalb von Deutschland wider (Lowel et al. 2006). Auch hier zeigt sich,

daß von allen Hypertoniepatienten nur ein Teil behandelt wird und davon ein noch geringerer Teil kontrollierte Blutdruckwerte erreicht.

Gerade diese schon von Beginn der Untersuchung an bestehende unzureichende Kontrolle des Bluthochdrucks macht es sehr schwierig, eindeutig eine Wirkung der untersuchten VEGF - Inhibitoren Ranibizumab und Pegaptanib auf den Blutdruck der Patienten nachzuweisen, da die durch die VEGF – Inhibitoren ausgelösten Blutdruckeffekte innerhalb des unkontrollierten Bluthochdrucks maskiert oder vollkommen überdeckt werden könnten.

5.2. VEGF – Inhibitoren und Blutdruck

Die am häufigsten auftretenden und auch am besten beschriebenen Nebenwirkungen der intravitrealen VEGF – Applikation sind technisch bzw. durch die Anwendung bedingt (Gragoudas et al. 2004, Novartis Pharma 2008, Pfizer Pharma 2009), wie z.B. Endophthalmitis, Einblutungen, Erhöhung des Augeninnendrucks usw. (siehe auch Fachinformation im Anhang). Es sind also vorwiegend durch die Art der Verabreichungsmethode und nicht durch die VEGF – Inhibitoren selbst verursachte Folgen.

Systemische Nebenwirkungen der VEGF – Inhibitoren treten nur selten auf und sind dann meist allergischer Genese (Pfizer Pharma 2009, Novartis Pharma 2008).

Dennoch können die VEGF – Inhibitoren einen systemischen Effekt haben, da sehr geringe Mengen in den Blutkreislauf gelangen und somit systemisch den VEGF blockieren (Meyer et al. 2008b, Meyer et al. 2008a). Da körpereigene Hormone bereits in Dosierungen im Bereich von Nanogramm bzw. Mikrogramm wirksam sind (Thompson et al. 1972), kann und sollte man auch hier eine klinisch signifikante systemische Nebenwirkung erwarten (Csaky und Do 2009).

Da der VEGF über eine Signalkaskade die Bildung und Freisetzung von NO stimuliert (Tunon et al. 2009), führt dessen spezifische Hemmung durch VEGF – Inhibitoren wie Ranibizumab und Pegaptanib zu einer Verminderung der NO – Produktion und damit auch zu einer Abnahme von dessen Wirkungen wie Vasodilatation, zu einer Verringerung der Endothelzellproliferation, einer Verminderung der Thrombozytenaggregation und Blockade der Angiogenese, wobei letztere das eigentliche Ziel der medikamentösen VEGF – Inhibition darstellt (Tunon et al. 2009). Als systemische Nebenwirkungen der VEGF – Hemmung sind daher z.B. thromboembolische Ereignisse wie Schlaganfall und Herzinfarkt, Blutungen,

Hypertonie und Ischämie durch Blockade einer Kollateralgefäßbildung zu erwarten (Tunon et al. 2009). Tatsächlich sind in den Zulassungsstudien für Ranibizumab vermehrt Hypertonie, Blutungen und thromboembolische Ereignisse aufgetreten, wenn auch nicht statistisch signifikant (Rosenfeld et al. 2006). In den großen Zulassungsstudien von Ranibizumab, MARINA (Minimally Classic/ Occult Trail of the Anti – VEGF Antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD), SAILOR (Safety Assessment for Intravitreal Lucentis for AMD) und ANCHOR (Anti – VEGF – Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD), zeigte sich jedoch ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, das sogar die Herstellungsfirma veranlaßte, in einem Warnbrief auf dieses erhöhte Schlaganfallrisiko bei der zugelassenen Dosierung von 0,5 mg Ranibizumab hinzuweisen (Kourlas und Abrams 2007, Dafer et al. 2007), womit die Möglichkeit einer systemischen Wirkung einer geringen primär intravitrealen Dosis eines VEGF – Inhibitors gegeben ist.

Ebenso zeigten sich bei der Anwendung von Pegaptanib in der VISION – Studie (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Study Group) Hypertonie, Blutungen und thromboembolische Ereignisse, wenn auch nicht statistisch signifikant (Gragoudas et al. 2004). Diese Ergebnisse liefern einen starken Hinweis auf eine vorhandene systemische Wirkung der VEGF – Inhibitoren, selbst bei einer geringen systemischen Dosis im Bereich von Nanogramm (Meyer et al. 2008a). Zudem führt die AMD zu einer funktionellen Beeinträchtigung bzw. zum Zusammenbruch der Blut-Retina – Schranke (Tunon et al. 2009), so daß mehr von der intravitreal applizierten VEGF – Dosis in den systemischen Kreislauf gelangen und dort wirken kann. Da auch eine unkontrollierte Hypertonie, wie in dieser Untersuchung überwiegend vorliegend, durch andauernde Schädigung der retinalen Gefäße zu einem Zusammenbruch der Blut – Retina – Schranke führt (Wong und Mitchell 2007), kann die somit auf zwei verschiedenen Wegen geschädigte Blut – Retina – Schranke durchlässiger für intravitreal verabreichte Medikamente sein als vermutet. Das spricht dafür, daß die hier gefundenen signifikanten Blutdruckveränderungen auch auf die VEGF – Inhibitoren zurückgeführt werden können.

Bei Ranibizumab hat sich in den oben genannten Wirksamkeitsstudien auch ein erhöhter Blutdruck bei den behandelten Patienten gezeigt, allerdings war diese Veränderung nicht signifikant (Schmucker et al. 2011) gegenüber den Vergleichsgruppen. Die in dieser Untersuchung gefundenen Blutdruckwerte waren in

der Ranibizumabgruppe ebenfalls erhöht, aber im Vergleich mit der Kontrollgruppe Kataraktoperation zeigte sich hier auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten (siehe Tabelle 12) und deren Standardabweichungen (siehe Tabelle 15), d.h. es läßt sich aus dem Vergleich kein Effekt von Ranibizumab auf den Blutdruck feststellen. Die Ranibizumab – und Kataraktoperationsgruppe (siehe Tabelle 5) sind zwar unterschiedlicher zusammengesetzt, dennoch scheint der in den drei Untersuchungsgruppen größte Anteil an gut eingestellter Hypertonie in der Ranibizumabgruppe und der große Anteil an Personen ohne Hypertonie sowie der innerhalb der drei Gruppen kleinste Anteil an unkontrollierter Hypertonie in der Kataraktoperationsgruppe in der jeweiligen Gruppe im Gesamtbild mäßigend auf die Blutdruckschwankungen und damit auch auf die Standardabweichungen auszuwirken, so daß signifikante Unterschiede zwischen beiden ausbleiben. Der hohe Anteil an gut eingestellter Hypertonie der Ranibizumabgruppe zeigt sich auch darin, daß sowohl vor (siehe Tabelle 7) als auch nach der Intervention (siehe Tabelle 9) jene Interventionsgruppe die niedrigsten Blutdruckwerte aller drei Untersuchungsgruppen aufweist und dadurch fast einen blutdrucksenkenden Effekt von Ranibizumab suggeriert. Dieser Eindruck entsteht aber dadurch, daß die nach der Intervention gewonnenen Werte, im Gegensatz zu den vor der Intervention bestimmten, auf einer Meßreihe von Werten und nicht nur auf einem einzelnen Meßwert beruhen. Dieser Eindruck einer blutdrucksenkenden Wirkung der VEGF – Inhibitoren hätte durch eine zuvor durchgeführte entsprechend lange ambulante Blutdruckmessung, wie sie nach der Intervention durchgeführt wurde, vermieden werden können, war aber aus logistischen Gründen (mehrmaliges Anreisen der Patienten von entfernten Wohnorten zum Behandlungsort, Compliance bezüglich des Durchhaltens von 48 Stunden Blutdruckmessung mit kurzen Meßintervallen und wenig Schlaf) nicht durchführbar.

In der MARINA – und ANCHOR – Studie wurde zwar für Ranibizumab ein nicht bzw. nicht signifikant erhöhter Blutdruck festgestellt (Brown et al. 2006, Rosenfeld et al. 2006), jedoch fehlt eine Evaluation des Patientenkollektivs hinsichtlich der Qualität der Blutdruckeinstellung bzw. die Angabe, wie sich Hypertonie innerhalb der Interventions – und Kontrollgruppen verteilt. Daher kann man nicht ausschließen, daß die beobachteten Blutdruckveränderungen in den Wirksamkeitsstudien von Ranibizumab sowohl durch die Prävalenz der Hypertonie in den USA (Kearney et al. 2004) als auch durch den Anteil nicht kontrollierter bzw. unzureichend eingestellter

Hypertonie in den USA (Whelton 1994, Kearney et al. 2004) verursacht wurden. Dadurch ließe sich auch erklären, warum sich zwar ein erhöhter, aber kein signifikant erhöhter Blutdruck nachweisen ließ, denn sowohl die Patienten der Interventions – als auch die der Kontrollgruppe dieser Zulassungsstudien waren wie in der hier vorliegenden Untersuchung bei der Ranibizumab – und Kataraktoperationsgruppe in ähnlichem Ausmaß an Hypertonie erkrankt und davon ein ähnlicher Anteil unzureichend behandelt. Wie bei der vorliegenden Untersuchung, spiegelten sich in den Blutdruckmessungen vermutlich nur die vorherrschenden epidemiologischen Verhältnisse der Hypertonie und ihrer Kontrollsituation wider, aber eine eventuelle Wirkung von Ranibizumab kann so nicht eindeutig nachgewiesen werden, schließt aber einen durch die unkontrollierte Hypertonie der untersuchten Patienten maskierten Effekt auf den Blutdruck nicht aus (Csaky und Do 2009). Ebenso ließe sich das oben genannte erhöhte Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen bei der Anwendung von Ranibizumab (Ziemssen et al. 2006) auch dadurch erklären, daß Hypertonie, vor allem eine unkontrollierte, ein Hauptrisikofaktor für einen Schlaganfall ist (Prugger et al. 2006), aber in den Zulassungsstudien nicht hinreichend untersucht wurde. Aufgrund der in den Zulassungsstudien nicht überprüften Qualität der Bluthochdruckkontrolle und lediglich Durchführen einer Gelegenheitsblutdruckmessung (Ziemssen et al. 2006), könnte das Schlaganfallrisiko eigentlich auf der unkontrollierten Hypertonie und nicht unbedingt auf dem VEGF – Inhibitor Ranibizumab beruhen. Da aber eine genaue Evaluierung der Qualität der Bluthochdruckkontrolle in den Zulassungsstudien fehlt, ist es wiederum nicht möglich, den VEGF – Inhibitor Ranibizumab eindeutig als Ursache dieser systemischen Wirkung zu identifizieren bzw. auszuschließen.

Anders ist es bei Pegaptanib, wo in der VISION – Studie die Verteilung der Hypertonie in der Pegaptanib – und Kontrollgruppe angegeben wird (Gragoudas et al. 2004), aber auch hier eine Evaluation bezüglich der Qualität der Hypertoniekontrolle fehlt. Die Verteilung der Hypertonie bei den Untersuchungsgruppen der VISION – Studie zeigt, daß in der Pegaptanibgruppe (55% Hypertonie) mehr als und in der Kontrollgruppe (48% Hypertonie) etwas weniger als die Hälfte der teilnehmenden Personen eine Hypertonie aufweisen (Gragoudas et al. 2004). Das dann als Ergebnis keine signifikante Änderung des Blutdrucks nachzuweisen war, dürfte somit wiederum auf die Epidemiologie der Hypertonie zurückgeführt werden. Dennoch fanden sich hier in dieser Untersuchung signifikante Blutdruckveränderungen in der

Pegaptanibgruppe sowohl gegenüber der Ranibizumabgruppe als auch gegenüber der Kataraktoperationsgruppe. In dem T – Test der Standardabweichungen der Mittelwerte (siehe Tabelle 14) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Standardabweichungen der systolischen und diastolischen Tagesmittelwerte sowie den systolischen Nachtmittelwerten zwischen Ranibizumab und Pegaptanib, was ein Hinweis auf eine eventuell nur sehr geringe Blutdruckbeeinflussung sein kann. Jedoch setzt sich die Pegaptanibgruppe zu 45,3% gegenüber der Ranibizumabgruppe mit 39,6% aus Patienten mit unkontrollierter Hypertonie zusammen (siehe Tabelle 5 und Abbildung 18) und weist damit innerhalb der beiden Interventions – und der Kontrollgruppe den höchsten Wert an unkontrollierter Hypertonie auf, was die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen erklären kann, da die in der Pegaptanibgruppe verstärkt unkontrolliert schwankenden Blutdruckwerte zu einer größeren Standardabweichung der Werte führt als die, zwar ebenfalls dominierende, aber insgesamt weniger vorhandene, unkontrollierte Hypertonie in der Ranibizumabgruppe. Außerdem weist die Ranibizumabgruppe den höchsten Anteil aller drei Gruppen an gut eingestellter Hypertonie auf (32,1% bei Ranibizumab, 26,4% bei Pegaptanib), wodurch ebenfalls signifikante Unterschiede zu den unkontrollierten Blutdruckwerten in der Pegaptanibgruppe begründet sein können. Dazu passend unterscheiden sich die systolischen und diastolischen Blutdrücke der beiden Gruppen meistens (siehe Tabelle 7 und 9), wenn auch nach der Intervention und auch nachts nicht mehr so stark wie vor der Intervention.

Auch der entsprechende T – Test zwischen den Standardabweichungen der Mittelwerte der Pegaptanib – und der Kataraktoperationsgruppe ergab signifikante Unterschiede nur zwischen den Standardabweichungen der systolischen Werte am Tag und in der Nacht, nicht aber bei den diastolischen Werten (siehe Tabelle 16). Eine mögliche Erklärung dafür ist die geringste Anzahl an Patienten mit unzureichend eingestellter Hypertonie in der Kataraktgruppe (34,0%) im Vergleich zu der höchsten Anzahl an Patienten mit unzureichend behandelter Hypertonie in der Pegaptanibgruppe (45,3%). Außerdem weist die Kataraktgruppe den höchsten Anteil aller drei Untersuchungsgruppen von Personen ohne Hypertonie auf (20,8% bei der Kataraktgruppe; 13,2% bei der Pegaptanibgruppe), so daß hier insgesamt weniger schwankende Blutdruckwerte zu erwarten sind. Die systolischen Werte dieser beiden Gruppen unterschieden sich zwar weniger voneinander als die Blutdruckwerte der

Interventionsgruppen (siehe Tabelle 9), aber dies läßt sich durch den vergleichsweise geringen Anteil der Kataraktgruppe an gut eingestellter Hypertonie (13,2 % bei der Kataraktgruppe, 26,4% bei der Pegaptanibgruppe) nachvollziehen. Auffällig ist jedoch, daß die signifikanten Unterschiede zwischen den drei Untersuchungsgruppen überwiegend bei den systolischen Werten bestehen und das stärker signifikant als bei den diastolischen Werten (systolisch $p < 0,001$ siehe Tabelle 13 und 16; systolisch $p = 0,011$ siehe Tabelle 14). Dementsprechend sind es auch die systolischen Werte, die sich nah am bzw. im hypertensiven Bereich bewegen, sowohl vor (siehe Tabelle 7 und 8) als auch nach (siehe Tabelle 9 und 10) der Durchführung der Interventionen, während die entsprechenden diastolischen Werte überwiegend im normalen bis optimalen Bereich von unter 80 mmHg liegen (Mancia et al. 2003). Dieses Auseinanderklaffen der systolischen und diastolischen Werte entspricht dem Bild der systolischen Hypertonie (Scholze 2010), charakterisiert durch systolische Werte ≥ 140 mmHg und diastolische Werte < 90 mmHg (Basile 2002), einem mit dem Alter zunehmend auftretendem Phänomen (Whelton 1994, Basile 2002), da mit dem Alter die Elastizität der Gefäße ab – und so der systolische Blutdruck zunimmt, während sich der diastolische Blutdruck zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf einem Wert einpendelt (Scholze 2010). Die hierbei gefundenen signifikanten Unterschiede können somit auch auf eine bei dem älteren Patientenkollektiv (Altersmedian 74 Jahre) vorherrschende systolische Hypertonie (Basile 2002) zurückgeführt werden, wofür die erhöhten systolischen Werte in Kombination mit den normalen diastolischen Werten sprechen. Die systolischen Mittelwerte der Untersuchungsgruppen nach der Intervention (siehe Tabelle 9) entsprechen zwar nicht ganz dem in der Definition genannten Bereich von systolisch ≥ 140 mmHg, aber es zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zu den niedrigen diastolischen Werten im Sinn einer systolischen Hypertonie. Außerdem sind in den drei Untersuchungsgruppen jeweils unterschiedlich viele Personen der fünf Blutdruckgruppen vorhanden, wobei die Blutdruckgruppen ‚gut eingestellte Hypertonie‘ und ‚keine Hypertonie‘ nicht die Kriterien der systolischen Hypertonie erfüllen und somit den Mittelwert in den Untersuchungsgruppen verringern. In den präinterventionellen Blutdruckmittelwerten der drei Untersuchungsgruppen (siehe Tabelle 7) zeigt sich genau das in der Definition der systolischen Hypertonie beschriebene Verhältnis von systolischem zu diastolischem Blutdruck, d.h. systolisch werden 140 mmHg oder höhere Blutdruckwerte erreicht, während die diastolischen

Werte aller drei Gruppen unter 90 mmHg liegen, wobei das Vorhandensein von nur einem Meßwert pro Person in diesem Fall ein personenbezogeneres Blutdruckbild liefert und eine Nivellierung des Blutdrucks wie für die Messungen nach der Intervention beschrieben nicht aufweist und daher ersichtlich macht, daß die Mehrzahl der untersuchten Personen tagsüber eine systolische Hypertonie entsprechend der Definition hat. Betrachtet man die Blutdruckwerte nicht innerhalb der Untersuchungsgruppen (wie in Tabelle 7 und 9), sondern innerhalb der fünf Blutdruckgruppen (siehe Tabelle 8 und 10), findet sich bei den Blutdruckgruppen mit unzureichend behandelte und bisher unbekannter Hypertonie das beschriebene Verhältnis der Blutdruckwerte bei systolischer Hypertonie wieder. Da die erste Blutdruckgruppe, ‚unzureichend behandelte Hypertonie‘, in allen drei Untersuchungsgruppen dominierend ist, ist die systolische Hypertonie bei der Mehrzahl der Patienten vorhanden und damit eine Erklärung für die ermittelten signifikanten Veränderungen der systolischen Blutdruckwerte.

Zudem haben sich die oben beschriebenen signifikanten Unterschiede nur zwischen den Standardabweichungen der 159 Mittelwerte nachweisen lassen, nicht jedoch zwischen den 159 Mittelwerten selbst (siehe Tabelle 12), so daß ein Einfluß der VEGF – Inhibitoren nicht vorhanden zu sein scheint, wie es die Ergebnisse der Zulassungsstudien erwarten lassen (Gragoudas et al. 2004, Brown et al. 2006, Rosenfeld et al. 2006), sehr gering sein kann oder durch den unkontrollierten Bluthochdruck der teilnehmenden Patienten maskiert wird.

Jedoch verlieren sich alle signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Interventionsgruppen und zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe in den Ergebnissen der binären logistischen Regression (siehe Tabelle 17). Lediglich das Alter verbleibt als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie ($p = 0,008$) und bestätigt damit den dominanten epidemiologischen Effekt der Hypertonie in dieser Untersuchung, da das Alter ein bekannter Risikofaktor für den Bluthochdruck ist (Keil und Kuulasmaa 1989). Aufgrund der Ergebnisse dieser binären logistischen Regression läßt sich ein in der hier durchgeführten Art und Weise der Messung kein Einfluß eines der VEGF – Inhibitoren oder der Behandlungsart (intravitreale Injektion gegenüber Kataraktoperation) auf den Blutdruck feststellen, aber auch nicht eindeutig widerlegen. Denn aus organisatorischen Gründen erfolgte die ambulante Messung des Blutdrucks hier über einen Zeitraum vom Anlegen des Meßerätes sofort nach der

intravitrealen Injektion bis zur Nachkontrolle am darauffolgenden Tag. Dieser Zeitraum war nicht bei allen 159 untersuchten Patienten identisch und erstreckte sich nicht über einen Zeitraum von mindestens 60 Stunden für Pegaptanib (Meyer et al. 2008a) bzw. mindestens 24 Stunden für Ranibizumab (Novartis Pharma 2008), in welchem die maximale Konzentration des VEGF – Inhibitors im Serum zu erwarten war, so daß die Entfaltung der maximalen Wirksamkeit eines der VEGF – Inhibitoren im systemischen Kreislauf möglicherweise nicht vollständig mit erfaßt und so ein eventuell vorhandener Einfluß auf den Blutdruck nicht vollständig mit aufgezeichnet wurde und daher auch nicht vollständig nachgewiesen werden konnte.

