

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Nephrologie und Rheumatologie mit Sektion Endokrinologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Tobias B. Huber

Renale Nebenwirkungen einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sören Galow
aus Hagenow

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 27.06.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Friedrich Thaiss

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Lucie Carrier

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Altersabhängige Makuladegeneration	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Formen	3
1.1.2.1 Trockene altersabhängige Makuladegeneration	3
1.1.2.2 Feuchte altersabhängige Makuladegeneration	6
1.1.3 Diagnostisches Vorgehen	8
1.1.4 Risikofaktoren	11
1.1.4.1 Sichere Risikofaktoren	11
1.1.4.2 Mögliche Risikofaktoren	12
1.1.5 Therapie	12
1.2 Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem	13
1.3 Retinaler Venenverschluss	17
1.4 Anti-VEGF-Therapie	21
1.4.1 VEGF	21
1.4.2 Anti-VEGF	25
1.4.2.1 Pegaptanib	26
1.4.2.2 Bevacizumab	26
1.4.2.3 Ranibizumab	27
1.4.2.4 Aflibercept	27
1.4.2.5 Praktische Durchführung einer intravitrealen Injektion	28
1.4.2.6 Kontraindikationen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie	29
1.4.2.7 Lokale Komplikationen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie	30
1.4.2.8 Prognose und Therapieerfolg	30
1.5 Alternative und zukünftige Therapieoptionen	32

1.5.1 Laserkoagulation	32
1.5.2 Chirurgische Verfahren	32
1.5.3 Photodynamische Therapie	33
1.5.4 Lokale Strahlentherapie	34
1.5.5 Neue pharmakologische Therapien	34
1.6 Renale Bedeutung des VEGF	34
1.7 Systemische Nebenwirkungen der Anti-VEGF-Therapie	37
1.7.1 Systemische Nebenwirkungen einer systemischen Anti-VEGF-Therapie	37
1.7.1.1 Renale Nebenwirkungen	37
1.7.1.2 Extrarenale Nebenwirkungen	38
1.7.2 Systemische Nebenwirkungen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie	39
1.8 Hypothesen und Zielsetzung	43
2 Materialien und Methoden	44
2.1 Genehmigung und Ethikvotum	44
2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer	44
2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	44
2.2.2 Aufklärung und Einverständniserklärung	46
2.3 Studiendesign und zeitlicher Ablauf	46
2.4 Durchführung der intravitrealen Medikamenteneingabe	48
2.5 Datenerhebung	48
2.5.1 Anamnesegespräche und Patientenfragebögen	48
2.5.2 Körperliche und sonografische Untersuchungen	49
2.5.3 Laborchemische Untersuchungen und Urindiagnostik	49
2.6 Statistische Auswertung	51
2.7 Materialien	54
3 Ergebnisse	55
3.1 Auswertung im Gesamtpatientenkollektiv	55

3.1.1 Gesamtpatientenkollektiv	55
3.1.2 Laborchemische und körperliche Untersuchungen	56
3.1.3 Urinuntersuchungen	57
3.1.4 Ultraschalluntersuchungen	58
3.2 Auswertung in den Untergruppen	58
3.2.1 Untergruppe: Normale Nierenfunktion	58
3.2.2 Untergruppe: Milde Einschränkung der Nierenfunktion	60
3.2.3 Untergruppe: Moderate bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion	62
3.3 Einzelfallanalysen	65
3.3.1 Studienteilnehmer Nr. 35	66
3.3.2 Studienteilnehmer Nr. 38	68
3.3.3 Studienteilnehmer Nr. 48	69
3.3.4 Studienteilnehmer Nr. 52	72
3.3.5 Studienteilnehmer Nr. 57	73
3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	75
4 Diskussion	77
4.1 Patientenrekrutierung, Studiendesign und Datenerhebung	77
4.2 Nephrologisches Monitoring	79
4.3 Patientenkollektiv	80
4.4 Ergebnisse	82
4.4.1 Gesamtpatientenkollektiv	82
4.4.2 Untergruppen nach Nierenfunktion	83
4.4.3 Einzelfallanalysen	85
4.5 Generalisierbarkeit und Limitierung der Studie	86
4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick	88
5 Zusammenfassung	89
6 Abkürzungsverzeichnis	92

7 Tabellenverzeichnis	95
8 Abbildungsverzeichnis	97
9 Literaturverzeichnis	98
10 Anhang	129
10.1 Patienteninformation	129
10.2 Einverständniserklärung	133
10.3 Fragebogen zur nephrologischen Zusatzuntersuchung	136
10.4 Fragebogen der augenärztlichen Primärstudie	138
11 Danksagung	140
12 Akademischer Lebenslauf	141
13 Eidesstaatliche Erklärung	142

1 Einleitung

Pathologische Gefäßproliferationen spielen bei Augenerkrankungen wie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), der diabetischen Retinopathie (DRP) und dem retinalen venösen Gefäßverschluss (RVO) eine bedeutende Rolle. Diese Erkrankungen können durch entstehende Makulaödeme (ME) und massiven Zelluntergang im Verlauf zu einem fulminanten Sehschärfenverlust bis hin zur kompletten Erblindung führen.

Die intravitreale Anti-Vascular Endothelial Growth Factor-Therapie (Anti-VEGF-Therapie) hat sich innerhalb weniger Jahre als erfolgreiches Behandlungskonzept dieser pathologischen Gefäßproliferationen etabliert.

Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ist ein zentraler Wachstumsfaktor der physiologischen Angiogenese und hat darüber hinaus auch in der Pathogenese einiger retinaler Erkrankungen eine große Bedeutung [1, 2]. Untersuchungen zeigten, dass die intravitreale VEGF-Konzentration bei einer feuchten AMD [3, 4], einem diabetischen Makulaödem (DME) [5, 6, 7] und bei einem ME nach RVO [8, 9] signifikant erhöht ist. Die intravitreale Injektion von Antikörpern gegen den VEGF stellt eine effektive Therapie dieser Erkrankungen dar [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Die Mikrozirkulation der Nieren ist jedoch kritisch vom VEGF abhängig. Studien konnten belegen, dass eine gezielte Blockade der VEGF-Bildung in den Podozyten zu schwersten Missbildungen der Glomeruli [20] und eine systemische Hochdosis-Anti-VEGF-Therapie (wie z. B. eingesetzt in der Behandlung von proliferierenden malignen Erkrankungen) zu renalen thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) führen können [21]. In einer Reihe von Fallberichten wurden zudem renale Funktionsstörungen unter einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie beschrieben [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche renale Nebenwirkungen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie frühzeitig zu erkennen und, sofern vorhanden, entsprechende Risikofaktoren zu detektieren.

Es bestehen die Arbeitshypothesen, dass bei Nieren-gesunden Studienteilnehmern keine renalen Nebenwirkungen unter einer intravitrealen Ranibizumab-Therapie auftreten, bei Patienten mit einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion jedoch renale Funktionseinschränkungen zu beobachten sind.

Die Datenerhebung dieser Arbeit erfolgte als nephrologische Zusatzuntersuchung einer bereits etablierten Studie der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Die augenärztliche Primärstudie untersuchte den Einfluss der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion auf den Verlauf proliferativer Retinopathien unter Kontrolle der systemischen Spiegel des VEGF und des Stromal Cell-Derived Factors (SDF-1).

Die hier vorgestellte Untersuchung zu renalen Nebenwirkungen einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab wurde durch Herrn Prof. Dr. med. F. Thaiss (III. Medizinische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf; Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie) und Frau PD Dr. med. B. Stemplewitz (bis 2015 Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, seit 2015 Augenklinik der Asklepios Klinik Barmbek; Fachärztin für Augenheilkunde) betreut.

Es folgt nun zunächst ein Überblick über ophthalmologische Krankheitsbilder, die mit einer pathologischen Erhöhung der intravitrealen VEGF-Konzentration assoziiert und damit einer gezielten Anti-VEGF-Therapie zugänglich sind. Anschließend werden die biochemischen Grundlagen und die aktuell verfügbaren Wirkstoffe der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie vorgestellt sowie die renale Bedeutung des VEGF erläutert. Nach Besprechung der Materialien und Methoden schließen sich die Präsentation, Auswertung und Diskussion der erhobenen Daten und Ergebnisse an.

1.1 Altersabhängige Makuladegeneration

In der westlichen Welt ist die AMD die häufigste Ursache für den Verlust der Sehkraft im höheren Lebensalter. Insbesondere Menschen über dem 65. Lebensjahr sind von dieser Erkrankung der zentralen Retina betroffen. [29, 30, 31] Die Patienten klagen über einen progredienten Verlust der zentralen Sehschärfe, der bis zur kompletten Erblindung fortschreiten kann. Ursächlich ist eine progrediente Degeneration der Retina und insbesondere der Makula lutea.

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland leiden nach aktuellen Schätzungen bis zu 4,5 Mio. Menschen an einer AMD. Etwa 370 Tsd. Personen sind von der feuchten AMD, einer der beiden späten Verlaufsformen der fortgeschrittenen AMD, betroffen. Pro Jahr kommen

etwa 30 Tsd. Neudiagnosen hinzu und für die kommenden Jahrzehnte ist mit einem weiteren Anstieg der Patientenzahlen zu rechnen.

In westlichen Industrienationen liegt die Prävalenz der AMD für Menschen über dem 60. Lebensjahr bei über 2 % [30, 32, 33, 34]. Aufgrund unterschiedlicher internationaler Klassifikationssysteme unterscheiden sich die Angaben zu der Prävalenz und der Inzidenz der AMD in verschiedenen epidemiologischen Studien jedoch zum Teil enorm [29, 30, 34].

Wong et al. prognostizierten in einer Arbeit von 2014 für das Jahr 2040 weltweit ca. 288 Mio. betroffene Patienten [35]. Die Optimierung und Weiterentwicklung der Therapieoptionen hat somit nicht nur eine große ethisch-moralische, sondern auch eine globale gesundheitspolitische Bedeutung.

1.1.2 Formen

Man unterscheidet im Wesentlichen zwischen zwei späten Verlaufsformen: der häufigeren trockenen AMD (auch: nicht-exsudative AMD) und der selteneren feuchten AMD (auch: exsudative AMD).

Die gemeinsame Frühform dieser beiden Verläufe ist die Drusenmakulopathie. Welche Verlaufsform sich aus einer Drusenmakulopathie entwickelt, ist im Frühstadium nur schwer zu bestimmen.

In der Ophthalmoskopie sind bei einer Drusenmakulopathie die namensgebenden Drusen sowie typische Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE) zu erkennen [36, 37, 38]. Mögliche Frühsymptome sind kleinere Skotome, Metamorphopsien, ein vermindertes Kontrastsehen und Leseschwierigkeiten. Im weiteren Verlauf berichten die Patienten über einen progredienten Verlust der Sehschärfe, der bis zur kompletten Erblindung fortschreiten kann.

Die beiden Verlaufsformen unterscheiden sich insbesondere in ihrer klinischen Prognostik. Während die trockene AMD eher langsam über Monate bis Jahre voranschreitet, ist bei Patienten mit einer feuchten AMD häufig eine sehr rasche Verschlechterung der zentralen Sehschärfe zu beobachten. Ein Übergang der beiden Formen ineinander ist möglich.

1.1.2.1 Trockene altersabhängige Makuladegeneration

Wie bereits erläutert, ist die trockene AMD die häufigere Verlaufsform. Auf sie entfallen etwa 85 % aller Diagnosen [30]. Charakteristisch sind das Auftreten von

Drusen, ein progredienter Untergang des RPE und Veränderungen im Bereich der Choriokapillaris [37].

Die Pathogenese ist multifaktoriell und bislang nicht restlos verstanden. Eine wesentliche Krankheitsursache stellen altersabhängige Prozesse im hinteren Augenabschnitt dar. Zusammen mit weiteren Risiko- und Einflussfaktoren führen diese Prozesse zu den charakteristischen Veränderungen und Funktionsstörungen des RPE, der Bruch'schen Membran (BM) und der Choriokapillaris. Im Verlauf kommt es dann zur Degeneration der Makula lutea. [38, 39, 40, 41]

Abbildung 1 stammt aus einer Veröffentlichung von Anand-Apte et al. aus dem Jahr 2009 [42] und veranschaulicht die anatomischen Verhältnisse im hinteren Augenabschnitt.

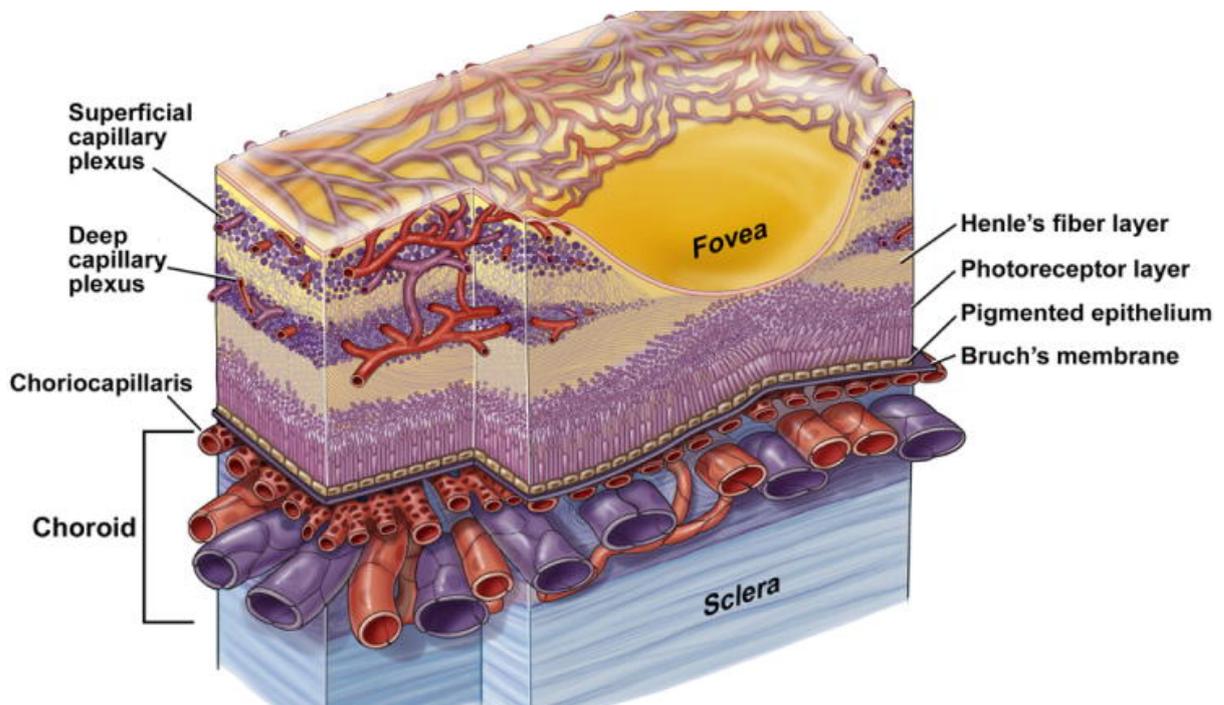


Abbildung 1: **Anatomie des hinteren Augenabschnitts.** Originaltitel: „Anatomy of ocular circulation“ aus Anand-Apte et al., 2009 [42]. Dargestellt ist die anatomische Lagebeziehung der Photorezeptoren (Photoreceptor layer), des retinalen Pigmentepithels (Pigmented epithelium), der Bruch'schen Membran (Bruch's membrane) und der Choriokapillaris (Choriocapillaris). Ergänzend sind zudem folgende umgebende Strukturen abgebildet: Chorioidea (Choroid); oberflächlicher retinaler Kapillarplexus (Superficial capillary plexus); tiefer retinaler Kapillarplexus (Deep capillary plexus); Fovea centralis (Fovea); Henle Faserschicht (Henle's fiber layer); Aderhaut (Sclera).

Abbildung 2 illustriert charakteristische Befunde von verschiedenen Stadien und Verlaufsformen einer AMD.

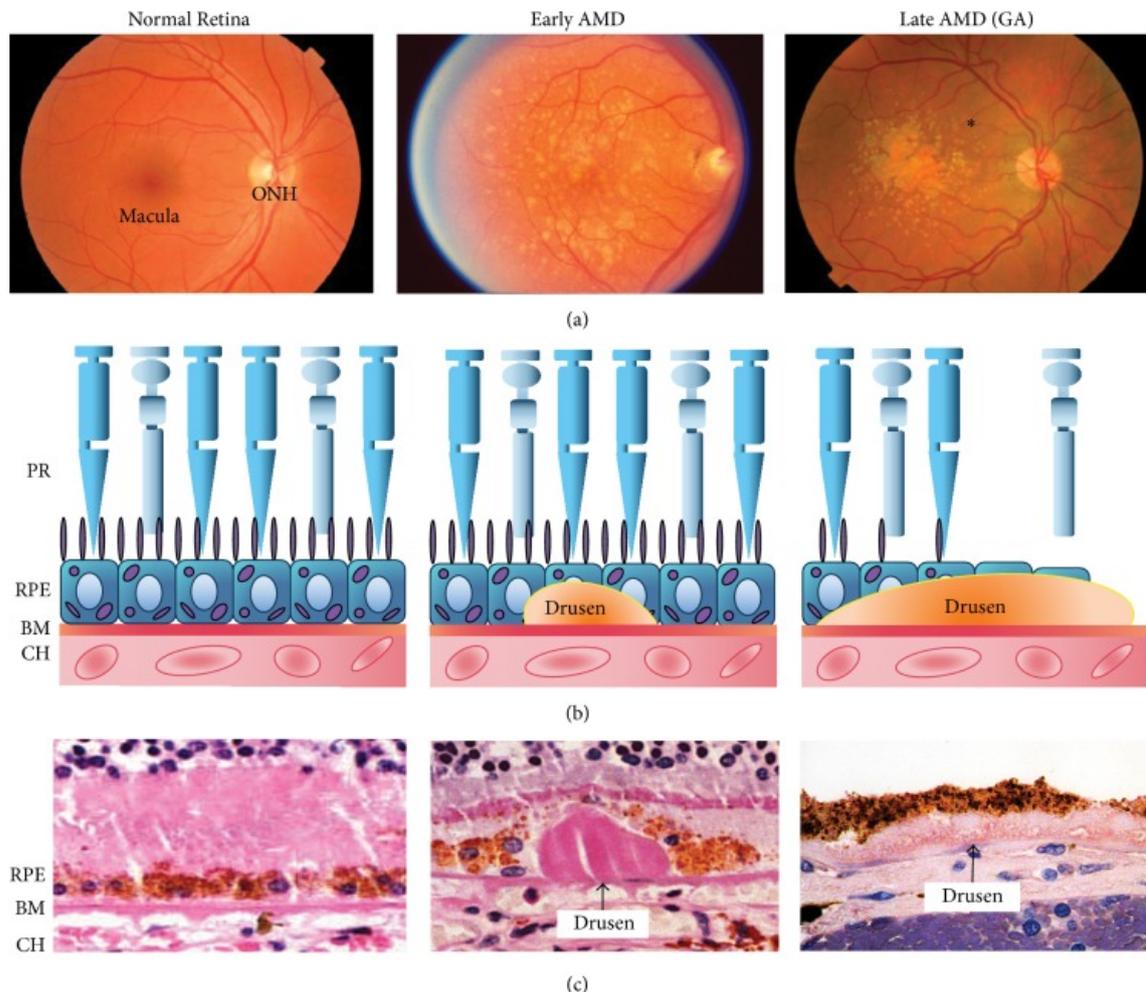


Abbildung 2: **Klinische Stadien und Zeichen einer altersabhängigen Makuladegeneration.** Originaltitel: „Clinical Stages and Signs of Age-related Macular Degeneration“ von Gao et al., 2015 [38]. (a) Obere Reihe: Ophthalmoskopische Darstellung eines Normalbefundes und verschiedener Stadien der AMD. (b) Mittlere Reihe: Schematische Darstellung der Drusenakkumulation und des Untergangs des RPE in verschiedenen Stadien der AMD. (c) Untere Reihe: Histologische Darstellung von Drusen. Im Präparat der frühen AMD (mittlere Spalte) ist eine große harte Druse zu erkennen. Im Präparat der späten AMD (rechte Spalte) sind diffuse weiche Drusen dargestellt. Normal Retina: Normalbefund; Early AMD: Frühstadium einer AMD; Late AMD: Spätstadium einer AMD; GA: Geographische Atrophie; ONH: Sehnervenköpfchen; PR: Photorezeptoren der Retina; RPE: Retinales Pigmentepithel; BM: Bruch'sche Membran; CH: Choriokapillaris.

Das RPE ist für die lebenslange Versorgung und Regeneration der retinalen Photorezeptoren und den Abtransport der im subretinalen Raum anfallenden Stoffwechselprodukte von entscheidender Bedeutung.

Altersabhängig kommt es in den Zellen des RPE zu einer vermehrten zytoplasmatischen Akkumulation von Granula, die u. a. mit Lipofuszin gefüllt sind.

Die zunehmende Akkumulation führt dann insbesondere im Bereich der Makula lutea, dem Ort mit der höchsten Dichte an Photorezeptoren, zu einem fortschreitenden Funktionsverlust des RPE. Durch diese degenerativen Veränderungen und Schädigungen werden die funktionelle Einheit aus RPE und Photorezeptoren empfindlich gestört sowie die Entstehung bzw. der Progress einer AMD maßgeblich gefördert. [43]

Drusen sind subretinale Ablagerungen zwischen dem RPE und der BM. Sie entstehen insbesondere aufgrund des Funktionsverlustes des RPE, aber auch durch direkte Veränderungen der BM und einer Reihe anderer pathologischer Prozesse. [38, 40, 41, 44] Drusen sind nicht pathognomonisch für eine AMD und können auch bei anderen Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts auftreten. Sie werden u. a. nach Größe, Auftreten, Verteilung und ihrer Randbegrenzung unterschieden [36, 37, 45].

Die Geographische Atrophie (GA) stellt das Endstadium einer trockenen AMD dar. In seltenen Fällen kann aber auch eine feuchte AMD zu einer GA führen. Bei einer GA liegt eine ausgeprägte Degeneration des RPE, der neuroretinalen Zellen und der Choriokapillaris vor. Die Folge ist ein flächenhafter Zelluntergang. Dies imponiert in der Ophthalmoskopie namensgebend wie ein Landkartenmuster. Die Beschwerden stehen in enger Korrelation zu den vorliegenden retinalen Atrophiearealen, die sich im weiteren Krankheitsverlauf noch ausdehnen und miteinander verschmelzen können. [46]

Es handelt sich bei der trockenen AMD nicht um eine mildere, sondern lediglich um eine langsam progredientere Verlaufsform.

1.1.2.2 Feuchte altersabhängige Makuladegeneration

Im Rahmen einer feuchten AMD präsentieren sich, neben den typischen Zeichen einer trockenen AMD, auch pathologische Gefäßproliferationen. Diese werden als choroidale Neovaskularisationen (CNV) bezeichnet und sind charakteristisch für diese Verlaufsform. Subretinale Exsudationen, Hämorrhagien und Fibrosierungen können weiterer Befund einer feuchten AMD sein. [37, 40, 41, 47]

Die CNV entspringen aus der Choriokapillaris, welche die äußeren Schichten der Retina mit Blut versorgt, und können durch Defekte der BM in den subretinalen Raum eindringen. Insbesondere der Bereich der Makula lutea mit der Fovea centralis ist hiervon betroffen.