Die systolische Hypertonie mit ihrem Altersbezug (Franklin 2006) ist zwar eine nachvollziehbare und sehr wahrscheinliche Ursache für die erhöhten systolischen Werte innerhalb dieser Untersuchung und, unter Einbeziehung der unterschiedlicheren Zusammensetzung der drei Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Qualität der Hypertoniekontrolle, eine für die signifikanten Unterschiede zwischen den systolischen Standardabweichungen der Mittelwerte nachvollziehbare Begründung, liefert aber keine Erklärung für die signifikanten Unterschiede zwischen den Standardabweichungen der diastolischen Mittelwerte (siehe Tabelle 13, 14, 16). Eine diastolische Hypertonie kommt als mögliche Ursache der diastolischen Unterschiede in der untersuchten Altersgruppe (Altersmedian 74 Jahre) fast gar nicht mehr vor (Franklin 2006) und scheidet damit als Ursache aus. Einen starken Hinweis auf die Ursache der signifikanten Unterschiede zwischen den diastolischen Werten der Nacht liefert die Beobachtung, daß es nach der Injektion von VEGF – Inhibitoren zu einer Verminderung des Dipperphänomens gekommen ist (Ziemssen et al. 2008), d.h. daß in der Nacht nach der intravitrealen Injektion eines VEGF – Inhibitors eine Absenkung des Blutdrucks um mehr als 10% ausgeblieben ist. Diese Beobachtung betrifft zwar den VEGF – Inhibitor Bevacizumab (Ziemssen et al. 2008), doch da der Inhibitor Ranibizumab eine verkleinerte, abgewandelte Form von Bevacizumab darstellt (Ferrara et al. 2006) und derselbe Wirkungsmechanismus zugrunde liegt, kann man von ähnlichen Wirkungen der beiden verwandten Moleküle ausgehen. Innerhalb dieser Untersuchung fand sich bei 106 von 159 Patienten (66,7%) kein Dipperverhalten und bei 53 (33,3%) ein Dipperverhalten. Es überwiegt also eine unzureichende Nachtabenkung nach Durchführung der Intervention bzw. Kataraktoperation. Im Einzelnen verteilten sich die Dipper bzw. Nicht – Dipper wie folgt auf die drei Untersuchungsgruppen: In der Interventionsgruppe Ranibizumab

waren 36 von 53 (67,9%) Patienten Nicht – Dipper und 17 von 53 (32,1%) Dipper; bei der Interventionsgruppe Pegaptanib waren 38 von 53 (71,7%) Patienten Nicht – Dipper und 15 von 53 (28,3%) Dipper und innerhalb der Kontrollgruppe Kataraktoperation verblieben 32 von 53 Patienten (60,4%) als Nicht – Dipper und 21 von 53 Patienten (39,6%) als Dipper. Die Interventionsgruppe Pegaptanib hat somit im Vergleich mit den beiden anderen Untersuchungsgruppen den höchsten Anteil an Nicht – Dippem, gefolgt von der Ranibizumabgruppe und der Kataraktgruppe mit den wenigsten Nicht – Dippem. Bei allen drei Untersuchungsgruppen beträgt der Anteil an Nicht – Dippem mehr als die Hälfte der die einzelne Gruppe umfassenden Anzahl an Patienten. Diese Häufung an Nicht – Dippem in allen drei Untersuchungsgruppen liefert einen Hinweis darauf, daß das verringerte Auftreten einer Nachtabsenkung eher mit der Untersuchungsmethode (ungenügende Schlafentiefe durch automatische Blutdruckmessung in halbstündigen Intervallen) als mit dem VEGF – Inhibitor zusammenhängt. Dafür spricht auch die Verteilung von Nicht – Dippem innerhalb der Blutdruckgruppen: Unabhängig von der Qualität der Bluthochdruckkontrolle (unzureichend behandelte Hypertonie 77,8 % Nicht – Dipper; gut eingestellte Hypertonie 63,2 % Nicht – Dipper) bzw. dem Vorliegen oder Fehlen einer Erkrankung an Bluthochdruck (keine Hypertonie 66,7% Nicht – Dipper; Streßreaktion 60,0% Nicht – Dipper) überwiegt der Status eines Nicht – Dippers in allen außer der fünften Blutdruckgruppe (bisher unbekannte Hypertonie 35,7 % Nicht – Dipper). Zudem weist hier die Pegaptanibgruppe, mit dem größten Anteil an unzureichend eingestellter Hypertonie, auch den höchsten Anteil an Nicht – Dippem auf, obwohl für diesen VEGF – Inhibitor bisher kein Einfluß auf die Nachtabsenkung des Blutdrucks beschrieben wurde.

Diese Beobachtung wird von einer binären logistischen Regression bezüglich des Dipperverhaltens auf Basis der Kataraktoperationsgruppe bestätigt: Sowohl die Kontrollgruppe Kataraktoperation ($p = 0,455$) als auch die beiden Interventionsgruppen Ranibizumab ($p = 0,419$, odds ratio 0,720, 95% - Konfidenzintervall [0,324 ; 1,597]) und Pegaptanib ($p = 0,220$, odds ratio 0,602, [0,267 ; 1,356]) haben in dieser Untersuchung keinen Einfluß auf die Nachtabsenkung, so daß die überwiegend unzureichende Nachtabsenkung eher eine Folge des kurzen nächtlichen Meßintervalls von 30 Minuten als der Verabreichung eines VEGF – Inhibitors ist. Somit sind die diastolischen Unterschiede sowohl nachts als auch tagsüber nicht auf die VEGF – Inhibitoren zurückzuführen,

sondern anscheinend eine Folge der Zusammensetzung der drei Untersuchungsgruppen aus den fünf Blutdruckgruppen mit dominierend schlecht eingestelltem Blutdruck, der höhere diastolische Werte im Vergleich zu den niedrigeren diastolischen Werten der anderen Blutdruckgruppen aufweist (siehe Tabelle 10).

Außerdem kann die Hypertonie als häufig beobachtete Nebenwirkung der systemischen Verabreichung von VEGF – Inhibitoren wie Bevacizumab (Izzedine et al. 2009), dem Ausgangsmolekül von Ranibizumab (Ferrara et al. 2006), durch Behandlung mit Antihypertensiva wie ACE – Hemmern, Betablockern oder Dihydropyridinen wie Amlodipin (Izzedine et al. 2009) wirkungsvoll kontrolliert werden. Da der Großteil der bei dieser Untersuchung betrachteten Patienten (102 von 159, 64,2%) eine Vorbehandlung mit Antihypertensiva aufweist, konnte der in den systemischen Kreislauf gelangte Anteil der intravitrealen Dosis (Csaky und Do 2009) vermutlich keine Wirkung entfalten und so ein in dieser hier durchgeführten Untersuchungskonstellation auftretender Blutdruckeffekt der VEGF – Inhibitoren Ranibizumab und Pegaptanib verhindert worden sein.

Ziemssen et aliter haben 2008 schließlich in einem der hier aufgeführten Untersuchung vergleichbarem Untersuchungsaufbau ähnliche Beobachtungen bzw. Ergebnisse erhalten (Ziemssen et al. 2008). Abgesehen von einer geringeren Anzahl an untersuchten Patienten bei Ziemssen et aliter, wurde nach einer eventuellen systemischen Wirkung von intravitreal verabreichten Bevacizumab bei Neovaskularisationen, die nicht nur im Rahmen einer AMD entstanden waren, gesucht und ebenfalls der Blutdruck mittels einer ambulanten, automatischen Blutdruckmessung im Abstand von 15 Minuten tagsüber und 30 Minuten während der Nacht gemessen. Im Unterschied zu der hier vorliegenden Untersuchung wurde jedoch bei Ziemssen et aliter bei der Interventionsgruppe auch vor der intravitrealen Injektion eine Blutdruckmessung über 24 Stunden durchgeführt und die Patienten der Kontrollgruppe, die entsprechend dem Alter, der Erkrankung und Medikation den Patienten der Interventionsgruppe angeglichen wurden, erhielten nur eine ambulante Blutdruckmessung, aber keine vergleichbare „Kontrollintervention“ wie in der vorliegenden Untersuchung in Form der Kataraktoperation. Zudem standen alle untersuchten Patienten unter antihypertensiver Medikation und es wurde die Serumkonzentration von Bevacizumab bei zwei hypertensiven Patienten in festgelegten Zeitabständen vor und nach der Injektion bestimmt. Eine Bestimmung

der Serumkonzentration des jeweiligen VEGF – Inhibitors wäre wünschenswert gewesen, konnte aus Kostengründen in der vorliegenden Untersuchung aber nicht durchgeführt werden.

Trotz der genannten Unterschiede und der Verwendung eines vom Wirkungsmechanismus gleichen und im Fall von Ranibizumab verwandten Moleküls (Ferrara et al. 2006), kommen die Autoren zu Ergebnissen, die mit denen bei der ausgeführten Untersuchung vereinbar bzw. sogar gleich sind: Auch bei dem Großteil der von Ziemssen et aliter untersuchten Patienten fanden sich schon vor der Injektion pathologisch erhöhte Blutdruckwerte und zwar auch bei bestehender antihypertensiver Behandlung, d.h. bei jener und dieser Untersuchung hier dominierte ein unzureichend behandelter Bluthochdruck. Ebenfalls wie in der vorliegenden Untersuchung konnte kein genereller Blutdruckanstieg nach der Injektion festgestellt werden und die Blutdruckwerte nach der intravitrealen Injektion zeigten Tendenzen zu niedrigeren Werten als vor der Injektion, wie auch der Vergleich von den Blutdruckwerten vor und nach der Intervention bei der Ranibizumab -, Pegaptanib – und Kataraktgruppe ergab (siehe Tabelle 7 und 9). Auch die Anzahl der Nicht – Dipper überstieg nach der Injektion die Anzahl der Dipper, allerdings bei Ziemssen et aliter statistisch signifikant gegenüber der Blutdruckmessung vor Injektion, was sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch so nicht bestätigen ließ. Die Autoren schließen ebenfalls auch eine mögliche Beeinflussung des Dipperverhaltens durch eine durch die nächtliche Blutdruckmessung erzeugte Schlafstörung als Ursache dieser Beobachtung nicht aus, wie es auch hier bei dieser Untersuchung abzuleiten war.

Auch Ziemssen et aliter ziehen es in Betracht, daß der bereits zuvor durch unzureichende Behandlung weiterhin erhöhte Blutdruck und vor bzw. während der Injektion bestehender Streß die hypertensive Blutdrucklage verursachen können und empfehlen daher weitere Untersuchungen bezüglich systemischer Wirkungen und Reaktionen nach intravitrealer Injektion von VEGF – Inhibitoren (Ziemssen et al. 2008).

Die Notwendigkeit für eine weitere Erforschung möglicher systemischer Wirkungen der intravitreal verabreichten VEGF – Inhibitoren ergibt sich nicht nur aus den Ergebnissen der hier dargestellten Untersuchung, die durch eine schlechte Blutdruckkontrolle nicht zu eindeutigen Aussagen kommen konnte, sondern unter Anderem auch aus einer interessanten Beobachtung: Der VEGF – Inhibitor

Pegaptanib hemmt spezifisch nur die Isoform VEGF – A 165 (Ciulla und Rosenfeld 2009), weist aber laut Fachinformation einen Blutdruckanstieg als gelegentliche Nebenwirkung für dieses Medikament (Pfizer Pharma 2009) auf. Der VEGF – Inhibitor Ranibizumab hemmt alle VEGF – A – Isoformen (Kourlas und Abrams 2007), weist also eine wesentliche breitere Wirkung auf, hat aber laut Fachinformation keinen Blutdruckanstieg als Nebenwirkung (Novartis Pharma 2008). Ein solcher Blutdruckanstieg als Nebenwirkung wäre eigentlich von dem breiter wirksamen Medikament zu erwarten gewesen. Interessanter Weise zeigt also der VEGF – Inhibitor, der ein größeres Wirkspektrum an Isoformen umfaßt (van Wijngaarden und Qureshi 2008), laut Fachinformation nicht die durch die breite Hemmung des VEGF – A zu erwartende Nebenwirkung. Dies führt zu folgenden Überlegungen: Der VEGF – A 165 scheint systemisch für die Signaltransduktion der meisten durch den VEGF wahrgenommenen Funktionen zuständig zu sein, so daß bereits eine geringe Einschränkung der zur Verfügung stehenden Moleküle, z.B. durch den in den systemischen Kreislauf gelangten, primär intravitreal verabreichten VEGF – Inhibitor Pegaptanib, zu einem Wirkungsverlust z.B. mit konsekutiver Blutdruckerhöhung führen kann. Dafür spricht, daß der VEGF – A 165 die vorherrschende Isoform des VEGF – A ist und, nach dem bisherigen Stand der Forschung, auch eine optimale Bioverfügbarkeit und Wirkung aufweist (Ferrara et al. 2003). Dies wird durch die Entdeckung unterstützt, daß der VEGF – A 165 auch von dem Neuropilin 1 – und 2 – Rezeptor gebunden wird, wodurch die Wirkung von VEGF – A 165 am VEGF – Rezeptor 2 zusätzlich verstärkt wird (Ferrara et al. 2003). Gegen diese These spricht aber, daß Ranibizumab mit einer breiteren VEGF – Inhibition im Auge eine Visusverbesserung erzielen soll (van Wijngaarden und Qureshi 2008), während für Pegaptanib eine Visusstabilisierung gezeigt werden konnte (Pauleikhoff et al. 2005), d.h. im Auge dann anscheinend Ranibizumab die entscheidende Wirkung zeigt und so eine breitere VEGF – Hemmung anscheinend doch eine deutlicherere Wirkung aufweist. Für dieses Paradoxon gibt es zwei mögliche Lösungen: Entweder führt Ranibizumab analog zur Wirkung im Auge auch systemisch zu einer stärkeren Wirkung, was allerdings in den Zulassungsstudien aufgrund der genannten Einschränkungen (keine Erfassung der Qualität der Hypertoniekontrolle, nur Gelegenheitsblutdruckmessung) nicht erfaßt wurde, oder im Auge ist nicht wie im systemischen Kreislauf der VEGF – A 165 die vorherrschende Isoform, sondern eine andere, nur von Ranibizumab blockierte VEGF – A – Isoform.

Die weitere Erforschung jener Überlegungen erscheint vor allem in der Hinsicht wichtig, daß durch eine genaue Kenntnis des im Auge vorherrschenden VEGF auch eine noch präzisere Inhibition mit dadurch womöglich verminderten systemischen Nebenwirkungen möglich wird.

Eine weitere Erforschung der Pathogenese der AMD ist aber auch notwendig, um durch eine daraus abgeleitete entsprechende Therapie die negativen Folgen der durch die AMD verursachten Sehbehinderung und Erblindung zu vermeiden, denn die intravitreale Injektion von VEGF – Inhibitoren stellt zwar eine revolutionäre Behandlungsweise dar, ist aber dennoch nur eine palliative Therapie, die bestehende Pathologien temporär eindämmt (Jeganathan und Verma 2009). So kann die durch die AMD verursachte Sehverschlechterung zu einer Depression führen, die vor allem auf einer sozialen Verarmung beruht (Mathew et al. 2011), denn die zunehmende Sehbehinderung verhindert die Teilnahme an sozialen Aktivitäten wie z.B. Einkaufen, Treffen von Freunden oder Telefonieren. Auch die Mobilität der betroffenen Personen wird mit zunehmendem Sehverlust eingeschränkt, da im Lauf der Erkrankung das Autofahren häufig unmöglich wird (Hubbard et al. 2004) und verminderte Orientierungsfähigkeit im Raum zu einer erhöhten Sturzgefahr führt, was insgesamt zu einem Verlust der Unabhängigkeit führt (Guymer und Chong 2006, Pauleikhoff et al. 2009). Dieser äußert sich letztendlich in einer dauerhaften Angewiesenheit auf Unterstützung und Hilfe bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (Mathew et al. 2011), wie z.B. Einkaufen, Essenzubereitung, Körperhygiene, Anziehen und Haushaltsführung.

Dadurch kommt es zu einer Verschlechterung der allgemeinen Gesundheit, einer Beeinträchtigung der mentalen Leistungsfähigkeit und Erhöhung der Mortalität, so daß Personen mit AMD häufiger in Betreuungseinrichtungen eingewiesen werden (Mathew et al. 2011). In den genannten Folgen eines durch die AMD hervorgerufenen, fortschreitenden Sehverlustes zeichnet sich deutlich eine stark verminderte Lebensqualität für die Betroffenen ab (Kymes 2009), so daß Personen mit AMD im Bereich der visusabhängigen Lebensqualität die geringste Lebensqualität aufweisen (Seland et al. 2011). Umso wichtiger ist es, durch weitere Forschung eine wirkungsvolle Therapie der AMD zu finden, mit der eine so einschneidende Einschränkung der Lebensqualität im Alter behandelt werden kann. Wie wichtig eine gute Therapiemöglichkeit ist, zeigt sich darin, daß Blinde 60% ihrer verbleibenden Lebenszeit opfern würden, wenn sie dafür den Rest ihres Lebens auf

beiden Augen normal Sehen könnten; denselben Anteil ihres verbleibenden Lebens gäben schwer behinderte Personen mit Bettlägerigkeit und Inkontinenz nach einem Schlaganfall, wenn sie für den Rest ihres Lebens wieder vollkommen gesund wären (Knauer und Pfeiffer 2008). Blindheit wiegt demnach genauso schwer wie ein schwerer Schlaganfall mit dauerhafter Behinderung, umso deutlicher wird der Bedarf nach einer kausalen, dauerhaften Therapie der AMD, da Patienten mit AMD und schlechtem Sehvermögen noch mehr als 60% ihres verbleibenden Lebens für ein wiederhergestelltes Sehvermögen gäben (Knauer und Pfeiffer 2008).

Die Notwendigkeit für eine weitere Erforschung der AMD mit dem Ziel einer nachhaltigen Therapie hat aber noch einen anderen Hintergrund: Sowohl die Erkrankung der AMD selbst als auch deren Folgeerscheinungen (s.o. Depression, Stürze, dauerhafte Betreuung), verursachen eine finanzielle Bedrängung der sozialen Systeme (Pauleikhoff et al. 2009), denen nur durch eine wirkungsvolle Behandlung der AMD begegnet werden kann. Vor allem vor dem Hintergrund des demografischen Wandels zu einer immer älteren Gesellschaft mit dadurch auch ansteigenden Alterserkrankungen wie der AMD (Knauer und Pfeiffer 2006) und einer demzufolge noch zunehmenden finanziellen Belastung des Gesundheitssystems (Frick et al. 2007), ist gerade auch im Hinblick auf die durch die VEGF – Inhibitoren gegenwärtig verursachten Kosten weitere Forschung wichtig, um eine Therapie zu finden, die nicht nur temporär die Erkrankung aufhält, sondern vielleicht sogar zu einer Heilung führt, aber wenigstens den Visus dauerhaft stabilisiert, nicht nur für die Zeit der Anwendung. Als Beispiel für die Dimension der finanziellen Belastung eignet sich der Preis für nur eine Dosis von 0,05 ml Ranibizumab für eine intravitreale Injektion von (umgerechnet) mehr als 1000 Euro (Steinbrook 2006). Das stellt nur den Preis für das Medikament an sich dar, darin nicht enthalten und demnach noch dazukommend sind die Kosten für die Behandlung durch den Arzt und die dabei verwendeten Materialien (sterile Abdeckung, sterile Handschuhe, steriler Kittel, steriles Lidspekulum, Desinfektionslösung usw.) sowie als Grundvoraussetzung das Vorhalten und Instandhalten eines Operationssaales mit entsprechender ophthalmochirurgischer Ausrüstung. Diese Kostenandeutung fällt dann entsprechend dem Therapieregime bzw. – erfolg pro Patient monatlich an. In einer Kostenauflistung für Personen mit und ohne feuchte AMD (Pauleikhoff et al. 2009) ausgehend von Daten aus dem Jahr 2005 (daher noch ohne die Kosten für einen VEGF – Inhibitor, aber mit denen von Verteporfin, die vergleichbar mit denen eines VEGF – Inhibitors

sind) lagen die jährliche Kosten für einen Patienten mit feuchter AMD (9871 Euro) sechsmal höher als die für einen Patienten ohne AMD (1559 Euro), wobei bei Patienten mit feuchter AMD etwa ein Drittel der Kosten (34%) nur durch medizinische Behandlungen bezüglich des Sehvermögens entstanden. Diese Behandlung der AMD bildete bei den Betroffenen auch den Hauptkostenfaktor, der bei den Patienten ohne feuchte AMD nicht anfiel. Bei Personen ohne feuchte AMD wurden 90% der Kosten durch medizinische Behandlungen, die nicht das Sehvermögen betrafen, verursacht, während dieser Anteil bei den Patienten mit AMD nur 15% ausmachte (Pauleikhoff et al. 2009). Von den jährlichen nicht – medizinischen Kosten war bei den AMD – Patienten Auslagen für die Hilfe bei Alltagsaktivitäten der Hauptkostenfaktor und verursachte 37% (3608 Euro) der Gesamtkosten, wohingegen diese Kategorie bei Patienten ohne AMD nur 9% (140 Euro) der Kosten veranschlagte (Pauleikhoff et al. 2009). Die genannten Kostenunterschiede zwischen Patienten mit und ohne feuchte AMD verdeutlichen eindrucksvoll die finanzielle Belastung, die die alternde Gesellschaft in Zukunft erzeugt und die von einem kleiner werdenden Anteil erwerbsfähiger Menschen erwirtschaftet werden muß. In Anbetracht des einschneidenden Verlustes der Unabhängigkeit und der Lebensqualität, die durch die feuchte AMD erzeugt wird, sowie der daraus folgenden steigenden finanziellen Belastung der sozialen Systeme (Pauleikhoff et al. 2009), ergibt sich die dringende Notwendigkeit einer weiteren Erforschung dieser Erkrankung, damit eine wirtschaftliche, nachhaltige und nebenwirkungsarme Therapie in Zukunft zur Anwendung gebracht werden kann und möglichst viele Patienten davon profitieren können.

5.3. Hypertonie und Auge

Die negativen Auswirkungen der Hypertonie bzw. Folgen einer unkontrollierten Hypertonie auf den Organismus sind weithin bekannt: Bluthochdruck ist einer der bedeutenden Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit, eines Schlaganfalls, einer kongestiven Herzinsuffizienz und einer Niereninsuffizienz (Whelton 1994). Allgemein weit weniger bekannt sind die negativen Auswirkungen der Hypertonie auf das Auge. So führt eine unkontrollierte Hypertonie am Auge zunächst über eine reaktive Erhöhung des Gefäßtonus zu einer dauerhaften Verengung der retinalen Arteriolen, welche die Grundlage für arteriosklerotische Veränderungen wie Verdickung der Gefäßintima, Hyperplasie der Tunica media und

einer hyalinen Degeneration der Gefäßwand ist (Wong und Mitchell 2007). Diese Veränderungen zeigen sich am Augenhintergrund als Gefäße, die wie „Silber – und Kupferdrähte“ erscheinen und durch ihre Verdickung an arterio – venösen Kreuzungen die Venen komprimieren, was als Kreuzungszeichen bezeichnet wird (DellaCroce und Vitale 2008). Bei länger bestehender, schwerer Hypertonie führen die genannten Veränderungen schließlich zu einem Zusammenbruch der Blut – Retina – Schranke und damit zu einer Exsudation von Blut und Lipiden, die letztendlich zu einer Ischämie der Retina führt (Wong und Mitchell 2007). Dabei erscheinen die Blutexsudate als Hämorrhagien, die Lipidablagerungen als harte Exsudate und die Ischämien als sogenannte cotton – wool – spots am Augenhintergrund (DellaCroce und Vitale 2008).

In Anbetracht dieser schwerwiegenden Veränderungen ist es nicht verwunderlich, daß ein unkontrollierter Bluthochdruck die Grundlage bzw. ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von zahlreichen, das Sehen bedrohenden Erkrankungen ist: Mit einer unkontrollierten Hypertonie sind eine hypertensive Retinopathie, eine hypertensive Neuropathie, eine retinale arterielle und venöse Verschlusskrankheit, die Bildung retinaler arterieller Makroaneurysmen und Embolien assoziiert (DellaCroce und Vitale 2008, Wong und Mitchell 2007). Außerdem steigt durch das Vorhandensein einer Hypertonie das Risiko für die Entstehung eines Glaukoms und sowohl die Entwicklung als auch das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie (DellaCroce und Vitale 2008). Die Bedeutung dieser Kreislauf – und Stoffwechselerkrankungen zeigt sich auch innerhalb der vorliegenden Untersuchung: Von den hier untersuchten Patienten weisen 18 von 106 (17%) zusätzlich zur feuchten AMD noch einen Diabetes mellitus auf und von diesen 18 haben 13 (61,9%) neben dem Diabetes mellitus auch eine Hypertonie, d.h. bei diesen Patienten wird das Sehvermögen noch von weiteren Erkrankungen bedroht, wodurch der Hypertoniekontrolle eine große Bedeutung für die Erhaltung des Sehvermögens zukommt.

In Anbetracht der in dieser Untersuchung vorgefundenen ungenügenden Kontrolle der Hypertonie kommt so zu den durch die feuchte AMD entstandenen Schäden noch die andauernde Schädigung durch eine überwiegend schlecht eingestellte Hypertonie dazu, die das verbliebene Restsehen gefährdet. Eine gute Blutdruckeinstellung ist daher gerade auch bei Patienten mit einer AMD wichtig, um das verbliebene Sehvermögen so lange wie möglich zu erhalten. Die Rolle der Hypertonie an der Entstehung oder als Risikofaktor der AMD wird allerdings

kontrovers diskutiert: Nur der Nikotinabusus (Guymer und Chong 2006) ist bisher der einzige, gesicherte Risikofaktor der AMD, der innerhalb der untersuchten AMD – Population bei 7 von 106 (6,6%) AMD – Patienten vorliegt. Bei der Hypertonie wird in einigen Studien der systolische Blutdruck als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD (Guymer und Chong 2006) angesehen, in anderen Untersuchungen dagegen wird der diastolische Blutdruck als ein Risikofaktor für die AMD genannt (Hyman et al. 2000) und in wieder anderen Untersuchungen ist die Hypertonie an sich ein Risikofaktor für die AMD (DellaCroce und Vitale 2008), dann wiederum findet sich kein Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer AMD und einer Hypertonie (Wong und Mitchell 2007). Auffällig daran ist nur das häufige Zusammentreffen von AMD und Hypertonie in einer Person, wie es sich auch in der vorliegenden Untersuchung gezeigt hat: Von den 106 Patienten mit feuchter AMD haben gleichzeitig auch 85 (80,2%) eine Hypertonie. Wenn man dieses Zusammentreffen jedoch genauer betrachtet, so findet sich für beide Erkrankungen ein gemeinsamer Risikofaktor, der genau diese verstärkte Koexistenz von AMD und Hypertonie erklärt: Das Alter an sich ist sowohl ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie (Sarafidis und Bakris 2008) als auch für die Entstehung einer AMD (Guymer und Chong 2006, Gehrs et al. 2006), weshalb ein häufiges gleichzeitiges Bestehen beider Erkrankungen nicht selten ist. Der Zusammenhang von Alter und Hypertonie hat sich auch in dieser Untersuchung bestätigt, denn bei der logistischen Regression bezüglich der Hypertonie (siehe Tabelle 17) war das Alter der einzige und auch unabhängig von den Interventionen signifikante Risikofaktor für das Auftreten einer Hypertonie ($p = 0,008$; odds ratio 1,076, 95% - Konfidenzintervall [1,019 ; 1,137]). Daher kann der Zusammenhang zwischen AMD und Hypertonie durch das Alter als gemeinsamem Faktor entstanden sein, ohne das die Hypertonie zur Entstehung einer AMD beiträgt. Da aber die AMD als Krankheitsbild Reaktionen am Auge, in Form von Drusen, zeigt, die auch als allgemeine Reaktion auf andere Erkrankungen bzw. das Alter (Klein et al. 1997) auftreten, könnte die Hypertonie an der Entwicklung bzw. an der Ausweitung der Drusen beteiligt sein und so doch in einer Art und Weise fördernd auf die AMD wirken. Dafür spricht auch, daß die Folgen einer unkontrollierten Hypertonie am Augenhintergrund zu einer massiven Veränderung der Gefäße führen, die durch Zusammenbruch der Blut – Retina – Schranke zur Exsudation von Blut und Lipiden, damit zur Entstehung von harten Exsudaten und einer Ischämie (Wong und Mitchell 2007) beiträgt und somit teilweise ähnliche

klinische Manifestationen wie die feuchte AMD selbst aufweist (Bird et al. 1995). So könnte eine vorbestehende, unkontrollierte Hypertonie durch die genannten Veränderungen das Voranschreiten einer feuchten AMD erleichtern oder umgekehrt eine unkontrollierte Hypertonie die Veränderungen durch eine bestehende feuchte AMD verstärken. Die bei beiden Erkrankungen auftretende Minderversorgung der Augengewebe mit Sauerstoff (Wong und Mitchell 2007, Nowak 2006) könnte somit zu einer verstärkten Freisetzung von VEGF beitragen, der eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung der CNV (Bhutto et al. 2006) hat und derzeit den einzigen therapeutischen Ansatzpunkt zur Eindämmung der durch die feuchte AMD bedingten Veränderungen darstellt (Bornfeld et al. 2009). Gerade weil die zur Zeit zugelassene Behandlung der feuchten AMD mit VEGF – Inhibitoren wie Ranibizumab und Pegaptanib nur eine palliative Maßnahme (Gehrs et al. 2006) darstellt, die bestehende Veränderungen an einer weiteren Ausbreitung hindern soll und nur zu einer temporären Eindämmung der Erkrankung führt (Jeganathan und Verma 2009), ist es um so wichtiger, das bestehende Restsehvermögen zu erhalten. Dazu gehört auch die Kontrolle einer eventuell bestehenden Hypertonie, da die Hypertonie, zusätzlich zu den von ihr verursachten Veränderungen am Augenhintergrund, zu einem von vier Risikofaktoren gehört, die bei einem Vorhandensein von CNV bei feuchter AMD in einem Auge das Risiko für die Entwicklung einer CNV am zweiten Auge erhöhen (Maguire et al. 1997): Neben der systemischen Hypertonie gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer CNV auch in dem zweiten Auge große Drusen ($> 63 \mu\text{m}$), mehr als fünf Drusen und eine fokale Hyperpigmentierung des RPE. Wenn alle vier genannten Risikofaktoren vorliegen, beträgt das Risiko für die Entwicklung von CNV im zweiten Auge 87%; bei Fehlen der Risikofaktoren beträgt das Risiko noch 7% (Maguire et al. 1997). Von den hierbei untersuchten Patienten weisen, wie bereits erwähnt, 85 von 106 (80,2%) den Risikofaktor systemische Hypertonie und damit bereits einen der genannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer CNV auch am zweitem Auge auf, d.h. bei dem überwiegendem Teil der untersuchten Patienten muß angesichts der geringen Bluthochdruckkontrolle von einem verstärkten Fortschreiten bzw. Ausbreiten der feuchten AMD auch auf das zweite Auge gerechnet werden. Als Konsequenz daraus ist es sinnvoll, eventuell parallel bestehende Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus oder Hypertonie, die das Sehvermögen beeinträchtigen können (Knauer und Pfeiffer 2006), unter Kontrolle zu bringen. Die Notwendigkeit einer guten Bluthochdruckkontrolle und

damit auch eines möglichst lange zu erhaltenden (verbliebenen) Sehvermögens ergibt sich auch aus finanzieller Sicht (Schrader 2006): Die zunehmende Überalterung der Gesellschaft führt zu einer stark ansteigenden Zunahme von altersbedingten bzw. alterskorrelierten Erkrankungen wie der (feuchten) AMD (Knauer und Pfeiffer 2006, Gehrs et al. 2006) und der Hypertonie (Sarafidis und Bakris 2008), was eine steigende finanzielle Belastung der sozialen Systeme zur Folge hat (Pauleikhoff et al. 2009). Die Erreichung des Ziels, einer überwiegend gut eingestellten Hypertonie (Mancia et al. 2007) ist zwar auch nicht kostenlos zu verwirklichen, bedarf aber doch weniger finanzieller Mittel als die tägliche Betreuung von erworben sehbehinderten Menschen (Pauleikhoff et al. 2009), deren (verbliebenes) Sehvermögen sekundär z.B. durch einen schlecht eingestellten Blutdruck verloren gegangen ist, wobei die finanzielle Auswirkung bereits anhand der jährlichen Kosten für Patienten mit und ohne AMD dargestellt wurde. Auch aus dieser Sicht ist eine gute Blutdruckeinstellung notwendig, um nicht die teure (Steinbrook 2006) VEGF – Therapie zu unterlaufen, da diese Behandlung den Zeitpunkt einer eventuell notwendigen Betreuung durch Stabilisierung des Sehvermögens (Rosenfeld et al. 2006) hinauszögern oder eventuell auch verhindern kann. Eine intensive und effektive Behandlung der Hypertonie erscheint zusätzlich dadurch sinnvoll, daß sich die Auswirkungen einer unzureichend kontrollierten Hypertonie nicht nur auf das Auge beschränken, sondern auch zu irreparablen Schäden an anderen Organsystemen des Körpers, wie z.B. dem Herz, dem Gefäßsystem, den Nieren und dem Gehirn (Whelton 1994), führen.

Die Ursachen des in der vorliegenden Untersuchung dargestellten Problems, einer allgemeinen und weltweit verbreiteten eher schlechten Kontrolle der Hypertonie (Kearney et al. 2004), wurden in den letzten Jahren intensiv diskutiert. Dabei erweiterte sich der Fokus von der primären Sichtweise, die Ursachen einseitig bei den Patienten zu suchen, auf alle beteiligten Parteien in Form der Patienten, der behandelnden Ärzte und dem medizinischen Umfeld (Borzecki et al. 2005).

Überraschender Weise fand sich bei mehreren Studien als Ursache einer schlechten Hypertoniekontrolle die sogenannte „klinische bzw. ärztliche Inertia“, d.h. kein ärztlich eingeleiteter Therapiebeginn oder – intensivierung, obwohl die Patienten dieser eindeutig bedurften (Borzecki et al. 2005). Im Fall der Hypertonie bedeutet das, daß trotz eindeutig und mehrfach erhöhter Blutdruckwerte entweder keine antihypertensive Therapie eingeleitet bzw. eine bestehende Therapie nicht

verbessert wurde (Redon et al. 2011). Dafür ließen sich zahlreiche Gründe finden, wie z.B. eine fehlende Zustimmung zu den gültigen Behandlungsrichtlinien, ein abweichendes, eigenes Therapieschema trotz Zustimmung zu den Richtlinien, Zufriedenheit mit den gemessenen Werten, auch wenn sie über den vorgegebenen Grenzwerten lagen; eine Überschätzung der eigenen Behandlungswirksamkeit, fehlendes Wissen bzw. Training, wie die vorgegebenen Ziele zu erreichen sind und auch eine Art Selbstberuhigung mit „sanften“ Ausreden, z.B. „Warten wir bis zum nächsten Besuch.“ (Berlowitz et al. 1998, Borzecki et al. 2005, Oliveria et al. 2002). Desweiteren hat sich gezeigt, daß gerade ältere Patienten mit nachgewiesenen hypertensiven Blutdruckwerten häufig nur unzureichend behandelt werden, obwohl diese Altersgruppe ein sehr hohes Risiko für die Folgeerscheinungen einer nicht behandelten Hypertonie (z.B. Schlaganfall, Myokardinfarkt) aufweist und somit immer noch von einer antihypertensiven Behandlung profitieren würde (Borzecki et al. 2006). Auch dieses Phänomen ist in Anbetracht des Altersmedians von 74 Jahren in dieser Untersuchung eine mögliche Erklärung für die unzureichende Hypertoniekontrolle. Die dargestellten Gründe allein aber können die allgemein schlechte Kontrollage der Hypertonie nicht erklären. So ist es bekannt, daß ein erhöhter systolischer Blutdruck schwerer zu behandeln ist als ein erhöhter diastolischer Blutdruck (Redon et al. 2011), wobei eine isolierte systolische Hypertonie gerade bei der älteren Population vorherrschend ist (Basile 2002) und damit einen Teil der trotz Behandlung weiter bestehenden unkontrollierten Hypertonie, auch innerhalb dieser Untersuchung, erklären könnte.

Es ist auch lange bekannt, daß ein Großteil der verordneten Medikamente entweder gar nicht erst von den Patienten eingenommen wird oder die Einnahme innerhalb des ersten Jahres von bis zu der Hälfte der Patienten aufgegeben wird (Borzecki et al. 2005, da Silva et al. 2011). Ein Beispiel für eine mangelnde Beachtung von ärztlichen Anweisungen ließ sich auch in dieser Untersuchung beobachten: Trotz Anweisung, den Rest des Tages nach der intravitrealen Injektion möglichst auf dem Rücken zu ruhen und keine körperliche Arbeit zu verrichten, wurde von einigen Patienten auf dem Dokumentationsblatt für blutdrucksteigernde Tätigkeiten angegeben, daß Gartenarbeit verrichtet und sogar eine Traktorbatterie mit ausgebaut wurde (siehe Anhang). Allerdings gibt es auch durchaus nachvollziehbare Gründe seitens der Patienten, Medikamente nicht einzunehmen, wie z.B. ein kompliziertes Einnahmeschema oder das Auftreten eventueller Nebenwirkungen, die die

Lebensqualität (unter Umständen mehr als die eigentliche Erkrankung) vermindern, jedoch auch, weil die Erkrankung, wie die Hypertonie, lange Zeit asymptomatisch bleibt (Borzecki et al. 2005) und die Notwendigkeit einer Behandlung für den Patienten deswegen nicht nachvollziehbar ist. Viele der genannten Gründe, die zur schlechten Blutdruckkontrolle beitragen, können sowohl auf ärztlicher als auch auf der Patientenseite durch folgende Maßnahmen verbessert werden, wie z.B. durch Teilnahme an Fortbildungen für den Arzt und das gesamte Praxisteam; Patientenfortbildungen, um durch ein besseres Krankheitsverständnis seitens der Patienten deren Mitarbeit zu verbessern; ein einfacheres Einnahmeschema z.B. durch Kombinationspräparate oder auch die Einbeziehung von Familienangehörigen (Borzecki et al. 2005).

Das hohe Alter der hier untersuchten Patienten und vor allem das durch die feuchte AMD beeinträchtigte zentrale Sehen (Ambati et al. 2003) läßt aber einen vollkommen andern Aspekt in den Vordergrund treten, der in den dargestellten Studien bezüglich einer schlechten Hypertoniekontrolle vernachlässigt wurde: Die altersbedingten körperlichen und geistigen Einschränkungen führen dazu, daß einige Patienten zwar alles richtig machen wollen, es aber einfach nicht mehr können (da Silva et al. 2011, Berthold und Steinhagen-Thiessen 2009). So ist es nicht auszuschließen, daß ein größerer Anteil der hier vorgefundenen unzureichenden Kontrolle der Hypertonie nicht auf einer ärztlichen Inertia oder einer fehlenden Patientenmitarbeit, sondern auf dem durch die feuchte AMD beeinträchtigtem Sehen beruht. Diese Einschränkung gerade im zentralen Sehen und damit auch beim Lesen (Guymer und Chong 2006) führt z.B. zu Problemen beim Lesen von Beipackzetteln, beim Lesen der Packungsbeschriftungen, beim Erkennen von kleinen Tabletten, beim Teilen von Tabletten, bei der Dosierung (z.B. beim Zählen von Tropfen) oder auch dem Wiederfinden von heruntergefallenen Tabletten (Berthold und Steinhagen-Thiessen 2009). Wenn man zu der visuellen Einschränkung jetzt noch eine altersbedingt nachlassende Geschicklichkeit und auch eine nachlassende kognitive Funktion (Berthold und Steinhagen-Thiessen 2009, da Silva et al. 2011) hinzunimmt, ist es nicht mehr verwunderlich, daß z.B. die falschen Tabletten, die richtigen Tabletten in der falschen Dosierung oder gar keine Medikamente eingenommen werden (können) (Berthold und Steinhagen-Thiessen 2009). Innerhalb dieser Untersuchung lag der Mittelwert des Visus des rechten Auges bei 0,3 und 6 Personen mit Handbewegung und der des linken Auges bei 0,3 und 4 Personen mit Handbewegung und einer mit

Fingerzählen, so daß der Großteil der hierbei untersuchten Patienten als grenzwertig sehbehindert einzustufen ist (ab einem Visus von weniger als 0,3 gilt man in Deutschland als sehbehindert) (Knauer und Pfeiffer 2006), d.h. bei dem überwiegenden Anteil der untersuchten Patienten ist somit von einer eingeschränkten Lesefähigkeit mit entsprechenden Problemen bei dem Tablettenbereitstellen und – einnehmen auszugehen.

Es gibt auch noch ein anderes Phänomen, daß eine Beurteilung des Blutdrucks bzw. der Qualität der Hypertoniekontrolle erschwert: Unter dem „Weißkitteleffekt“ wird ein allgemeiner Anstieg des Blutdrucks nur während der Anwesenheit in einer medizinischen Einrichtung verstanden, der außerhalb dieser nicht mehr vorhanden ist (Pickering et al. 2002, Ogedegbe et al. 2008, Gerin et al. 2006). Allerdings konnte man sich noch nicht auf eine allgemeingültige Definition für diesen Effekt einigen (Pickering et al. 2002), sicher ist die Abgrenzung zur „Weißkittelhypertonie“, bei der anhand der in der medizinischen Einrichtung gemessenen Blutdruckwerte eine Hypertonie vorliegt, aber anhand der außerhalb gemessenen Werte der Blutdruck normal ist und so eine Hypertonie nur scheinbar vorliegt (Pickering et al. 2002). Während die Weißkittelhypertonie ein selten vorkommendes Phänomen ist, kommt der Weißkitteleffekt bei einem Großteil der diagnostizierten Hypertoniker vor, wobei er bei Frauen häufiger ist als bei Männern und mit steigendem Alter zuzunehmen scheint, dagegen aber nur sehr selten bei Normotonikern auftritt (Pickering et al. 2002, Ogedegbe et al. 2008). Auch durch eine bereits bestehende antihypertensive Medikation kann der Weißkitteleffekt nicht vollkommen beseitigt werden, sondern er zeigt sich darunter nur vermindert ausgeprägt (Pickering et al. 2002), so daß eine Beurteilung von Blutdruckwerten trotz Behandlung erschwert bleibt.

Der Weißkitteleffekt beschreibt das Blutdruckverhalten der 20 Personen in der Blutdruckgruppe Streßreaktion, ist aber nicht eindeutig von Streß wegen der Durchführung einer medizinischen Behandlung (siehe unten) abzugrenzen.

Ausgehend von der Eingrenzung des Weißkitteleffektes nur auf die von Hypertonie betroffenen Personen könnte man sagen, daß von den hier untersuchten Patienten der Blutdruckgruppe Streßreaktion 9 von 20 (45%) einen Weißkitteleffekt zeigen. Von diesen 9 Patienten mit Hypertonie und einer Streßreaktion sind wiederum 6 (66,7%), also die Mehrzahl, weiblich, was sich mit den oben dargestellten Charakteristika des Weißkitteleffektes deckt. Zu diesen gehört auch, daß allein der Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung (ohne gleichzeitige Anwesenheit eines Arztes) den Effekt

auslöst und somit auch die Blutdruckmessung in Ruhe, d.h. nachdem der Patient mehrere Minuten in Ruhe gesessen hat, bereits verfälscht wird (Gerin et al. 2006). Zur Neutralisierung des Problems des Weißkitteleffekts scheint zunächst die hierbei verwendete ambulante Blutdruckmessung geeignet zu sein, aber auch bei dieser Methode bleibt eine Beurteilung der Hypertonie beeinträchtigt. Denn diese ambulante Messung des Blutdrucks ist abhängig von der Aktivität der Person, da eine vermehrte Aktivität (z.B. bei der Arbeit), zu einem höheren Blutdruck bedingt durch das höhere Aktivitätslevel führt (Pickering et al. 2002). Im Vergleich mit den in der medizinischen Einrichtung gewonnenen Blutdruckwerten kann dann der Weißkitteleffekt aufgrund des während der ambulanten Messung erhöhten Blutdrucks vermindert erscheinen (Pickering et al. 2002) und somit unterschätzt und der Blutdruck überschätzt werden. Um die Aktivitätsabhängigkeit einzuschränken, haben die Patienten für diese Untersuchung ein Dokumentationsblatt erhalten, auf dem eventuell blutdrucksteigernde Tätigkeiten mit Uhrzeit notiert werden sollten. Letztendlich kann man daraus aber auch nur Hinweise gewinnen, da die Beurteilung, was den Blutdruck steigen läßt, ebenso wie das Aufschreiben der Tätigkeit selbst, subjektiv bei den Patienten lag.