Der Begriff der Neovaskularisation umfasst zwei verschiedene vaskuläre Prozesse: die Vaskulogenese und die Angiogenese. Während die Vaskulogenese die Neuentstehung und Differenzierung von Gefäßen und Gefäßnetzen aus hämatopoetischen Vorläuferzellen beschreibt, bezeichnet die Angiogenese die Aussprossung und Entwicklung von Gefäßästen aus bereits bestehenden Blutgefäßen. In der Pathogenese der exsudativen AMD spielt insbesondere die Angiogenese eine entscheidende Rolle. [40, 48]

Angiographisch können CNV entsprechend ihrer anatomischen Lage in verschiedene Typen eingeteilt werden: Klassische CNV sind zwischen dem RPE und der Retina lokalisiert und dadurch häufig früher fluoreszenzangiographisch diagnostizierbar als okkulte CNV. Diese wiederum befinden sich regelhaft unterhalb des RPE. Mischformen sind möglich und häufig. [36, 49]

Cohen et al. veröffentlichten 2007 eine differenziertere Klassifikation nach hervorgerufenen Läsionen in „rein klassische CNV“, „prädominant klassische CNV“, „minimal klassische CNV“, „okkulte CNV ohne Abhebung des RPE“, „vaskularisierte Abhebung des RPE“, „Einblutungen“, „disziforme Narbe“ und „Andere“ [50].

Auch eine Einteilung hinsichtlich der Lagebeziehung zur Fovea centralis in subfoveoläre, juxtafoveoläre und extrafoveoläre Läsionen ist möglich, hat jedoch aufgrund der international uneinheitlichen Anwendung eine eher untergeordnete Bedeutung [51].

Die Pathogenese der CNV ist nicht restlos verstanden. Die verminderte Perfusion der Choriokapillaris, eine zunehmende Drusenanzahl und -größe sowie eine Verdickung der BM mit konsekutiver Veränderung der Diffusionsbarriere spielen eine Rolle [52, 53]. Aufgrund der daraus resultierenden Hypoxie im Bereich der Retina kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von angioproliferativen Wachstumsfaktoren wie z. B. dem VEGF. Die Expression von angioproliferativen Modulatoren wird u. a. auch durch Ischämie, Hyperglykämie oder inflammatorische Prozesse gefördert. Eine Hypoxie ist allerdings der klinisch bedeutendste Stimulus. [16, 54, 55, 56, 57, 58]

Bei Patienten mit einer feuchten AMD wurden in Studien signifikant erhöhte intravitreale VEGF-Spiegel nachgewiesen [3, 4]. Zugleich war eine verminderte Expression von angiainhibitorischen Faktoren, wie des Pigment Epithelial Derived Factors (PEDF), zu beobachten [59].

Die pathologischen Gefäßneubildungen im Rahmen der CNV sind durch eine verminderte endotheliale Integrität und Qualität gekennzeichnet. Daraus können Gefäßleckagen resultieren, die wiederum zu subretinalen Ödemen, exsudativen Ablagerungen, Abhebungen des RPE und Hämorrhagien führen können und das klinische Bild einer feuchten AMD entsprechend bestimmen. [3, 40, 41]

CNV sind kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern eine Folgeerscheinung verschiedener Grunderkrankungen. Dazu gehören neben der feuchten AMD auch die Myopia magna, die Uveitis posterior und eine Reihe anderer Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts. Außerdem können CNV auch als iatrogene Komplikation einer Laserkoagulation (LK) entstehen. Primäre idiopathische CNV sind sehr selten und als eine Ausschlussdiagnose anzusehen. [50, 56, 60]

Die klinische Progredienz der Symptome einer feuchten AMD ist im Vergleich zur trockenen Verlaufsform meist deutlich rapider. Zwischen den Erstsymptomen und der nahezu vollständigen Erblindung eines Patienten können in schweren Fällen nur wenige Wochen liegen.

1.1.3 Diagnostisches Vorgehen

Die Frühsymptome einer AMD sind eher milde und unspezifisch. Erste Hinweise können Metamorphopsien, Skotome, Leseschwierigkeiten, ein vermindertes Kontrastsehen, Probleme in der Dunkeladaptation, ein vermehrter Helligkeitsbedarf und eine verminderte Gesichtserkennung sein. Ein progredienter Verlust der zentralen Sehkraft tritt meist erst im späteren Krankheitsverlauf auf.

Im Frühstadium wird die Diagnose häufig als Zufallsbefund einer augenärztlichen Routine-Untersuchung gestellt. Bei bereits bestehender Minderung der Sehkraft ist diese in der Visusfunktionsprüfung nachweisbar und sollte Anlass zu weiterführenden diagnostischen Maßnahmen geben.

Durch den Amsler-Netz-Test können Metamorphopsien und Skotome rasch diagnostiziert werden. Liegen Metamorphopsien vor, wird die Netzstruktur des Amsler-Netz-Tests wellig und verzerrt wahrgenommen (siehe Abbildung 4, Seite 9). Bei Skotomen fehlen ganze Bereiche der Netzstruktur.

Die Ophthalmoskopie dient der definitiven Diagnosestellung einer AMD. Es imponieren Drusen und typische pathologische Veränderungen des RPE und der Choriokapillaris [36, 43, 45]. Im Falle einer feuchten AMD sind gegebenenfalls auch ein ME, harte Exsudate oder Hämorrhagien nachweisbar.

Die Abbildungen 3 und 4 stellen mögliche Befunde im Amsler-Netz-Test dar.

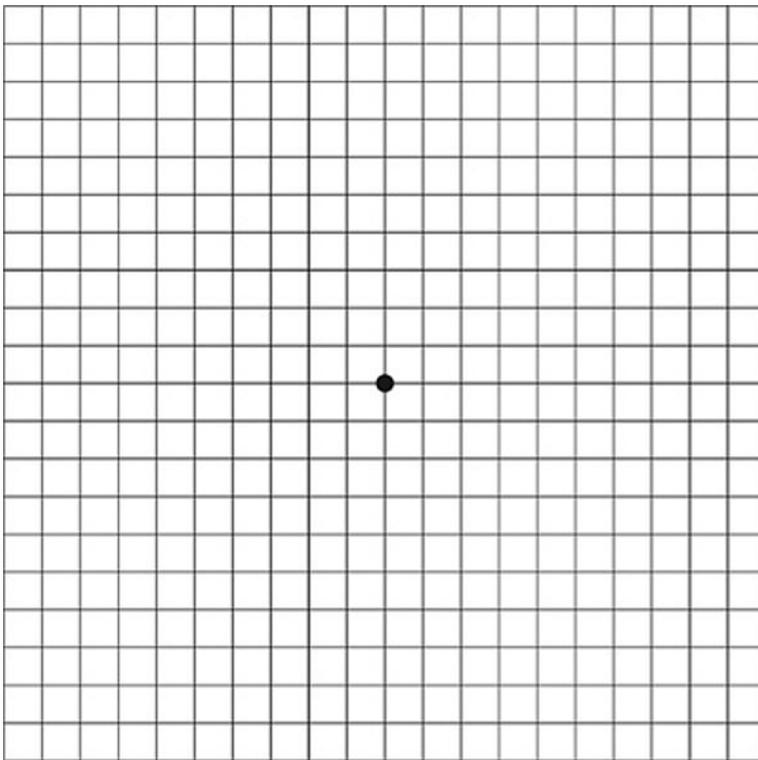


Abbildung 3: **Amsler-Netz-Test mit Normalbefund.** Eigene Abbildung.

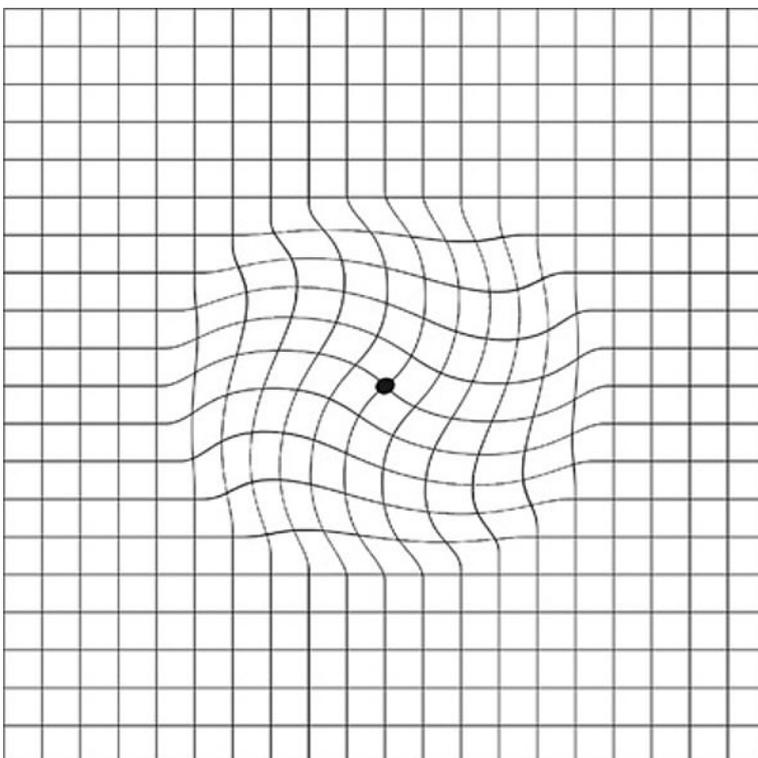


Abbildung 4: **Amsler-Netz-Test mit Metamorphopsien.** Eigene Abbildung.

Die Fluoreszenzangiographie ermöglicht die weiterführende differentialdiagnostische Abklärung. Durch das Kontrastmittel Fluoreszin können retinale Gefäße dargestellt und beurteilt werden. Bestehen bereits CNV, sind diese gut differenzierbar. In Spätaufnahmen ist gegebenenfalls auch die pathologisch erhöhte Permeabilität der CNV darstellbar. Zusätzlich können bestehende Läsion, wie Narben und Abhebungen des RPE, nachgewiesen werden. [37, 50]

Ergänzend kann auch eine Indocyaningrünangiographie erfolgen. Diese Untersuchung spielt bei speziellen differentialdiagnostischen Fragestellungen eine Rolle, ist jedoch kein Bestandteil der empfohlenen Basisdiagnostik.

Nach Diagnosestellung einer AMD sollte im Anschluss eine optische Kohärenztomografie (OCT) durchgeführt werden. Diese Untersuchung ermöglicht die nahezu histologische Darstellung der Netzhaut und ihrer Schichten. Dadurch können Ödeme und Abhebungen der verschiedenen Netzhautschichten detailliert untersucht und CNV präzise dargestellt werden. Die OCT ist daher sowohl in der Diagnosestellung als auch in der Verlaufsbeurteilung von Bedeutung. [37, 47]

Es sollten immer beide Augen untersucht werden, da es sich bei der AMD um eine potenziell bilaterale Erkrankung handelt [61].

Abbildung 5 präsentiert den OCT-Befund einer trockenen AMD mit GA eines linken Auges.

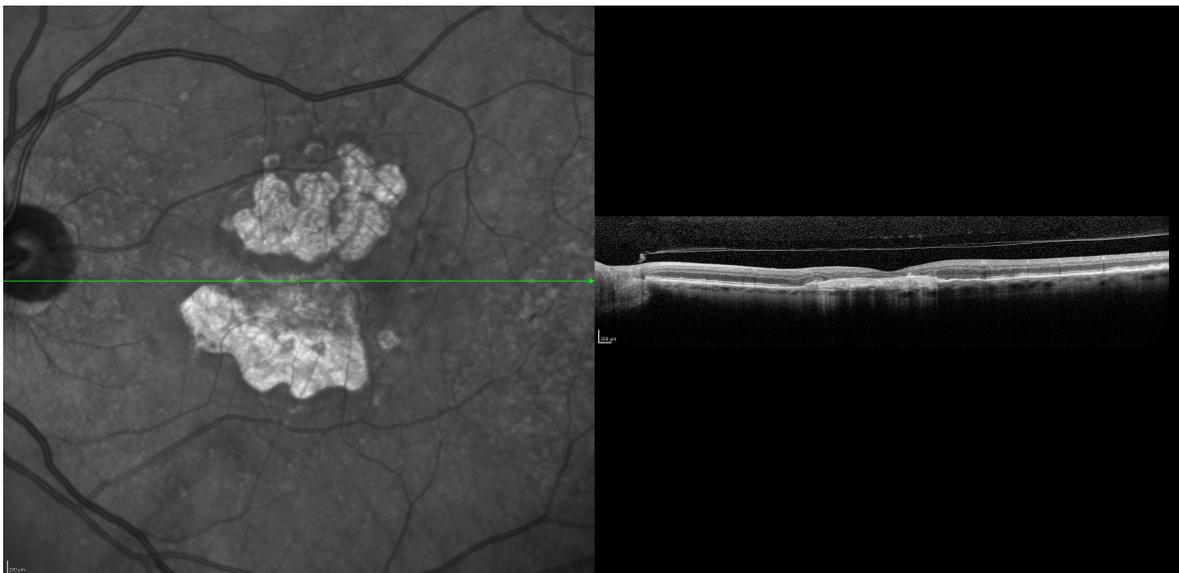


Abbildung 5: **Optische Kohärenztomographie einer trockenen altersabhängigen Makuladegeneration.** Dargestellt ist der Befund einer zentralen geographischen Atrophie an einem linken Auge. Die Abbildung wurde von Frau PD Dr. med. B. Stemplewitz zur Verfügung gestellt.

Abbildung 6 stellt den OCT-Befund einer feuchten AMD eines linken Auges dar.

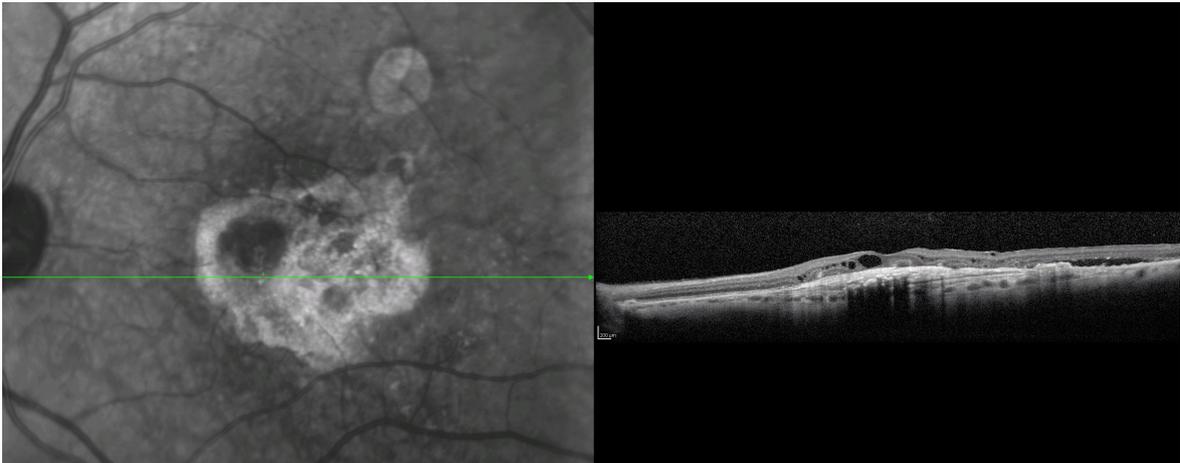


Abbildung 6: **Optische Kohärenztomographie einer feuchten altersabhängigen Makuladegeneration.** Dargestellt sind ausgedehnte Vernarbungen der Netzhaut sowie intra- und subretinale Flüssigkeitsablagerungen in einem linken Auge. Die Abbildung wurde von Frau PD Dr. med. B. Stemplewitz zur Verfügung gestellt.

1.1.4 Risikofaktoren

Aufgrund der epidemiologischen Relevanz ist eine Vielzahl von Untersuchungen bezüglich möglicher Risikofaktoren zur Krankheitsentstehung und -progression der AMD durchgeführt worden. Man unterscheidet zwischen sicheren und möglichen Risikofaktoren.

1.1.4.1 Sichere Risikofaktoren

Nach aktueller Studienlage gibt es vier sichere Risikofaktoren: das Alter, die ethnische Herkunft, genetische Faktoren und das Rauchen von Tabakprodukten [62].

Altersabhängige degenerative Prozesse spielen in der Pathogenese der AMD eine zentrale Rolle. Studien zeigten, dass die Prävalenz der AMD in direktem Zusammenhang zu dem Alter der untersuchten Population steht. Das Alter ist demnach der bedeutendste, wenn auch nicht beeinflussbare, Risikofaktor. [62, 63]

Zudem konnte die ethnische Herkunft als sicherer Risikofaktor identifiziert werden. Die „Baltimore Eye Survey“-Studie zeigte, dass Spätformen der AMD häufiger bei Personen mit heller Hautfarbe auftreten. In lateinamerikanischen und asiatischen Populationen ist die Prävalenz der AMD signifikant geringer. [32, 63, 64]

Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle. Familiäre Häufungsanalysen, Zwillingsstudien und u. a. die „Blue Mountain Eye“-Studie konnten eine erbliche Komponente als Risikofaktor einer AMD nachweisen. [65, 66]

Der einzige beeinflussbare, sichere Risikofaktor ist der Nikotinkonsum. Verschiedene große Studien konnten einen direkten Zusammenhang zwischen dem kumulativen Fumatorium (aktiv wie passiv) und dem Auftreten einer AMD aufzeigen [47, 62, 67]. Jedem Patienten ist, auch sekundärprophylaktisch, eine strikte Nikotinkarenz anzuraten.

1.1.4.2 Mögliche Risikofaktoren

Verschiedene Einflussgrößen werden seit längerem als mögliche Risikofaktoren einer AMD diskutiert. Hierzu gehören ein weibliches Geschlecht [68], ein niedriger sozioökonomischer Status [69], kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Übergewicht (Body-Mass-Index über 25 kg/m²) [70] und Dyslipoproteinämie [69]), Bluthochdruck [71, 72] und andere manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankungen [73, 74, 75] sowie erhöhte Homocystein- und Fibrinogenspiegel [76]. Auch Infektionen mit Chlamydia pneumoniae [77], ein chronischer Alkoholabusus [78, 79], Mangelernährung (insbesondere fischarme Kost und ein Mangel der Vitamine A, C und E sowie wichtiger Spurenelemente) [80, 81], Katarakte [82, 83], eine verminderte optische Dichte des Makulapigments (Xantophyll) [80, 84, 85], Störungen der Refraktion [69, 75] und eine übermäßige bzw. langjährige Sonnenlichtexposition [86, 87] kommen als Risikofaktoren infrage.

1.1.5 Therapie

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung einer AMD unterlagen in den letzten Jahren einem stetigen Wandel. Alle aktuell verfügbaren und standardmäßig angewendeten Verfahren verfolgen keinen kausalen Therapieansatz. Im Mittelpunkt stehen Prophylaxe, Symptomkontrolle und Progressionshemmung.

Die Therapie der trockenen AMD besteht in der konsequenten Vermeidung beeinflussbarer Risikofaktoren und der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (Spurenelemente, Zink, Vitamin C und E, Provitamin A) [88, 89]. Eine strikte Nikotinkarenz wird dringend empfohlen. Operative Verfahren, wie die Transplantation von RPE-Zellen, könnten weitere Behandlungsoptionen einer GA darstellen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind entsprechende operative Verfahren Bestandteil von Studien und Einzelfällen vorbehalten. [90, 91].

Durch Einführung der Anti-VEGF-Therapie wurde die Behandlung der feuchten AMD revolutioniert [10, 48]. Sie wird von den entsprechenden deutschen Fachgesellschaften aktuell als therapeutischer Goldstandard empfohlen und es stehen

verschiedene Anti-VEGF-Wirkstoffe zur Verfügung. Deren Wirksamkeit konnte in einer Reihe von Studien und Metaanalysen nachgewiesen werden. Bezüglich der verwendeten Präparate ist von einer therapeutischen Gleichwertigkeit auszugehen. [92, 93, 94, 95, 96]

Initial wird meist eine Upload-Phase empfohlen. Die Patienten erhalten hierbei drei intravitreale Injektionen im Abstand von je einem Monat. Anschließend erfolgt die kritische Evaluation des Therapieerfolgs. [96] Wenn notwendig, wird die Therapie nach dem „Pro-re-nata“-Schema [11, 95] oder dem „Treat-and-Extend“-Schema [97] fortgeführt.

Die Behandlung mittels Laserkoagulation (LK), photodynamischer Therapie (PDT), chirurgischer Verfahren oder intravitrealer Steroidtherapie hat heute nur noch eine untergeordnete Bedeutung. Bei Versagen der Anti-VEGF-Therapie oder Kontraindikationen stellen sie jedoch wichtige Alternativoptionen dar.

Auch Kombinationstherapien sind in individuellen Fällen möglich und sinnvoll.

1.2 Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem

Die DRP ist in Deutschland und anderen Industrienationen die häufigste Erblindungsursache unter dem 65. Lebensjahr [98, 99].

Im Rahmen dieser Erkrankung sind insbesondere die kleineren retinalen Gefäße betroffen. Aufgrund langjähriger hyperglykämischer Stoffwechsellagen kommt es zur Entstehung einer retinalen Mikroangiopathie mit Störung der Gefäßwand-permeabilität, vasaler Okklusion und Ischämie.

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ I haben im Vergleich zu Typ II-Diabetikern ein signifikant höheres Risiko an einer DRP zu erkranken. Beim Typ I-Diabetes liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit nach etwa 15 Krankheitsjahren bei über 80 %, wohingegen nur jeder dritte bis vierte Typ II-Diabetiker im Laufe seines Lebens eine DRP entwickelt. [100, 101]

Eine der ersten Stadieneinteilungen der DRP wurde vor mehr als 20 Jahren durch die Gruppe der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS) etabliert. Sie basierte auf dem Ophthalmoskopie-Befund und differenzierte eine nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDR) von einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR). [102]

Diese Einteilung wurde in den letzten Jahren weiterführend modifiziert und ist in Tabelle 1 nach Wu et al. dargestellt. [103, 104]

Stadium	Beschreibung
0	Keine diabetische Retinopathie
1	Milde nichtproliferierende diabetische Retinopathie (Milde NPDR)
2	Mäßige nichtproliferierende diabetische Retinopathie (Mäßige NPDR)
3	Schwere nichtproliferierende diabetische Retinopathie (Schwere NPDR)
4a	Frühe proliferierende diabetische Retinopathie (Frühe PDR)
4b	Hochrisiko-proliferierende diabetische Retinopathie (Hochrisiko-PDR)

Tabelle 1: **Stadien der diabetischen Retinopathie** modifiziert nach Wu et al., 2013 [104].

Zur Diagnosestellung und Stadieneinteilung dient weiterhin die Ophthalmoskopie als der diagnostische Goldstandard. Die Fluoreszenzangiographie und die OCT stellen mögliche Zusatzuntersuchungen dar, sind jedoch für die Diagnosestellung in der Regel nicht erforderlich. [103, 104]

Liegen ophthalmoskopisch keine pathologischen Befunde vor, kann eine DRP ausgeschlossen werden (Stadium 0). Die milde NPDR (Stadium 1) ist durch Mikroaneurysmen der Netzhautgefäße charakterisiert. Bei vereinzelt retinalen Blutungen, perlschnurartigen venösen Kaliberschwankungen oder Cotton-Wool-Herden kann eine mäßige NPDR (Stadium 2) diagnostiziert werden. Wenn diese Befunde entsprechend der 4:2:1 Regel auftreten, ist die Diagnose einer schweren NPDR (Stadium 3) zu stellen. Die 4:2:1 Regel ist in einer Version von Wilkinson et al. in Tabelle 2 dargestellt. [103]

Betroffene Quadranten	Funduspathologien als Diagnosekriterien
4 (alle)	Mikroaneurysmen und > 20 intraretinale Blutungen pro Quadrant
≥ 2	Perlschnurartige Venen
≥ 1	Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien

Tabelle 2: **4:2:1-Regel zur Diagnosestellung einer schweren nichtproliferativen diabetischen Retinopathie.** Vereinfachte Darstellung nach Wilkinson et al., 2003 [103]. Das Vorliegen eines Kriteriums im Augenfundus erlaubt die Diagnosestellung.

Abbildung 7 stammt aus einer Veröffentlichung von Ellis et al. aus 2013 [105] und stellt den ophthalmoskopischen Befund einer schweren NPDR dar.



Abbildung 7: **Ophthalmoskopischer Befund einer schweren nichtproliferativen diabetischen Retinopathie.** Originaltitel: „Diabetic Retinopathy. Colour Fundus Photograph“ aus Ellis et al., 2013 [105]. Die Pfeile markieren die wegweisenden Diagnosekriterien, wie intraretinale Blutungen (H), Cotton-Wool-Herde (CWS) und intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA). Dargestellt ist ein rechtes Auge.

Bei einer PDR (Stadium 4) sind pathologische Gefäßproliferationen im Bereich der Netzhaut nachweisbar. Die Unterscheidung in eine frühe PDR (Stadium 4a) und eine Hochrisiko-PDR (Stadium 4b) richtet sich nach verschiedenen Risikofaktoren. Neben retinalen Neovaskularisationen können bei einer PDR auch eine Rubeosis iridis, Glaskörpereinblutungen, traktive Netzhautablösungen und andere Begleiterkrankungen auftreten [103, 104].

Ein diabetisches Makulaödem (DME) ist kein Stadium einer DRP, sondern eine eigenständige Manifestation und Komplikation der diabetischen Mikroangiopathie. Häufig treten eine DRP und ein DME gemeinsam auf.

Bei einem DME kommt es zum Zusammenbruch der physiologischen Blut-Retina-Schranke im Bereich der Makula lutea, in deren Folge sich Plasmabestandteile, wie z. B. Lipoproteine, im Gewebe ansammeln und zu massiven retinalen Ödemen führen können [106, 107]. Die daraus resultierenden Visuseinschränkungen bestimmen das klinische Bild [108].

Auch ein DME kann nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Bereits 1986 unterschieden Bresnick et al. ein fokales, ein diffuses und ein ischämisches DME [109].

Ergänzend prägte die ETDRS-Gruppe 1985 den Begriff des „klinisch signifikanten diabetischen Makulaödems“ (CSME) bei Nachweis einer Netzhautverdickung oder harten Exsudaten innerhalb von 500 µm zum Zentrum der Makula lutea [110].

Aktuellere Klassifikationen differenzieren u. a. zwischen einem CSME mit oder ohne Beteiligung der Fovea centralis [111, 112].

Untersuchungen haben gezeigt, dass der VEGF in der Pathogenese der DRP und des DME eine entscheidende Rolle spielt. Die intravitrealen VEGF-Spiegel sind im Rahmen beider Krankheitsbilder signifikant erhöht. [1, 5, 7, 48, 113, 114]

Die VEGF-Expression wird sowohl durch die Hyperglykämie als auch durch die fokale Hypoxie infolge der retinalen Mikroangiopathie stimuliert [54, 115]. Zudem kann auch eine Insulin-Therapie eine VEGF-Überexpression hervorrufen [116].

Modellhaft führt die fokale Hypoxie zunächst zur Entstehung von Mikroaneurysmen und Okklusionen der retinalen Kapillargefäße im Sinne einer NPDR. Durch die erhöhten VEGF-Spiegel und den Fortbestand der Hypoxie folgt dann der Übergang in eine PDR mit den charakteristischen, pathologischen retinalen Gefäßproliferationen. [114] Durch die VEGF-vermittelte erhöhte Gefäßpermeabilität und die direkte Schädigung des Gefäßendothels infolge der Hyperglykämie kommt es im Verlauf zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und zur Entstehung eines DME [106, 107, 113].

Die Inhibition der VEGF-Wirkung ist somit ein nachvollziehbarer Therapieansatz [117, 118]. Verschiedene große Arbeiten (z. B. „RESTORE“, „RESOLVE“ oder „DAVINCI“) konnten die Wirksamkeit einer Anti-VEGF-Therapie zur Behandlung eines DME nachweisen [14, 15, 119, 120, 121, 122, 123].

Zusätzlich sollte die diabetische Grunderkrankung streng leitliniengerecht behandelt werden, um weitere Komplikationen und einen Progress zu verhindern.

Eine Kombination aus Anti-VEGF-Therapie und LK zur Behandlung symptomatischer DME ist möglich und individuell abzuwägen. [124] Für die Behandlung von nichtfovealen DME wird sogar eine primäre LK empfohlen. Ansonsten sollte eine LK als Monotherapie aber nur als Alternativoption (z. B. bei Kontraindikationen für eine Anti-VEGF-Therapie) in Betracht gezogen werden. [112, 125, 126, 127]

Auch eine intravitreale Glucocorticoidtherapie kann als individuelle Reservetherapie erwogen werden. Vorteile einer Kombination mit der Anti-VEGF-Therapie wurden bislang nicht nachgewiesen. [128]

Eine NPDR ohne Komplikationen bedarf keiner spezifischen Therapie, es sollten jedoch engmaschige Verlaufskontrollen erfolgen, um einen möglichen Übergang in die proliferative Phase frühzeitig zu erkennen. Eine schwere NPDR wird in der Regel behandelt (z. B. mit LK), um einer retinalen Ischämie und möglichen Neovaskularisationen vorzubeugen. Eine PDR mit pathologischen Gefäßproliferationen stellt eine Indikation zur Anti-VEGF-Therapie dar. Neovaskularisationen bergen ein hohes Blutungsrisiko und können zu schweren Komplikationen wie Glaskörpereinblutungen und traktiven Netzhautablösungen führen. Diese müssen häufig chirurgisch therapiert werden. [129, 130]

1.3 Retinaler Venenverschluss

Der retinale Venenverschluss (RVO) ist ein häufiges ophthalmologisches Krankheitsbild. Rogers et al. gingen in einer Studie von 2010 von weltweit 16,4 Mio. Patienten aus. [131, 132].

Die Risikofaktoren eines RVO entsprechen den typischen Risikofaktoren venöser Gefäßverschlüsse. Lokale Risikofaktoren sind Traumata, retinale Vaskulitiden, Glaukome, Papillenödeme und retinale arteriovenöse Malformationen. [133, 134, 135]. In Tabelle 3 sind systemische und lokale Risikofaktoren für die Entstehung von RVO aufgeführt.

Systemische Risikofaktoren	Lokale Risikofaktoren
Adipositas	Glaukome
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Retinale Vaskulitis
Alter ≥ 65 Jahre	Retinale arteriovenöse Malformationen
Nikotinkonsum	Trauma
Schwangerschaft	Papillenödeme
Immobilität	Drusenpapille
Maligne Neoplasien	
Diabetes mellitus	
Hypovolämie	
Chronische oder akute Entzündungen	
Rheologische Störungen	
Hämostatische Störungen	
Medikamente und Toxine	

Tabelle 3: **Risikofaktoren eines retinalen Venenverschlusses** nach einer Stellungnahme der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft von 2009 [133].

Für die Diagnosestellung und Beurteilung sind - neben einer augenärztlichen Routine-Untersuchung - eine Ophthalmoskopie, eine Spaltlampenmikroskopie und eine Fluoreszenzangiographie notwendig. Eine OCT dient u. a. zur Abklärung eines begleitenden ME und zur weiteren Verlaufsbeurteilung. Bei unklaren oder komplexen Befunden sollten zudem weiterführende Untersuchungen erfolgen. [136]

RVO werden in einen Zentralvenenverschluss (CRVO), einen Hemi-Zentralvenenverschluss (HCRVO) und einen Venenastverschluss (BRVO) sowie nach Schweregrad in einen ischämischen und nicht-ischämischen RVO unterschieden. Die Einteilung in ischämische oder nicht-ischämische RVO bezieht sich nur auf einen CRVO und einen HCRVO und hat große prognostische Relevanz. Maßgeblich sind Fläche und Ausdehnung der Ischämie, gemessen an der Anzahl nicht-perfundierter kapillärer Papillenflächen. Ab 10 nicht perfundierten Papillenflächen ist ein ischämischer RVO zu diagnostizieren. [136, 137, 138, 139].

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die verschiedenen Typen eines RVO nach Hayreh et al., 1994 [138].

Typen	Bezeichnung
1	Nicht-ischämischer Zentralvenenverschluss
2	Ischämischer Zentralvenenverschluss
3	Nicht-ischämischer Hemi-Zentralvenenverschluss
4	Ischämischer Hemi-Zentralvenenverschluss
5	Major-Venenastverschluss (Major-BRVO)
6	Makula-Venenastverschluss (Makula-BRVO)

Tabelle 4: **Typen des retinalen Venenverschlusses** nach Hayreh et al., 1994 [138] Die Unterteilung in Major-BRVO und Makula-BRVO bezieht sich auf die anatomische Lage des verschlossenen Venenastes. Bei der Major-Form ist ein Hauptvenenast, bei einem Makula-Venenastverschluss eine Venole im Bereich der Makula lutea verschlossen.

RVO beruhen häufig auf arteriellen Gefäßwandpathologien. Die anatomische Grundlage für diese Besonderheit ist die enge Lagebeziehung retinaler Arterien und Venen mit einer gemeinsamen Adventitia. Auf diese Weise können sich Thromben oder Wandveränderungen einer retinalen Arterie direkt auf den Blutfluss der benachbarten Vene auswirken. [140]

Eine venöse Stauung geht mit einer direkten Erhöhung des intraluminal-venösen Drucks einher, woraufhin das Endothel des betroffenen Gefäßes nachhaltig geschädigt wird. Daraus resultierende, mögliche Komplikationen sind intraretinale Stauungsblutungen und ME. Die begleitende lokale Ischämie führt zur vermehrten

Freisetzung von VEGF und anderen angioproliferativen Faktoren. Durch deren Wirkung wird die Entstehung pathologischer Gefäßproliferationen und ME begünstigt. Die Erhöhung des intravitrealen VEGF-Spiegels im Rahmen eines RVO mit ME wurde in Studien nachgewiesen. [8, 9, 136, 141]

Das Ausmaß der pathologischen Gefäßproliferationen steht in Korrelation zum Schweregrad der Ischämie. Relevant sind insbesondere die hypoxischen Areale, da diese, im Vergleich zu anoxischen Arealen bei Zentralarterienverschlüssen, den deutlich stärkeren Stimulus für Neovaskularisationen darstellen. [9, 142]

Klinisch manifestieren sich RVO sehr heterogen. Während ein CRVO meist zu einer plötzlichen und ausgeprägten Verminderung der Sehkraft führt, berichten Patienten bei einem BRVO über einen eher langsam progredienten, morgendlich betonten Visusverlust. Bei Nichtbeteiligung der Makula ist aber auch vollständige Beschwerdefreiheit möglich. Sofern vorhanden, bestimmen die Komplikationen wie Netzhautblutungen, ME und pathologische Gefäßproliferationen das klinische Bild. [136, 143]

Die pathologischen Gefäßproliferationen können bei Verlegung des Kammerwinkels auch zu einem neovaskulärem Glaukom führen. Dies träte normalerweise drei Monate nach einem RVO auf und ginge mit einem akuten Anstieg des Augeninnendrucks sowie entsprechender klinischer Symptomatik einher. [136, 137]

Die Therapieoptionen eines RVO sind sehr individuell. Von großer Bedeutung sind die konsequente Identifikation, Prophylaxe und Behandlung von Risikofaktoren (siehe Tabelle 3, Seite 17). Nach einem RVO besteht für bis zu 12 Wochen nach dem Akutereignis die Möglichkeit einer Hämodilutionstherapie. Die Evidenz verschiedener Hämodilutionsverfahren ist nicht zweifelsfrei belegt. Nichtsdestotrotz wird diese Therapieform von den entsprechenden deutschen Fachgesellschaften unter speziellen Umständen empfohlen. [144]

Eine intravitreale oder intravenöse Thrombolyse, die Einleitung einer medikamentösen therapeutischen Vollantikoagulation oder eine Thrombozytenaggregationshemmung werden seit vielen Jahren kontrovers als mögliche Therapieoptionen diskutiert, können mangels Evidenz und aufgrund der Gefahr schwerer Blutungskomplikationen jedoch nicht empfohlen werden [145, 146].

Die intravitreale Pharmakotherapie hat auch die Behandlung der RVO und der damit verbundenen Komplikationen in den vergangenen Jahren revolutioniert.

Eine mögliche Therapieoption stellt die intravitreale Injektion von Steroiden dar. Als Wirkstoffe kommen z. B. Dexamethason oder Triamcinolon infrage.

Triamcinolon ist in Deutschland nicht für die Behandlung eines ME nach RVO zugelassen und kann somit nur als Off-Label-Therapie angeboten werden. Steroide vermindern die pathologisch erhöhte Gefäßpermeabilität und wirken angioproliferativen Prozessen entgegen. Dadurch werden ME deutlich reduziert und die Sehkraft nachweislich verbessert. [147, 148] Der Behandlungserfolg ist jedoch häufig zeitlich limitiert. Für eine anhaltende Symptomkontrolle müssen die intravitrealen Steroid-Injektionen in kurzen und regelmäßigen Intervallen wiederholt werden. Die intravitreale Mehrfachinjektion von Steroiden ist jedoch mit einer erhöhten Rate an Komplikationen und Nebenwirkungen assoziiert. [149]

Das seit 2014 in Deutschland zugelassene Ozurdex® wirkt über drei bis sechs Monate und bietet damit eine deutlich längere Wirkdauer als vergleichbare Präparate. Unter Einsatz dieses Medikaments lassen sich auch längerfristige Therapieerfolge beobachten. [150, 151]

Patienten mit einem Glaukom, Aphakie, floriden Lokalinfectionen, eingebrachten Linsen mit Position im Sulcus ciliaris und bekannte Steroid-High-Responder sollten keine intravitrealen Steroid-Injektionen erhalten [147].

Der aktuelle Therapiestandard zur Behandlung eines ME nach RVO ist die intravitreale Anti-VEGF-Therapie [133]. Die Wahl des Anti-VEGF-Präparats unterliegt dabei individuellen Abwägungen. Grundsätzlich scheinen die Wirkstoffe Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept in ihrer Wirkung gleichwertig. [17, 18, 19, 152, 153, 154, 155, 156]

Entgegen der früheren Lehrmeinung ist eine LK zur Behandlung eines ME nach einem RVO heute nicht mehr als Primärtherapie zu empfehlen. In Studien zeigte sich eine signifikante Unterlegenheit gegenüber der Anti-VEGF-Therapie. Auch bietet eine Kombination beider Therapieverfahren nach aktueller Studienlage keine grundsätzlichen Vorteile gegenüber einer Anti-VEGF-Monotherapie. Eine Ausnahme ergibt sich bei vorhandenen Neovaskularisationen. Hier stellt die LK der ischämischen Areale eine wichtige Therapiesäule dar. [157, 158]

1.4 Anti-VEGF-Therapie

1971 formulierte Judah Folkman in einer viel beachteten Publikation erstmals die Hypothese, dass die Inhibition der Angiogenese ein wirksames Therapieziel in der Behandlung von Tumorerkrankungen sein könnte [159]. Nicht ohne Widerstände setzte sich diese Hypothese über die folgenden Jahre durch und revolutionierte die medikamentöse Tumorthherapie. Heute sind eine Vielzahl von Faktoren und Regulatoren der Angiogenese bekannt und können als Ziele einer medikamentösen Therapie genutzt werden. Hierzu gehören das Angiogenin, der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor, das Interleukin-8, die Transforming-Wachstumsfaktoren α und β , das Angiopoetin und der VEGF. [160, 161]

Insbesondere der VEGF wurde als ein zentrales Signalmolekül der Angiogenese und der Vaskulogenese identifiziert [162, 163]. Die Blockade der VEGF-Wirkung kann zu einer suffizienten Hemmung von pathologischen Gefäßsprossungen bis zur Rückbildung bereits entstandener Neovaskularisationen führen [48, 164, 165].

1.4.1 VEGF

Die erstmalige Verwendung des Begriffs VEGF geht auf eine Veröffentlichung von Ferrara und Henzel aus dem Jahr 1989 zurück. Sie beschrieben ein aus bovinen hypophysär-follikulären Zellen isoliertes Molekül. [166]

Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass es sich bei dem schon 1983 beschriebenen Vascular Permeability Factor (VPF) und dem VEGF um identische Moleküle handelte [167, 168, 169]. Nach aktuellem Wissensstand gehören folgende Proteine zur VEGF-PDGF-Supergen-Familie: der VEGF-A, der VEGF-B, der VEGF-C, der VEGF-D und der VEGF-E. Weiterführend zählen auch der Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) und der VEGF-F dazu. [2, 170, 171, 172]

Der VEGF-A ist die häufigste und für die Angiogenese mutmaßlich bedeutendste VEGF-Isoform. Er war in den vergangenen Jahren Gegenstand intensiver Untersuchungen, in deren Folge man heute auf eine Vielzahl von Erkenntnissen hinsichtlich seiner Funktionsweise und Bedeutung für den menschlichen Organismus zurückgreifen kann. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird der VEGF-A, wie in entsprechenden wissenschaftlichen Publikationen üblich, allgemein als VEGF bezeichnet. [2, 171, 173]

Das VEGF-Gen ist auf dem menschlichen Chromosom 6 lokalisiert [174]. Durch alternatives Splicen entstehen weitere Varianten (z. B. VEGF-A₁₂₁, VEGF-A₁₄₈,

VEGF-A₁₆₅, VEGF-A₁₈₉ und VEGF-A₂₀₆). Die Zahlenwerte beschreiben die Anzahl der Aminosäuren der verschiedenen Splice-Varianten.

Dem VEGF-A₁₆₅ wird das höchste angioproliferative Potenzial zugesprochen. Andere Splice-Varianten zeigen eine führend angiainhibitorische oder eine rein regulative Wirkung. [2, 171, 172, 175]

Die Splice-Varianten unterscheiden sich zudem hinsichtlich ihrer Bindungsdomänen, ihrer Löslichkeit und ihrer Bindungsaffinität zu den verschiedenen VEGF-Rezeptoren (VEGFR). So besitzt der VEGF-A₁₂₁ im Gegensatz zum VEGF-A₁₆₅ keine Heparin-Bindungsdomäne. Diese ist für die pharmakologische Wirkung einzelner Anti-VEGF-Wirkstoffe jedoch von essentieller Bedeutung. Varianten mit 189 und mehr Aminosäuren verfügen zusätzlich auch über eine Heparan-Bindungsdomäne. [176, 177]

Die Bedeutung der weiteren VEGF-Isoformen ist zum Teil nicht abschließend geklärt. Nach aktuellem Wissensstand wirkt der VEGF-B primär an Endothelzellen der Koronargefäße und des Nervensystems [178, 179].

Der PlGF ist ebenfalls an Endothelien aktiv [180].

Der VEGF-C ist an der Vaskulogenese und mit VEGF-D an der Regulation der Lymphangiogenese beteiligt [173, 178, 181, 182].

Bei den VEGF-E handelt es sich um virale Homologen, die z. B. im Pockenvirus (Orf-Virus) nachweisbar sind [183].

Der VEGF-F ist u. a. in Schlangengiften enthalten und hat keine bekannte physiologische Bedeutung im menschlichen Organismus [184].

Alle Mitglieder dieser Supergen-Familie binden an Tyrosinkinase-Rezeptoren (RTK) und vermitteln hierüber ihre intrazelluläre Wirkung. Es gibt drei verschiedene VEGF-Rezeptoren (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3). [1, 2, 171, 185].

Der potenteste Vermittler der mitogenen, angioproliferativen und permeabilitätssteigernden Wirkung des VEGF ist der VEGFR-2 [171, 186]. Dieser Rezeptor wird sowohl von vaskulären als auch von lymphatischen Endothelzellen exprimiert und ist auch auf der Oberfläche von renalen Podozyten nachweisbar [187].

Der VEGFR-1 wird auf vaskulären Endothelzellen exprimiert und ist u. a. für die embryonale Angiogenese von Bedeutung. [2, 172]

Der VEGFR-3 findet sich auf lymphatischen Endothelzellen und vermittelt Prozesse der Lymphangiogenese. [185, 188]

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die verschiedenen VEGF-Isoformen und ihre VEGFR-Bindungsaffinitäten.

VEGF-Isoformen	VEGF-Rezeptoren
VEGF-A	VEGFR-1, VEGFR-2
VEGF-B	VEGFR-1
VEGF-C	VEGFR-2, VEGFR-3
VEGF-D	VEGFR-2, VEGFR-3
VEGF-E	VEGFR-2
VEGF-F	-
PlGF	VEGFR-1

Tabelle 5: **VEGF-Isoformen und ihrer Bindungsaffinitäten an die verschiedenen VEGF-Rezeptoren (VEGFR)** nach Birk et al., 2008 [185].

Die VEGFR dimerisieren und autophosphorylieren sich nach Bindung eines entsprechenden Liganden und können verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden induzieren. Die angioproliferative und mitogene Wirkung des VEGF wird vorrangig über die MAPK/ERK-Signalkaskade vermittelt. [171, 189, 190] Über die PI3-K/Akt-Signalkaskade kann z. B. die Apoptose von Endothelzellen beeinflusst und reguliert werden [191].

Über die Beeinflussung der Gefäßpermeabilität spielt der VEGF z. B. auch in der Pathophysiologie des hypoxischen Lungenödems [192] oder bei entzündlichen Ödemen [193] eine Rolle. Die Regulation der endothelialen Hyperpermeabilität wird über verschiedene Signaltransduktionswege vermittelt [194, 195].

Darüber hinaus ist der VEGF an der Entwicklung und dem Erhalt der lebenslangen funktionellen Integrität verschiedener Organe und Organsysteme beteiligt. Insbesondere das Nierengewebe ist kritisch vom VEGF abhängig [20, 21, 196, 197], aber auch Zellen des Lungen-, Pankreas- und Nervengewebes werden durch den VEGF beeinflusst und u. a. vor einer frühzeitigen Apoptose geschützt [198, 199, 200, 201]. Die VEGF-Expression wird über verschiedene Mechanismen reguliert und ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Wachstumsfaktoren wie der TNF- α [188], der insulin-ähnliche Wachstumsfaktor [202] und der PDGF [203] können eine Überexpression induzieren. Auch inflammatorische Interleukine greifen in die VEGF-Expression ein und können so angioproliferative Prozesse begünstigen [58]. Erhöhte Blutspiegel an Thyreotropin [204], Adrenocorticotropin [205] und Gonadotropin [206] sowie eine

Hyperglykämie und dauerhaft hohe Insulinspiegel [54, 115, 116] führen ebenfalls zu einer Überexpression.

Der bedeutendste klinische Stimulus ist aber die Hypoxie [54, 186, 193, 207]. Als Mediator einer chronischen Hypoxie kann der Hypoxie-induzierte Faktor (Hypoxia-inducible Factor-1, HIF-1) eine massive Überexpression vom VEGF und seinen Rezeptoren hervorrufen [208, 209].

Die Identifikation des VEGF als wesentlichen Faktor in der Entstehung pathologischer Neovaskularisationen ist die theoretische Grundlage zur Behandlung der entsprechenden Erkrankungen mit einer spezifischen Antikörpertherapie.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über wichtige Aspekte der physiologischen VEGF-Wirkung.