Jedoch ist der Blutdruck unabhängig von der Meßmethode bzw. dem – mittel ein hämodynamisch veränderlicher Parameter, der von zahlreichen Faktoren (z.B. Schmerz, Anstrengung, Emotion, Umstand der Messung, Alter, Atmung, circadianem Rhythmus, Temperatur, Manschettenbreite usw.) beeinflusst wird (O'Brien et al. 2005) und daher nicht als objektiver Parameter beurteilt werden kann. So hat die hier auch verwendete Methode der ambulanten Blutdruckmessung mit einem automatischem Gerät gegenüber der klassischen Methode in der medizinischen Einrichtung mit einem Handmeßgerät Vorteile: Während die klinische Messung mit einem Handmeßgerät abhängig vom Untersucher (Untersucherbias, Bevorzugung glatter Endziffern), dem Patienten (Weißkitteleffekt, Weißkittelhypertonie) und dem Gerät ist (O'Brien et al. 2005, Ziemssen et al. 2008), ermöglicht die automatische ambulante Messung die Aufzeichnung des Blutdruckprofils über 24 Stunden einschließlich des Blutdrucks während der täglichen Aktivität und der Nacht, die Erkennung von Weißkitteleffekt, Weißkittelhypertonie, maskierter Hypertonie, isolierter systolischer Hypertonie, Hypotonie und fehlendem Dippverhalten; eine größere Reproduzierbarkeit sowie eine bessere Vorhersage der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität (O'Brien et al. 2005, Ziemssen et al. 2008). Die ambulante

Blutdruckmessung mit einem automatischen Gerät erweist sich somit als verlässlicherere Methode, weswegen sie hier auch als Hauptmeßmethode angewandt wurde. Die klinische Blutdruckmessung ist deswegen nicht vollkommen zu verlassen, sondern soll laut der europäischen Gesellschaft für Hypertonie als Referenzmethode dienen (Mancia et al. 2007) und liefert die Indikation, um eine ambulante automatische Blutdruckmessung zur Bestätigung oder zum Ausschluß eines sich aus der klinischen Messung ergebenden Verdachts durchzuführen.

5.4. Streß bei medizinischen Eingriffen

In Untersuchungen wurde gezeigt, daß ein operativer Eingriff mit Streß bzw. Angst für die Patienten verbunden ist (Haugen et al. 2009) und daß dieser Streß negative Auswirkungen z.B. auf das Schmerzerleben und auch den Heilungserfolg haben kann, wie z.B. in Form von stärker empfundenen Schmerzen, einem höheren Bedarf an Schmerzmitteln und einer verlängerten Heilungsdauer (Panda et al. 1996, Badner et al. 1990).

In der weiter oben genannten Studie von Ziemssen et aliter, bei der eine Überwachung des Blutdrucks nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab erfolgte (Ziemssen et al. 2008), fehlt jedoch eine Auswertung des Blutdrucks hinsichtlich einer Streßreaktion, wie sie in der vorliegenden Untersuchung erfolgte. Hierbei ergab sich für die Streßreaktion ein Fehlen statistisch signifikanter Unterschiede in der logistischen Regression bezüglich der Streßreaktion (siehe Tabelle 19) zwischen den Interventionsgruppen (Ranibizumab $p = 0,377$ und odds ratio 0,570, 95% - Konfidenzintervall [0,163 ; 1,986]; Pegaptanib $p = 0,374$ und odds ratio 0,568, [0,163; 1,979]) und der Kontrollgruppe ($p = 0,600$), also einem unabhängig von der Behandlungsart und der Verwendung eines VEGF - Inhibitors bestehendem Streßvorkommen bei den Patienten.

„Streß“ wurde innerhalb dieser Untersuchung anhand erhöhter Blutdruckwerte für den Zeitraum in der medizinischen Einrichtung definiert und wird als Sammelbegriff für verschiedene Ursachen dieser Blutdruckerhöhung verwendet. Eine mögliche Ursache für Streß ist Angst vor dem bevorstehenden Eingriff, die zu kardialen Rhythmusstörungen, Tachykardie und auch Hypertonie führen kann (Foggitt 2001), wobei letztere innerhalb dieser Untersuchung einen hypertensiven Effekt der VEGF – Inhibitoren hätte vortäuschen können und daher innerhalb der Blutdruckgruppen gesondert betrachtet wurde. Im Gegensatz zu anderen Studien (Foggitt 2001, Chua

et al. 2009, Nijkamp et al. 2004) wurde hierbei die Streßreaktion nur anhand der Blutdruckparameter und nicht durch psychologische Instrumente (z.B. Hospital Anxiety and Depression Scale) oder einen Fragebogen gemessen, was aber eine einfache Beurteilung der somatischen Wirkungen von Streß erlaubt (Gauter-Fleckenstein et al. 2007).

Dennoch ergaben sich hierbei Ergebnisse, die mit anderen Studien vergleichbar sind: Sowohl bei einer Kataraktoperation (Foggitt 2001, Nijkamp et al. 2004) als auch bei einer intravitrealen Injektion eines VEGF – Inhibitors (Chua et al. 2009) wiesen die Patienten keinen signifikanten Streß auf. Auch bei der vorliegenden Untersuchung fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Streßreaktion bzw. Angst zwischen den Behandlungsmethoden, d.h. kein signifikanter Streß innerhalb der Gruppen mit intravitrealer Injektion und der mit Kataraktoperation. So zeigte sich im Chi – Quadrattest kein signifikanter Unterschied ($p = 0,870$; siehe Tabelle 18) zwischen einer intravitrealen Injektion bzw. der Kataraktoperation, d.h. die Streßreaktion war in allen drei Untersuchungsgruppen gleich häufig verteilt und somit unabhängig von der Behandlungsmethode vorhanden, was sich auch in der logistischen Regression bezüglich der Streßreaktion abbildet (siehe oben). Damit ist die bestehende Streßreaktion als Ausdruck einer Angst vor einem medizinischen Eingriff im Allgemeinen und nicht als spezifische Angst vor einer der genannten Behandlungsmethoden zu werten. Diese unspezifische Angst wird auf Urinstinkte des Menschen vor einer Bedrohung zurückgeführt (Bruch und Schwandner 1997), was auch daran ersichtlich wird, daß sie unabhängig davon bestehen bleibt, ob es sich um eine länger dauernde Operation, wie die Kataraktoperation, oder einen kleinen operativen Eingriff, wie die intravitreale Injektion, handelt.

Ein weiteres, häufig gefundenes Ergebnis, daß Frauen häufiger Streßreaktionen zeigen als Männer (Haugen et al. 2009, Nijkamp et al. 2004), ließ sich auch hier wiederfinden: Von den 20 Personen mit einer Streßreaktion waren 14 (70%), also die Mehrzahl, weiblich.

Auch das Alter ($p = 0,376$; odds ratio 1,032, 95% - Konfidenzintervall [0,963 ; 1,105]) hat sich bei dieser Untersuchung in der logistischen Regression bezüglich der Streßreaktion nicht als signifikanter Einflußfaktor auf eine Streßreaktion bzw. von Angst erwiesen, d.h. unabhängig vom Alter tritt Streß auf, wie es auch bei der Studie von Hüppe (Hüppe 1997) dargestellt wird. Allerdings wird bei der Studie von Hüppe

die präoperative Angst bei verschiedenen, nicht ophthalmologischen Eingriffen beschrieben, während sich bei dieser Untersuchung die Ergebnisse auf nach der Behandlung erhobene Werte beziehen und auch kein Fragebogen, sondern nur meßtechnische Daten verwendet werden. Dennoch kann hier anhand der Ergebnisse trotz unterschiedlicher Untersuchungsmethoden die gleiche Aussage wie bei Hüppe hinsichtlich älterer Patienten getroffen werden: Ältere Patienten kann man nicht als Risikogruppe für Streßreaktionen bei operativen Eingriffen bezeichnen.

Obwohl die geringe Anzahl von Patienten mit Streßreaktion (20 von 159, 12,6%) bei dieser Untersuchung hier konsistent mit den Ergebnissen anderer Studien ist, in denen ebenfalls nur ein geringer Grad an Angst bzw. Streß im Rahmen einer Kataraktoperation (Foggitt 2001) bzw. intravitrealen Injektion (Chua et al. 2009) gefunden wurde, sollte man die Gegebenheit einer Streßsituation für die Patienten bei einem vertrauten, routinierten Eingriff deswegen nicht vernachlässigen. Denn ein gewisser „Basisstreß“ war bei den Patienten in allen drei Untersuchungsgruppen in gleichem Ausmaß vorhanden (siehe Tabelle 5 und 18) und der Blutdruckabfall im Vergleich von vor zu nach der intravitrealen Injektion bzw. Kataraktoperation (siehe Tabelle 7 und 9) kann auch als eine perioperative Streßreaktion angesehen werden. Im Hinblick auf eine für die Kataraktoperation und intravitreale Injektion vorwiegend ältere Patientenpopulation, wie auch am Altersmedian von 74 Jahren innerhalb dieser Untersuchung ersichtlich, mit potentiell multimorbidem Charakter, ist eine ausgeprägte perioperative Streßreaktion mit einem perioperativ erhöhtem Blutdruck nicht unbedenklich, da die physiologischen Vorgänge der Streßreaktion, wie Tachykardie, Hypertonie oder Herzrhythmusstörungen (Foggitt 2001) negative Auswirkungen haben können: Denn Hypertonie gilt als wichtiger Faktor für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in Form eines Schlaganfalls, eines Herzversagens, koronarer Herzkrankheit und auch eines (plötzlichen) Todes (Basile 2002, Whelton 1994). Vor allem angesichts der allgemein niedrigen Bluthochdruckkontrolle (Borzecki et al. 2005, Kearney et al. 2004), die sich auch in der ausgeführten Untersuchung gezeigt hat, ist eine perioperative Streßminimierung zur Vermeidung einer sich auf die unkontrollierte Hypertonie noch aufplanzende weitere streßbedingte Blutdruckerhöhung zur Verhinderung der genannten negativen Folgen wichtig.

Dabei hat sich herausgestellt, daß eine Streßminimierung durch einfache Methoden möglich ist. In mehreren Studien (Gillies und Baldwin 2001, Leinonen et al. 2001,

Kanerva et al. 1999, Haugen et al. 2009) hat sich gezeigt, daß sich der perioperative Streß bei Patienten vor allem durch folgende Verhaltensweisen gut vermindern läßt: Die Patienten empfanden es als erleichternd, wenn sie perioperativ Informationen erhielten und die Möglichkeit hatten, Fragen zu stellen. Außerdem wurde die kontinuierliche Information während der Operation (nur bei lokalen Anästhesieformen möglich) als besonders streßlindernd empfunden (Haugen et al. 2009).

Informationen vor einem medizinischen Eingriff erhalten die Patienten bereits während des Aufklärungsgesprächs, in dem auch die Möglichkeit besteht, Fragen zu stellen. Als problematisch stellte sich aber in diesem Zusammenhang heraus, daß viele Patienten trotz Erklärung nicht alles verstehen (Kanerva et al. 1999), so daß es hilfreich sein kann, den Eingriff anhand von Bildern, z.B. aus dem Aufklärungsbogen, zu erklären und konkret nachzufragen, ob noch Fragen bestehen. Einschränkungen ergeben sich dabei aber zusätzlich aufgrund des fortgeschrittenen Alters der Patienten, was mit einer beeinträchtigten Verständnisfähigkeit einhergehen kann (Nijkamp et al. 2004).

Die kontinuierliche Information des Patienten läßt sich bei einer Kataraktoperation, die in einer lokalen Anästhesie durchgeführt werden kann, und ebenso bei einer intravitrealen Injektion, gut verwirklichen: Während des Aufenthaltes im Operationssaal hat es sich, auch aus eigener Erfahrung während der Famulaturen, als sehr beruhigend für die Patienten erwiesen, wenn der Operateur gleichzeitig bei dem Ausführen einer Tätigkeit die durchgeführte Maßnahme erklärt. Diese positive intraoperative Vorgehensweise dem Patienten gegenüber kann aber auch problematisch werden, wenn sie den Patienten zu Bewegungen anregt, die während einer Kataraktoperation oder intravitrealen Operation nicht nur störend, sondern auch gefährlich sind. Eine Erläuterung der vorgenommenen Schritte ist intraoperativ sicherlich möglich und auch sinnvoll, aber nicht in dem Ausmaß, daß dadurch der Operationserfolg gefährdet wird. Aus diesem Grund erscheint es auch nicht sinnvoll, dem Patienten während der Durchführung eines ophthalmologischen Eingriffs Fragen stellen zu lassen.

Eine perioperative Begleitung des Patienten in Form von Erläuterungen und dem Beantworten von Fragen ist, unter den genannten intraoperativen Einschränkungen, sinnvoll und kann den perioperativen Streß minimieren und so mögliche negative Folgen verhindern.

6.0. Schlußfolgerungen

Aus der hier ausgeführten Untersuchung bezüglich der feuchten AMD und deren aktueller Behandlungsmethode durch die intravitreale Injektion mit den VEGF – Inhibitoren Ranibizumab und Pegaptanib lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Weder aus den durchgeführten Zulassungsstudien der VEGF – Inhibitoren noch aus dieser Untersuchung kann eindeutig eine systemische Wirkung der primär intravitreal verabreichten VEGF – Inhibitoren nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Speziell der hierbei untersuchte mögliche Einfluß von Ranibizumab und/ oder Pegaptanib auf den Blutdruck einer nicht studienmäßig selektierten Patientenpopulation nach der intravitrealen Injektion ließ sich nicht nachweisen. Dennoch läßt sich dadurch der Einfluß eines der verwendeten Medikamente auf den Blutdruck nicht eindeutig ausschließen, da zum einen eine dominierend schlecht kontrollierte Hypertonie innerhalb der beiden Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe die Erfassung eines möglicherweise nur bei einem Teil der Patienten bestehenden Zusammenhangs zwischen Blutdruckerhöhung und VEGF – Inhibitor unmöglich werden ließ und zum andern die teilweise bestehende antihypertensive Medikation eine mögliche Wirkung der VEGF – Inhibitoren auf ein nicht mehr signifikant erscheinendes Niveau abgeschwächt haben kann. Stattdessen lieferten die erhobenen Blutdruckdaten ein Abbild der schlechten bis fehlenden Bluthochdruckkontrolle, das sich in bisher beobachtete nationale und internationale epidemiologische Untersuchungen zu diesem Thema einreicht und die Feststellung bestätigt, daß eine unzureichend behandelte Hypertonie größtenteils in Kenntnis des Gesundheitswesens vorkommt. Ebenso fand sich entsprechend vorangegangener Untersuchungen das Alter als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie und eine im höheren Alter überwiegend vorliegende isolierte systolische Hypertonie innerhalb der untersuchten Studienpopulation. Aus dieser überwiegend schlechten Hypertoniekontrolle mit der daraus resultierenden potentiellen Gefährdung des Restsehvermögens der AMD – Patienten ergibt sich daher die Notwendigkeit, die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ophthalmologen, Internisten und Hausärzten zu intensivieren, um eine weitere Sehverschlechterung durch andere Erkrankungen wie Hypertonie und z.B. auch Diabetes mellitus so weit wie möglich zu verhindern. Diese Notwendigkeit ergibt sich aber auch aus finanzieller Sicht, da die zunehmende Überalterung der Gesellschaft mit einem entsprechendem Anstieg alterskorrelierter Erkrankungen wie der feuchten AMD zu einer noch

zunehmenden finanziellen Belastung der sozialen Systeme führt. Deshalb sollte eine teure Therapie wie die intravitreale Injektion von VEGF – Inhibitoren nicht durch eine unzureichende Therapie bei anderen Erkrankungen unterlaufen werden, damit eine kostenintensive, dauerhafte Betreuung aufgrund einer Sehbehinderung und deren Sekundärfolgen möglichst lange vermieden werden kann. Letzteres ist auch aus Patientensicht wichtig, um eine mit der visuellen Einschränkung einhergehende Abnahme der Lebensqualität möglichst lange hinauszuzögern. Der Aspekt der Sehbehinderung stellt auch eine Ursache der schlecht eingestellten Hypertonie dar, da die visuelle zusätzlich zu anderen altersbedingten Einschränkungen den Umgang mit Medikamenten so erschwert, daß trotz des Mitarbeitens eine richtige Einnahme nicht durchgeführt werden kann.

Desweiteren ergab die Untersuchung eine sowohl bei der intravitrealen Injektion als auch bei der Kataraktoperation in gleichem Ausmaß bestehende Streßreaktion. Also besteht unabhängig davon, ob „nur“ eine Injektion oder eine „vollständige“ Operation durchgeführt wird, bei den Patienten in gleichem Ausmaß Streß. Da dieser Streß u.a. zu einem Blutdruckanstieg bei einer überwiegend älteren Patientenpopulation mit zusätzlich vorherrschend unzureichend behandelter Hypertonie zu negativen Ereignissen wie einem Schlaganfall, Herzinfarkt usw. beitragen kann, ist eine Streßminimierung durch eine gute Patientenaufklärung und -betreuung sowie eine angepaßte technische Überwachung sinnvoll. Die ausgeführten hinsichtlich der Frage nach einer systemischen Wirkung von VEGF– Inhibitoren uneindeutigen und hinsichtlich der Hypertonie beunruhigenden Ergebnisse dieser Untersuchung machen die Notwendigkeit sowohl nach weiterer Erforschung der Pathogenese der AMD als auch nach der Verbesserung der Hypertoniekontrolle deutlich. Eine weitere Erforschung der Pathogenese der AMD ist wichtig, um durch Erkenntnis ihrer Entstehung noch wirksamere Behandlungsmethoden als die der VEGF – Inhibitoren und vielleicht sogar Präventionsmaßnahmen zu finden, damit die Lebensqualität der Betroffenen lange erhalten bleiben kann und auch die finanzielle Belastung kommender Generationen erträglicher gestaltet wird.

7.0. Literatur – und Quellenverzeichnis

- Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. 1999. Drusen in age-related macular degeneration: Pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Survey of Ophthalmology*, 44 (1):1-29.
- Afridi I, Canny J, Yao CH, Christensen B, Cooper RS, Kadiri S, Hill S, Kaplan N, Kuschnir E, Lexchin J, Mendis S, Poulter N, Psaty BM, Rahn KH, Sheps SG, Whitworth J, Yach D, Bengoa R, Ramsay L, World Health O. 2003. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension*, 21 (11):1983-1992.
- Algvere PV, Seregard S. 2003. Drusen maculopathy: a risk factor for AMD. Can we prevent visual loss? *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 81 (5):427-429.
- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. 2003. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Survey of Ophthalmology*, 48 (3):257-293.
- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. 2002. Perspective - A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *American Journal of Ophthalmology*, 134 (3):411-431.
- Arnold J, Bauer B, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Chader GJ, Chakravarthy U, Corcostegui B, Fine SL, Foerster MH, Gragoudas ES, Harvey PT, Hendrikse F, Immonen I, Johnson M, Kaiser PK, Kieselbach GF, Larsen M, Leys A, Margherio RR, Menchini U, Mieler WF, Mones J, Moreira C, Ohji M, Prunte C, Rosenfeld P, Saperstein DA, Singerman L, Soubrane G, Straatsma BR, Syrdalen P, Tornambe PE, Verdager J, Wolf S, Olson J, Aabert TM, Schachat AP, Miller JW, Lewis H, Fish GE, Jurklies B, Pournaras CJ, Sickenberg M, Lim JJ, Schmidt-Erfurth U, Rosenfeld PJ, Slakter JS, Johansson I, Lobes L, Ma C, Williams GA, Koenig F, Meredith T, Potter MJ, Stur M, Deslandes JY, Huber G, Manjuris U, Reaves A, Strong A, Terlow G, 20 VRa, Verteporfin Photodynamic T. 2002. Guidelines for using verteporfin (Visudyne (R)) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 22 (1):6-18.
- Aveline B, Hasan T, Redmond RW. 1994. PHOTOPHYSICAL AND PHOTSENSITIZING PROPERTIES OF BENZOPORPHYRIN DERIVATIVE MONOACID RING-A (BPD-MA). *Photochemistry and Photobiology*, 59 (3):328-335.
- Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. 1990. PREOPERATIVE ANXIETY - DETECTION AND CONTRIBUTING FACTORS. *Canadian Journal of Anaesthesia-Journal Canadien D Anesthesie*, 37 (4):444-447.
- Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN. 2009. Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: The Second Year of a Prospective Study. *American Journal of Ophthalmology*, 148 (1):59-65.
- Basile J. 2002. Hypertension in the elderly: a review of the importance of systolic blood pressure elevation. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*, 4 (2):108-112, 119.
- Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, Moskowitz MA. 1998. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *New England Journal of Medicine*, 339 (27):1957-1963.
- Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E. 2009. Drug therapy in the elderly. *Internist*, 50 (12):1415-1423.

- Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, Kim SY, Merges C, Tong P, Luty GA. 2006. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Experimental Eye Research*, 82 (1):99-110.
- Bird AEC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, Dejong P, Klaver CCW, Klein BEK, Klein R, Mitchell P, Sarks JP, Sarks SH, Sourbanc G, Taylor HR, Vingerling JR. 1995. AN INTERNATIONAL CLASSIFICATION AND GRADING SYSTEM FOR AGE-RELATED MACULOPATHY AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Survey of Ophthalmology*, 39 (5):367-374.
- Bornfeld N, Pauleikhoff D, Bartz-Schmidt U, Bertram B, Bresgen M, Holz F, Kampik A, Kirchhof B, Lemmen KD, Roeder J, Redaktionskomitee. 2009. New Aspects in the Management of Exudative Age-Related Macular Degeneration - Current Position of the Retinological Society, the German Ophthalmology Society and the Professional Union of Ophthalmologists in Germany. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*, 226 (5):388-395.
- Borzecki AM, Oliveria SA, Berlowitz DR. 2005. Barriers to hypertension control. *American Heart Journal*, 149 (5):785-794.
- Borzecki AM, Glickman ME, Kader B, Berlowitz DR. 2006. The effect of age on hypertension control and management. *American Journal of Hypertension*, 19 (5):520-527.
- Bressler NM, Verteporfin R. 2005. Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age related macular degeneration and other causes: Update. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 25 (2):119-134.
- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. 1988. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Survey of Ophthalmology*, 32 (6):375-413.
- Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, Fine SL, Green WR. 1994. CLINICOPATHOLOGICAL CORRELATION OF DRUSEN AND RETINAL-PIGMENT EPITHELIAL ABNORMALITIES IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 14 (2):130-142.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, Grp AS. 2006. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355 (14):1432-1444.
- Bruch HP, Schwandner O. 1997. Human fear and anxiety before surgery. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 32 (3):S315-S317.
- Brucker AJ. 2009. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 29 (6):S54-S56.
- Brunk UT, Terman A. 2002. Lipofuscin: Mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radical Biology and Medicine*, 33 (5):611-619.
- Chrysant SG. 2011. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. *Hippokratia*, 15 (1):7-11.
- Chua PYS, Mitrut I, Armbrecht AM, Vani A, Aslam T, Dhillon B. 2009. Evaluating Patient Discomfort, Anxiety, and Fear Before and After Ranibizumab Intravitreal Injection for Wet Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 127 (7):939-940.
- Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. 2004. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Survey of Ophthalmology*, 49 (1):25-37.

- Ciulla TA, Rosenfeld PJ. 2009. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology*, 20 (3):158-165.
- Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. 2008. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 12 (16):iii-iv, ix-201.
- Cruess AF, Zlateva G, Pleil AM, Wirostko B. 2009. Photodynamic therapy with verteporfin in age-related macular degeneration: a systematic review of efficacy, safety, treatment modifications and pharmacoeconomic properties. *Acta Ophthalmologica*, 87 (2):118-132.
- Csaky K, Do DV. 2009. Safety Implications of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade for Subjects Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies. *American Journal of Ophthalmology*, 148 (5):647-656.
- da Silva NL, Ribeiro E, Navarro JL, Zanini AC. 2011. Compliance with treatment: related-issues and insights for pharmacist intervention. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47 (1):1-12.
- Dafer RM, Schneck M, Friberg TR, Jay WM. 2007. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: a review of risk. *Seminars in ophthalmology*, 22 (3):201-204.
- Das A, McGuire PG. 2003. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Progress in Retinal and Eye Research*, 22 (6):721-748.
- Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Strobel J. Änderung von Makulapigment und Drusenmorphologie unter Luteinsupplementation. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, (EFirst)
- DellaCroce JT, Vitale AT. 2008. Hypertension and the eye. *Current Opinion in Ophthalmology*, 19 (6):493-498.
- Dewan A, Liu MG, Hartman S, Zhang SSM, Liu DTL, Zhao C, Tam POS, Chan WM, Lam DSC, Snyder M, Barnstable C, Pang CP, Hoh J. 2006. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*, 314 (5801):989-992.
- Donaldson MJ, Pulido JS. 2006. Treatment of nonexudative (dry) age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology*, 17 (3):267-274.
- Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. 2005. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*, 308 (5720):421-424.
- Eyre H, Kahn R, Robertson RM, Clark NG, Doyle C, Hong YL, Gansler T, Glynn T, Smith RA, Taubert K, Thun MJ, Writing AAC. 2004. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes - A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Circulation*, 109 (25):3244-3255.
- Fallon MB, Boyer JL. 1990. HEPATIC TOXICITY OF VITAMIN-A AND SYNTHETIC RETINOIDS. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 5 (3):334-342.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. 2003. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*, 9 (6):669-676.
- Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. 2006. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 26 (8):859-870.

- Fine AM, Elman MJ, Ebert JE, Prestia PA, Starr JS, Fine SL. 1986. EARLIEST SYMPTOMS CAUSED BY NEOVASCULAR MEMBRANES IN THE MACULA. *Archives of Ophthalmology*, 104 (4):513-514.
- Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. 2000. Drug therapy: Age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 342 (7):483-492.
- Fingar VH. 1996. Vascular effects of photodynamic therapy. *J Clin Laser Med Surg*, 14 (5):323-328.
- Foggitt PS. 2001. Anxiety in cataract surgery: Pilot study. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 27 (10):1651-1655.
- Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. 1996. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *American Journal of Ophthalmology*, 122 (3):393-403.
- Franklin SS. 2006. Hypertension in older people: part 1. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*, 8 (6):444-449.
- Frick KD, Gower EW, Kempen JH, Wolff JL. 2007. Economic impact of visual impairment and blindness in the United States. *Archives of Ophthalmology*, 125 (4):544-550.
- Gasque P, Dean YD, McGreal EP, VanBeek J, Morgan BP. 2000. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology*, 49 (1-2):171-186.
- Gasse C, Hense HW, Stieber J, Doring A, Liese AD, Keil U. 2001. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. *Journal of Human Hypertension*, 15 (1):27-36.
- Gauter-Fleckenstein B, Kaviani R, Weiss C, Burges A, Korell M, Anthuber C, Hermann HD, Weninger E, Kreimeier U. 2007. Perioperative patient management. Evaluation of subjective stress and demands of patients undergoing elective gynaecological surgery. *Anaesthetist*, 56 (6):562-570.
- Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. 2006. Age-related macular degeneration - emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Annals of Medicine*, 38 (7):450-471.
- Gerin W, Ogedegbe G, Schwartz JE, Chaplin WF, Goyal T, Clemow L, Davidson KW, Burg M, Lipsky S, Kentor R, Jhalani J, Shimbo D, Pickering TG. 2006. Assessment of the white-coat effect. *Journal of Hypertension*, 24 (1):67-74.
- Gillies MAM, Baldwin FJ. 2001. Do patient information booklets increase perioperative anxiety? *European Journal of Anaesthesiology*, 18 (9):620-622.
- Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT, Dean M, Allikmets R, Grp AMDGCS. 2006. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nature Genetics*, 38 (4):458-462.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR, Neova VISO. 2004. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 351 (27):2805-2816.
- Green RW. 1999. Histopathology of age-related macular degeneration. *Molecular Vision*, 5 (24-35):U11-U20.
- Green WR, Enger C. 1993. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION HISTOPATHOLOGIC STUDIES - THE 1992 ZIMMERMAN, LORENZ, E LECTURE. *Ophthalmology*, 100 (10):1519-1535.

- Grossniklaus HE, Green WR. 2004. Choroidal neovascularization. *American Journal of Ophthalmology*, 137 (3):496-503.
- Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternberg P, Capone A, Aaberg TM, Lopez PF. 1992. IMMUNOHISTOCHEMICAL AND HISTOCHEMICAL PROPERTIES OF SURGICALLY EXCISED SUBRETINAL NEOVASCULAR MEMBRANES IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *American Journal of Ophthalmology*, 114 (4):464-472.
- Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ, Maguire AM, Ho AC. 1998. Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39 (2):385-390.
- Guymer RH, Chong EWT. 2006. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Medical Journal of Australia*, 184 (9):455-458.
- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM, Smith RJH, Silvestri G, Russell SR, Klaver CCW, Barbazetto I, Chang S, Yannuzzi LA, Barile GR, Merriam JC, Smith RT, Olsh AK, Bergeron J, Zernant J, Merriam JE, Gold B, Dean M, Allikmets R. 2005. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102 (20):7227-7232.
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Nouredine M, Gilbert JR, Schnetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA. 2005. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 308 (5720):419-421.
- Haugen AS, Eide GE, Olsen MV, Haukeland B, Remme AR, Wahl AK. 2009. Anxiety in the operating theatre: a study of frequency and environmental impact in patients having local, plexus or regional anaesthesia. *Journal of Clinical Nursing*, 18 (16):2301-2310.
- Hubbard B, Sternberg P, Capone A, Aaberg TM, Brown JM, Dubois LG, Johnson J, Schmitz N, Haller JA, Campochiaro PA, de Juan E, Pieramici D, Zimmer-Galler I, Hartnett M, Hawse P, Porter T, Youngblood AE, Orr PR, Arroyo J, MacCumber MW, Civantos J, Packo KH, De Alba M, Franzyc M, Gaynes BL, Morrison C, Rago L, Violetto C, Bryant DA, Doherty D, Morini F, Weinberg DV, Schroeder R, Koecher J, Strugala Z, Lewis H, Kaiser PK, Holody L, Schaaf LS, Ambrose G, Fatori A, Bartram GM, Burke SL, Fecko T, Ross DJ, Singerman LJ, Novak MA, Pendergast S, Campana LM, Tilocco K, Rath SC, Tanner V, Greanoff G, Lehnhardt D, Smith-Brewer S, Spagnoletta K, Davidorf FH, Chambers R, Milliron J, Perry J, Callanan DG, Creighton JR, Resmini N, Rollins R, Andrews M, Toth C, Anderson MW, Caldwell JV, Atebara NH, Pelke S, Rosenthal WN, Dyer DS, Moore D, Petro B, Thibodeaux DJ, Hoskins JC, Googe JM, Carter KE, Evans SM, Higdon TT, Holton JL, Gilliland BD, Wood WJ, Isernhagen R, Cruz JL, Buck ML, James JD, Jordan TL, Wolfe JL, Brown C, Heath W, Millet C, Reid M, Slade E, Schwartz SD, Engstrom R, Small K, Eure J, Hsu J, Ostrick R, Tran D, Wong T, Barnhart L, Chen J, Chun M, Johnson L, Kageyama JY, Tetreault M, Thayer D, Trump B, Blumenkranz MS, Mattio P, Williams DF, Mittra RA, Dev S, Enloe J, Marella SD, Oestrich N, Bradford RH, Nanda SK, Monlux A, Ogilbee LM, Sipperley JO, Sneed SR, Jacobsen JJ, Tysiac E, Freistroffer D, Perez N, Rosas P, Tomaszewski T, Bergren RL, Doft B, Metz DJ, Sedory K, Trombetta C, Rigoni G, Wellman L, Wilcox L, Campbell A, Steinberg D, Vagstad G, Wilson DJ, Redenbo E, Steinkamp P, Wallace P, Williams GA, Garretson BR, Ruby A, Cumming KL,

- Lewis B, Manatry P, Zajeckowski M, Holekamp NM, Thomas MA, Joseph DP, Boyd L, Gualdoni J, Nobel V, Allen R, Barts B, Dahl J, Holle TS, Ort E, Raeber M, Rogers JM, McDonald HR, Johnson RN, Stolarczuk M, Wood P, Curren KE, DeBoer KA, Huggans SM, Miller JR, Uy J, Pesin SR, Leonardy NJ, Dabbs CK, Haener JM, Bressler NM, Cumming L, Bass EB, Childs D, Lawson C, Goldsborough IL, Staflin P, Hawkins BS, Dong LM, Marsh MJ, Miskala H, Casper RG, Keith AD, Smith DK, McCaffrey LD, Newhouse MM, Dreger K, Jaffee HA, Grubb SC, Lassiter L, James PA, Alden CB, Kiah TR, Prusakowski NA, Sadda S, Schein OD, Solomon SD, Mbah L, Strozykowski RW, Mills I, Sieving PA, Kupfer C, McLaughlin JA, Redford M, Cotch MF, Childs AL, Mangione CM, Miskala PH, Jaffee A, Hillis AI, Abrams GW, Connett JE, Grady C, Harrison EG, Jampol LM, Grossniklaus HE, Halter JA, Submacular Surgery Trials Res G. 2004. Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report no. 4. *American Journal of Ophthalmology*, 138 (1):91-108.
- Huppe M. 1997. Anxiety in the elderly on the day prior to surgery. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 32 (3):S348-S354.
- Hyman L, Schachat AP, He QM, Leske MC, Age-Related Macular Degenerat Risk F. 2000. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 118 (3):351-358.
- Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, Khayat D, Spano JP. 2009. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Annals of Oncology*, 20 (5):807-815.
- Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. 2005. Recommendation for the procedure of intravitreal injections of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*, 222 (5):390-395.
- Jeganathan VSE, Verma N. 2009. Safety and efficacy of intravitreal anti-VEGF injections for age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology*, 20 (3):223-225.
- Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Dawczynski J. 2011a. Optische Makulapigmentdichte (MPOD) als protektive Faktor bei der trockenen altersbedingten Makuladegeneration (AMD) - Ergebnisse der LUTEGA - Studie Berlin, Estrel Convention Center: DOG Abstract - Archiv.
- Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang GE, Dawczynski J. 2011b. The Lutega-Study: Lutein And Omega- 3- Fatty Acids And Their Relevance For Macular Pigment In Patients With Age-related Macular Degeneration (amd) Fort Lauderdale, Florida:
- Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang GE, Dawczynski J. 2011c. The LUTEGA-Study: lutein and omega- 3- fatty acids and their relevance for macular pigment in patients with age- related macular degeneration (AMD) Fort Lauderdale: University Hospital Jena.
- Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR. 2007. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: Subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *American Journal of Ophthalmology*, 144 (6):850-857.
- Kanerva AM, Suominen T, Leino-Kilpi H. 1999. Informed consent for short-stay surgery. *Nursing Ethics*, 6 (6):483-493.

- Kanski JJ. 2008. *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas*. 6te Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Kassoff A. 2008. A randomized, placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report No. 8 (vol 119, pg 1417, 2001). *Archives of Ophthalmology*, 126 (9):1251-1251.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. 2004. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *Journal of Hypertension*, 22 (1):11-19.
- Keil U, Kuulasmaa K. 1989. WHO MONICA PROJECT - RISK-FACTORS. *International Journal of Epidemiology*, 18:S46-S55.
- Kijlstra A, La Heij EC, Hendrikse F. 2005. Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Ocular Immunology and Inflammation*, 13 (1):3-11.
- Klein ML, Schultz DW, Edwards A, Matise TC, Rust K, Berselli CB, Trzupke K, Weleber RG, Ott J, Wirtz MK, Acott TS. 1998. Age-related macular degeneration - Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Archives of Ophthalmology*, 116 (8):1082-1088.
- Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. 1997. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy - The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*, 104 (1):7-21.
- Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. 2002. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. *Ophthalmology*, 109 (10):1767-1779.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. 2005. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 308 (5720):385-389.
- Knauer C, Pfeiffer N. 2006. Blindness in Germany - today and in 2030. *Ophthalmologie*, 103 (9):735-+.
- Knauer C, Pfeiffer N. 2008. The value of vision. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246 (4):477-482.
- Kourlas H, Abrams P. 2007. Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: A review. *Clinical Therapeutics*, 29 (9):1850-1861.
- Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, Li WJ, Connolly E, O'Neill CA, Miller JW. 2002. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Archives of Ophthalmology*, 120 (3):338-346.
- Kulkarni AD, Kuppermann BD. 2005. Wet age-related macular degeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57 (14):1994-2009.
- Kuroki M, Voest EE, Amano S, Beerepoot LV, Takashima S, Tolentino M, Kim RY, Rohan RM, Colby KA, Yeo KT, Adamis AP. 1996. Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *Journal of Clinical Investigation*, 98 (7):1667-1675.
- Kymes SN. 2009. The cost-effectiveness of treatment of age-related macular degeneration: a review. *Minerva Medica*, 100 (1):69-77.
- la Cour M, Kiilgaard JF, Nissen MH. 2002. Age-related macular degeneration - Epidemiology and optimal treatment. *Drugs & Aging*, 19 (2):101-133.
- Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU, Vanden Broecke C, Aisenbrey S, De Laey JJ, Heimann K. 2000. Clinicopathological correlation in exudative age related

- macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. *British Journal of Ophthalmology*, 84 (3):239-243.
- Leinonen T, Leino-Kilpi H, Stahlberg MR, Lertola K. 2001. The quality of perioperative care: development of a tool for the perceptions of patients. *Journal of Advanced Nursing*, 35 (2):294-306.
- Lowel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Volzke H. 2006. Epidemiology of hypertension: selective results of population-representative studies in Southern and Northern Germany. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 131 (46):2586-2591.
- Maguire MG, Bressler SB, Bressler NM, Alexander J, Hiner CJ, Javornik NB, Phillips D, Marsh MJ, Hawkins BS, Burgess DB, Chandra S, Klein ML, Orth DH, Stevens T, Fine SL. 1997. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 115 (6):741-747.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HAJ, Zanchetti A. 2007. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension - The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 28 (12):1462-1536.
- Mancia G, Rosei EA, Cifkova R, DeBacker G, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kawecka-Jaszcs K, Kiowski W, Kjeldsen S, Luscher T, McInnes G, Mallion JM, Brien EO, Poulter NR, Priori SG, Rahn KH, Rodicio JL, Ruilope LM, Safar M, Staessen JA, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Zanchetti A, Zannad F, European Soc H, European Soc C. 2003. 2003 European society of hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 21 (6):1011-1053.
- Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, Gerber HP, Ferrara N, Crouch RK, Olsen BR. 2005. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *American Journal of Pathology*, 167 (5):1451-1459.
- Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. 2010. Nutraceuticals and Prevention of Atherosclerosis: Focus on omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Mediterranean Diet Polyphenols. *Cardiovascular Therapeutics*, 28 (4):e13-e19.
- Mathew RS, Delbaere K, Lord SR, Beaumont P, Vaegan, Madigan MC. 2011. Depressive symptoms and quality of life in people with age-related macular degeneration. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 31 (4):375-380.
- Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S. 1998. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Annals of Internal Medicine*, 129 (10):770-+.
- Meyer CH, Ziemssen F, Heimann H. 2008a. Intravitreal injection. Monitoring to avoid postoperative complications. *Ophthalmologie*, 105 (2):143-+.
- Meyer CH, Helb HM, Eter N. 2008b. Monitoring of AMD patients on anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment. Practical notes on functional and anatomical examination parameters from Drug approval studies, specialist information and case series. *Ophthalmologie*, 105 (2):125-+.

- Moore DJ, Clover GM. 2001. The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42 (12):2970-2975.
- Ness AR, Powles JW. 1997. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: A review. *International Journal of Epidemiology*, 26 (1):1-13.
- Nguyen NX, Weismann M, Trauzettel-Klosinski S. 2008. Spectrum of ophthalmologic and social rehabilitation at the Tubinger Low-Vision Clinic. A retrospective analysis for 1999-2005. *Ophthalmologie*, 105 (6):563-569.
- Nijkamp MD, Kenens CA, Dijker AJM, Ruitter RAC, Hiddema F, Nuijts R. 2004. Determinants of surgery related anxiety in cataract patients. *British Journal of Ophthalmology*, 88 (10):1310-1314.
- Novartis Pharma G. 2008. Fachinformation Lucentis (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/ SPC) Rote Liste Service GmbH.
- Nowak JZ. 2006. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological Reports*, 58 (3):353-363.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P, European Soc of H. 2005. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*, 23 (4):697-701.
- Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, Chaplin W, Spruill TM, Albanese GM, Eguchi K, Burg M, Gerin W. 2008. The Misdiagnosis of Hypertension The Role of Patient Anxiety. *Archives of Internal Medicine*, 168 (22):2459-2465.
- Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. 2002. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 162 (4):413-420.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. 1996. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 334 (18):1150-1155.
- Panda N, Bajaj A, Pershad D, Yaddanapudi LN, Chari P. 1996. Pre-operative anxiety - Effect of early or late position on the operating list. *Anaesthesia*, 51 (4):344-346.
- PandaJonas S, Jonas JB, JakobczykZmija M. 1996. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *American Journal of Ophthalmology*, 121 (2):181-189.
- Pauleikhoff D. 2005. Neovascular age-related macular degeneration - Natural history and treatment outcomes. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 25 (8):1065-1084.
- Pauleikhoff D, Barondes MJ, Minassian D, Chisholm IH, Bird AC. 1990. DRUSEN AS RISK-FACTORS IN AGE-RELATED MACULAR DISEASE. *American Journal of Ophthalmology*, 109 (1):38-43.
- Pauleikhoff D, Bornfeld N, Gabel VP, Holz F, Roider H. 2005. The position of the Retinological Society, the German Ophthalmological Society and the Professional Association of Ophthalmologists - Comments on the current therapy for neovascular AMD. *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde*, 222 (5):381-388.
- Pauleikhoff D, Scheider A, Wiedmann P, Gelisken F, Scholl HPN, Roider I, Mohr A, Zlateva G, Xu X. 2009. Neovascular age-related macular degeneration in

- Germany - Encroachment on the quality of life and the financial implications. *Ophthalmologie*, 106 (3):242-251.
- Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. 2009. INTRAVITREAL INJECTION OF THERAPEUTIC AGENTS. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 29 (7):875-912.
- Pfizer Pharma G. 2009. Macugen 0,3 mg Injektionslösung Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/ SPC) Rote Liste Service GmbH.
- Pickering TG, Gerin W, Schwartz AR. 2002. What is the white-coat effect and how should it be measured? *Blood Pressure Monitoring*, 7 (6):293-300.
- Plouet J, Schilling J, Gospodarowicz D. 1989. ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF A NEWLY IDENTIFIED ENDOTHELIAL-CELL MITOGEN PRODUCED BY ATT-20 CELLS. *Embo Journal*, 8 (12):3801-3806.
- Prugger C, Heuschmann PU, Keil U. 2006. Epidemiology of hypertension in Germany and Epidemiologie der hypertonie in deutschland und weltweit. *Herz*, 31 (4):287-293.
- Ramrattan RS, Vanderschaft TL, Mooy CM, Debruijn WC, Mulder PGH, Dejong P. 1994. MORPHOMETRIC ANALYSIS OF BRUCHS MEMBRANE, THE CHORIOCAPILLARIS, AND THE CHOROID IN AGING. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 35 (6):2857-2864.
- Redon J, Erdine S, Bohm M, Ferri C, Kolloch R, Kreutz R, Laurent S, Persu A, Schmieder RE, Committee SS. 2011. Physician attitudes to blood pressure control: findings from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide survey. *Journal of Hypertension*, 29 (8):1633-1640.
- Rehak M, Fric E, Wiedemann P. 2008. Lutein and antioxidants in the prevention of age-related macular degeneration. *Ophthalmologie*, 105 (1):37-+.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, Grp MS. 2006. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355 (14):1419-1431.
- Sarafidis PA, Bakris GL. 2008. State of Hypertension Management in the United States: Confluence of Risk Factors and the Prevalence of Resistant Hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, 10 (2):130-139.
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. 1988. EVOLUTION OF GEOGRAPHIC ATROPHY OF THE RETINAL-PIGMENT EPITHELIUM. *Eye*, 2:552-577.
- Schachat AP. 2005. New treatments for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 112 (4):531-532.
- Schmidt-Erfurth U, Hasan T. 2000. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*, 45 (3):195-214.
- Schmidterfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R. 1994a. VASCULAR TARGETING IN PHOTODYNAMIC OCCLUSION OF SUBRETINAL VESSELS. *Ophthalmology*, 101 (12):1953-1961.
- Schmidterfurth U, Bauman W, Gragoudas E, Flotte TJ, Michaud NA, Birngruber R, Hasan T. 1994b. PHOTODYNAMIC THERAPY OF EXPERIMENTAL CHOROIDAL MELANOMA USING LIPOPROTEIN-DELIVERED BENZOPORPHYRIN. *Ophthalmology*, 101 (1):89-99.
- Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, Lelgemann M. 2011. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *British Journal of Ophthalmology*, 95 (3):308-317.
- Scholze J. 2010. Isolated systolic hypertension. *Herz*, 35 (8):568-574.