Wirkungsbereich	Wirkung und Funktion des VEGF
Vaskulogenese und Angiogenese	Förderung der Endothelzellproliferation und -migration Steigerung der Gefäßpermeabilität
Vaskuläre Homöostase	Steigerung der Gefäßintegrität Funktionserhalt und Schutz von Endothelzellen Regulation der Thrombozyten-Endothelzell-Homöostase
Hämatopoese und Hämostase	Förderung der Hämatopoese und der Myelopoese Förderung der Bildung und Sekretion des von-Willebrand Faktors sowie des Tissue-Faktors (Faktor III)
Hämodynamik	Vasodilatation (durch Stimulation der Expression der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthetase)
Niere	Regulation der Glomerulogenese Regulation der Entwicklung der Podozyten Förderung der funktionellen Integrität der Podozyten Regulation der Interaktion zwischen verschiedenen Proteinen der glomerulären Schlitzmembran Förderung der funktionellen Integrität der Glomeruli
Nervensystem	Neuroprotektion
Schilddrüse	Stimulation der Produktion und Sekretion von Thyreotropin
Knochen	Osteogenese (Förderung der Knochenregeneration)

Tabelle 6: **Übersicht über die zentralen Wirkungsaspekte des VEGF im menschlichen Organismus**, basierend auf [2, 20, 21, 171, 179, 182, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 210, 211, 212, 213].

1.4.2 Anti-VEGF

Die erstmalige laborchemische Herstellung eines monoklonalen Antikörpers gelang einer Forschergruppe um Niels K. Jerne, Georges J. F. Köhler und César Milstein im Jahr 1975 [214]. Sie legten damit den Grundstein für die Entwicklung der modernen Antikörpertherapie und wurden 1984 für diese außergewöhnliche Leistung mit dem Nobelpreis für Medizin oder Physiologie ausgezeichnet [215].

Als erster synthetisch-hergestellter, monoklonaler Antikörper erhielt Rituximab 1997 in den USA die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom [216]. Mit Bevacizumab wurde 2004 der erste VEGF-Antikörper in den USA und kurze Zeit später auch in Deutschland zugelassen. Die initiale Zulassung galt jedoch nicht der Behandlung ophthalmologischer Krankheitsbilder, sondern der Systemtherapie metastasierter kolorektaler Karzinome in einer Kombination mit 5-Fluoruracil. [217, 218, 219]

In Abbildung 8 sind die im Dezember 2018 in Deutschland verwendeten Wirkstoffe zur intravitrealen Anti-VEGF-Therapie dargestellt.

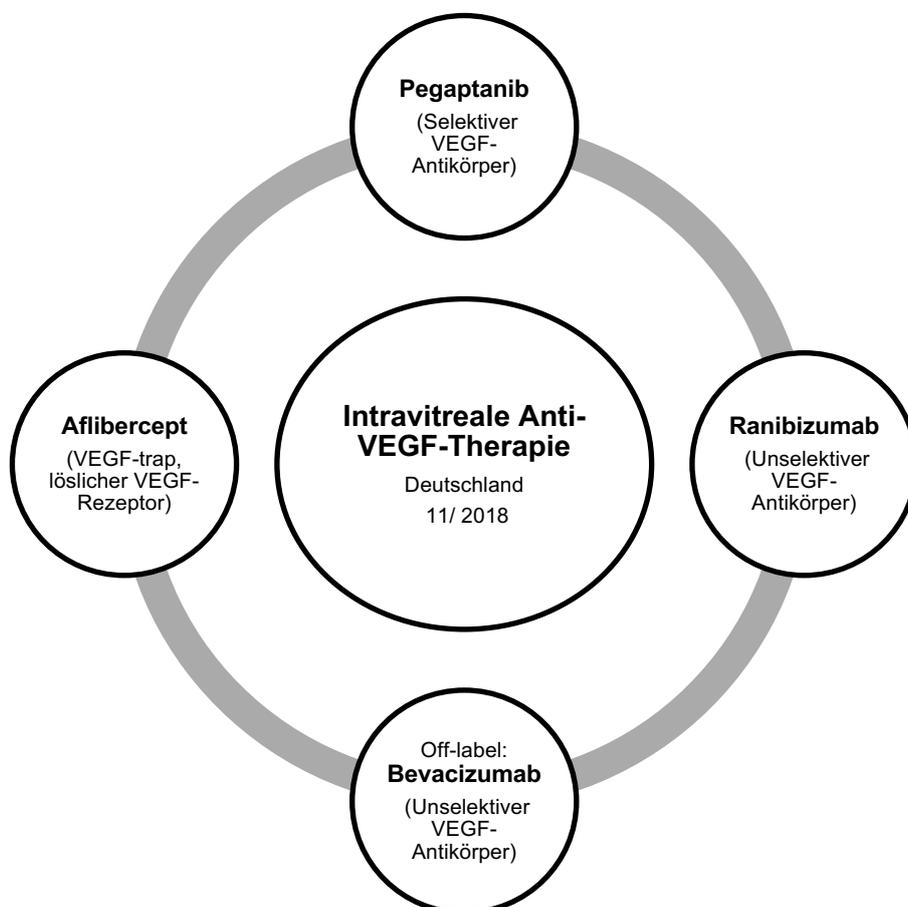


Abbildung 8: Übersicht über die in Deutschland verwendeten Wirkstoffe zur intravitrealen Anti-VEGF-Therapie (Stand November 2018). Eigene Abbildung.

Aktuell sind in Deutschland die Wirkstoffe Pegaptanib (Macugen®), Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®) zur intravitrealen Therapie ophthalmologischer Krankheitsbilder zugelassen und verfügbar. Zusätzlich kann Bevacizumab (Avastin®) als Off-Label-Anwendung angeboten werden.

Die Anti-VEGF-Therapie lässt sich vereinfacht in drei Wirkstoff-Klassen unterscheiden: die „klassischen“ Antikörper gegen VEGF (z. B. Ranibizumab), die löslichen Rezeptoren zur Bindung und Inaktivierung des VEGF (z. B. Aflibercept) und die RTK-Inhibitoren (z. B. Sorafenib) [220].

1.4.2.1 Pegaptanib

Mit Pegaptanib (Macugen®, Eyetech Pharmaceuticals and Pfizer Incorporated, New York City, USA) wurde 2004 in den USA der erste VEGF-Antikörper für die Behandlung einer AMD mit subfovealen CNV zugelassen [221]. Die Zulassung in Deutschland folgte 2006 [48].

Es handelt sich bei Pegaptanib um ein sogenanntes VEGF-Aptamer. Dieser chemisch synthetisierte, kurze RNA-Strang bindet selektiv an alle VEGF-Isoformen mit einer Heparin-Bindungsdomäne und sorgt für deren Inaktivität. [177]

Im Rahmen der multizentrischen und länderübergreifenden „VISION“-Studie wurde die Wirksamkeit von Pegaptanib in der Behandlung einer feuchten AMD nachgewiesen [221, 222]. Folgearbeiten zeigten zudem, dass insbesondere Patienten in früheren Stadien der AMD von einer Pegaptanib-Therapie profitierten [223]. Aufgrund der Unterlegenheit gegenüber neueren Anti-VEGF-Wirkstoffen spielt Pegaptanib in Deutschland heute keine bedeutende Rolle mehr.

1.4.2.2 Bevacizumab

Die Erstzulassung von Bevacizumab (Avastin®, Genentech Incorporated, San Francisco, USA) erfolgte im Februar 2004 durch die Food and Drug Administration (FDA) der USA zur Systemtherapie metastasierter kolorektaler Karzinome in einer Kombination mit 5-Fluoruracil [48, 217, 219, 224].

Bevacizumab ist ein rekombinant hergestellter, humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper. Dieser blockiert die Interaktion zwischen VEGF und dem VEGFR und wirkt so inhibitorisch auf alle bekannten VEGF-Isoformen und deren Splice-Varianten [218, 225]. Im Vergleich zu Pegaptanib erfolgt eine unselektive VEGF-Inhibition.

Die intravitreale Injektion von Bevacizumab ist in Deutschland gängige Praxis, es besteht jedoch keine offizielle Zulassung. Es handelt sich somit um eine Off-Label-Anwendung. [226]

1.4.2.3 Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis[®], Genentech Incorporated, San Francisco, USA und Novartis AG, Basel, Schweiz) ist ein rekombinant hergestelltes, humanisiertes, monoklonales FAB-Antikörperfragment. Es leitet sich vom gleichen Vorläufer-Mäuse-Antikörper wie Bevacizumab ab und bindet unselektiv an alle bekannten VEGF-Isoformen. Dadurch blockiert es die Interaktion zwischen dem VEGF und dem VEGFR. Vorteile des Ranibizumab sind, insbesondere im direkten Vergleich zu Bevacizumab und im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen, die vollständigere Penetration aller Netzhautstrukturen aufgrund seiner geringeren Größe, seiner nachweisbar höheren Affinität zum VEGF-Molekül und seiner geringeren Halbwertszeit. [227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235]

In einer Vielzahl von Studien und Übersichtsarbeiten konnte die Wirksamkeit einer intravitrealen Ranibizumab-Therapie zur Behandlung einer feuchten AMD [10, 92, 236], eines DME [119, 120, 122, 124, 237] und eines ME nach RVO [154, 238, 239] nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den Wirkstoffen Bevacizumab und Aflibercept ergibt sich nach der aktuellen Datenlage eine therapeutische Gleichwertigkeit [12, 95, 123, 155, 156, 240, 241, 242, 243].

Auch die Wirksamkeit und Effizienz verschiedener Therapiekonzepte wurden in einer Reihe von Studien untersucht. Die aktuellen Therapieempfehlungen hinsichtlich der Dosierung und der Injektionsfrequenzen basieren u. a. auf den Daten der „PIER“- und der „PrONTO“-Studien [94, 244, 245].

1.4.2.4 Aflibercept

Der neueste verfügbare Wirkstoff zur intravitrealen Anti-VEGF-Therapie ist das 2012 in Deutschland zugelassene Aflibercept (Eylea[®], Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland). Aflibercept ist ein rekombinant hergestelltes, humanes Fusionsprotein, welches aus Teilen des VEGFR-1 und des VEGFR-2 besteht. Als löslicher Rezeptor bindet und inaktiviert es den VEGF und wird daher auch als VEGF-Trap bezeichnet. [246] VEGF-A, VEGF-B und PlGF werden blockiert und deren angioproliferative und permeabilitätsteigernde Effekte inhibiert [247]. Die Affinität zum VEGF ist im Vergleich zu Ranibizumab oder Bevacizumab deutlich höher. Zudem

soll insbesondere die hohe Affinität zum PIGF maßgeblichen Anteil an der pharmakologischen Wirkung haben [232].

Die therapeutischen Effekte von Aflibercept in der Behandlung einer AMD [247, 248, 249], eines DME („GALILEO“-Studie, „VISTA“-Studie, „VIVID“-Studie) [14, 15] und eines ME nach RVO („COPERNICUS“-Studie) [19] wurden in einer Reihe von Studien nachgewiesen.

Im Vergleich zu Bevacizumab und Ranibizumab ist Aflibercept in seiner Wirkung mindestens gleichwertig, eine Überlegenheit konnte bislang nicht gezeigt werden [123, 242, 243, 250].

1.4.2.5 Praktische Durchführung einer intravitrealen Injektion

Zur Vorbereitung einer intravitrealen operativen Medikamenteneingabe (IVOM) erfolgt zunächst eine umfassende Voruntersuchung. Diese beinhaltet eine Anamnese, eine fokussierte körperliche Untersuchung, eine Inspektion des Operationsgebiets, eine Visus-Bestimmung und eine Ophthalmoskopie. In einigen Fällen können auch weiterführende präoperative Untersuchungen wie z. B. eine OCT notwendig sein.

Das Aufklärungsgespräch muss durch einen approbierten Arzt erfolgen. Sollte eine intravitreale Bevacizumab-Therapie geplant sein, ist zusätzlich über die gesetzlichen Rahmenbedingungen einer Off-Label-Anwendung aufzuklären.

Die Anästhesie erfolgt vor der Desinfektion des Operationsgebiets, da die regelhaft verwendeten, jodhaltigen Lösungen (z. B. Povidon-Jod-Lösung 5 %, Betailsodona®) ein starkes Brennen auslösen können. Bei einer Hyperthyreose oder anderen Schilddrüsenerkrankungen, vor und nach einer Radio-Jod-Therapie oder bei Vorhandensein einer Dermatitis herpetiformis Duhring darf Betailsodona® nicht zur Desinfektion eingesetzt werden.

Der Operationssaal muss den Anforderungen nach Abschnitt C § 6.4 und 6.5 gemäß der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen bei ambulanten Operationen und bei sonstigen stationersetzenden Leistungen gemäß § 15 des Vertrags nach § 115b Absatz 1 SGB V genügen [251].

Für die Injektion wird in der Regel eine 30-Gauge-Nadel mit einem Durchmesser von 0,3 mm und einer maximalen Länge von 12 mm verwendet. Nach Abschluss der Vorbereitungen wird ein Lidsperrerr eingesetzt und der Patient gebeten, nach oben nasal zu blicken. Dies ist sinnvoll, um das Aufsuchen einer geeigneten Injektionsstelle zu erleichtern. Empfehlenswert ist eine inferiortemporale Lokalisation mit

Injektion durch den temporalen unteren Quadranten der Pars plana in exakt 4,0 mm Limbusdistanz in den Glaskörperraum hinein. Der Einstich erfolgt in tunnelierender Technik. [252]

Nach der Wirkstoff-Injektion muss die Kanüle noch für einige Sekunden im Glaskörperinnenraum belassen werden, um die optimale Wirkstoffverteilung nicht durch einen Glaskörper-Reflux zu gefährden. Nach Entfernen der Kanüle ist zudem auf eine angemessene Kompression der Einstichstelle zu achten. [253, 254]

Unmittelbar nach der Injektion ist vom Operateur eine orientierende Visusprüfung durchzuführen, um u. a. eine mögliche Beeinträchtigung der Perfusion der Netzhautgefäße durch das Injektionsvolumen auszuschließen. Durch eine ergänzende indirekte Ophthalmoskopie können postinterventionelle Blutungen und andere Komplikationen detektiert werden. Bei einem Injektionsvolumen von über 0,1 ml ist zudem eine Kontrolle des Augeninnendrucks innerhalb von einer Stunde nach der Applikation notwendig. Bei einem komplikationslosen Verlauf und unauffälligen postoperativen Untersuchungsergebnissen können die Patienten die Klinik nach einer kurzen Überwachungszeit von etwa 60 Minuten verlassen. Das operierte Auge wird für mindestens zwei Stunden mit einem sterilen Verband abgedeckt. Für den verbleibenden Operationstag besteht striktes Fahrverbot. Eine augenärztliche Kontrolluntersuchung sollte ein bis drei Tage nach der IVOM erfolgen. Eine antimikrobielle Lokalthherapie als Prophylaxe ist nicht regelhaft erforderlich, kann jedoch in individuellen Fällen erwogen werden. [251]

1.4.2.6 Kontraindikationen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie

Absolute Kontraindikationen für eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie sind okuläre Entzündungen, akute kardiovaskuläre oder thromboembolische Ereignisse, eine symptomatische koronare Herzkrankheit (KHK), eine fortgeschrittene periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), akute oder rezidivierende hypertensive Entgleisungen, eine Schwangerschaft, eine dekompensierte Niereninsuffizienz, eine aktive Glomerulonephritis und Allergien oder Unverträglichkeiten gegen die zu verwendenden Substanzen. Ein Augeninnendruck von ≥ 30 mmHg stellt eine weitere absolute Kontraindikation dar und sollte umgehend behandelt werden. [255]

Relative Kontraindikationen sind u. a. neurodegenerative Erkrankungen, schwere Lungenerkrankungen, akute intraokuläre Blutungen und eine arterielle Hypertonie.

Zudem müssen Frauen darüber aufgeklärt werden, dass das Stillen während der Behandlung nicht empfohlen wird. In der klinischen Praxis sollten stillende Frauen nur in absoluten Ausnahmefällen eine Anti-VEGF-Therapie erhalten und wenn notwendig Muttermilchersatzprodukte zur Ernährung ihres Kindes verwenden.

1.4.2.7 Lokale Komplikationen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie

Die Patienten müssen im Rahmen des Aufklärungsgesprächs ausführlich über mögliche Risiken und Komplikationen einer intravitrealen Injektion informiert werden. Hierzu gehören peri- und postinterventionelle Schmerzen, Blutungen, Linsenverletzungen, Netzhautverletzungen, Netzhautablösungen und Entzündungen des betroffenen Auges. [255, 256]

Die Endophthalmitis ist eine seltene, aber gefürchtete Komplikation. Die Inzidenz hierfür liegt bei bis zu 1,42 %. [257, 258]

Auch sind postinterventionelle und passagere Erhöhungen des Augeninnendrucks in Abhängigkeit vom applizierten Gesamtvolumen möglich. Des Weiteren können Medikamenten-assoziierte okuläre Nebenwirkungen wie eine anteriore ischämische Optikusneuropathie, hämorrhagische Makulainfarkte und andere intraokuläre vasculäre Komplikationen auftreten [259, 260, 261, 262, 263, 264]. Auch schwere allergische Lokalreaktionen und Unverträglichkeiten auf die verwendeten Arzneimittel sind nie sicher auszuschließen.

Die Patienten müssen ergänzend über mögliche Symptome typischer Komplikationen, wie verschwommenes oder verzerrtes Sehen, das Auftreten von Lichtblitzen, schwarzen Punkten, Flecken oder fadenartigen Strukturen im Gesichtsfeld oder einen plötzlichen und zunehmenden Visusverlust, aufgeklärt werden.

Die in Deutschland zur intravitrealen Therapie verwendeten Anti-VEGF-Wirkstoffe unterscheiden sich in ihrem lokalen Sicherheitsprofil kaum voneinander und lokale Komplikationen sind insgesamt sehr selten. Sie können in Einzelfällen jedoch schwerwiegend und folgenreich sein.

1.4.2.8 Prognose und Therapieerfolg

Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie hat die Behandlung der feuchten AMD, des DME und des ME nach RVO revolutioniert. In einer Vielzahl von Studien wurden die Wirksamkeit und Effektivität der Anti-VEGF-Therapie untersucht und nachgewiesen. [10, 12, 14, 19, 95, 121, 123, 155, 156, 240, 241, 242, 243, 249]

Allgemeine Aussagen zur Prognose und den Erfolgsaussichten der Therapie sind selbstverständlich nur eingeschränkt möglich. Während viele Patienten von der Anti-VEGF-Behandlung deutlich und langfristig profitieren, zeigen sich in anderen Fällen nur geringe oder kurzzeitige Therapieerfolge.

Durch die medikamentöse Inhibition des VEGF können jedoch häufig sowohl eine gute Symptomkontrolle als auch eine signifikante Verbesserung der Sehleistung erreicht werden. Langfristig profitieren die Patienten insbesondere von einer Stabilisierung ihrer Sehkraft. Der Krankheitsprogress wird deutlich verzögert und die Erblindungsraten konnten in vielen Ländern reduziert werden. [265, 266, 267, 268]

So untersuchten Bloch et al. exemplarisch die Entwicklung der Inzidenz kompletter Erblindungen in Dänemark von 2000 bis 2010 nach Einführung der Anti-VEGF-Therapie. Abbildung 9 entspricht einer Originalgrafik aus ihrer Arbeit und stellt die Inzidenz im Zeitverlauf grafisch dar. [265]

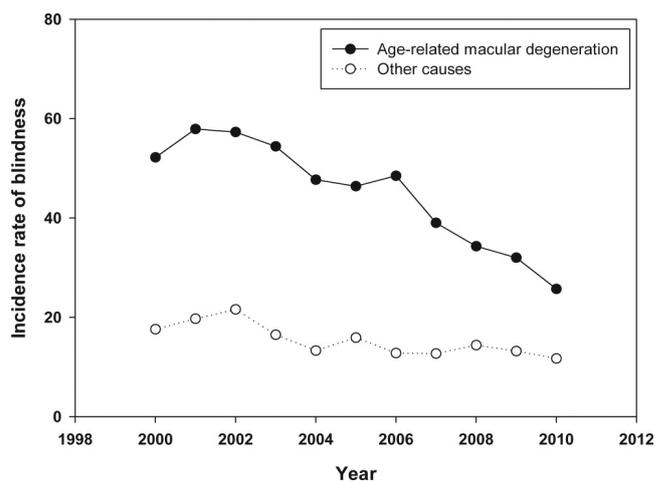


Abbildung 9: **Entwicklung der Inzidenz kompletter Erblindungen in Dänemark von 2000 bis 2010.** Originaltitel: „Incidence of legal Blindness from Age-Related Macular Degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010“ von Bloch et al., 2012 [265]. Dargestellt ist die Entwicklung der Inzidenz kompletter Erblindungen (Incidence rate of blindness) durch eine AMD (Age-related macular degeneration) im Vergleich zu anderen Erblindungsursachen (Other causes) in Dänemark von 2000 bis 2010 (Year). Die Inzidenz ist in Prozent angegeben und entspricht den neu aufgetretenen Fällen auf 100.000 Einwohner pro Jahr.

Im Detail ist die Inzidenz der kompletten Erblindungen durch eine AMD von 52,2 Fälle pro Jahr pro 100.000 Einwohner (Stand 2000) auf 25,7 Fälle pro Jahr pro 100.000 Einwohner (Stand 2010) gesunken. Demgegenüber ergaben sich im gleichen Zeitraum keine Veränderungen in der Inzidenz der kompletten Erblindungen durch andere Ursachen. [265]

Eine weitere Studie der Gruppe von 2013 zeigte, dass unter einer dauerhaften Therapie mit Ranibizumab (mit durchschnittlich 5,5 intravitrealen Injektionen pro Jahr) der Visus von 555 Patienten mit einer feuchten AMD über vier Jahre nahezu konstant gehalten werden konnte [268].

1.5 Alternative und zukünftige Therapieoptionen

Zur Behandlung von CNV und ME im Rahmen einer AMD und eines RVO oder eines DME stehen neben der Anti-VEGF-Therapie noch weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Diese haben heute in der Regel nur noch eine untergeordnete Bedeutung und sind speziellen Patientengruppen oder Indikationen vorbehalten.

Zudem befinden sich auch neue Behandlungsmethoden im Fokus der aktuellen Forschung.

1.5.1 Laserkoagulation

Die LK war die erste spezifische Behandlungsoption von CNV und ME.

Durch energiereiche Laserstrahlung kann eine lokale Wärmereaktion auf der Retina erzeugt werden, die dann zu einer Verödung von pathologischen Gefäßen führt. Eine Temperaturerhöhung von 10 bis 20 °C ist ausreichend, um auf retinalem Gewebe einen Koagulationseffekt zu erzielen. Theoretisch wird durch die gezielte Gewebekoagulation und Zelledestruktion zusätzlich die Gesamtsauerstoff-situation des Auges verbessert und folglich der Progress der Grunderkrankung vermindert. Heute hat die LK in der Behandlung von CNV und ME nur noch eine untergeordnete Bedeutung. In speziellen Fällen, z. B. bei extrafovealen CNV, einer schweren NPDR oder Neovaskularisationen nach RVO, stellt sie aber weiterhin eine wichtige Therapiesäule dar. [269]

1.5.2 Chirurgische Verfahren

Chirurgische Verfahren zur Behandlung von CNV und ME werden seit langem untersucht und kontrovers diskutiert. Ein therapeutischer Vorteil konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

Mögliche chirurgische Verfahren sind der Einsatz von Intraokularlinsen zur UV-Protektion [270, 271], eine Makulatranslokation [272] sowie die Transplantation von RPE oder Stammzellen bei einer GA oder einer therapierefraktären feuchten AMD [90, 91, 273, 274]. Die chirurgische Behandlung ist aktuell Einzelfällen vorbehalten und stellt kein Standardtherapieverfahren dar.