- Schrader WF. 2006. Age-related macular degeneration. A socioeconomic time bomb in our aging society. *Ophthalmology*, 103 (9):742-748.
- Seland JH, Vingerling JR, Augood CA, Bentham G, Chakravarthy U, deJong P, Rahu M, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Fletcher AE. 2011. Visual Impairment and quality of life in the Older European Population, the EUREYE study. *Acta Ophthalmologica*, 89 (7):608-613.
- Slama M, Susic D, Frohlich ED. 2002. Prevention of hypertension. *Current Opinion in Cardiology*, 17 (5):531-536.
- Sparrow JR, Boulton M. 2005. RPE lipofuscin and its role in retinal-pathobiology. *Experimental Eye Research*, 80 (5):595-606.
- Spencer KL, Olson LM, Anderson BM, Schnetz-Boutaud N, Scott WK, Gallins P, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA, Haines JL. 2008. C3 R102G polymorphism increases risk of age-related macular degeneration. *Human Molecular Genetics*, 17 (12):1821-1824.
- Steinbrook R. 2006. The price of sight - Ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355 (14):1409-1412.
- Strauss O. 2005. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiological Reviews*, 85 (3):845-881.
- Sunness JS. 1999. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Molecular Vision*, 5 (24-35)
- Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ, Hawkins BS, Haselwood D. 1997. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*, 104 (10):1677-1691.
- Takeda N, Maemura K. 2011. Circadian clock and cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*, 57 (3):249-256.
- Thompson RG, Rodrigue A, Kowarski A, Blizzard RM. 1972. GROWTH-HORMONE - METABOLIC CLEARANCE RATES, INTEGRATED CONCENTRATIONS, AND PRODUCTION-RATES IN NORMAL ADULTS AND EFFECT OF PREDNISONE. *Journal of Clinical Investigation*, 51 (12):3193-&.
- Tunon J, Ruiz-Moreno JM, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Lorenzo O, Egido J. 2009. Cardiovascular Risk and Antiangiogenic Therapy for Age-related Macular Degeneration. *Survey of Ophthalmology*, 54 (3):339-348.
- Tuo JS, Bojanowski CM, Chan CC. 2004. Genetic factors of age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 23 (2):229-249.
- van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong P. 2003. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *European Journal of Epidemiology*, 18 (9):845-854.
- van Wijngaarden P, Qureshi SH. 2008. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the management of neovascular age-related macular degeneration: a review of current practice. *Clinical and Experimental Optometry*, 91 (5):427-437.
- Vingerling JR, Klaver CCW, Hofman A, deJong P. 1995. Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiologic Reviews*, 17 (2):347-360.
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. 2003. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 361 (9374):2017-2023.
- Walker KZ, O'Dea K, Gomez M, Girgis S, Colagiuri R. 2010. Diet and exercise in the prevention of diabetes. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 23 (4):344-352.

- Warburton S, Southwick K, Hardman RM, Secret AM, Grow RK, Xin HJ, Woolley AT, Burton GF, Thulin CD. 2005. Examining the proteins of functional retinal lipofuscin using proteomic analysis as a guide for understanding its origin. *Molecular Vision*, 11 (130):1122-1134.
- Whelton PK. 1994. EPIDEMIOLOGY OF HYPERTENSION. *Lancet*, 344 (8915):101-106.
- Wong T, Mitchell P. 2007. The eye in hypertension. *Lancet*, 369 (9559):425-435.
- Woodburn KW, Engelman CJ, Blumenkranz MS. 2002. CME photodynamic therapy for choroidal neovascularization - A review. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 22 (4):391-405.
- Yang ZL, Camp NJ, Sun H, Tong ZZ, Gibbs D, Cameron DJ, Chen HY, Zhao Y, Pearson E, Li X, Chien J, DeWan A, Harmon J, Bernstein PS, Shridhar V, Zabriskie NA, Hoh J, Howes K, Zhang K. 2006. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science*, 314 (5801):992-993.
- Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. 1990. IDIOPATHIC POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY (IPCV). *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 10 (1):1-8.
- Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, Orlock D, Borodoker N. 2001. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 21 (5):416-434.
- Zhou B, Wang B. 2006. Pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. *Experimental Eye Research*, 83 (3):615-619.
- Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. 2006. (Side) effects of VEGF inhibition. *Ophthalmologie*, 103 (6):484-492.
- Ziemssen F, Zhu Q, Peters S, Grisanti S, El Wardani M, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Group TBS, Ziemssen T. 2008. Intensified monitoring of circadian blood pressure and heart rate before and after intravitreal injection of bevacizumab: preliminary findings of a pilot study. *International Ophthalmology*, 29 (4):213 - 224.

8.0. Anhang

8.1. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 verändert nach:
Nowak JZ. 2006. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological Reports*, 58 (3):353-363.
- Abb. 2a, b Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. 2000. Drug therapy: Age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 342 (7):483-492.
- Abb. 3a, b Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. 2000. Drug therapy: Age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 342 (7):483-492.
- Abb. 4a, b Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU, Vanden Broecke C, Aisenbrey S, De Laey JJ, Heimann K. 2000. Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. *British Journal of Ophthalmology*, 84 (3):239-243.
- Abb. 5a, b Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU, Vanden Broecke C, Aisenbrey S, De Laey JJ, Heimann K. 2000. Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. *British Journal of Ophthalmology*, 84 (3):239-243.
- Abb. 6 verändert nach:
Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. 2000. Drug therapy: Age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 342 (7):483-492.
- Abb. 7 Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. 2000. Drug therapy: Age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 342 (7):483-492.
- Abb. 8 verändert nach:
Steinbrook R. 2006. The price of sight - Ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355 (14):1409-1412.
- Abb. 15 verändert nach:
Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. 2005. Recommendation for

the procedure of intravitreal injections of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*, 222 (5):390-395.

Abb. 16

verändert nach:

Kanski JJ. 2008. *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas*. 6te Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier.

8.2. Anamnesebogen

	Patientennummer IFA				Patientennummer Versuch			
	M	W	R	L	MAC	LUC	AVA	COP
Patientenstammdaten		Geschlecht		OP - Seite		Medikament / Prozedur		

Datenblatt Langzeit- RR- Messung bei IVOM- Patienten

Anamnese	
<input type="checkbox"/> Hypertonie <input type="checkbox"/> Hypotonie <input type="checkbox"/> Z.n. cerebralem Insult <input type="checkbox"/> Chron. obstruktive Lungenerkrankung <input type="checkbox"/> Bronchialasthma <input type="checkbox"/> Adipositas <input type="checkbox"/> Chronisch ischaemische Herzkrankheit <input type="checkbox"/> Hinweise auf Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Herzrhythmusstörungen <input type="checkbox"/> Herzschrittmacher <input type="checkbox"/> Z.n. Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> Nikotinabusus <input type="checkbox"/> Falithrom <input type="checkbox"/> ASS <input type="checkbox"/> Hinweise auf periph. art. Verschlusskrht. <input type="checkbox"/> Schilddrüsenüberfunktion <input type="checkbox"/> Schilddrüsenunterfunktion <input type="checkbox"/> Struma <input type="checkbox"/> Varikosis <input type="checkbox"/> Nierenfunktionsstörung <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus tablettengeführt <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus insulinpflichtig

Medikamente/ Dosierung			

Augenanamnese und -befund											
Erkrankung	R	L	R	Seit	L	Visus beste Korr.	Besonderes				
<input type="checkbox"/> AMD						R <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr></table> L <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr></table>					
<input type="checkbox"/> Diabetische RP											
<input type="checkbox"/> Cataract											
<input type="checkbox"/> Pseudophakie											
<input type="checkbox"/> Glaukom											

Messung bei OP/ IVOM vom <input type="text"/> bis <input type="text"/>				
RR vor OP/ IVOM	RR nach OP/ IVOM	Uhrzeit Gerätestart	Uhrzeit Gerätestopp	Wo gemessen (R/ L Oberarm)
mm Hg	mm Hg	Uhr	Uhr	R / L

8.3. Dokumentationsblatt blutdrucksteigernder Tätigkeiten

Mit Beispielen von eigentlich nicht erwünschter körperlicher Arbeit.

1. Beispiel: Gartenarbeit

Ereignisliste		Patientenname und Geburtsdatum ausgeblendet	
Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient: Bitte schreiben Sie alle Ereignisse während der Blutdruckmessung auf, die den Blutdruck beeinflussen konnten, z.B. Aufregung, Treppensteigen, Herzbeschwerden usw.:			
Ereignis	Uhrzeit	Ereignis	Uhrzeit
Fahrt Weimar-Esperfeld	14 ⁰⁰ -15 ³⁰	Schlafen gehen	22 ⁰⁰
Telefonieren	15 ⁴⁵ -16 ³⁰	schlechte Nachtruhe	
Kaffee trinken	16 ³⁰	Aufstehen	6 ³⁰
Zeitung lesen	16 ⁴⁵	ab 8 ⁰⁰ Uhr Fahrt	
Treppen steigen	17 ¹⁵	n. Weimar	
Ausruhen	17 ³⁰ -18 ⁰⁰	Ankunft	9.08
Gartenarbeiten	18 ¹⁵ -18 ⁵⁰		
Abendbrot	18 ⁵⁰		
Fernsehen	19 ⁰⁰ -21 ³⁰		

Orange markiert findet sich außerdem ein Hinweis auf die Beeinträchtigung der Schlaftiefe durch die automatische Blutdruckmessung während der Nacht.

2. Beispiel: Traktorbatterie ausbauen

RR- Auswertung	Patientenname und Geburtsdatum ausgeblendet
Auswertung	
Heizung mit Holzscheiten bestückt.	
Mittag gegessen	
Rundgang mit Hund im Grundstück	
Auf der Sitzecke zirka 2 Std geschlafen	
Nachbar beim Batterieausbau am Traktor geholfen	
Heizung mit Holzscheiten bestückt	
Abendessen anschließend Fernsehen, Nachtruhe	

Bei diesem Beispiel hatte der Patient unbeabsichtigt nicht das Dokumentationsblatt für blutdrucksteigernde Tätigkeiten, sondern das Auswertungsblatt für Dr. Richard erhalten. Dennoch zeigt es eindrücklich die eigentlich zu vermeidende körperliche Arbeit.

8.4. Fachinformation

8.4.1. Fachinformation Ranibizumab (Lucentis®)

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

Novartis Pharma

Lucentis®

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein ml enthält 10 mg Ranibizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,3 mg Ranibizumab in 0,23 ml Lösung.

Ranibizumab ist das Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, das mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt wurde.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Sterile, klare, farblose bis blassgelbe wässrige Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Lucentis ist zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Lucentis darf nur von qualifizierten Ophthalmologen, mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen, appliziert werden.

Die empfohlene Dosis für Lucentis ist 0,5 mg (0,05 ml).

In den ersten drei Monaten sollte Lucentis monatlich injiziert werden. In der nachfolgenden Erhaltungsphase sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls der Patient einen Sehverlust von mehr als 5 Buchstaben aufweist (ETDRS oder äquivalent eine Snellen-Linie), sollte Lucentis verabreicht werden. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.

Wie alle Parenteralia sollte Lucentis vor der Anwendung visuell auf Verfärbungen und Schwebstoffe untersucht werden.

Vor dem Beginn der Behandlung sollte der Patient angewiesen werden, sich selbstständig antimikrobielle Augentropfen zu applizieren (viermal täglich, jeweils 3 Tage vor und nach jeder Injektion).

Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, sterile Operationshandschuhe, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Lidspekulum (oder ein vergleichbares Instrument) und die Möglichkeit einer sterilen Parazentese (falls nötig). Vor der intravitrealen Verabreichung sollte eine gründliche Anamnese hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen erhoben werden (siehe Abschnitt 4.4). Vor der Injektion sind die Desinfektion der periokularen Haut, des Augenslids und der Augenoberfläche sowie eine adäquate Anästhesie und die Verabreichung eines topischen Breitbandantibiotikums erforderlich.

Informationen zur Zubereitung von Lucentis sind in Abschnitt 6.6 beschrieben.

Die Injektionskanüle wird 3,5–4 mm posterior zum Limbus in Richtung Glaskörpermitte eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden werden und in Richtung Bulbuspitze gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert werden; die nachfolgenden Injektionen sollten an unterschiedlichen Stellen der Sklera verabreicht werden.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Lucentis wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Jedoch sind bei diesen Patienten keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Lucentis wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Dosis für ältere Patienten erforderlich.

Ethnische Herkunft

Zur Behandlung anderer Gruppen als Kaukasier liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einer bestehenden okularen oder periokularen Infektion bzw. einem Verdacht darauf.

Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Lucentis darf ausschließlich als intravitreale Injektion erfolgen.

Intravitreale Injektionen, einschließlich jener von Lucentis, können mit einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogenem traumatischer Katarakt assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Lucentis muss immer unter aseptischen Injektionsbedingungen injiziert werden. Des Weiteren sollte der Patient im Anschluss an die Injektion eine Woche lang überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sollten angewiesen werden, mögliche Symptome einer Endophthalmitis oder eines der oben aufgeführten Ereignisse unverzüglich zu melden.

Eine Zunahme des intraokularen Druckes wurde innerhalb der ersten 60 Minuten nach der Injektion von Lucentis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen sowohl der intraokulare Druck als auch die Perfusion der Durchtrittsstelle des Nervus opticus kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei gleichzeitiger Gabe in beide Augen wurde nicht untersucht. Falls gleichzeitig eine bilaterale Behandlung durchgeführt wird, kann das zu einer erhöhten systemischen Exposition führen und somit das Risiko eines systemischen unerwünschten Ereignisses verstärken.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht potenziell auch bei Lucentis die Gefahr einer Immunogenität. Deshalb sollen Patienten dazu angehalten werden, Zeichen einer zunehmenden intraokularen Entzündung zu berichten, da dies ein klinisches Anzeichen für die Ausbildung einer intraokularen Antikörperreaktion sein kann.

Lucentis wurde nicht bei Patienten untersucht, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten.

Lucentis sollte nicht gleichzeitig mit anderen anti-VEGF-Agenzien (systemisch oder okulär) verabreicht werden.

In folgenden Fällen sollte die Dosierung unterbrochen und die Behandlung nicht früher als zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden:

- eine Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (*best corrected visual acuity* BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
- intraokularer Druck von ≥ 30 mmHg;
- Einriss der Retina;
- Subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung $\geq 50\%$ der gesamten betroffenen Läsion beträgt;
- durchgeführte oder geplante intraokuläre Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung unterbrochen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Für eine kombinierte Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin und Lucentis siehe Abschnitt 5.1.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Ranibizumab bei Schwangeren vor und es gibt keine Tierstudien. Es wird angenommen, dass die systemische Exposition nach intraokularer Verabreichung sehr niedrig ist. Aufgrund des Wirkmechanismus muss Ranibizumab jedoch als potenziell teratogen und embryo-/fetotoxisch eingestuft werden. Somit darf Ranibizumab während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung eine wirksame und sichere Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lucentis in die Muttermilch übergeht. Während der Anwendung von Lucentis wird empfohlen nicht zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit Lucentis kann die Sehfähigkeit vorübergehend beeinträchtigen und somit die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die diese Veränderungen an sich feststellen, dürfen erst wieder am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Beeinträchtigung ihrer Sehfähigkeit abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

In den drei klinischen Studien der Phase III bildeten insgesamt 1.315 Patienten mit 24-monatiger Behandlung mit Lucentis das Kollektiv, das für die Ermittlung der Sicherheitsdaten herangezogen wird. Mit der empfohlenen Dosis von 0,5 mg wurden 440 Patienten therapiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem Injektionsvorgang standen, waren Endophthalmitis, rhegmatogene Netzhautablösung, Einriss der Retina und iatrogene traumatische Katarakt (siehe Abschnitt 4.4).

Andere schwerwiegende okuläre Ereignisse waren intraokulare Entzündung und erhöhter Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die in den kontrollierten Phase-III-Studien FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) und FVF3192g (PIER) mit 0,5 mg Lucentis behandelt wurden, traten die unten aufgelisteten unerwünschten Ereignisse häufiger auf (mindestens 2 Prozentpunkte) als bei Patienten der Kontrollgruppen (Scheininjektion oder PDT mit Verteporfin). Deshalb wurden sie als potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben. Die unten aufgeführten Daten zur Sicherheit beinhalten darüber hinaus alle unerwünschten Ereignisse (bei mindestens 0,5 Prozentpunkten der Patienten), von denen angenommen wird, dass sie zumindest potenziell durch die Injektion als solche oder durch das Arzneimittel verursacht werden und bei den 440 Patienten auftraten, die mit 0,5 mg Lucentis in der Kombinationstherapie behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens nach folgender Konvention geordnet: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (≥ 1/10.000), nicht bekannt (kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Untersuchungen

Sehr häufig Erhöhung des Augeninnendrucks

Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems

Häufig Anämie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Sehr häufig Vitritis, Glaskörperabhebung, Einblutungen in die Retina, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, Augenschmerzen, „Fliegende Mücken“ (Mouches volantes), Bindehautblutung, Augenirritation, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, trockenes Auge, okuläre Hyperämie, Pruritus des Auges.

Häufig

Netzhautdegeneration, Funktionsstörungen der Retina, Netzhautablösung, Netzhauteinriss, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Visusverschlechterung, Glaskörperblutung, Funktionsstörungen des Glaskörpers, Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, Katarakt, subkapsuläre Katarakt, Trübung der hinteren Linsenkapsel, Keratitis punctata, Abrasio corneae, Reizzustand der Vorderkammer, Verschwommensehen, Blutungen an der Injektionsstelle, Einblutungen ins Auge, Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Augentränen, Photopsie, Photophobie, Augenbeschwerden, Augenlidödem, Augenlid schmerzen, Hyperämie der Konjunktiva.

Gelegentlich

Erbblindung, Endophthalmitis, Hypopyon, Vorderkammerblutung, Keratopathie, Irisadhäsion, Ablagerungen auf der Kornea, Ödeme der Kornea, Striae der Kornea, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reizungen an der Injektionsstelle, abnormales Gefühl im Auge, Reizungen des Augenlids.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig Allergische Reaktion (Hautausschlag, Urticaria, Pruritus, Erythem)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig Arthralgie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig Nasopharyngitis

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig Hypersensibilität

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig Angstzustände

Produktklassenspezifische Nebenwirkungen:

In Phase-III-Studien war bei Ranibizumab-behandelten Patienten die Gesamthäufigkeit des Auftretens von Blutungen außerhalb des Auges, eine Nebenwirkung, die möglicherweise mit der systemischen VEGF (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor) Inhibierung zusammenhängt, leicht erhöht. Es gab jedoch keine einheitliche Verteilung innerhalb der verschiedenen Blutungstypen. Es besteht ein theoretisches Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse nach der intravitrealen Anwendung von VEGF-Inhibitoren. In klinischen Studien mit Lucentis wurde eine geringe Inzidenzrate für arterielle thromboembolische Vorkommnisse beobachtet. Es gab keine größeren Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen.

4.9 Überdosierung

Aus den klinischen Studien und Post-Marketing-Daten wurden Fälle einer unbeabsichtigten Überdosierung berichtet. Als Nebenwirkungen in den genannten Fällen traten erhöhter Augeninnendruck, vorübergehende Blindheit, verringerte Sehschärfe, Hornhautödem, Schmerzen an der Hornhaut und Augenschmerzen auf. Falls eine zu hohe Dosis verabreicht wurde, sollte der Augeninnendruck überwacht und je nach Einschätzung durch den behandelnden Arzt gegebenenfalls behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanzen zur Verhinderung der Neovaskularisationen, ATC-Code: S01LA04

Ranibizumab ist das Fragment eines humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist. Es bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen (wie VEGF₁₀₀, VEGF₁₂₁ und VEGF₁₆₅) und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 bindet. Die Bindung von VEGF-A an seine Rezeptoren induziert Endothelzell-Proliferation und Neovaskularisation sowie vaskuläre Leckage — alles Faktoren, von denen man annimmt, dass sie zur Progression der neovaskulären Form der altersabhängigen Makuladegeneration beitragen.

Bei Patienten mit neovaskulärer AMD wurde die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis mittels dreier randomisierter Doppelblind-Studien untersucht, in denen die Patienten entweder Scheininjektionen oder den Wirkstoff erhielten. Insgesamt wurden 1.323 Patienten (879 in der mit Wirkstoff behandelten Gruppe und 444 in der Kontrollgruppe) eingeschlossen.

In der Studie FVF2598g (MARINA) erhielten Patienten mit minimal klassischer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) oder okkult CNV ohne klassische Anteile monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,3 mg oder 0,5 mg

Lucentis oder eine Scheininjektion. Insgesamt wurden in diese Studie 716 Patienten eingeschlossen (Scheininjektion: 238; Lucentis 0,3 mg: 238; Lucentis 0,5 mg: 240). Die Daten wurden bis einschließlich Monat 24 erfasst.

In der Studie FVF2587g (ANCHOR) erhielten Patienten mit vorwiegend klassischen CNV entweder: 1) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,3 mg Lucentis und eine Schein-PDT; 2) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,5 mg Lucentis und eine Schein-PDT oder 3) eine intravitreale Scheininjektion und eine PDT mit Verteporfin. Eine Schein-PDT oder eine PDT mit Verteporfin wurde initial zusammen mit der Lucentis-Injektion verabreicht und darüber hinaus nachfolgend alle 3 Monate wiederholt, falls eine Fluoreszenz-Angiografie eine weiterbestehende oder wiederauftretende vaskuläre Leckage zeigte. Insgesamt wurden 423 Patienten in die Studie eingeschlossen (Scheininjektion: 143; Lucentis 0,3 mg: 140; Lucentis 0,5 mg: 140). Die Daten wurden bis einschließlich Monat 24 erfasst.

In beiden Studien war der primäre Endpunkt der Anteil an Patienten, deren Visus erhalten blieb, definiert als ein Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben über die Zeitdauer von 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Bei nahezu allen Patienten, die mit Lucentis behandelt wurden (95 %), blieb die Sehschärfe erhalten. Bei 34–40 % der mit Lucentis behandelten Patienten verbesserte sich der Visus klinisch signifikant, was als Zunahme der Sehschärfe um 15 Buchstaben oder mehr nach 12 Monaten definiert war. Die Größe der Läsion hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Endergebnis. Generell hatten Patienten mit einer geringen Sehschärfe (<20/200) zu Beginn der Behandlung von der Therapie einen Vorteil. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass eine neovaskuläre AMD, die sich zu Läsionen mit subretinaler Fibrose und fortgeschrittener geografischer Atrophie entwickelt hat, auf Lucentis reagiert. Detaillierte Zahlen sind in den nachfolgenden Tabellen aufgelistet.

Patienten, die mit Lucentis behandelt wurden, zeigten im Durchschnitt nur eine minimale Zunahme der CNV-Läsionen. Nach 12 Monaten betrug die durchschnittliche Änderung der Gesamtfläche der CNV-Läsionen 0,1–0,3 DA bei Patienten, die mit Lucentis behandelt wurden im Vergleich zu 2,3–2,6 DA bei Patienten der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigen, dass eine fortdauernde Behandlung mit Ranibizumab auch für Patienten, die im ersten Behandlungsjahr ≥ 15 Buchstaben der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) verloren haben, einen Nutzen bringen kann.

Die Anwendung von Lucentis über einen Zeitraum von mehr als 24 Monaten wurde nicht untersucht.

Zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei Patienten mit neovaskulärer AMD (79 % der Patienten hatten eine minimal klassische oder okkulte Läsion, 21 % zeigten einen vorwiegend klassischen CNV-Anteil) wurde die Zwei-Jahres-Studie FVF3192g (PIER) durchgeführt, eine randomisierte Doppelblind-Studie, bei der die Pa-

Tabelle 1 12- und 24-Monatsdaten der Studie FVF2598g (MARINA)

Messgröße	Monat	Kontrolle (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)
Verlust um < 15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a (Erhalt der Sehkraft)	Monat 12	62 %	95 %
	Monat 24	53 %	90 %
Gewinn um ≥ 15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a	Monat 12	5 %	34 %
	Monat 24	4 %	33 %
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) ^a	Monat 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Monat 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

^a p < 0,01

Tabelle 2 12- und 24-Monatsdaten der Studie FVF2587g (ANCHOR)

Messgröße	Monat	PDT mit Verteporfin (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Verlust um < 15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a (Erhalt der Sehkraft)	Monat 12	64 %	96 %
	Monat 24	66 %	90 %
Gewinn um ≥ 15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a	Monat 12	6 %	40 %
	Monat 24	6 %	41 %
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) ^a	Monat 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Monat 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Abbildung 1 Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert bis Monat 24 bei Studie FVF2598g (MARINA) und bei Studie FVF2587g (ANCHOR)

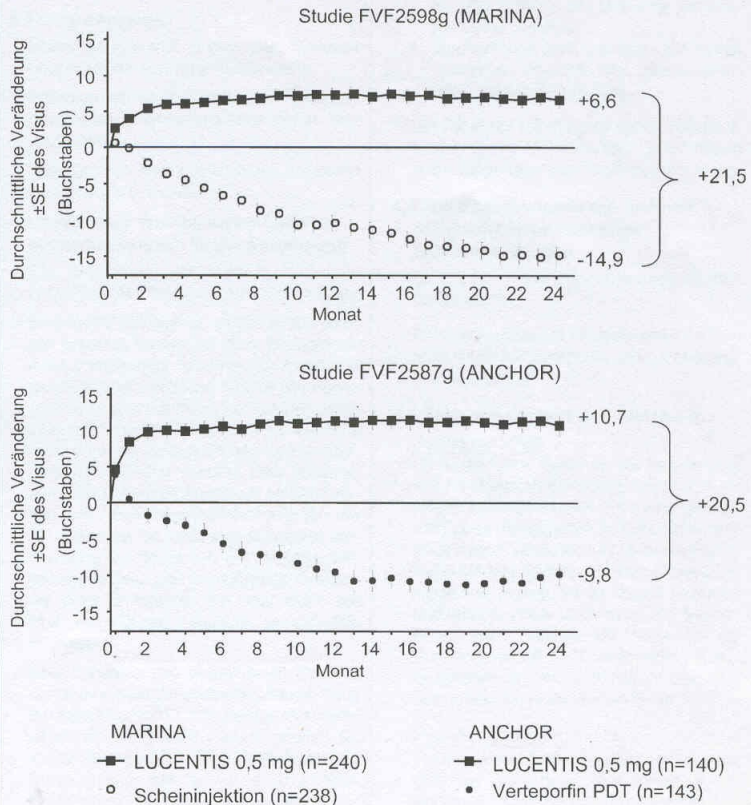
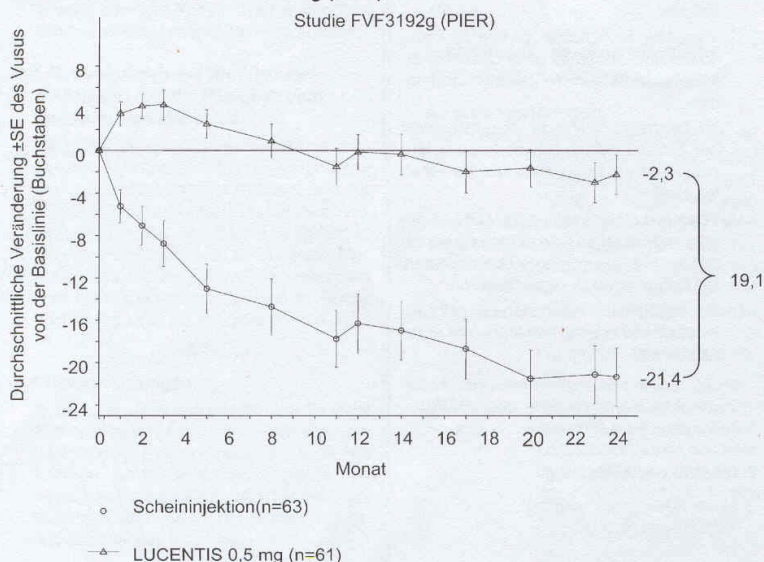


Abbildung 2 Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert im Laufe von 24 Monaten in der Studie FVF3192g (PIER)



tienten der Kontrollgruppe eine Scheininjektion erhielten. Für den Zeitraum von drei Monaten erhielten die Patienten einmal monatlich entweder eine Scheininjektion oder 0,3 mg bzw. 0,5 mg Lucentis intravitreal injiziert. Danach betrug der Abstand der Injektionen drei Monate. Insgesamt wurden in die Studie 184 Patienten eingeschlossen (Lucentis 0,3 mg: 60; Lucentis 0,5 mg: 61; Kontrollgruppe mit Scheininjektion: 63); 107 (88 %) mit Ranibizumab behandelte Patienten beendeten die Studie nach Monat 24. Ab dem 14. Behandlungsmonat durften Patienten mit Scheininjektionen in der Studie zur Behandlung mit Ranibizumab wechseln und ab dem 19. Monat waren häufigere Behandlungen möglich. Von Tag 0 bis Monat 24 erhielten die Patienten der PIER-Studie durchschnittlich insgesamt 10 von 13 möglichen Behandlungen.

Der primäre Endpunkt der PIER-Studie war die durchschnittliche Änderung des Visus nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangsbefund. Nach einer anfänglichen Verbesserung des Visus (in Folge der monatlichen Verabreichung) verschlechterte sich die Sehschärfe der Patienten bei der 3-monatlichen Gabe von Lucentis wieder und ging nach Monat 12 bis auf das Ausgangsniveau zurück. Dieser Effekt wurde im Wesentlichen nach 24 Monaten erhalten (siehe Abbildung 2). Bei den meisten Patienten der PIER-Studie, die mit Lucentis behandelt wurden (82 %), blieb der Visus während der 24 Monate erhalten. Daten aus einer begrenzten Anzahl von Patienten, die zur Ranibizumab-Behandlung überwechselten, nachdem sie über 1 Jahr eine Scheininjektion erhielten, deuten darauf hin, dass ein frühzeitiges Einsetzen der Behandlung mit einem besseren Erhalt des Visus einhergeht, im Vergleich zu Behandlungen, die erst einsetzen, wenn die Krankheit schon ein weiter fortgeschrittenes Stadium erreicht hat.

Vorläufige Daten einer offenen Studie (PROTECT), in der die Sicherheit bei Patienten untersucht wird, die am selben Tag eine PDT mit Verteporfin und Lucentis 0,5 mg erhielten, zeigt, dass die Inzidenz intraokularer Inflammation nach der initialen Kombinationsbehandlung niedrig ist (zwei von 32 Patienten, 6,3 %).

In den beiden Studien MARINA und ANCHOR resultierte die unter der Behandlung mit 0,5 mg Lucentis nach Monat 12 beobachtete Verbesserung des Visus in einem Nutzen für den Patienten, gemessen anhand der drei Subskalen des *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (VFQ-25), die zuvor als sekundäre Endpunkte für die Wirksamkeit festgelegt worden waren (Tätigkeiten mit Bezug auf Nah- und Weitsehen sowie weitere, vom Sehen abhängige Tätigkeiten). In der MARINA-Studie hatte sich die Differenz zur Kontrollgruppe nach Monat 24 weiter vergrößert ($p < 0,0001$ für alle drei Subskalen). In der ANCHOR-Studie wurde der Behandlungseffekt von Ranibizumab gegenüber PDT mit Verteporfin hauptsächlich für die drei VFQ-25 Score-Werte nach 24 Monaten erhalten. Alle Unterschiede zwischen Lucentis 0,5 mg und den zwei Kontrollgruppen waren statistisch signifikant und klinisch relevant, mit p-Werten zwischen 0,009 bis $< 0,0001$.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach monatlicher intravitrealer Verabreichung von Lucentis bei Patienten mit neovaskulärer AMD waren die Serumspiegel von Ranibizumab generell niedrig, wobei die maximalen Serumspiegel (C_{max}) im Allgemeinen unterhalb des Ranibizumab-Spiegels lagen, der notwendig ist, um die biologische Aktivität von VEGF um 50 % zu hemmen (11–27 ng/ml, gemäß In-vitro-Zellproliferationsassay). C_{max} war dosisproportional bei Dosierungen im Bereich von 0,05 bis 1,0 mg/Auge.

Basierend auf einer Analyse der Populationspharmakokinetik und der Elimination von Ranibizumab aus dem Serum bei Patienten, die mit der 0,5-mg-Dosis behandelt wurden, ergibt sich eine durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Ranibizumab aus dem Glaskörper von etwa 9 Tagen. Bei monatlicher intravitrealer Gabe von Lucentis 0,5 mg/Auge ist eine etwa einen Tag nach der Verabreichung auftretende C_{max} von Ranibizumab im Serum im Allgemeinen zwischen 0,79 und 2,90 ng/ml zu erwarten, und C_{min} liegt in der Regel voraussichtlich zwischen 0,07 und 0,49 ng/ml. Die Ranibizumab-Konzentrationen im Serum sind voraussichtlich etwa 90.000-mal niedriger als im Glaskörper.

Leberinsuffizienz: Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Pharmakokinetik von Lucentis bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu untersuchen. Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Analyse lag bei 68 % der Patienten (136 von 200) eine Niereninsuffizienz vor (46,5 % leicht [50–80 ml/min], 20 % mittelschwer [30–50 ml/min] und 1,5 % schwer [< 30 ml/min]). Die systemische Clearance war geringfügig niedriger; dies war jedoch klinisch nicht signifikant.

Leberinsuffizienz: Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Lucentis bei Patienten mit Leberinsuffizienz durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die beidseitige, zweiwöchentliche intravitreal Verabreichung von Ranibizumab in Dosierungen zwischen 0,25 mg/Auge und 2,0 mg/Auge über bis zu 26 Wochen führte bei Cynomolgusaffen zu dosisabhängigen Wirkungen auf das Auge.

Intraokular traten dosisabhängige Anstiege von Entzündungsparametern und -zellen in der vorderen Augenkammer auf, die ihren Höchstwert zwei Tage nach der Injektion erreichten. Im Allgemeinen nahm der Schweregrad dieser Entzündungsreaktion mit den nachfolgenden Injektionen bzw. während der Genesung ab. Im hinteren Augensegment kam es im Glaskörper zu Zellinfiltration und „Fliegenden Mücken“, wobei diese Erscheinungen in der Regel ebenfalls dosisabhängig waren und bis zum Ende des Behandlungszeitraums anhielten. In der 26-wöchigen Studie nahm der Schweregrad der Glaskörperentzündung mit der Zahl der Injektionen zu. Nach der Genesung wurden jedoch Hinweise auf eine Reversibilität beobachtet. Art und Zeitpunkt der Entzündung des hinteren Segments lassen auf eine immunvermittelte Antikörperreaktion schließen, die möglicherweise klinisch irrelevant ist. In einigen Tieren wurde nach einer relativ lang andauernden starken Entzündung die Bildung einer Katarakt beobachtet, was die Vermutung nahe legt, dass die Linsenveränderungen die Folge einer schweren Entzündung waren. Unabhängig von der Dosis wurde nach intravitrealen Injektionen eine vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks beobachtet.

Mikroskopische Veränderungen im Auge waren auf die Entzündung zurückzuführen und wiesen nicht auf degenerative Prozesse hin. Granulomatöse entzündliche Verände-

rungen wurden in der Sehnervenpapille festgestellt. In der Genesungsphase nahmen diese Veränderungen im hinteren Segment ab und bildeten sich in einigen Fällen komplett zurück.

Nach intravitrealer Gabe zeigten sich keine Anzeichen systemischer Toxizität. Antikörper gegen Ranibizumab wurden im Serum und im Glaskörper bei einer Untergruppe von Tieren gefunden.

Es sind keine Daten zur karzinogenen, mutagenen oder reproduktiven und ontogenetischen Toxizität verfügbar.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

α,α -Trehalose-Dihydrat
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Histidin
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,23 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Gummistopfen (Chlorobutyl), mit 1 Filterkanüle, 1 Injektionskanüle und 1 Spritze (Polypropylen). Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflasche nur einmal verwenden.

Um Lucentis für die intravitreale Anwendung vorzubereiten, bitte die folgenden Instruktionen beachten:

1. Vor dem Aufziehen muss der äußere Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche desinfiziert werden.
2. Die 5- μ m-Filterkanüle (beigelegt) wird unter sterilen Bedingungen auf die 1-ml-Spritze (beigelegt) gesteckt. Die stumpfe Filterkanüle in das Zentrum des Gummistopfens drücken, bis die Nadel die Unterkante des Gefäßes berührt.
3. Den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche aufziehen, dabei das Gefäß in senkrechter, leicht geneigter Position halten, um die vollständige Entnahme zu erleichtern.
4. Während des Entleerungsvorgangs des Gefäßes den Spritzenstempel ausreichend anziehen, um die Filterkanüle vollständig zu entleeren.
5. Die stumpfe Filterkanüle von der Spritze abnehmen, dabei die stumpfe Filterkanüle im Gefäß belassen. Nach dem Aufziehen wird diese Filterkanüle verworfen, sie darf nicht zur intravitrealen Injektion verwendet werden.

6. Die Injektionskanüle (beigelegt) unter sterilen Bedingungen fest auf die Spritze aufstecken.

7. Vorsichtig die Schutzkappe von der Injektionskanüle abziehen, ohne dabei die Injektionskanüle von der Spritze abzutrennen.

Zu beachten: Während des Abziehens der Schutzkappe sollte die Injektionskanüle an ihrer gelben Aufsteckkappe gehalten werden.

8. Vorsichtig die überschüssige Luft aus der Spritze drücken und die Dosierung auf die 0,05-ml-Markierung der Spritze einstellen. Die Spritze ist nun fertig zur Injektion.

Zu beachten: Die Injektionsnadel nicht abwischen und den Spritzenkolben nicht zurückziehen.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/374/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. Januar 2007

10. Stand der Information

Dezember 2008

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Packungsgrößen

1 Durchstechflasche mit 0,23 ml Injektionslösung N1

13. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:
Telefon: (0 18 02) 58 23 68 47
(6 Cent pro Anruf aus dem deutschen Festnetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin

8.4.2. Fachinformation Pegabtanib (Macugen®)

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)



Macugen® 0,3 mg Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Macugen® 0,3 mg Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Fertigspritze zur Einmalgabe mit einem Nominalvolumen von 90 Mikrolitern enthält 1,65 mg Pegaptanib-Natrium, entsprechend 0,3 mg der freien Säure des Oligonukleotids.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Die Lösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Macugen ist indiziert zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

NUR ZUR INTRAVITREALEN ANWENDUNG.

Macugen ist zur intravitrealen Injektion bestimmt und muss von Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen verabreicht werden.

Die Anwendung von Macugen 0,3 mg muss alle 6 Wochen (9 Injektionen pro Jahr) mittels intravitrealer Injektion in das betroffene Auge erfolgen.

Die Injektionslösung muss vor der Verabreichung auf Ablagerungen und Verfärbungen geprüft werden (siehe Abschnitt 6.6).

Das Injektionsverfahren muss unter aseptischen Bedingungen, d. h. nach chirurgischer Händedesinfektion und unter Verwendung steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuches und eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls notwendig), durchgeführt werden. Vor dem intravitrealen Eingriff sollte die Anamnese des Patienten sorgfältig auf Überempfindlichkeitsreaktionen geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine adäquate Anästhesie und ein lokales Breitspektrumantibiotikum müssen vor der Injektion verabreicht werden.

Nach der Injektion wurde bei mit Macugen behandelten Patienten ein vorübergehend erhöhter Augeninnendruck beobachtet. Deshalb müssen die Durchblutung der Papille und der Augeninnendruck überwacht werden. Darüber hinaus müssen die Patienten in den 2 Wochen nach der Injektion im Hinblick auf eine Endophthalmitis engmaschig überwacht werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, den Arzt über alle Symptome einer möglichen Endophthalmitis sofort zu informieren (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn der Patient nach zwei aufeinander folgenden Macugen-Injektionen bei der 12-Wochen-Kontrolle keinen Therapieerfolg aufweist (Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben auf der Sehtafel), sollte ein Abbruch oder ein Aussetzen der Behandlung mit Macugen erwogen werden.

Spezielle Patientengruppen:

Eingeschränkte Leberfunktion:

Macugen ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht worden. Es sind jedoch keine besonderen Vorkehrungen für diese Patientengruppe erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Macugen ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min nicht ausreichend untersucht worden. Es sind jedoch keine besonderen Vorkehrungen für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 20 ml/min erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche:

Macugen ist bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht worden. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird deshalb nicht empfohlen.

Ältere Patienten:

Keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

Geschlecht:

Keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Bestehende okuläre bzw. periokuläre Infektion oder Verdacht darauf.
Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erwartungsgemäß kann bei intravitrealer Injektion eine vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks auftreten. Daher muss die Durchblutung der Papille überprüft und ein Anstieg des Augeninnendrucks nach der Injektion kontrolliert und bei Bedarf entsprechend behandelt werden.

Akute (am Tag der Injektion) und spätere intravitreale Blutungen können nach Injektionen von Pegaptanib auftreten.

Bei der intravitrealen Injektion besteht das Risiko einer Endophthalmitis: In klinischen Studien mit Macugen betrug die Inzidenz 0,1 % pro Injektion.

Nach Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischem Schock/anaphylaktoiden Reaktionen einschließlich Quincke-Ödemen nach der intravitrealen Anwendung von Pegaptanib berichtet. Ein direkter Zusammenhang mit Macugen bzw. einem der anderen Arzneimittel, die zur Vorbereitung der Injektion verwendet wurden, oder sonstigen Faktoren konnte in diesen Fällen nicht festgestellt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Macugen wurden nicht durchgeführt. Pegaptanib wird durch Nukleasen metabolisiert. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über Cytochrom-P-450 metabolisiert werden, sind daher unwahrscheinlich.