Größere Bedeutung haben operative Verfahren in der Behandlung von schweren Komplikationen der im Vorfeld beschriebenen Erkrankungen. So sollten z. B. große, subretinale Hämorrhagien und Netzhautablösungen frühzeitig chirurgisch versorgt werden, um irreversible Schädigungen zu verhindern. Die chirurgische Intervention bei diagnostizierten Brüchen des RPE ist umstritten und wird in der Regel nicht mehr durchgeführt.

1.5.3 Photodynamische Therapie

Die PDT ist eine Kombination aus intravenöser Medikamentengabe und gezielter Laserbehandlung des Auges.

Dem Patienten wird ein lipophiler Photosensibilisator intravenös appliziert und anschließend durch Laser-Bestrahlung in einen aktiven Triplett-Zustand umgewandelt und aktiviert. Diese Aktivierung führt zu gewebstoxischen Prozessen und einem selektiven Verschluss der CNV im behandelten Auge. Gesundes Gewebe wird durch die selektive Aktivierung des Photosensibilisators geschont.

Mögliche Komplikationen sind allergische Reaktionen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Kreislaufdysregulationen. Nach Durchführung einer PDT muss das behandelte Auge für mehrere Tage vor Sonneneinstrahlung geschützt werden.

Vor Einführung der Anti-VEGF-Therapie war die PDT die Standardtherapie in der Behandlung der feuchten AMD mit CNV. [275, 276, 277] Heute hat sie nur noch eine untergeordnete Bedeutung. Insbesondere bei Kontraindikation oder bei Versagen der Anti-VEGF-Therapie stellt sie aber eine wichtige Alternativoption dar. Der Nutzen einer Kombination aus Anti-VEGF-Therapie und PDT zur Behandlung von CNV konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Ein synergistischer Effekt ist theoretisch denkbar, eine Kombination beider Verfahren könnte jedoch auch mit einer deutlich erhöhten Nebenwirkungsrate assoziiert sein. [278, 279]

Bei einer polypoiden choroidalen Vaskulopathie (PCV) werden die beiden Verfahren hingegen häufig in Kombination eingesetzt [280, 281]. Ob es sich bei der PCV um ein eigenständiges Krankheitsbild oder um eine Sonderform der feuchten AMD handelt, wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert.

1.5.4 Lokale Strahlentherapie

Die lokale Strahlentherapie ist eine weitere Behandlungsoption pathologischer Gefäßproliferationen des Auges. Die entsprechenden deutschen Fachgesellschaften äußerten sich in einer Stellungnahme vom Juni 2014 optimistisch, dass sich die lokale Strahlentherapie in Zukunft zu einer wirksamen Alternative der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie entwickeln könnte [282]. Auch eine Kombination beider Verfahren wäre denkbar, einige Studienergebnisse implizieren gar eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Anti-VEGF-Monotherapie. Weitere mögliche Vorteile könnten in einer Reduktion der notwendigen Injektionshäufigkeit und der Therapie-Gesamtkosten bestehen. Die aktuelle Datenlage ist jedoch zum Teil widersprüchlich und eine abschließende Bewertung steht noch aus. [283, 284]

Verschiedene Bestrahlungstechniken befinden sich im wissenschaftlichen Fokus. Dazu gehören exemplarisch die perkutane Strahlentherapie [285], die episklerale Brachytherapie [286, 287] und die stereotaktische Strahlentherapie [288, 289]. Neben möglichen Therapieerfolgen müssen auch radiogene Komplikationen [290] streng überwacht und in die abschließende Bewertung integriert werden.

1.5.5 Neue pharmakologische Therapien

Eine Reihe neuerer Wirkstoffe, die zum Teil auch in die VEGF-Signalwege eingreifen, sind Inhalt aktueller experimenteller und klinischer Studien. Sie könnten in Zukunft mögliche Behandlungsoptionen von CNV oder ME darstellen. Exemplarisch gehören hierzu die PDGF-Inhibitoren, die mTOR-Inhibitoren und die Integrin-Rezeptor-Antagonisten. [291, 292] Für die Behandlung einer GA befindet sich Lampalizumab, ein Antikörper gegen den Komplementfaktor D, im Rahmen von Phase III-Studien in der klinischen Erprobung. Die Wirksamkeit von Lampalizumab war in den ersten Zwischenauswertungen jedoch eher enttäuschend. [293]

1.6 Renale Bedeutung des VEGF

Die Nieren sind paarig angelegte, retroperitoneal gelegene Organe mit inkretorischer und exkretorischer Funktion.

Der anatomische Aufbau ist komplex. Vereinfacht gliedert sich eine menschliche Niere in die Nierenrinde, das Nierenmark und das Nierenbecken.

Das Nephron ist die kleinste funktionelle Einheit einer Niere. Es besteht aus einem Nierenkörperchen, einem Tubulussystem und einem Verbindungstubulus zu dem

ableitenden Sammelrohr. Zum Zeitpunkt der Geburt verfügt eine Niere über etwa eine Millionen Nephrone.

Bei einer Nieren-gesunden Person werden über die Nierenkörperchen täglich 160 bis 180 Liter Primärharn (Ultrafiltrat) aus dem Blut abfiltriert. Dieser Primärharn wird während des Transports durch die verschiedenen Abschnitte des Tubulussystems durch Resorption und Sekretion zum Endharn modifiziert. Da über 99 % des im Primärharn befindlichen Wassers rückresorbiert werden, beträgt das Gesamtvolumen des Endharns durchschnittlich nur 1,6 bis 1,8 Liter pro Tag.

Für die Entstehung des Primärharns ist ein funktionelles System verschiedener anatomischer Strukturen verantwortlich. Dazu gehören der Glomerulus, die Bowman'sche Kapsel und die Mesangiumszellen.

Ein Glomerulus ist ein besonderes Kapillarnetz, aus welchem über die glomeruläre Filtrationsbarriere der Primärharn filtriert wird. Die Gefäßversorgung eines Glomerulus setzt sich aus einer zuführenden und einer abführenden Arteriole zusammen. An die abführende Arteriole schließt sich ein weiteres kapilläres System an, welches die renale Blutversorgung sicherstellt. Die venöse Drainage erfolgt dann über die seitenentsprechende Nierenvene. [294]

Die glomeruläre Filtrationsbarriere besteht aus mehreren Schichten: den fenestrierten Endothelzellen des glomerulären Kapillarnetzes, der glomerulären Basalmembran (GBM) und den Podozyten, die dem viszeralen Blatt der Bowman'schen Kapsel entsprechen [294, 295, 296].

Die Podozyten besitzen interdigitierende Zellfortsätze (Fußfortsätze). Deren Spalt-räume sind mit einer Schlitzmembran ausgestattet, welche wiederum einen wichtigen Bestandteil des glomerulären Filtrationssystems darstellt. [296] Zudem befinden sich auf den Oberflächen der fenestrierten kapillären Endothelzellen und der Fußfortsätze stark negativ geladene Proteoglykane und Glykosaminoglykane. Diese bilden die renale Glykokalyx und stellen einen weiteren Bestandteil der Filtrationsbarriere dar. [297, 298]

Im Gesunden ist die Permeabilität der glomerulären Filtrationsbarriere hoch selektiv. Während Wasser und kleinere, im Blutplasma gelöste Moleküle nahezu ungehindert passieren können, werden größere Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht von über 65.000 Dalton und einer negativen Gesamtladung zurückgehalten und gelangen folglich nicht in den Primärharn. Entscheidend für die Filtration der verschiedenen Plasmaproteine sind das Molekulargewicht, der Molekülradius und

die Gesamtladung. Bei Schädigungen des glomerulären Filtrationsapparats lassen sich folglich im Urin auch Moleküle nachweisen, die unter physiologischen Bedingungen nicht filtriert werden würden. [295]

Für die Differenzierung, die Entwicklung und den Funktionserhalt der Nieren und speziell der Nierenkörperchen ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren und molekularer Regulationsmechanismen verantwortlich. Insbesondere der VEGF spielt eine zentrale Rolle in der Regulation der Glomerulogenese und der lebenslangen Integrität der Nierenkörperchen. [2, 20, 21, 171, 196, 299] Die Podozyten, das distale Tubulussystem und die Sammelrohre sind die renalen Hauptproduktions- und Sekretionsorte des VEGF. Insbesondere im Rahmen der embryonalen Nierenentwicklung und unter Hypoxie kommt es zu einer massiven VEGF-Freisetzung. [212, 300]

Über seine autokrine Wirkung reguliert der VEGF die Expression von Podocin und dessen Interaktion mit dem Adaptermolekül CD2AP sowie dem transmembranen Protein Nephrin [187, 213, 301, 302, 303]. Diese Proteine sind elementare Bestandteile der renalen Schlitzmembran und haben große Bedeutung für die Funktion der glomerulären Filtrationsbarriere [304, 305, 306]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine verminderte Aktivität oder eine gestörte Interaktion zwischen CD2AP, Podocin und Nephrin zum Untergang der Podozyten und folglich zu schweren glomerulären Funktionseinschränkungen führen können [307, 308, 309, 310, 311, 312].

Auch die parakrinen Effekte des VEGF sind für die Nierenkörperchen von großer Bedeutung. Die glomerulären Endothelzellen exprimieren den VEGFR-1 und den VEGFR-2 auf ihrer Oberfläche. Insbesondere der VEGFR-2 scheint für die Vermittlung der parakrinen VEGF-Wirkung verantwortlich zu sein. [2, 313] Während der glomerulären Entwicklung fördert und reguliert der VEGF über seine Rezeptoren die Bildung des glomerulären Kapillarnetzes. Untersuchungen im Mausmodell zeigten, dass ein kompletter VEGF-A-Knockout letale Folgen hat und eine VEGF-Inhibition während der embryonalen Phase die normale Entwicklung der Glomeruli entscheidend beeinträchtigen kann. Unter- oder Überexpression sowie eine Inhibition des VEGF/VEGFR-Systems führen zu schweren renalen Fehlentwicklungen und Funktionsstörungen. [197, 314, 315]

Die signifikante Bedeutung des VEGF in der Pathogenese und Pathophysiologie der diabetischen Nephropathie [207, 299, 316], der Lupus-Nephropathie [207], der

Minimal-Change-Glomerulonephritis [317], der membranoproliferativen Glomerulonephritis [318], der membranösen Glomerulonephritis [207], dem Goodpasture-Syndrom [207], verschiedenen Formen der TMA [21, 319] renalen Läsionen bei Präeklampsie [320, 321] und einigen anderen Nierenerkrankungen [2, 171, 220] ist bekannt, aber nicht restlos verstanden.

1.7 Systemische Nebenwirkungen der Anti-VEGF-Therapie

Die Angiogenese ist für das Wachstum und die Metastasierung bösartiger Neoplasien essentiell. Die medikamentöse VEGF-Inhibition wird dementsprechend seit vielen Jahren zur Behandlung solider Malignome eingesetzt. [163, 322, 323, 324] Die Wirksamkeit der systemischen Anti-VEGF-Therapie wurde in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen. Mögliche Indikationen sind ein metastasiertes Nierenzellkarzinom [325, 326], ein metastasiertes kolorektales Adenokarzinom [217, 219, 224, 327], ein kleinzelliges Bronchialkarzinom [328, 329] ein hepatozelluläres Karzinom [330] oder ein Glioblastom [331, 332, 333].

1.7.1 Systemische Nebenwirkungen einer systemischen Anti-VEGF-Therapie

Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über mögliche renale und extrarenale Nebenwirkungen einer systemischen Hochdosis-Anti-VEGF-Therapie.

1.7.1.1 Renale Nebenwirkungen

Unter einer systemischen Hochdosis-Anti-VEGF-Therapie kann es zu schweren renalen Entwicklungsstörungen und Schädigungen kommen. Jedoch entwickeln die Patienten nur selten spezifische Symptome, die Anlass zur weiterführenden Abklärung geben. Auch erscheint es möglich, dass die Beschwerden aufgrund der breiten Symptomlast im Rahmen der zum Teil schweren Grunderkrankungen nicht als führende Probleme wahrgenommen und entsprechend nicht mit den betreuenden Onkologen besprochen werden.

Studien belegten jedoch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Proteinurie, einer Podozyturie, einer glomerulären kapillären Endotheliolyse und einer TMA [21, 224, 319, 327, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343]. Daten aus unsystematischen Nierenbiopsien lassen zudem vermuten, dass renale Komplikationen deutlich häufiger auftreten als bislang angenommen. [21, 337, 340, 344]

Weitere Fallberichte berichten z. B. über akute nephritische Syndrome wenige Wochen nach dem Beginn einer systemischen Hochdosis-Anti-VEGF-Therapie. In den daraufhin durchgeführten Nierenbiopsien zeigten sich akute tubuläre Nekrosen, interstitielle entzündliche Infiltrationen, Ablagerungen des Komplementfaktors C3 oder von Immunglobulin A sowie die Entwicklung einer fokal-segmentalen Glomerulosklerose. [345, 346, 347]

1.7.1.2 Extrarenale Nebenwirkungen

Unter einer systemischen Anti-VEGF-Therapie können auch eine Vielzahl extrarenaler Nebenwirkungen auftreten. Beschrieben wurden z. B. gastrointestinale Störungen, die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und hypertensiver Krisen, ein Fatigue-Syndrom und kutane Effloreszenzen.

Die Inzidenz für die Entwicklung erhöhter Blutdruckwerte unter einer Hochdosistherapie mit Bevacizumab bei metastasierten kolorektalen Karzinomen liegt bei über 30 % [224, 338].

Mögliche Hauterscheinungen sind makulopapulöse Exantheme, eine ausgeprägte Hauttrockenheit, Stomatitiden, Hautverfärbungen, exfoliative Dermatitis, verschiedene Formen der Akne und Hautulzerationen mit Striae distensae. Die Inzidenz kutaner Nebenwirkungen beträgt ebenfalls etwa 30 %. [348, 349, 350]

Wundheilungsstörungen sind eine weitere häufige Komplikation. Nach operativen Eingriffen ist die Inzidenz für Wunddehiszenzen, Fistelungen und Abzessbildungen deutlich erhöht, da die für die Wundheilung wichtige Angiogenese durch die VEGF-Inhibition gehemmt wird. [351, 352]

Eine sehr seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung ist eine gastrointestinale Hohlorganperforation. Spezielle Risikofaktoren sind u. a. vorangegangene abdominelle oder pelvine Bestrahlungen, akute Divertikulitiden oder eine Vielzahl endoskopisch-gastrointestinaler Voruntersuchungen. [353, 354, 355]

Außerdem können Störungen der Hämostase auftreten. Unter einer systemischen Therapie mit Bevacizumab sind sowohl Hämorrhagien als auch arterielle thromboembolische Ereignisse beschrieben worden. Mögliche Blutungskomplikationen sind Nasenbluten sowie gastrointestinale, pulmonale vaginale, intrazerebrale oder intrakranielle Blutungen. Leichtere Blutungen haben eine Inzidenz von bis zu 25 %, schwere Verläufe sind deutlich seltener. [356, 357] Thrombosen und arterielle Thromboembolien betreffen insbesondere Patienten über dem 65. Lebensjahr mit

entsprechenden Risikofaktoren [358]. Ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien liegt nach der aktuellen Datenlage nicht vor [359].

Die Pathophysiologie der Hämostase-Störungen durch VEGF-Inhibitoren ist sehr komplex und nicht vollständig aufgeklärt. Endotheliale Veränderungen, eine gesteigerte Gefäßendothel-Apoptose durch die Verminderung der protektiven VEGF-Wirkung, eine gestörte Thrombozyten-Endothelzell-Homöostase und die verminderte Wirkung von VEGF auf vaskuläre Bestandteile der Blutgerinnung werden als mögliche Ursachen diskutiert. [360]

Eine bislang wahrscheinlich stark unterschätzte Nebenwirkung ist das Fatigue-Syndrom. Es handelt sich dabei um einen Symptomkomplex, der u. a. Antriebslosigkeit und einen gestörten Schlafrhythmus beinhaltet. Die Genese ist multifaktoriell und Bestandteil einer Vielzahl aktueller Studien. In welchem Maße jeweils die Grunderkrankung oder die systemische Anti-VEGF-Therapie zur Entstehung eines Fatigue-Syndroms beitragen ist unklar. Eine seltene, aber wichtige Differential-diagnose des Fatigue-Syndroms ist eine durch VEGF-Inhibitoren induzierte Hypothyreose. [361] Weitere mögliche Nebenwirkungen sind ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, visuelle Halluzinationen, schwere systemische Infektionen, Lungenabzesse, Neutropenie, erektile Dysfunktion und die Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz [362, 363, 364, 365].

1.7.2 Systemische Nebenwirkungen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie

Es ist bekannt, dass die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren zu lokalen Nebenwirkungen führen kann. Trotz einer Vielzahl von Studien ist jedoch weiterhin nicht geklärt, ob und in welchem Maße die intravitreale Anti-VEGF-Therapie mit systemischen Effekten und Komplikationen vergesellschaftet ist.

Im Vergleich zur Systemtherapie sind die verabreichten Dosen deutlich geringer. So werden z. B. nur 0,5 mg Ranibizumab oder 1,25 mg Bevacizumab (Off-Label-Anwendung) pro intravitrealer Injektion im Abstand von jeweils vier Wochen zur Behandlung einer feuchten AMD eingesetzt [96, 125, 133]. Für die Therapie eines kolorektalen Adenokarzinoms werden hingegen alle zwei Wochen bis zu 10 mg Bevacizumab pro Kilogramm Körpergewicht intravenös verabreicht [224, 338].

Die intravitreal verabreichten VEGF-Inhibitoren wurden in einer Reihe von Studien hinsichtlich ihrer systemischen Wirkung untersucht und es zeigte sich u. a., dass

der systemische VEGF-Spiegel auch durch eine intravitreale Injektion von Anti-VEGF signifikant gesenkt werden kann. Während sich unter Ranibizumab nur eine geringe Reduktion beobachten ließ, präsentierten sich die VEGF-Spiegel unter einer intravitrealen Therapie mit Bevacizumab oder Aflibercept stärker vermindert. [366, 367, 368, 369, 370, 371] Bakri et al. untersuchten die pharmakologischen Eigenschaften von intravitreal verabreichtem Ranibizumab und Bevacizumab im Tiermodell. Sie konnten u. a. feststellen, dass Bevacizumab auch mehrere Wochen nach der letzten Injektion im Blut der Hasen nachweisbar war. Der VEGF-Systemspiegel war zudem noch 28 Tage nach der letztmaligen intravitrealen Injektion deutlich reduziert. [230] Demgegenüber konnte Ranibizumab nach intravitrealer Injektion zu keinem Zeitpunkt im Blutserum der Hasen detektiert werden und der systemische VEGF-Spiegel präsentierte sich 28 Tage nach dem letzten Eingriff nur minimal reduziert. [229] Mögliche Ursachen für diese Beobachtungen liegen in den unterschiedlichen Halbwertszeiten und Molekülstrukturen der untersuchten Wirkstoffe. Die Halbwertszeit von Bevacizumab beträgt ca. 20 Tage, wohingegen Ranibizumab nur eine Halbwertszeit von einigen Stunden hat. [229, 230, 233]

Bezüglich der klinischen Bedeutung und möglicher systemischer Nebenwirkungen liegen zum Teil widersprüchliche Studienergebnisse vor: So konnte Schmidt-Erfurth im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit von Studien aus den Jahren 1984 bis 2009 keine Hinweise für eine signifikante Rate an systemischen Nebenwirkungen unter einer intravitrealen Ranibizumab-Therapie detektieren [372]. Weitere Studien und Übersichtsarbeiten bestätigten diese Beobachtungen [12, 373, 374, 375, 376].

In anderen Publikationen zeigten sich konträre Ergebnisse: Schmucker et al. entdeckten in einer Metaanalyse im Jahr 2012 ein gehäuftes Auftreten von extra-okulären Blutungsereignissen unter Bevacizumab und Ranibizumab [377]. Und auch die Autoren der „CATT“-Studie analysierten eine erhöhte Rate systemischer Nebenwirkungen unter einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab oder Ranibizumab. Die Nebenwirkungen entsprachen denen einer Anti-VEGF-Systemtherapie mit jedoch deutlich geringerer Inzidenz und eingeschränkter statistischer Signifikanz. Signifikant war u. a. eine erhöhte Rate an arteriellen thromboembolischen Ereignissen in der Ranibizumab-Gruppe ($p = 0,04$). [95, 378]

Die Daten der „IVAN“-Studie bestätigten in Teilen die Ergebnisse der „CATT“-Studie. Die Autoren verwiesen jedoch auch auf eine zu geringe Teststärke, um die

Rate systemischer Nebenwirkungen sicher einschätzen zu können. Zur Verbesserung der Sicherheit der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie wurden weiterführende Untersuchungen empfohlen. [11, 93]

Inwiefern eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie mit systemischen Nebenwirkungen einhergehen kann, ist mit der aktuellen Datenlage nicht abschließend zu beurteilen [379, 380].

Insbesondere über renale Nebenwirkungen liegen kaum systematische Daten vor. Aus einer Reihe von Fallberichten ergaben sich jedoch Indizien, dass renale Komplikationen unter einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie möglich sind.

Tabelle 7 gibt, auf Grundlage einer Veröffentlichung von Morales et al. von 2017 [27] und einer weiterführenden Literaturrecherche, einen Überblick über ausgewählte Fallberichte.

Studie	Pat.-Daten	Renale Vorerkrankung	Anti-VEGF-Therapie	Beobachtete Komplikationen	Weiterer Verlauf
Morales et al. [27]	65, ♂ DME	Diabetische Nephropathie	Ranibizumab	Proteinurie ACNV	
Georgalas et al. [26]	68, ♀ PDR/ DME	Diabetische Nephropathie	Ranibizumab	Proteinurie ACNV	Dialyse
	65, ♂ PDR/ DME	Diabetische Nephropathie	Bevacizumab	Proteinurie ACNV	Dialyse
Sato et al. [24]	16, ♀ CNV	Minimal Change	Bevacizumab	Nephrotisches Syndrom	Komplette Remission
Pellé et al. [22]	77, ♀ AMD	Hypertensive Nephropathie	Ranibizumab	ACNV TMA (Biopsie)	Vollständige Erholung
Cheungpasitporn et al. [25]	67, ♂ AMD	Z. n. Nierentransplantation	Bevacizumab und Aflibercept	Proteinurie ACNV MGN (Biopsie)	
	55, ♂ AMD	Z. n. Nierentransplantation	Ranibizumab und Aflibercept	Proteinurie ACNV Glomeruläre Thromben (Biopsie)	
Huang et al. [28]	67, ♂ DME	Diabetische Nephropathie	Bevacizumab	ACNV	Dialyse

Tabelle 7: **Fallberichte über renale Nebenwirkungen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie** modifiziert nach Morales et al., 2017 [27]. Unter dem Alter und dem Geschlecht der Patienten (Pat.-Daten) ist jeweils die ophthalmologische Grunderkrankung angegeben, die zur Einleitung der Anti-VEGF-Therapie führte. ACNV: Akut auf chronisches Nierenversagen; MGN: Membranöse Nephropathie; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie. PDR: Proliferierende diabetische Retinopathie.

Cheungpasitporn et al. berichteten über zwei nierentransplantierte Patienten, die aufgrund einer feuchten AMD eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie erhielten. Ein

Patient (männlich, 67 Jahre; Nierentransplantation aufgrund einer polyzystischen Nierenerkrankung) erhielt zunächst eine intravitreale Therapie mit Bevacizumab (1,25 mg pro Injektion), die aber zuletzt auf Aflibercept (2,0 mg pro Injektion) umgestellt wurde. Der andere Patient (männlich, 52 Jahre; Nierentransplantation bei Angiomyolipomatose und einer polyzystischen Nierenerkrankung) wurde über längere Zeit mit Ranibizumab (0,5 mg pro Injektion) und kurzzeitig auch mit Aflibercept (2,0 mg pro Injektion) behandelt. Im Therapieverlauf entwickelten beide eine progrediente Proteinurie, woraufhin Nierenbiopsien durchgeführt wurden. In der Histologie zeigten sich eine membranöse Nephropathie und eine akute sowie chronische Antikörper-vermittelte Abstoßung mit glomerulären Thromben. Ein Zusammenhang zwischen den beobachteten histologischen Veränderungen und der Anti-VEGF-Therapie konnte nicht sicher ausgeschlossen werden. Über den Langzeitverlauf wurden keine Informationen veröffentlicht. [25]

Georgalas et al. beobachteten bei zwei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II und einer chronischen Niereninsuffizienz unter einer intravitrealen Behandlung mit Bevacizumab (1,25 mg pro Injektion) bzw. Ranibizumab (0,5 mg pro Injektion) eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion. Beide Patienten litten an einer schweren PDR und einem DME. Im Therapieverlauf detektieren die Autoren einen signifikanten Anstieg des Serum-Kreatinins und eine progrediente Proteinurie im Sinne eines akut auf chronischen Nierenversagens. Bei beiden Patienten musste ein Nierenersatzverfahren eingeleitet werden. Über den Langzeitverlauf wurden keine Informationen veröffentlicht. [26]

Morales et al. berichteten ebenfalls über einen Patienten mit einer diabetischen Nephropathie, der unter einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (0,5 mg pro Injektion) ein akut auf chronisches Nierenversagen entwickelte [27].

Sato et al. veröffentlichten im Jahr 2013 den Fallbericht einer 16-jährigen Patientin mit einer Minimal-Change-Glomerulonephritis. Aufgrund von CNV bei schwerer Myopie wurde die junge Frau mit Bevacizumab (1,25 mg pro Injektion) behandelt, entwickelte jedoch wenige Tage nach dem Therapiestart eine schwere Proteinurie im Sinne eines nephrotischen Syndroms. Unter einer systemischen Prednisolon-Therapie zeigte sich die Proteinurie rasch und vollständig rückläufig. [24]

Pellé et al. publizierten den Fall einer Patientin mit einer seit vielen Jahren bestehenden, schweren arteriellen Hypertonie und einer feuchten AMD. Vier Wochen nach der erstmaligen intravitrealen Ranibizumab-Applikation (0,5 mg pro Injektion)

entwickelte die Patientin ein akutes Nierenversagen. Eine anschließende Nierenbiopsie erbrachte den Nachweis einer TMA. Nach dem Ende der intravitrealen Therapie erholte sich die Nierenfunktion vollständig. [22]

Einige weitere Fallberichte diskutierten mögliche renale Nebenwirkungen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie [23, 28, 381]. Soweit bekannt, liegen jedoch kaum Untersuchungen in einem größeren Patientenkollektiv vor. Kameda et al. untersuchten retrospektiv die Daten von 66 Diabetikern mit einer chronischen Niereninsuffizienz ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) unter einer intravitrealen Therapie mit Bevacizumab, Ranibizumab oder Aflibercept. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Untergruppen nach verwendetem Anti-VEGF-Wirkstoff ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der eGFR, des Serum-Kreatinins oder andere Hinweise für akute Nierenfunktionseinschränkungen. [382]

Zur Beurteilung und Risikostratifizierung möglicher renaler Nebenwirkungen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie sind weitere Untersuchungen erforderlich.

1.8 Hypothesen und Zielsetzung

Auf Basis der dargestellten physiologischen Grundlagen und der aktuellen Studienlage ergaben sich die folgenden Arbeitshypothesen:

1. Bei Nieren-gesunden Patienten mit einer $eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ treten unter einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®; 0,5 mg pro Injektion) keine renalen Nebenwirkungen auf.
2. Bei Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Nierenfunktion ($eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) kommt es unter einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®; 0,5 mg pro Injektion) zur Entwicklung renaler Nebenwirkungen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Nierenfunktion der eingeschlossenen Patienten vor, während und nach der intravitrealen Ranibizumab-Therapie zu überwachen und renale Nebenwirkungen frühzeitig zu detektieren. Zudem sollten bei Auftreten von renalen Funktionseinschränkungen mögliche Risikofaktoren identifiziert werden.

2 Materialien und Methoden

Im Folgenden werden das methodische Vorgehen und die verwendeten Materialien dargestellt.

2.1 Genehmigung und Ethikvotum

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg auf Grundlage des Ethikantrags Nr. PV3667 vom 23.05.2012 genehmigt und am 14.06.2012 in einer Sitzung des Promotionsausschusses als Dissertationsthema angenommen.

Alle vorgenommenen Untersuchungen entsprachen den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki von 2013 [383].

2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Im Rekrutierungszeitraum vom 01.06.2012 bis zum 31.12.2013 wurden alle nach den Einschlusskriterien infrage kommenden Patienten der augenärztlichen Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf um eine freiwillige Teilnahme an der Studie gebeten. Neben der Teilnahme an dieser Studie wurden die Patienten auch um eine Teilnahme an der Primärstudie zu Untersuchungen zum Einfluss der intravitrealen Ranibizumab-Therapie auf den Verlauf proliferativer Retinopathien unter Kontrolle der systemischen Spiegel des VEGF und des SDF-1 gebeten (s. Anhang 10.1 und Anhang 10.4) Auch eine Teilnahme an nur einer der beiden Studien war möglich. Die Teilnahme an der Studie hatte keinen Einfluss auf die Indikationsstellung oder den weiterführenden Behandlungsverlauf.

Es wurden keine Aufwandsentschädigungen oder Vergütungen ausgezahlt.

Jedem Studienteilnehmer wurde chronologisch eine Identifikationsnummer zugeordnet (Nummern 1 - 60).

2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Probanden erfolgte unabhängig von Alter und Geschlecht. Als Indikation der Anti-VEGF-Therapie waren eine feuchte AMD, ein DME oder ein ME nach RVO gefordert. Patienten mit anderen Behandlungsindikationen kamen nicht für einen Studieneinschluss infrage. Weiterführend musste ein Therapie-zyklus mit drei Injektionen je 0,5 mg Ranibizumab geplant gewesen sein. Patienten mit einer geplanten Off-Label-Bevacizumab- oder Aflibercept-Therapie kamen für einen Einschluss in diese Studie nicht infrage.

Stattgehabte intravitreale Injektionen mit Bevacizumab, Aflibercept oder anderen Medikamenten (z. B. Glucocorticoiden) waren kein Ausschlusskriterium, mussten jedoch mindestens drei Monate zurückliegen.

Weiterführend durfte keine simultan-bilaterale Behandlung (mit einer entsprechend höheren kumulativen Ranibizumab-Gesamtdosis) angedacht gewesen sein.

Weitere Ausschlusskriterien waren begleitende entzündliche Augenerkrankungen (z. B. eine Uveitis), eine stattgehabte Netzhautablösung, eine stattgehabte Vitrektomie am zu behandelnden Auge oder eine onkologische Grunderkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre. Auch wurden keine Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus in die Studie eingeschlossen, sofern sie nicht aufgrund eines DME behandelt werden sollten.

Die Auswahl geeigneter Patienten wurde durch die Fachärzte der Augenpoliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Abbildung 10 gibt einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien

- Patienten mit einer feuchten AMD, einem DME oder einem ME bei RVO
- Wirkstoff: geplante Therapie mit Ranibizumab
- Dosis: 0,5 mg Ranibizumab pro Injektion, kumulative Zyklus-Gesamtdosis 1,5 mg
- Therapieregime: 3 Injektionen im Abstand von je 4 Wochen (ein Behandlungszyklus)

Ausschlusskriterien

- Geplante simultane Behandlung beider Augen
- Begleitende entzündliche Augenerkrankungen
- Z. n. Amotio retinae oder Z. n. Ablatio retinae
- Frühere Vitrektomie am zu behandelnden Auge
- Tumorerkrankungen (aktuell oder innerhalb der letzten 5 Jahre)
- Diabetes mellitus (Ausnahme: Patienten mit einem DME)
- Intravitreale Therapie mit anderen Medikamenten vor < 3 Monaten
- Chronisch respiratorische Insuffizienz Typ I
- Absolute Kontraindikationen für eine intravitreale Injektion
- Absolute Kontraindikationen für eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie
- Unvollständige Datenerhebung

Abbildung 10: **Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.** Eigene Abbildung.

2.2.2 Aufklärung und Einverständniserklärung

Alle Patienten wurden vor dem Studieneinschluss ausführlich über deren Inhalt und Zielsetzung informiert.

Bei Einverständnis erfolgten anschließend eine erneute Prüfung der Einschluss- und möglicher Ausschlusskriterien sowie eine ärztliche Aufklärung. Jedem Teilnehmer der Studie wurde eine Patienteninformation ausgehändigt (Anhang 10.1).

Außerdem wurde jedem Probanden einmalig eine Einverständniserklärung (Anhang 10.2) zur Kenntnisnahme und Unterzeichnung vorgelegt und in Kopie mitgegeben. Es war den Patienten jederzeit möglich, die Studienteilnahme zu beenden. Das Einverständnis zur Teilnahme wurde regelmäßig reevaluiert.

2.3 Studiendesign und zeitlicher Ablauf

Es wurde eine prospektive, nicht randomisierte, klinische Beobachtungsstudie durchgeführt. Bei Studieneinschluss war die Therapieplanung für die einzelnen Teilnehmer abgeschlossen und von der Teilnahme unbeeinflusst.

Für jeden Studienteilnehmer waren drei Injektionen mit je 0,5 mg Ranibizumab im Abstand von jeweils vier Wochen vorgesehen. Vier Wochen nach der dritten und letzten Injektion wurden die Probanden zu einer finalen Kontrolluntersuchung einbestellt. Somit standen für die Datenerhebung vier Untersuchungstermine pro Teilnehmer zur Verfügung. Mit der Kontrolluntersuchung endete der individuelle Beobachtungszeitraum eines Patienten.

Um mögliche renale Nebenwirkungen zu detektieren, wurden die Studienteilnehmer an jedem Untersuchungstermin anamnestiziert und körperlich untersucht. Die Anamnese wurde durch studienspezifische Patientenfragebögen komplettiert (s. Anhang 10.3 und Anhang 10.4). Zusätzlich erfolgte die Erhebung der Vitalzeichen und eine umfassende laborchemische Blut- und Urindiagnostik. Bei Einverständnis der Teilnehmer wurden zudem am ersten und am abschließenden Kontrolltermin Ultraschalluntersuchungen der Nieren und der ableitenden Harnwege durchgeführt. Die Untersuchungen und Probenentnahmen fanden in den Räumlichkeiten der Augenpoliklinik statt. Die Terminplanung wurde durch die Mitarbeiter der Augenpoliklinik koordiniert. Die III. Medizinische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf stellte die Materialien für die Probenentnahmen zur Verfügung. Abbildung 11 gibt einen Überblick über den grundsätzlichen Studienablauf am Beispiel eines Patienten.

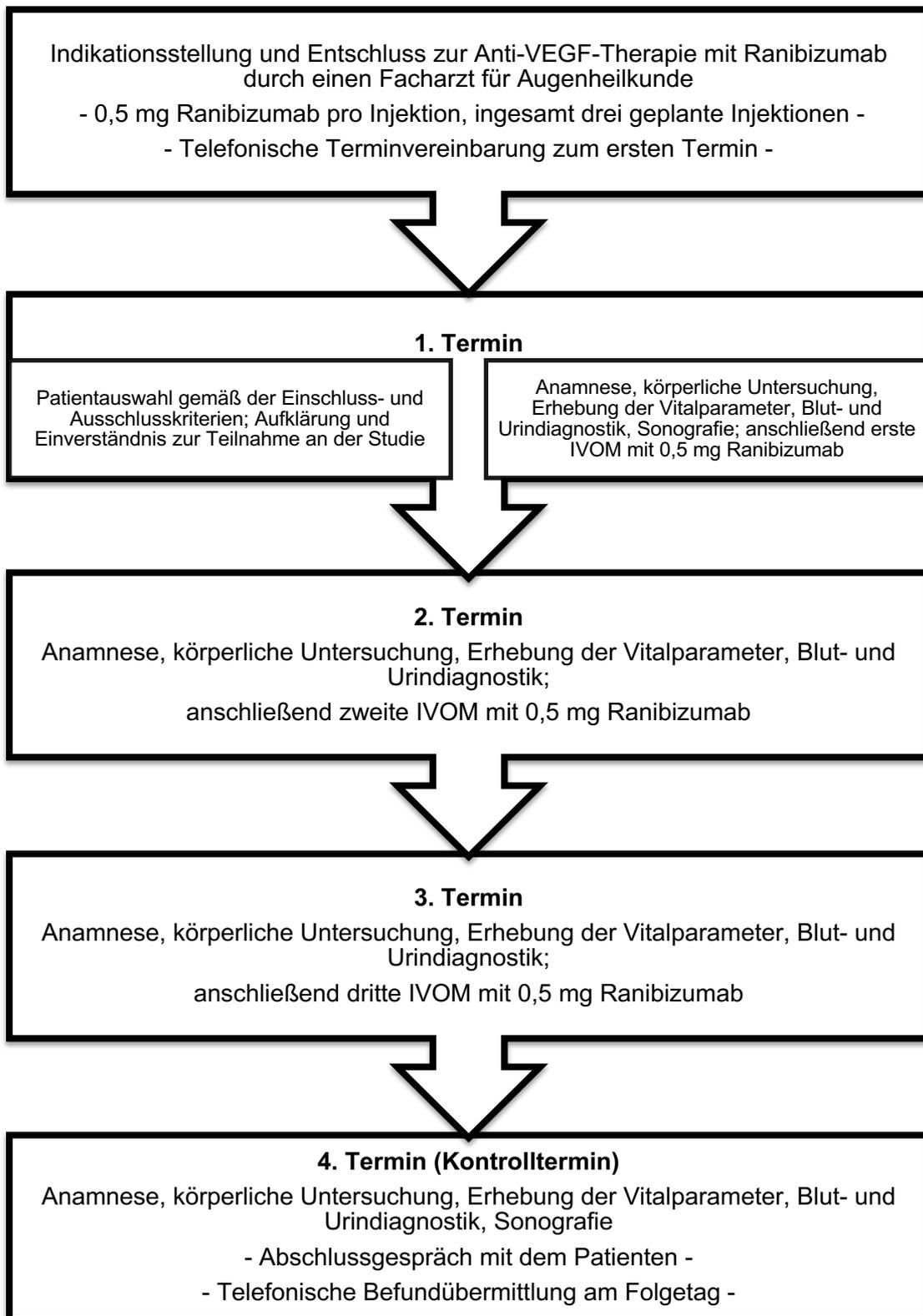


Abbildung 11: **Übersicht über den Studienablauf.** Eigene Abbildung. IVOM: Intravitreale operative Medikamenteneingabe.

2.4 Durchführung der intravitrealen Medikamenteneingabe

Für die Injektionen wurden 0,05 ml einer 10 mg/ml Lucentis®-Injektionslösung (Wirkstoff: Ranibizumab; entsprechend 0,5 mg) verwendet und jedem Patienten pro Injektion in das zu behandelnde Auge appliziert. Die Desinfektion erfolgte mittels einer Povidon-Iod-Lösung (Betaisodona-Lösung®) in Verdünnung mit steriler, physiologischer 0,9 % Natriumchlorid-Lösung. Bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikation kam Octenidin (Octenisept®) zum Einsatz.

Alle intravitrealen Injektionen wurden von erfahrenen Ophthalmologen durchgeführt und alle Patienten erhielten am Folgetag jeder intravitrealen Injektion einen Termin für eine augenärztliche Kontrolluntersuchung.

Ein Behandlungszyklus bestand aus drei Ranibizumab-Injektionen mit einer Applikation von je 0,5 mg Wirkstoff. Zwischen zwei intravitrealen Injektionen wurde ein Abstand von mindestens vier Wochen eingehalten. Vier Wochen nach der dritten und letzten Injektion wurde eine augenärztliche Kontrolluntersuchung durchgeführt, um den Therapieerfolg einzuschätzen und das weitere Prozedere zu planen.

2.5 Datenerhebung

Die Daten dieser Studie wurden aus den ausgefüllten Fragebögen (Anhang 10.3 und Anhang 10.4), den Anamnesegesprächen, den körperlichen Untersuchungen, den Vitalzeichenerhebungen, den Befunden der Ultraschalluntersuchungen und den laborchemischen Analysen der Blut- und Urinproben aller Studienteilnehmer erhoben. Die Dokumentation und Auswertung erfolgten in anonymisierter Form.

2.5.1 Anamnesegespräche und Patientenfragebögen

Jeder Untersuchungstermin begann mit einem ausführlichem Anamnesegespräch. Dieses beinhaltete die aktuelle und frühere Anamnese, Dauerdiagnosen, Vorerkrankungen, stattgehabte Operationen, Allergien, Unverträglichkeiten, eine Medikamentenanamnese, eine Impfanamnese, eine Reiseanamnese, eine vegetative Anamnese, eine Genussmittel- und Suchtanamnese sowie eine orientierende Familien- und Sozialanamnese.

Zusätzlich wurde jedem Studienteilnehmer im Erstgespräch ein standardisierter Patientenfragebogen mit einem ophthalmologischen und einem nephrologischen Teil ausgehändigt (Anhang 10.3 und Anhang 10.4). Der Fragebogen wurde unter Umständen gemeinsam ausgefüllt und diente der einheitlichen Dokumentation und Qualitätssicherung.

Die Dokumente wurden nach der Auswertung im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf archiviert.

2.5.2 Körperliche und sonografische Untersuchungen

Jede körperliche Untersuchung beinhaltete eine orientierende Untersuchung des kardiopulmonalen Systems, des Abdomens, der Nierenloggen, der Extremitäten, des Bewegungsapparats sowie des peripheren und zentralen Nervensystems.

Nach der körperlichen Untersuchung wurde jeder Studienteilnehmer gebeten, sich für fünf Minuten zu setzen, um anschließend eine Blutdruckmessung und eine Herzfrequenzbestimmung in Ruhe vorzunehmen.

Bei Einverständnis wurden im Rahmen des ersten Untersuchungstermins und des abschließenden Kontrolltermins ergänzende Ultraschalluntersuchungen der Nieren und der ableitenden Harnwege durchgeführt. Hierbei erfolgten die Beurteilung der allgemeinen anatomischen Verhältnisse mit beidseitiger Darstellung des Nierenparenchyms, der Nierenrinde, des Nierenbeckens sowie der ableitenden Harnwege, die Überprüfung der Echogenität und der Organkonturen und die Erhebung und Dokumentation der relevanten Größenparameter.

Für die Ultraschalluntersuchungen wurde ein LOGIQ e™-Kompaktsystem von GE-Healthcare verwendet. Alle sonografischen Untersuchungen erfolgten durch den Autor und wurden anschließend im Bildmaterial durch einen Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie supervidiert.

Die Ablehnung von sonografischen Untersuchungen durch einen Teilnehmer führte nicht zum Studienausschluss.

2.5.3 Laborchemische Untersuchungen und Urindiagnostik

Jeder Proband sollte vier Blutprobenentnahmen erhalten. Die Probenentnahmen erfolgten vor den intravitrealen Injektionen bzw. im Rahmen der abschließenden Kontrolluntersuchungen und beinhalteten jeweils ein Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)- und ein Lithium-Heparin-Blutröhrchen. Vor jeder Blutentnahme wurden die Probenröhrchen mit einem dem Studienteilnehmer zugeordneten Barcode gekennzeichnet. Die Übereinstimmung zwischen Studienteilnehmer, Barcode und Blutprobe wurde mehrfach kontrolliert und sichergestellt.

Auch wurde jeder Studienteilnehmer um Urinproben gebeten. Bei Ablehnung erfolgte kein Ausschluss aus der Studie. Für die Urinproben wurden den Patienten entsprechend gekennzeichnete Probengefäße ausgehändigt. Nach Rückerhalt und

vor der Versendung ins Zentrallabor wurde jede Probe mittels Urin-Stix-Untersuchung orientierend beurteilt.

Die Labordiagnostik erfolgte durch das Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Die Analysen der Blutproben beinhalteten folgende Parameter: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, HbA1c, Glucose, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), C-reaktives Protein (CRP), Alkalische Phosphatase (AP), Kalium, Natrium, Phosphat, Serumeisen, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin und Serumalbumin.

Für die Beurteilung der Laborbefunde wurden die in Tabelle 8 dargestellten Referenzbereiche verwendet [384].

Laborparameter (Einheit)	Referenzbereich
Kreatinin (mg/dl)	♂ 0,6 - 1,3 ♀ 0,5 - 1,1 (> 50. Lebensjahr)
eGFR n. MDRD (ml/min/1,73m ²)	90 - 120
Natrium (mmol/l)	130 - 145
Kalium (mmol/l)	3,6 - 5,0
Harnstoff (mg/dl)	12 - 50
Harnsäure (mg/dl)	♂ 3,5 - 7,3 ♀ 2,5 - 6,0
Albumin g/l	35-52
Glucose (mg/dl)	60 - 110
GGT (U/l)	♂ < 60 ♀ < 40
AP (U/l)	♂ 40 - 130 ♀ 35 - 105
Phosphat (mmol/l)	0,84 - 1,45
ASAT (U/l)	♂ 10 - 50 ♀ 10 - 35
ALAT (U/l)	♂ 10 - 50 ♀ 10 - 35
CRP (mg/dl)	≤ 10
Hämoglobin (g/dl)	♂ 13 - 17 ♀ 12 - 16
HbA1c (%)	< 6,2
Leukozyten (10 ³ /µl)	3,8 - 10,5
Thrombozyten (10 ³ /µl)	140 - 345

Tabelle 8: **Liste der Referenzbereiche für die erhobenen Laborparameter** nach den Vorgaben des Instituts der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf von 2016 [384]).

Zusätzlich wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der vereinfachten „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel geschätzt. Dieses etablierte Näherungsverfahren basiert auf dem Serum-Kreatinin, dem Patientenalter, dem Geschlecht sowie der Ethnizität und wurde erstmals 1999 beschrieben. [385, 386]

Die GFR ist der zentrale Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion. Sie gibt das Volumen des gebildeten Primärharns pro Zeiteinheit an. Bei einer Nierengesunden Person beträgt die GFR etwa 120 ml/min. Bei renalen Funktionseinschränkungen sinkt die GFR und kann mittels verschiedener Klassifikationen zur Einschätzung des Schweregrades einer Niereninsuffizienz verwendet werden. [387, 388, 389] Die aus einer Näherungsformel geschätzte GFR wird als „estimated Glomerular Filtration Rate“ (eGFR) bezeichnet.

Die Urinproben wurden im Labor der Klinischen Chemie auf Gesamtalbumin, Gesamtkreatinin und Gesamtprotein hin untersucht. Die Urin-Stix-Untersuchungen beinhalteten eine Analyse des spezifischen Gewichts sowie des pH-Wertes und semi-quantitative Aussagen über Leukozyten, Nitrit, Proteine, Glucose, Ketonkörper, Urobilinogen, Billrubin und Blutbestandteile (Hämoglobin und Erythrozyten) im Urin.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Microsoft Excel Version 14.6.1 für MacOS (Microsoft Cooperation) und GraphPad Prism Version 7.0 und X8.2 für MacOS (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

Microsoft Excel diente der initialen Datenaufnahme und -auswertung. Für die weiterführende statistische Aufarbeitung und spezielle Fragestellungen wurde GraphPad Prism verwendet. Die Lizenzen wurden vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zur Verfügung gestellt.