Zwei frühe klinische Studien bei Patienten, die Macugen allein oder in Kombination mit PDT (photodynamische Therapie) erhielten, ergaben keine ersichtlichen Unterschiede der Plasmapharmakokinetik von Pegaptanib.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Studien von Pegaptanib mit schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend, haben aber eine Reproduktionstoxizität bei hohen systemischen Konzentrationen (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Nach okulärer Verabreichung ist die systemische Pegaptanib-Exposition vermutlich sehr gering. Trotzdem darf Macugen während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob Macugen in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Macugen bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Im Anschluss an die intravitrealen Injektion mit Macugen kann bei den Patienten vorübergehend verschwommenes Sehen auftreten. Die Patienten sollten keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen, solange dieses Symptom nicht abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Macugen wurde in kontrollierten Studien ein Jahr lang an 892 Patienten (Gesamtzahl an Injektionen = 7545, mittlere Anzahl der Injektionen/Patient = 8,5) in Dosierungen von 0,3 mg, 1,0 mg und 3,0 mg verabreicht. Alle 3 Dosierungen hatten ein ähnliches Verträglichkeitsprofil. Bei den 295 Patienten, die 1 Jahr lang mit der empfohlenen Dosis von 0,3 mg behandelt wurden (Gesamtzahl an Injektionen = 2478, mittlere Anzahl der Injektionen/Patient = 8,4), traten in 84 % der Fälle Nebenwirkungen auf, die vom Prüfarzt auf das Injektionsverfahren zurückgeführt wurden, 3 % der Patienten hatten schwerwiegende Nebenwirkungen, die möglicherweise auf das Injektionsverfahren zurückzuführen waren und 1 % hatte Nebenwirkungen, die möglicherweise auf das Injektionsverfahren zurückzuführen waren und einen Abbruch der Behandlung erforderlich machten. 27 % der Patienten wiesen Nebenwirkungen auf, die vom Prüfarzt in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht wurden. Zwei Patienten (0,7 %) hatten schwere Nebenwirkungen, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Bei einem dieser Patienten trat ein Aortenaneurysma auf; der andere hatte eine Netzhautablösung und -blutung, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Zu den schweren Nebenwirkungen am Auge bei mit Macugen behandelten Patienten zählten unter anderem Endophthalmitis (12 Fälle, 1 %), Netzhautblutungen (3 Fälle, < 1 %), Glaskörperblutungen (2 Fälle, < 1 %) und Netzhautablösung (4 Fälle, < 1 %).

Die folgenden Verträglichkeitsdaten sind eine Zusammenfassung aller möglicherweise auf das Verfahren und die Medikation zurückzuführenden Nebenwirkungen bei den 295 Patienten der Behandlungsgruppe, die mit 0,3 mg behandelt wurde. Die Neben-

Macugen® 0,3 mg Injektionslösung



wirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit angeführt (sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$ und $< 1/100$)).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich Alpträume, Depressionen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Für die folgenden okulären Nebenwirkungen wurde ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Macugen-Behandlung (entweder mit dem Injektionsverfahren oder mit Macugen) angenommen. In den meisten Fällen wurden diese Nebenwirkungen auf das Injektionsverfahren zurückgeführt.

Sehr häufig Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenschmerzen, erhöhter Augeninnendruck, Keratitis punctata, Mouches volantes und Glaskörpertrübungen

Häufig Fehlempfindung im Auge, Katarakt, Bindehautblutung, Bindehauthyperämie, Bindehautödem, Konjunktivitis, Hornhautdystrophie, Defekt des Hornhautepithels, Störung des Hornhautepithels, Hornhautödem, trockene Augen, Endophthalmitis, Augenausfluss, Augenentzündung, Augenreizung, Augenjucken, Augenrötung, Augenschwellung, Augenlidödeme, verstärkte Tränensekretion, Makuladegeneration, Mydriasis, Augenbeschwerden, okuläre Hypertension, periorbitale Hämatome, Photophobie, Photopsie, Netzhautblutungen, verschwommenes Sehen, verringerte Sehschärfe, Sehstörungen, Glaskörperablösung und -funktionsstörung

Gelegentlich Asthenopie, Blepharitis, allergische Konjunktivitis, Hornhautablagerungen, Augenblutungen, Juckreiz am Augenlid, Keratitis, Glaskörperblutung, gestörte Pupillenreflexe, Hornhautabschürfung, retinale Exsudate, Ptosis des Augenlids, Netzhautnarbe, Chalazion, Hornhauterosion, herabgesetzter Augeninnendruck, Reaktion an der Injektionsstelle, Bläschen an der Injektionsstelle, Netzhautablösung, Erkrankung der Hornhaut, retinaler Arterienverschluss, Netzhauttriss, Ektropium, Störung der Augenbewegung, Augenlidreizung, Hyphämie, Pupillenerkrankung, Iriserkrankung, okulärer Ikterus, vordere Uveitis, Augenablagerungen, Iritis, Sehnervenexkavation, Deformierung der Pupillen, retinaler Venenverschluss und Glaskörperprolaps

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich Taubheit, Verschlechterung eines Morbus Menière, Schwindel

Herzkrankungen

Gelegentlich Herzklopfen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich Hypertonie, Aortenaneurysma

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig Rhinorrhö
Gelegentlich Nasopharyngitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich Erbrechen, Dyspepsie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich Kontaktdermatitis, Ekzem, Änderungen der Haarfarbe, Ausschlag, Juckreiz, nächtliche Schweißausbrüche

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich Rückenschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich Ermüdung, Schüttelfrost, Druckempfindlichkeit, Brustkorbschmerz, grippeähnliche Erkrankung

Untersuchungen

Gelegentlich Erhöhte Aktivität der Gamma-Glutamyltransferase

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich Hautabschürfungen

374 Patienten wurden bis zu 2 Jahre lang kontinuierlich mit Macugen behandelt (128 mit 0,3 mg, 126 mit 1 mg und 120 mit 3 mg). Insgesamt entsprachen die Verträglichkeitsdaten jenen nach einem Jahr und es ergaben sich keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Verträglichkeit. Bei den 128 Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von 0,3 mg bis zu 2 Jahre lang behandelt wurden (Gesamtzahl an Injektionen im 2. Jahr = 913, mittlere Anzahl der Injektionen im 2. Jahr = 6,9), wurde keine Zunahme der Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zum ersten Jahr beobachtet.

Erfahrung nach Markteinführung: Seltene Fälle von anaphylaktischem Schock/anaphylaktoiden Reaktionen einschließlich Quincke-Ödemen wurden bei Patienten berichtet, die Pegaptanib zusammen mit anderen Arzneimitteln im Rahmen der Injektionsvorbereitung erhalten hatten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit Macugen in klinischen Studien berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen, ATC-Code: S01LA03

Pegaptanib ist ein pegyliertes modifiziertes Oligonukleotid, das sich hochspezifisch und mit einer hohen Affinität an den extrazellulären vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF₁₆₅) bindet und dessen Wirkung hemmt. VEGF ist ein Protein, das zur Angiogenese und vaskulärer Gefäßpermeabilität führt sowie Entzündungen verursachen kann. Man nimmt an, dass diese Vorgänge zum Fortschreiten der neovaskulären (feuchten) Form der AMD beitragen. Die Isoform VEGF₁₆₅ ist hauptsächlich an der pathologischen Neovaskularisation des Auges beteiligt. Im Hinblick auf die Unterdrückung der pathologischen Neovaskularisation zeigte sich die selektive Hemmung durch Pegaptanib bei Tieren gleich wirksam wie eine pan-VEGF-Hemmung, wobei Pegaptanib — im Gegensatz zur pan-VEGF-Hemmung — das normale Gefäßsystem nicht beeinträchtigt. Wachstumsreduktionen der durchschnittlichen Größe der Gesamtläsion, der Größe der choroidalen Neovaskularisation (CNV) und der Fluoresceinaustrittsstelle wurden bei den mit Macugen behandelten Patienten mit AMD beobachtet.

Pegaptanib wurde in 2 kontrollierten, doppelblinden und identisch angelegten randomisierten Studien (EOP1003; EOP1004) bei Patienten mit neovaskulärer AMD untersucht. Insgesamt wurden 1190 Patienten mit einem Medianalter von 77 Jahren behandelt (892 Pegaptanib, 298 Scheininjektionen (Kontrolle)). Die Patienten aller Behandlungsarme erhielten im ersten Jahr durchschnittlich zwischen 8,4 und 8,6 von insgesamt 9 möglichen Behandlungen.

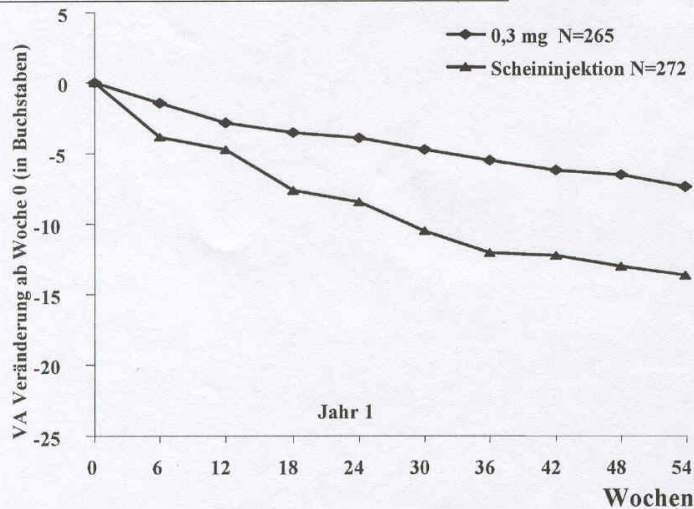
Die Patienten erhielten randomisiert alle 6 Wochen entweder eine Scheininjektion oder 0,3 mg, 1 mg bzw. 3 mg Pegaptanib mittels intravitrealer Injektion über einen Zeitraum von 48 Wochen. Eine photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei Patienten mit vorwiegend klassischen Läsionen war erlaubt und lag im Ermessen der Untersucher.

In beide Studien wurden Patienten mit neovaskulärer AMD aufgenommen, wobei alle angiographischen Subtypen (25 % vorwiegend klassisch, 39 % okkult ohne klassischen Anteil und 36 % minimal klassisch) und Läsionsgrößen bis zu 12 Papillenflächen eingeschlossen werden konnten, darunter bis zu 50 % mit dem Risiko einer subretinalen Blutung bzw. bis zu 25 % mit der Gefährdung durch fibrotische Narben oder atrophische Schädigungen. Die Patienten konnten zuvor einmal mit photodynamischer Therapie (PDT) behandelt worden sein und wiesen am untersuchten Auge Ausgangswerte der Sehschärfe zwischen 20/40 und 20/320 auf. Nach einem Jahr zeigte sich in beiden Studien für Pegaptanib 0,3 mg ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil hinsichtlich des primären Wirksamkeitseindpunktes. Der Prozentsatz von Patienten mit einem Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben auf der Sehtafel (im Voraus spezifizierte Metaanalyse) betrug für Pegaptanib 0,3 mg 70 % im Vergleich zu 55 % bei den Scheininjektionen, $p=0,0001$; Studie EOP 1003: Pegaptanib 0,3 mg 73 % versus Scheininjektionen 59 %, $p=0,0105$; Studie EOP 1004: Pegaptanib 0,3 mg 67 % versus Scheininjektionen 52 %, $p=0,0031$.
Siehe auch Abbildung



Macugen® 0,3 mg Injektionslösung

Mittlere Veränderung der Sehschärfe im Zeitverlauf, Jahr 1, ITT (LOCF)



N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten
 ITT: Intention to treat
 LOCF: Last observation carried forward

Übersicht der mittleren Veränderung der Sehschärfe zwischen Ausgangswert und Woche 6, 12, 54 und 102 (LOCF)

1. Jahr/2. Jahr	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3 mg/ 0,3 mg	0,3 mg/ keine Therapie	Schein- inj./ Scheininj. oder keine Therapie	0,3 mg/ 0,3 mg	0,3 mg/ keine Therapie	Schein- inj./ Scheininj. oder keine Therapie
N	67	66	54	66	66	53
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Für Pegaptanib 0,3 mg zeigte sich ein Behandlungsnutzen ungeachtet des angiographischen Subtyps, der Läsionsgröße und Sehschärfe zu Beginn der Behandlung sowie unabhängig von Alter, Geschlecht, Irispigmentierung und einer vorherigen und/oder bei Studienbeginn durchgeführten PDT.

Am Ende des ersten Jahres (Woche 54) wurden 1053 der Patienten erneut randomisiert, um entweder die Behandlung fortzusetzen oder keine Weiterbehandlung bis zur 102. Woche mehr zu erhalten.

Im Durchschnitt konnte der Behandlungsnutzen bis zur 102. Behandlungswoche auf-

rechterhalten werden, wobei die Sehschärfe bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit Pegaptanib randomisiert wurden, konstant blieb. Bei den Patienten, die nach einem Jahr für eine Beendigung der Therapie mit Pegaptanib randomisiert wurden, zeigte sich ein Verlust der Sehschärfe im zweiten Jahr.

Siehe Tabelle

Die Daten über zwei Jahre zeigten, dass die Behandlung mit Macugen so früh wie möglich begonnen werden sollte. Bei fortgeschrittener Erkrankung sollte vor Einleitung und Fortsetzung der Behandlung mit

Macugen der zu erwartende Therapienutzen im Hinblick auf die Sehschärfe berücksichtigt werden.

Eine gleichzeitige Behandlung von beiden Augen mit Macugen wurde bisher nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Macugen über 2 Jahre hinaus wurde nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Bei Tieren unterliegt Pegaptanib nach intravitrealer Verabreichung einer langsamen systemischen Resorption aus dem Auge. Die Resorptionsrate aus dem Auge ist beim Tier und vermutlich auch beim Menschen der limitierende Faktor für die Verfügbarkeit von Pegaptanib. Beim Menschen beträgt die mittlere Plasma-Halbwertszeit von Pegaptanib \pm Standardabweichung nach einer Verabreichung in ein Auge von 3 mg (10fache empfohlene Dosis) 10 ± 4 Tage.

Mittlere Spitzenkonzentrationen im Plasma von etwa 80 Nanogramm/ml werden beim Menschen 1 bis 4 Tage nach der Verabreichung in ein Auge von 3 mg erreicht. Die mittleren AUC-Werte betragen bei dieser Dosis etwa 25 Mikrogramm h/ml. Bei intravitrealer Verabreichung in 6-wöchigen Abständen kumuliert Pegaptanib nicht im Plasma. Bei Dosierungen unter 0,5 mg/Auge sind die Plasmakonzentrationen von Pegaptanib wahrscheinlich nicht höher als 10 Nanogramm/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pegaptanib nach intravitrealer Verabreichung wurde beim Menschen nicht untersucht. Sie beträgt bei Kaninchen, Hunden und Affen jedoch ca. 70 bis 100 %.

Bei Tieren, die Pegaptanib-Dosen bis zu 0,5 mg/Auge an beiden Augen erhielten, betragen die jeweiligen Plasmakonzentrationen 0,03 % bis 0,15 % in der Glaskörperflüssigkeit.

Verteilung/Metabolismus/Ausscheidung:

Bei Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen verteilt sich Pegaptanib nach intravenöser Verabreichung hauptsächlich im Plasma und nicht in größerem Ausmaß in die peripheren Gewebe. 24 Stunden nach der intravitrealen Injektion von radioaktiv markiertem Pegaptanib in beide Augen von Kaninchen verteilte sich die Radioaktivität hauptsächlich in die Glaskörperflüssigkeit, in die Netzhaut und ins Kammerwasser. Bei intravitrealer und intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem Pegaptanib an Kaninchen wurden die höchsten radioaktiven Konzentrationen (außer am Auge nach intravitrealer Verabreichung) in der Niere gefunden. Bei Kaninchen wird die Nukleotidkomponente, 2'-Fluorouridin nach einer intravenösen und intravitrealen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Macugen im Blut und im Harn gefunden. Pegaptanib wird mittels Endo- und Exonukleasen metabolisiert. Bei Kaninchen wird Pegaptanib als unveränderte Substanz und in Form von Metaboliten hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden.

Macugen® 0,3 mg Injektionslösung



Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib ist bei Männern und Frauen im Alter von 50 bis 90 Jahren vergleichbar.

Pegaptanib-Natrium wurde bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min nicht ausreichend untersucht. Eine Abnahme der Kreatinin-Clearance auf 20 ml/min kann mit einem 2,3-fachen Anstieg der AUC-Werte von Pegaptanib verbunden sein. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 20 ml/min, die mit der empfohlenen Dosis von 0,3 mg Pegaptanib-Natrium behandelt wurden, sind keine besonderen Vorkehrungen erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass die systemische Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in einem gut verträglichen Bereich liegt, da eine 10-fach höhere Dosis (3 mg/Auge) gut vertragen wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität und Genotoxizität nach wiederholter Dosierung deuten auf kein Gefährdungspotenzial für den Menschen hin. Zum karzinogenen Potenzial von Pegaptanib gibt es keine Untersuchungen.

Nach intravenöser Verabreichung von 1 bis 40 mg/kg/Tag Pegaptanib wurden bei Mäusen keine maternale Toxizität und kein Hinweis auf Teratogenität bzw. fötale Mortalität festgestellt. Ein verringertes Körpergewicht (5 %) und eine minimal verzögerte Knochenbildung in den Gliedern der Vorderpfoten wurden nur bei mehr als der 300fachen zu erwartenden Konzentrationen beim Menschen (AUC) beobachtet. Diese Befunde werden deshalb nur als begrenzt klinisch relevant angesehen. Darüber hinaus betrug in der Gruppe, die 40 mg/kg/Tag erhielt, die Konzentrationen von Pegaptanib im Fruchtwasser 0,05 % der maternalen Werte im Plasma. Bei Kaninchen wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Untersuchungen zur Paarung von männlichen und weiblichen Tieren bzw. zur Fertilität sind nicht vorhanden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumdihydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumhydroxid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Macugen ist als Packung mit einer Einzeldosis erhältlich. Jede Packung enthält einen Beutel mit einer 1 ml Fertigspritze aus Typ-I-Glas in einem Halter aus Plastik. Die Spritze ist mit einem Elastomerstopfen und einem eingesetzten Spritzenkolben versehen. Sie hat einen aufgesetzten Luer-Lock-Adapter aus Polycarbonat, der mit einer Elastomerkappe verschlossen ist.

Die Packung wird ohne Kanüle abgegeben.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Beseitigung

Macugen ist nur zum einmaligen Gebrauch. Macugen sollte nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit Trübungen oder Partikel aufweist, die Spritze nachweislich beschädigt ist und wenn der Plastikhalter fehlt oder nicht an der Spritze befestigt ist.

Vor der Anwendung muss die Spritze aus dem Plastikhalter genommen und die Elastomerkappe entfernt werden. Für die Anwendung wird eine 27 oder 30 Gauge x 12,7 mm Nadel empfohlen, die auf den Luer-Lock-Adapter aufgesetzt wird.

Die Spritze sollte mit der Nadel nach oben auf Bläschen geprüft werden. Wenn Bläschen zu sehen sind, sollte mit einem Finger leicht an die Spritze geklopft werden, bis die Bläschen an das obere Ende der Spritze aufsteigen. Dann sollte der Kolben langsam nach oben gedrückt werden, um die Bläschen aus der Spritze zu pressen. Der Stopfen darf nicht zurückgezogen werden.

Die letzte Rippe des Stopfens (am nächsten zum Kolben) sollte dabei nicht hinter die Dosierungslinie gedrückt werden, die auf der Spritze aufgedruckt ist. Unmittelbar vor der Anwendung sollte diese letzte Rippe des Stopfens mit der Dosierungslinie angeglich werden, damit die Abgabe der richtigen Dosis sichergestellt ist. Anschließend sollte der gesamte Inhalt der Spritze injiziert werden.

Macugen sollte im Kühlschrank aufbewahrt werden. Vor der Injektion sollte die zu injizierende Lösung Raumtemperatur erreicht haben. Nach 2 Wochen Aufbewahrung bei Raumtemperatur sollte Macugen entsorgt werden. Um eine Kontamination zu vermeiden, sollte die Fertigspritze mit Macugen erst aus dem Beutel genommen werden, wenn der Patient für die Injektion vorbereitet wurde.

Nicht verbrauchte Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/325/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31. 01. 2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Packungsgrößen in Deutschland

Packung mit 1 Fertigspritze N1

Repräsentant in Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-51000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin

8.5. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dawczynski für die gute Betreuung, die ständige Erreichbarkeit und die umfassende Unterstützung für die Fertigstellung der Arbeit.

Ebenso danke ich herzlich Herrn Dr. Richard für die Unterstützung bei Auswertung der Blutdruckprotokolle.

Ebenso danke ich dem Praxisteam PD Dr. Walther für die Möglichkeit, Patienten der Praxis untersucht haben zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Bruder für die Bereitschaft, sich als Beispiel mit Blutdruckmeßgerät für die Abbildung 12 fotografieren zu lassen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre ausdauernde Unterstützung, ohne welche die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

8.6. Veröffentlichungen

Walther, A. R., B. M. Walther, I. Romberger, E. Schnabel, F. Hampel & H. R. Walther
(2010) Anästhesieoptimierung in der ambulanten Cataract – Chirurgie. 19th
Annual Meeting of the Society of Ophthalmologists of Saxony-Anhalt and
Thuringia e.V. Abstracts. *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde*, 227, 9.

Walther, A. R., B. M. Walther, I. Romberger, E. Schnabel, F. Hampel & H. R. Walther
(2010) Soft oculopression. *Ophthalmologe*, 107, 746-749.

Walther, A. R., B. M. Walther, I. Romberger, E. Schnabel, F. Hampel & H. R. Walther
(2010) Optimierung der Anästhesie. *Ophthalmologische Nachrichten*, 10.

8.7. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Friedrich – Schiller – Universität bekannt ist; ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind; mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dawczynski, Praxisteam PD Dr. med. Walther und Dr. med. Richard; die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen; daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den 23.3.2012

.....
Anna – Regina Walther