Zunächst erfolgte die Charakterisierung und Auswertung der erhobenen Daten im Gesamtpatientenkollektiv. Anschließend wurde das Gesamtpatientenkollektiv in drei Untergruppen entsprechend der laborchemischen Nierenfunktion bei Studieneinschluss eingeteilt.

Die Zuordnungskriterien für die nephrologischen Untergruppen wurden an die Klassifikation zur Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz der „Kidney Disease Improving Global Outcomes“ (KDIGO)-Foundation von 2012 und einem Update von 2017 angelehnt. [387, 388, 389]

In Tabelle 9 sind die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der entsprechenden Klassifikation der KDIGO [387, 388, 389] in leicht vereinfachter Form dargestellt.

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73m ²)	Zusatz
1	Normale GFR	> 90	T bei Zustand nach Nierentransplantation
2	Milde GFR-Reduktion	60 - 89	
3a	Mild-moderate GFR-Reduktion	45 - 59	
3b	Mild-schwere GFR Reduktion	30 - 44	
4	Schwere GFR-Reduktion	15 - 29	
5	Nierenversagen	< 15	D bei Dialyse

Tabelle 9: **Stadien der chronischen Niereninsuffizienz** nach der Leitlinie der KDIGO von 2012/ Update 2017 [387, 388, 389] in vereinfachte Darstellung.

Die Stadien 1 und 2 der KDIGO-Klassifikation einer chronischen Niereninsuffizienz entsprachen eigenen studieninternen Untergruppen.

Die Stadien 3a bis 5 wurden als eine nephrologische Untergruppe zusammengefasst. Patienten mit einer bereits bei Einschluss bestehenden Abhängigkeit von einem Nierenersatzverfahren oder einem Z. n. Nierentransplantation wurden, unabhängig von der eGFR bei Studieneinschluss, der Untergruppe der Patienten mit einer moderaten bis schweren Einschränkung zugeordnet.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Zuordnungskriterien zu den nephrologischen Untergruppen dieser Arbeit.

Untergruppen	Zuordnungskriterien
Normale Nierenfunktion	eGFR \geq 90 ml/min/1,73m ²
Milde Einschränkung der Nierenfunktion	eGFR 89 - 60 ml/min/1,73m ²
Moderate bis schwere Einschränkungen der Nierenfunktion	eGFR < 60 ml/min/1,73m ² Zustand nach Nierentransplantation Dialysepflicht

Tabelle 10: **Studieninterne Zuordnungskriterien für die Einteilung der Studienteilnehmer in die drei Untergruppen.**

Um mögliche renale Nebenwirkungen zu detektieren, wurden das Serum-Kreatinin und die eGFR, aber auch die klinischen bzw. sonografischen Informationen und die verbleibenden Nierenretentionsparameter (Harnstoff, Harnsäure) sowie die Blutelektrolyte verwendet.

Die in dieser Studie verwendeten Diagnosekriterien einer akuten Nierenfunktions-einschränkung begründen sich auf den diagnostischen Kriterien und der Stadien-einteilung der entsprechenden KDIGO-Leitlinie von 2012. Zur besseren Veranschaulichung sind die Stadien eines akuten Nierenversagens nach der KDIGO-Leitlinie von 2012 in vereinfachter Form in Tabelle 11 dargestellt. [390]

Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 Stunden
2	2,0- bis 2,9-facher Anstieg	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 12 Stunden
3	Über 2,9-facher Anstieg oder akuter Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl oder absolutes Serum-Kreatinin ≥ 4 mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h über mehr als 24 Stunden oder Anurie über mehr als 12 Stunden

Tabelle 11: **Stadien des akuten Nierenversagens** in vereinfachter Darstellung nach der KDIGO-Leitlinie von 2012 [390].

Ergänzende Informationen sollten die Urinprobenuntersuchungen liefern. Eine neu aufgetretene oder progrediente Proteinurie, eine Anurie und eine Oligurie über mindestens 12 Stunden wurden als mögliche Zeichen einer akuten Einschränkung der Nierenfunktion definiert.

Die in dieser Studie angewandten Diagnosekriterien einer akuten Nierenfunktions-einschränkung im Therapieverlauf sind in Abbildung 12 dargestellt.

Diagnosekriterien eines akuten Nierenversagens im Studienverlauf

- Anstieg des Serum-Kreatinins auf das 1,5-fache des Ausgangswerts
- Erhöhung des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl
- Verminderung der eGFR auf ≤ 60 ml/min/1,73m²
- Neu auftretende Proteinurie
- Progrediente Proteinurie
- Klinische oder bildgebende Zeichen
- Anurie über 12 Stunden

Abbildung 12: **Studieninterne Diagnosekriterien eines akuten Nierenversagens**, orientierend an der Stadieneinteilung eines akuten Nierenversagens der KDIGO von 2012 [390]. Eigene Abbildung.

Die statistische Auswertung erfolgte im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen nach initialer Nierenfunktion.

Für alle Laborparameter wurden jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung berechnet. Zur Beurteilung der Signifikanz wurde der p-Wert mit einem T-Test für gepaarte Stichproben in einem Konfidenzintervall von 95 % und für ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ erhoben.

Vor Durchführung des T-Tests erfolgte die Prüfung der parametrischen Voraussetzungen mittels GraphPad Prism. Bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Signifikanzprüfung verwendet. Die Nutzung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test war einzig in der statischen Auswertung der Patientendaten der Untergruppe mit einer moderaten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion notwendig.

Zusätzlich wurden die erhobenen Daten jedes Studienteilnehmers individuell aufgearbeitet und analysiert. In der individuellen Auswertung wurden alle erhobenen Befunde des jeweiligen Patienten berücksichtigt.

Neben den Parametern zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden auch alle anderen erhobenen Laborbefunde im Gesamtpatientenkollektiv, in den Untergruppen und in den Einzelfallanalysen ausgewertet.

Für die statistische Auswertung war gefordert, dass Daten von mindestens drei Untersuchungen inklusive Blutproben eines Probanden vorliegen mussten. Studienteilnehmer mit weniger als drei vollständigen Untersuchungen (z. B. bei Nichterscheinen zu den vereinbarten Untersuchungsterminen) wurden rückwirkend aus der Studie ausgeschlossen und nicht in der Auswertung berücksichtigt.

2.7 Materialien

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die verwendeten Materialien.

Materialbezeichnung	Hersteller
S-Monovette [®] 2,7 ml, K3 EDTA, 75x13 mm, rot EU-Code, transparentes Etikett	Sarstedt AG & Co.
S-Monovette [®] 7,5 ml, Lithium-Heparin, 92x15 mm, orange EU-Code, transparentes Etikett	Sarstedt AG & Co.
Urin-Monovette [®] , Luer, 10 ml, 102x15 mm, transparentes Etikett, inkl. Entnahmespitze	Sarstedt AG & Co.
Combur 10-Test [®] , Urinteststreifen zur Urinschnelldiagnostik, Inhalt 100 Stück	Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Safety-Multifly [®] -Kanüle 21G mit langem Schlauch und montiertem Multi-Adapter, DEHP-frei	Sarstedt AG & Co.

Tabelle 12: **Verwendete Materialien.**

3 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in folgenden Schritten: Zunächst werden die Resultate der deskriptiven und statistischen Auswertung des Gesamtpatientenkollektivs präsentiert, anschließend folgt die Ergebnisdarstellung der nephrologischen Untergruppen und abschließend werden die Einzelfallanalysen vorgestellt.

3.1 Auswertung im Gesamtpatientenkollektiv

Die Auswertung des Gesamtpatientenkollektivs umfasst die Daten und Ergebnisse aller final eingeschlossenen Studienteilnehmer (n = 48).

3.1.1 Gesamtpatientenkollektiv

Initial wurden 60 Patienten in die Studie aufgenommen. 12 der initial 60 Patienten mussten rückwirkend nach erneuter Kontrolle der Ausschlusskriterien aufgrund von unvollständigen Datensätzen ausgeschlossen werden. Dementsprechend umfasste die Auswertung die Daten von 48 Probanden (26 Frauen (54,2 %) und 22 Männer (45,8 %)). Das Alter der in der Datenauswertung berücksichtigten Patienten lag im Mittelwert mit Standardabweichung bei $71,7 \pm 13,0$ Jahren. Der älteste Patient war bei Studieneinschluss 100 Jahre alt, der jüngste Proband feierte kurz vor dem Therapiestart seinen 35. Geburtstag. 28 Studienteilnehmer wurden aufgrund einer feuchten AMD (58,3 %), 14 auf der Basis eines ME nach einem RVO (29,2 %) und sechs Teilnehmer wegen eines DME (12,5 %) mit Ranibizumab behandelt. 35 Patienten (72,9 %) erhielten ihre erste intravitreale Anti-VEGF-Therapie, wohingegen 13 Patienten (27,1 %) bereits zuvor mit Ranibizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor behandelt wurden. 35 der 48 Probanden (72,9 %) berichteten über eine kardiovaskuläre Vorerkrankung und bei neun Patienten (18,7 %) war eine renale Vorerkrankung bekannt. Kein Studienteilnehmer bekundete eine angeborene oder eine hereditäre Nierenerkrankung. Es wurden sechs Diabetiker (12,5 %) eingeschlossen. Bei keinem der Probanden war während des Beobachtungszeitraums ein Nierenersatzverfahren notwendig. Es wurden keine organtransplantierten Patienten eingeschlossen und es waren keine Todesfälle im Beobachtungszeitraum zu verzeichnen. Ein Studienteilnehmer erlitt einen Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und erhielt eine Koronarangiographie. Alle Probanden waren weißer Hautfarbe und hatten seit mindestens einem Jahr einen festen Wohnsitz in Deutschland.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die wesentlichen Charakteristika des Gesamtpatientenkollektivs.

Parameter	Gesamtpatientenkollektiv
Anzahl (n)	48
Alter (in Jahren; MW \pm SD)	71,7 \pm 13,0
Maximales Alter (in Jahren)	100
Minimales Alter (in Jahren)	35
Geschlecht	26♀ (54,2 %), 22♂ (45,8 %)
AMD	28 (58,3 %)
ME nach RVO	14 (29,2 %)
DME	6 (12,5 %)
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	35 (72,9 %)
Renale Vorerkrankungen	9 (18,7 %)
Diabetes mellitus	6 (12,5 %)

Tabelle 13: **Charakterisierung des Gesamtpatientenkollektivs.** Das Durchschnittsalter ist in Jahren im Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben.

3.1.2 Laborchemische und körperliche Untersuchungen

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie über 3800 laborchemische Analysen und 200 körperliche Untersuchungen durchgeführt.

Bei 7 der 48 Studienteilnehmer (14,7 %) konnten keine Blut- und Urinproben im Rahmen einer abschließenden Kontrolluntersuchung erhoben werden. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse der Untersuchung des dritten und damit letzten Termins für die abschließende Beurteilung verwendet.

Das Serum-Kreatinin aller Probanden lag vor und nach der Therapie unverändert bei $1,0 \pm 0,4$ mg/dl ($p = 0,778$). Ebenso präsentierte sich die eGFR mit $82,4 \pm 22,6$ ml/min/1,73m² vor und $82,4 \pm 27,6$ ml/min/1,73m² nach Therapie ($p = 0,447$) nicht signifikant verändert.

Auch die Parameter des Hämoglobins, der Thrombozyten, der ALAT, der ASAT, der GGT, des Serumeisens, der Harnsäure, des Phosphats, des Kaliums, des Natriums, der AP und des Harnstoffs präsentierten im Therapieverlauf in einem Konfidenzintervall von 95 % und einem Signifikanzniveau von 0,05 keine signifikanten Veränderungen.

Das CRP befand sich Mittel dauerhaft unter der Nachweisgrenze von 5 mg/dl.

Signifikante Veränderungen ergaben sich für die Leukozyten ($7,7 \pm 2,0$ 10³/ μ l vor und $7,2 \pm 2,3$ 10³/ μ l nach Therapie; $p = 0,020$), die Serum-Glucose ($115,7 \pm 52,8$ mg/dl vor und $104,0 \pm 52,4$ mg/dl nach Therapie; $p = 0,007$), das Serum-Albumin

(38,3 ± 2,9 g/l vor und 39,5 ± 2,7 g/l nach Therapie; p = 0,003) und den HbA1c (6,0 ± 1,0 % vor und 5,9 ± 0,9 % nach Therapie; p = 0,004).

Die Ergebnisse der Auswertung der Blutuntersuchungen im Gesamtpatientenkollektiv sind in Tabelle 14 dargestellt.

Laborparameter (Einheit)	Therapiestart (MW)	Therapiestart (SD)	Therapieende (MW)	Therapieende (SD)	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)	1,0	± 0,4	1,0	± 0,4	0,778
eGFR (ml/min/1,73m ²)	82,4	± 22,6	82,4	± 27,6	0,447
Natrium (mmol/l)	138,0	± 2,3	138,1	± 2,8	0,844
Kalium (mmol/l)	4,1	± 0,4	4,4	± 0,8	0,131
Calcium (mmol/l)	2,3	± 0,1	2,2	± 0,2	0,778
Harnstoff (mg/dl)	19,0	± 8,5	18,3	± 5,5	0,548
Harnsäure (mg/dl)	5,1	± 1,4	5,0	± 1,3	0,246
Albumin (g/l)	38,3	± 2,9	39,5	± 2,7	0,003*
Glucose (mg/dl)	115,7	± 52,8	104,0	± 52,4	0,007*
GGT (U/l)	40,8	± 47,2	34,1	± 25,7	0,605
AP (U/l)	73,8	± 20,6	73,5	± 18,5	0,898
Phosphat (mmol/l)	1,0	± 0,2	1,1	± 0,6	0,945
ASAT (U/l)	20,4	± 8,1	20,3	± 7,5	0,891
ALAT (U/l)	18,5	± 9,8	16,6	± 8,5	0,891
Hämoglobin (g/dl)	13,8	± 1,6	13,8	± 1,6	0,219
HbA1c (%)	6,0	± 1,0	5,9	± 0,9	0,004*
Leukozyten (10 ³ /µl)	7,7	± 2,0	7,2	± 2,3	0,020*
Thrombozyten (10 ³ /µl)	246,2	± 74,5	239,0	± 65,6	0,649

Tabelle 14: **Statistische Auswertung der laborchemischen Ergebnisse vor und nach Therapie im Gesamtpatientenkollektiv (n = 48).** Angegeben sind die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD). Die p-Werte wurden für ein Konfidenzintervall von 95 % und ein Signifikanzniveau von 0,05 berechnet, signifikante Werte sind mit einem * markiert. Die eGFR wurde mit der vereinfachten MDRD-Formel erhoben.

Die Vitalzeichen präsentierten sich vor und nach Therapie bei allen Studienteilnehmern unauffällig. Zu keinem Zeitpunkt ergaben sich Hinweise für eine hypertensive Krise, eine schwere Hypertonie bzw. Hypotonie oder eine tachykarde bzw. bradykarde Herzrhythmusstörung.

Alle durchgeführten körperlichen Untersuchungen blieben ohne auffällige Befunde. Insbesondere ergaben sich keine klinischen Hinweise für renale Nebenwirkungen (z. B. eine Anurie) oder extrarenale Komplikationen (z. B. extraokulare Blutungen oder gastrointestinale Störungen).

3.1.3 Urinuntersuchungen

Viele Studienteilnehmer waren nicht in der Lage, im verfügbaren Zeitfenster Urinproben abzugeben oder lehnten Urinuntersuchungen gänzlich ab. Insgesamt konnten von 20 Probanden (41,6 %) vergleichende Urinproben erhoben werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Urinproben wurden individuell für jeden Patienten beurteilt und ausgewertet. Lediglich ein Studienteilnehmer (Nr. 35) entwickelte im Therapieverlauf eine leichte Proteinurie, die entsprechenden Befunde sind in den Einzelfallanalysen dargestellt. Ansonsten ergaben sich keine Auffälligkeiten in der Urindiagnostik.

3.1.4 Ultraschalluntersuchungen

Aufgrund des zeitlichen Mehraufwands und der präoperativen Stresssituation lehnten viele Probanden ergänzende sonografische Untersuchungen ab. Entsprechend konnten bei nur 16 Studienteilnehmern (33,3 %) vergleichende Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.

In keiner der durchgeführten Untersuchungen präsentierten sich sonografische Hinweise für akute renale Funktionsstörung oder andere, zuvor unbekannte bzw. suspekte Befunde (z. B. anatomische Anomalien, zystische Veränderungen oder abklärungsbedürftige Raumforderungen).

3.2 Auswertung in den Untergruppen

Die Studienteilnehmer wurden hinsichtlich ihrer initialen Nierenfunktion in drei nephrologische Untergruppen eingeteilt.

Von den 48 Probanden wurden 25 Patienten (52,1 %) der Untergruppe mit einer normalen Nierenfunktion ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$), 14 Probanden (29,2 %) der Untergruppe mit einer milden Einschränkung der Nierenfunktion ($eGFR 89 - 61 \text{ ml/min/1,73m}^2$) und neun Probanden (18,7 %) der Untergruppe mit moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) zugeordnet.

3.2.1 Untergruppe: Normale Nierenfunktion

25 Studienteilnehmer (52,1 %) wurden der Untergruppe mit normaler Nierenfunktion zugeordnet. 14 Frauen (56,0 %) und 11 Männer (44,0 %) präsentierten vor Therapiebeginn eine $eGFR$ von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Das Durchschnittsalter lag im Mittel bei $72,0 \pm 12,6$ Jahren.

Drei Probanden dieser Untergruppe berichteten über renale Vorerkrankungen (12,0 %), ohne dass entsprechende laborchemische Funktionseinschränkungen nachweisbar oder akute klinische Beschwerden zu erheben waren.

Studienteilnehmer Nr. 30 (männlich, 72 Jahre) war aufgrund von rezidivierenden Nierenbeckenentzündungen auf dem Boden einer benignen Prostatahyperplasie

(PBH) wiederholt stationär behandelt worden. Seit Einleitung einer medikamentösen Therapie mit Tamsulosin (Alpha-1-Rezeptorblocker) war es zu keinen erneuten behandlungsbedürftigen Infektionen gekommen.

Studienteilnehmer Nr. 31 (männlich, 66 Jahre) berichtete über eine Harnröhrenverengung, die vor etwa 20 Jahren zu einer schweren Hydronephrose mit Urosepsis geführt und eine intensivmedizinische Betreuung inklusive chirurgischer Versorgung geführt hatte. Seither bestand diesbezüglich vollständige Beschwerdefreiheit.

Studienteilnehmer Nr. 36 (männlich, 68 Jahre) war 2003 aufgrund einer linksseitigen Nierenbeckenentzündung einmalig stationär behandelt worden. Seither war eine leichte Nierenschwäche bekannt, die eGFR präsentierte sich mit 95,7 ml/min/1,73m² bei Studieneinschluss allerdings nicht eingeschränkt.

In der Untergruppe präsentierte sich die eGFR mit 99,4 ± 11,9 ml/min/1,73m² und 97,4 ± 26,1 ml/min/1,73m² nach Therapie nicht signifikant reduziert (p = 0,949). Auch das Serum-Kreatinin (0,8 ± 0,2 mg/dl vor und 0,9 ± 0,3 mg/dl nach Therapie) zeigte sich verlaufsstabil und nicht signifikant verändert (p = 0,566).

Signifikante Veränderungen ergaben sich im Mittel für die Parameter der Serum-Glucose (112,2 ± 37,8 mg/dl vor und 93,1 ± 26,1 mg/dl nach Therapie; p = 0,010) und des HbA1c (5,9 ± 0,8 % vor und 5,7 ± 0,8 % nach Therapie; p = 0,011).

Das CRP lag im Mittel vor und nach Therapie unter 5 mg/dl.

Die Charakteristika dieser Untergruppe werden in Tabelle 15 im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv dargestellt.

Parameter	Untergruppe: eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m ²	Gesamtpatientenkollektiv
Anzahl (n)	25	48
Alter (in Jahren; MW ± SD)	72,0 ± 12,6	71,7 ± 13,0
Maximales Alter (in Jahren)	100	100
Minimales Alter (in Jahren)	41	35
Geschlecht	14♀ (56,0 %), 11♂ (44,0 %)	26♀ (54,2 %), 22♂ (45,8 %)
AMD	14 (56,0 %)	28 (58,3 %)
ME nach RVO	8 (32,0 %)	14 (29,2 %)
DME	3 (12,0 %)	6 (12,5 %)
Kardiovaskuläre VE	16 (64,0 %)	35 (72,9 %)
Renale VE	3 (12,0 %)	9 (18,75 %)
Diabetes mellitus	3 (12,0 %)	6 (12,5 %)

Tabelle 15: **Charakterisierung der Untergruppe der Patienten mit einer normalen Nierenfunktion.** Für das Alter ist der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben. VE: Vorerkrankungen.

In Tabelle 16 sind die laborchemischen Ergebnisse der Untergruppe im Mittelwert mit Standardabweichung vor und nach Therapie dargestellt.

Laborparameter (Einheit)	Therapiestart (MW)	Therapiestart (SD)	Therapieende (MW)	Therapieende (SD)	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)	0,8	± 0,2	0,9	± 0,3	0,566
eGFR (ml/min/1,73m ²)	99,4	± 11,9	97,4	± 26,1	0,949
Natrium (mmol/l)	138,6	± 1,8	138,6	± 2,9	0,999
Kalium (mmol/l)	4,1	± 0,3	4,5	± 0,8	0,074
Calcium (mmol/l)	2,3	± 0,1	2,2	± 0,3	0,913
Harnstoff (mg/dl)	15,8	± 4,5	15,9	± 4,4	0,716
Harnsäure (mg/dl)	4,6	± 1,2	4,4	± 1,0	0,246
Albumin (g/l)	39,0	± 2,5	39,1	± 2,4	0,058
Glucose (mg/dl)	112,2	± 37,8	93,1	± 26,1	0,010*
GGT (U/l)	34,6	± 25,7	30,5	± 15,6	0,784
AP (U/l)	74,3	± 18,3	75,4	± 18,2	0,414
Phosphat (mmol/l)	1,0	± 0,2	1,1	± 0,5	0,802
ASAT (U/l)	19,2	± 7,9	19,7	± 7,5	0,852
ALAT (U/l)	17,0	± 6,8	15,9	± 6,2	0,324
Hämoglobin (g/dl)	14,4	± 1,2	14,4	± 1,1	0,916
HbA1c (%)	5,9	± 0,8	5,7	± 0,8	0,011*
Leukozyten (10 ³ /µl)	7,4	± 1,5	7,6	± 2,6	0,648
Thrombozyten (10 ³ /µl)	236,3	± 51,3	242,2	± 57,3	0,392

Tabelle 16: **Statistische Auswertung der laborchemischen Ergebnisse vor und nach Therapie in der Untergruppe der Patienten mit normaler Nierenfunktion (n = 25).** Angegeben sind die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD). Die p-Werte wurden für ein Konfidenzintervall von 95 % und ein Signifikanzniveau von 0,05 errechnet, signifikante Werte sind mit einem * markiert. Die eGFR wurde mit der vereinfachten MDRD-Formel erhoben.

3.2.2 Untergruppe: Milde Einschränkung der Nierenfunktion

Alle Studienteilnehmer mit einer eGFR zwischen 89 und 60 ml/min/1,73m² wurden der Untergruppe mit einer milden Einschränkung der Nierenfunktion zugeordnet. Das entsprechende Zuordnungskriterium erfüllten 14 der 48 Probanden (29,2 %). Die Untergruppe bestand aus acht Frauen (57,1 %) und sechs Männern (42,9 %). 11 Patienten (78,6 %) berichteten über eine bekannte kardiovaskuläre Dauerdiagnose, jedoch kein Patient über eine renale Vorerkrankung. Zudem befanden sich zwei Diabetiker mit der Behandlungsindikation eines DME in dieser Untergruppe. Keiner der Probanden hatte in seinem bisherigen Leben ein Organersatzverfahren erhalten. Das Durchschnittsalter lag mit 74,7 ± 12,5 Jahren im Mittelwert mit Standardabweichung über dem des Gesamtpatientenkollektivs (71,7 ± 13,0 Jahre).

11 Patienten dieser Untergruppe wurden aufgrund einer AMD (78,6 %), zwei Patienten wegen eines DME (14,3 %) und ein Patient wegen eines ME nach einem RVO (7,1 %) mit Ranibizumab behandelt.

Die Charakteristika dieser Untergruppe sind in Tabelle 17 im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv dargestellt.

Parameter	Untergruppe: eGFR 89-60 ml/min/1,73m ²	Gesamtpatientenkollektiv
Anzahl (n)	14	48
Alter (in Jahren; MW ± SD)	74,7 ± 12,5	71,7 ± 13,0
Maximales Alter (in Jahren)	93	100
Minimales Alter (in Jahren)	37	35
Geschlecht	8 ♀ (57,1 %), 6 ♂ (42,9 %)	26 ♀ (54,2 %), 22 ♂ (45,8 %)
AMD	11 (78,6 %)	28 (58,3 %)
DME	2 (14,3 %)	14 (29,2 %)
ME RVO	1 (7,1 %)	6 (12,5 %)
Kardiovaskuläre VE	11 (78,6 %)	35 (72,9 %)
Renale VE	0 (0,0 %)	9 (18,7 %)
Diabetes mellitus	2 (14,3 %)	6 (12,5 %)

Tabelle 17: **Charakterisierung der Untergruppe der Patienten mit einer milden Einschränkung der Nierenfunktion.** Für das Alter ist der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben. VE: Vorerkrankungen.

In Tabelle 18 sind die laborchemischen Ergebnisse der Untergruppe im Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt.

Laborparameter (Einheit)	Therapiestart (MW)	Therapiestart (SD)	Therapieende (MW)	Therapieende (SD)	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)	1,0	± 0,1	1,0	± 0,4	0,684
eGFR (ml/min/1,73m ²)	75,7	± 8,4	73,6	± 17,6	0,736
Natrium (mmol/l)	137,2	± 2,7	137,2	± 2,7	0,999
Kalium (mmol/l)	4,1	± 0,4	4,4	± 0,8	0,163
Calcium (mmol/l)	2,3	± 0,1	2,3	± 0,1	0,625
Harnstoff (mg/dl)	17,8	± 3,1	18,6	± 4,4	0,271
Harnsäure (mg/dl)	5,0	± 1,1	5,2	± 1,2	0,552
Albumin (g/l)	36,6	± 3,1	38,0	± 2,3	0,109
Glucose (mg/dl)	110,4	± 42,0	113,4	± 69,1	0,626
GGT (U/l)	55,9	± 75,9	39,7	± 40,1	0,399
AP (U/l)	75,5	± 23,7	73,4	± 19,9	0,714
Phosphat (mmol/l)	1,0	± 0,1	1,2	± 0,9	0,957
ASAT (U/l)	20,4	± 6,1	19,9	± 5,1	0,904
ALAT (U/l)	17,4	± 7,6	16,7	± 8,0	0,986
Hämoglobin (g/dl)	13,3	± 1,2	13,0	± 1,0	0,172
HbA1c (%)	6,1	± 0,9	6,0	± 0,9	0,418
Leukozyten (10 ³ /µl)	7,5	± 1,8	6,7	± 1,9	0,078
Thrombozyten (10 ³ /µl)	294,9	± 90,0	259,3	± 71,1	0,091

Tabelle 18: **Statistische Auswertung der laborchemischen Ergebnisse vor und nach Therapie in der Untergruppe der Patienten mit einer milden Einschränkung der Nierenfunktion (n = 14).** Angegeben sind die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD). Die p-Werte wurden für ein Konfidenzintervall von 95 % und ein Signifikanzniveau von 0,05 errechnet, signifikante Werte sind mit einem * markiert. Die eGFR wurde mit der vereinfachten MDRD-Formel erhoben.

Die eGFR präsentierte sich mit $75,7 \pm 8,4$ ml/min/1,73m² vor und $73,6 \pm 17,6$ ml/min/1,73m² nach Therapie nicht signifikant reduziert ($p = 0,735$).

Auch das Serum-Kreatinin ($1,0 \pm 0,1$ mg/dl vor und $1,0 \pm 0,4$ mg/dl nach Therapie) zeigte sich im Therapieverlauf stabil und nicht signifikant verändert ($p = 0,684$).

Die sonstigen Laborparameter waren ebenfalls befundstabil und ohne signifikante Veränderungen. Das CRP lag dauerhaft unterhalb der Nachweisgrenze.

In den Einzelfallanalysen erfüllte ein Studienteilnehmer (Nr. 38) dieser Untergruppe die Kriterien einer akuten Nierenfunktionseinschränkung im Therapieverlauf. Die entsprechenden Untersuchungsergebnisse des Probanden werden in den Einzelfallbetrachtungen detailliert dargestellt und analysiert.

3.2.3 Untergruppe: Moderate bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion

Neun der 48 Studienteilnehmer (18,7 %) präsentierten bei Einschluss in die Studie eine eGFR < 60 ml/min/1,73m².

Das Durchschnittsalter der vier Frauen (44,4 %) und fünf Männer (55,6 %) lag mit $68,5 \pm 13,8$ Jahren unter dem des Gesamtpatientenkollektivs ($71,7 \pm 13,0$ Jahre).

Acht Patienten (88,9 %) berichteten über eine kardiovaskuläre Dauerdiagnose und bei sechs Patienten (66,7 %) war eine renale Vorerkrankung bekannt.

Die Charakteristika dieser Untergruppe sind im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv in Tabelle 19 dargestellt.

Parameter	Untergruppe: eGFR < 60 ml/min/1,73m ²	Gesamtpatientenkollektiv
Anzahl (n)	9	48
Alter (in Jahren; MW ± SD)	68,5 ± 13,8	71,7 ± 13,0
Maximales Alter (in Jahren)	82	100
Minimales Alter (in Jahren)	35	35
Geschlecht	4♀ (44,4 %), 5♂ (55,6 %)	26♀ (54,2 %), 22♂ (45,8 %)
AMD	5 (55,6 %)	28 (58,3 %)
DME	1 (11,1 %)	14 (29,2 %)
ME nach RVO	3 (33,3 %)	6 (12,5 %)
Kardiovaskuläre VE	8 (88,9 %)	35 (72,9 %)
Renale VE	6 (66,7 %)	9 (18,75 %)
Diabetes mellitus	1 (11,1 %)	6 (12,5 %)

Tabelle 19: **Charakterisierung der Untergruppe der Patienten mit einer moderaten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion.** Für das Alter ist der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) aufgeführt. VE: Vorerkrankungen.

Bei Studienteilnehmer Nr. 5 (weiblich, 71 Jahre) bestand eine vor vielen Jahren erstmals diagnostizierte, chronische Niereninsuffizienz. Bei Studieneinschluss lagen das Serum-Kreatinin bei 1,5 mg/dl und die eGFR bei 48,9 ml/min/1,73m². Über die Genese der chronischen Niereninsuffizienz konnte keine Angabe gemacht werden. In Zusammenschau der Anamnese und der erhobenen Vitalzeichen ergaben sich jedoch Hinweise für eine hypertensive Nephropathie. Die Blutdruckwerte präsentierten sich unter einer antihypertensiven Kombinationstherapie mit drei Substanzklassen (ACE-Inhibitoren (Ramipril), Beta-Blocker (Metoprolol) und Antisymphatikotonika (Moxonidin)) im oberen Grenzbereich. In vergleichenden sonografischen Untersuchungen imponierte eine globale, aber befundstabile Größenverminderung beider Nieren. Die erhobenen Laborergebnisse erbrachten keine pathologischen Befunde, die Nierenfunktionsparameter des Studienteilnehmers waren zum Abschluss des Beobachtungszeitraums sogar leicht gebessert (Kreatinin 1,3 mg/dl; eGFR 58 ml/min/1,73m²).

Studienteilnehmer Nr. 11 (männlich, 82 Jahre), behandelt aufgrund eines DME, berichtete über eine bekannte diabetische Nephropathie mit einem Baseline-Kreatinin von 2,8 - 3,0 mg/dl. Bei Studieneinschluss lag das Kreatinin bei 3,0 mg/dl (eGFR 19,3 ml/min/1,73m²). Die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ II erhielt der Patient vor mehr als 25 Jahren. Unter der aktuellen Insulintherapie präsentierte sich der HbA1c bei 8 % (Referenzbereich < 6,2 %, [384]). Sonografisch imponierte in der Erstuntersuchung ein altersentsprechender Normalbefund beider Nieren, eine Verlaufsbeurteilung konnte nicht durchgeführt werden. Unter der intravitrealen Therapie mit Ranibizumab ergaben sich keine Hinweise für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, das Serum-Kreatinin und die eGFR waren zuletzt sogar deutlich gebessert (Kreatinin 2,1 mg/dl; eGFR 33,8 ml/min/1,73m²).

Studienteilnehmer Nr. 13 (weiblich, 70 Jahre) berichtete über eine seit vielen Jahren bestehende chronische Niereninsuffizienz unklarer Ursache. Die Blutdruckmessungen erbrachten hochnormale systolische und diastolische Werte unter einer langjährig bestehenden antihypertensiven Kombinationstherapie aus einem Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (Candesartan) und einem Kalziumkanal-Antagonisten (Amlodipin). Ultraschalluntersuchungen der Nieren wurden von der Patientin abgelehnt. Im Beobachtungszeitraum ergaben sich keine Hinweise für eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion. Das Kreatinin betrug bei Einschluss 1,2 mg/dl, die eGFR lag bei 52,2 ml/min/1,73m². Die abschließende

Kontrolluntersuchung erbrachte in der Labordiagnostik ein Serum-Kreatinin von 0,8 mg/dl und eine eGFR von 71,03 ml/min/1,73m².

Studienteilnehmer Nr. 28 (männlich, 61 Jahre) war 2010 an einer Urosepsis erkrankt. Im Rahmen der weiterführenden differentialdiagnostischen Abklärung war eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) mit konsekutivem Harnrückstau als Ursache der schweren Infektion diagnostiziert worden. Unter einer medikamentösen Alpha-Rezeptorblockade habe seither Beschwerdefreiheit bestanden. Sonografisch ergaben sich in vergleichenden Untersuchungen keine Auffälligkeiten. Das Serum-Kreatinin und die GFR zeigten sich mit 1,5 mg/dl bzw. 58,0 ml/min/1,73m² über den Beobachtungszeitraum stabil.

In Tabelle 20 sind die laborchemischen Ergebnisse der Untergruppe der Patienten mit einer initialen eGFR von < 60 ml/min/1,73m² aufgeführt.

Laborparameter (Einheit)	Therapiestart (MW)	Therapiestart (SD)	Therapieende (MW)	Therapieende (SD)	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)	1,6	± 0,6	1,4	± 0,4	0,156
eGFR (ml/min/1,73m ²)	47,5	± 11,4	54,6	± 13,1	0,055
Natrium (mmol/l)	137,6	± 2,8	138,0	± 2,4	0,516
Kalium (mmol/l)	4,4	± 0,5	4,2	± 0,4	0,406
Calcium (mmol/l)	2,3	± 0,1	2,2	± 0,1	0,500
Harnstoff (mg/dl)	15,8	± 4,5	15,9	± 4,4	0,559
Harnsäure (mg/dl)	6,6	± 1,4	6,3	± 1,2	0,301
Albumin (g/l)	39,2	± 2,3	40,6	± 3,1	0,188
Glucose (mg/dl)	133,7	± 86,1	119,9	± 65,5	0,301
GGT (U/l)	34,6	± 18,1	35,4	± 13,2	0,773
AP (U/l)	70,6	± 20,1	68,6	± 14,9	0,500
Phosphat (mmol/l)	1,0	± 0,4	1,0	± 0,3	0,719
ASAT (U/l)	23,7	± 10,0	22,6	± 9,3	0,508
ALAT (U/l)	25,1	± 14,5	21,1	± 12,0	0,273
Hämoglobin (g/dl)	13,1	± 2,3	13,1	± 2,2	0,711
HbA1c (%)	6,4	± 1,2	6,2	± 1,1	0,281
Leukozyten (10 ³ /µl)	8,9	± 2,9	7,1	± 1,9	0,023*
Thrombozyten (10 ³ /µl)	197,9	± 57,8	198,4	± 60,4	0,840

Tabelle 20: **Statistische Auswertung der laborchemischen Ergebnisse vor und nach Therapie in der Untergruppe der Patienten mit einer moderaten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion (n = 9).** Angegeben sind die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD). Die p-Werte wurden für ein Konfidenzintervall von 95 % und ein Signifikanzniveau von 0,05 errechnet, signifikante Werte sind mit einem * markiert. Die eGFR wurde mit der vereinfachten MDRD-Formel erhoben.

Im Mittelwert mit Standardabweichung präsentierte sich die eGFR mit 47,5 ± 11,4 ml/min/1,73m² vor und 54,6 ± 13,1 ml/min/1,73m² nach Therapie nicht signifikant (p = 0,055) verändert. Auch das Kreatinin (1,6 ± 0,6 mg/dl vor und 1,4 ± 0,4 mg/dl nach Therapie) zeigte sich nicht signifikant reduziert (p = 0,156). In der Tendenz war

somit eine leichte, aber knapp nicht signifikante Befundverbesserung der eGFR zu beobachten.

Signifikante Veränderungen ergaben sich für die Leukozyten ($8,9 \pm 2,9 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ vor und $7,1 \pm 1,9 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ nach Therapie; $p = 0,023$). Korrespondierende klinische Befunde waren nicht zu erheben.

Von einem Studienteilnehmer dieser Untergruppe (11,1 %) konnten vergleichende Urinproben ohne Auffälligkeiten erhoben werden. Vier Patienten (44,4 %) wurden vergleichend sonografisch untersucht, ohne dass sich auffällige Befunde ergaben. Bei einem Patienten dieser Untergruppe (Nr. 48) waren in der Einzelfallanalyse auffällige Befunde zu erheben.

3.3 Einzelfallanalysen

Insgesamt fünf Studienteilnehmer erfüllten im Beobachtungszeitraum die laborchemischen Kriterien eines akuten Nierenversagens ohne klinische Symptome.

In Tabelle 21 sind die entsprechenden Studienteilnehmer und ausgewählte Befunde (eGFR, Serum-Kreatinin, kardiovaskuläre Vorerkrankungen) zur besseren Übersicht dargestellt. Die vorliegenden Daten dieser fünf Probanden werden in der Folge im Detail dargestellt und in der Diskussion weiterführend besprochen.

Studien-teilnehmer Geschlecht, Alter Therapieindikation	eGFR nach MDRD Therapiestart ml/min/1,73m ²	eGFR nach MDRD Therapieende ml/min/1,73m ²	Serum-Kreatinin Therapiestart mg/dl	Serum-Kreatinin Therapieende mg/dl	Kardiovaskuläre Vorerkrankung
Nr. 35 ♂, 75 Jahre Feuchte AMD	93,0	66,9	0,9	1,3	Arterielle Hypertonie, KHK, MI 1996
Nr. 38 ♂, 78 Jahre Feuchte AMD	81,8	38,8	1,1	2,2	Arterielle Hypertonie, KHK
Nr. 48 ♀, 75 Jahre ME nach RVO	50,6	38,0	1,2	1,5	Arterielle Hypertonie, KHK, AV-Block III°
Nr. 52 ♀, 82 Jahre Feuchte AMD	104,8	44,5	0,6	2,8	Arterielle Hypertonie, KHK
Nr. 57 ♀, 87 Jahre Feuchte AMD	93,3	36,0	0,7	1,8	Arterielle Hypertonie

Tabelle 21: **Übersicht der Einzelfälle der Studie mit Nachweis eines akuten Nierenversagens im Beobachtungszeitraum.** Es sind die Behandlungsindikationen der Anti-VEGF-Therapie und die Ergebnisse der eGFR nach MDRD sowie des Serum-Kreatinins vor und nach Therapie angegeben. Außerdem sind die kardiovaskulären Vorerkrankungen der Teilnehmer aufgeführt. MI: Myokardinfarkt; KHK: Koronare Herzkrankheit.

3.3.1 Studienteilnehmer Nr. 35

Studienteilnehmer Nr. 35 (männlich, 75 Jahre) wurde aufgrund einer feuchten AMD erstmals mit Ranibizumab behandelt. Es bestanden keine bekannten renalen Vorerkrankungen. Aufgrund einer BPH erfolgten regelmäßige ambulante Vorstellungen bei einem Urologen. Eine arterielle Hypertonie war bei dem Probanden im Alter von etwa 60 Jahren diagnostiziert worden. Zudem berichtete der Patient über einen 1996 stattgehabten akuten Myokardinfarkt auf dem Boden einer KHK. Die Dauermedikation umfasste zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Bisoprolol, Acetylsalicylsäure (ASS) und Tamsulosin.

Die körperlichen Untersuchungen blieben ohne pathologische Befunde, in der Erhebung der Vitalzeichen ergaben sich allzeit stabile und normwertige Parameter. Aufgrund einer initialen eGFR von $93,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$ wurde der Patient der Untergruppe mit normaler Nierenfunktion zugeordnet. Die Nierenretentionsparameter präsentierten sich zunächst stabil, am abschließenden Kontrolltermin waren jedoch ein Anstieg des Serum-Kreatinins von $0,9 \text{ mg/dl}$ auf $1,3 \text{ mg/dl}$ und ein entsprechender Abfall der eGFR auf $66,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zu beobachten.

Ansonsten ergaben sich in der Labordiagnostik über den Beobachtungszeitraum keine auffälligen Befunde.

In der Urindiagnostik zeigte sich am Kontrolltermin ein milder Anstieg der Proteinausscheidung, die Albumin-Konzentration im Urin verblieb dauerhaft unterhalb der Nachweisgrenze von $11,8 \text{ mg/dl}$. Der errechnete Protein-Kreatinin-Quotient lag mit $< 0,1$ im Normbereich.

Vergleichende Ultraschalluntersuchungen erbrachten unauffällige und altersentsprechende Normalbefunde.

In den Tabellen 22 und 23 (beide Seite 67) sind alle erhobenen Laborparameter und Vitalzeichen des Studienteilnehmers dargestellt.

Der Patient wurde telefonisch über die Befunde informiert. Eine angebotene und empfohlene Wiedervorstellung zur Verlaufskontrolle wurde von ihm abgelehnt.

Es erfolgte jedoch eine laborchemische Verlaufskontrolle durch den Hausarzt des Probanden, das Serum-Kreatinin präsentierte sich hier mit $1,0 \text{ mg/dl}$ vier Wochen nach dem Kontrolltermin wieder deutlich rückläufig. Eine eGFR wurde durch den Hausarzt nicht erhoben. Auch erfolgten keine ambulante Untersuchung des Urins oder eine sonografische Darstellung der Nieren.

Laborparameter (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
Kreatinin (mg/dl)	0,9	0,9	0,9	1,3
eGFR (ml/min/1,73m ²)	93,0	92,2	93,0	66,9
Natrium (mmol/l)	139,0	137,0	138,0	134,0
Kalium (mmol/l)	4,2	4,1	4,1	4,1
Harnstoff (mg/dl)	20,0	20,0	20,0	16,0
Harnsäure (mg/dl)	4,8	3,6	4,0	4,8
Albumin (g/l)	39,0	38,0	39,0	44,0
CRP (mg/l)	< 5,0	< 5,0	6,0	< 5,0
Glucose (mg/dl)	84,0	100,0	142,0	132,0
GGT (U/l)	21,0	21,0	22,0	22,0
AP (U/l)	32,0	42,0	44,0	39,0
Phosphat (mmol/l)	1,1	1,2	1,1	1,9
Eisen (µmol/l)	19,4	21,4	15,9	13,7
ASAT (U/l)	16,0	17,0	19,0	20,0
ALAT (U/l)	18,0	17,0	19,0	14,0
Hämoglobin (g/dl)	15,1	13,7	13,4	13,6
HbA1c (%)	5,8	5,8	5,6	5,8
Leukozyten (10 ³ /µl)	8,2	8,6	8,6	8,1
Thrombozyten (10 ³ /µl)	223,0	241,0	251,0	230,0
U-Proteine (mg/l)	< 50,0	< 50,0	< 50,0	61,7
U-Albumin (mg/l)	< 11,8	< 11,8	< 11,8	< 11,8
U-Kreatinin (g/l)	0,5	0,6	0,5	0,4

Tabelle 22: **Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 35.** Die eGFR wurde mit der vereinfachten MDRD-Formel erhoben.

Vitalzeichen (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
RR-Systole (mmHg)	120	125	130	125
RR-Diastole (mmHg)	80	80	90	80
Herzfrequenz (/min)	72	78	78	70

Tabelle 23: **Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 35.**

Zur Abklärung der passageren Nierenfunktionseinschränkung wurde Studienteilnehmer Nr. 35 erneut telefonisch kontaktiert und berichtete über eine als sehr anstrengend empfundene Fahrradtour am Vortag des Kontrolltermins. Es wurden insgesamt etwa 30 Kilometer Gesamtstrecke über sechs Stunden zurückgelegt. Zudem waren die gemessenen Außentemperaturen zum Zeitpunkt der Fahrradtour sehr hoch (bis zu 36 °C).

Der Proband wünschte auch im Verlauf keine weiteren Kontrolluntersuchungen.

3.3.2 Studienteilnehmer Nr. 38

Studienteilnehmer Nr. 38 (männlich, 78 Jahre) wurde aufgrund einer feuchten AMD erstmals mit Ranibizumab behandelt.

Renale Vorerkrankungen wurden verneint, der Patient berichtete jedoch über eine schwer einstellbare, essentielle arterielle Hypertonie und eine KHK. Die antihypertensive Kombinationstherapie bestand aus Ramipril, Lercanidipin und Hydrochlorthiazid und aufgrund der KHK erfolgte die Einnahme von ASS.

Ultraschalluntersuchungen lehnte der Patient ab, die erhobenen Urinproben waren unauffällig. In den körperlichen Untersuchungen zeigten sich ebenfalls keine Auffälligkeiten. Die Vitalzeichen präsentierten sich allzeit normwertig und befundstabil.

Mit einer initialen eGFR von $81,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und einem Serum-Kreatinin von $1,1 \text{ mg/dl}$ erfolgte die Zuordnung zur Untergruppe der Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion. In der abschließenden Kontrolluntersuchung zeigte sich die laborchemische Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatinin von $2,2 \text{ mg/dl}$ (+ $1,2 \text{ mg/dl}$ zum Ausgangswert des ersten Untersuchungstermins) und einer eGFR von $38,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (- $43 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zum Ausgangswert des ersten Untersuchungstermins) im Befund deutlich verschlechtert.

Nebenbefundlich präsentierte sich die GGT mit 72 U/l bereits initial leicht erhöht, im weiteren Verlauf jedoch auf 62 U/l fallend. Ansonsten ergaben sich keine laborchemischen Auffälligkeiten.

Die erhobenen Befunde des Studienteilnehmers Nr. 38 sind in den Tabellen 24 und 25 (beide Seite 69) dargestellt.

Im Gespräch berichtete der Proband über eine zwei Wochen vor der abschließenden Kontrolluntersuchung stattgehabte Koronarangiografie. Aufgrund thorakaler Beschwerden war die Vorstellung in der Notaufnahme eines heimatnahen Krankenhauses erfolgt. Nach Diagnosestellung eines NSTEMI war eine Linksherz-katheter-Untersuchung mit Koronarangiografie und Implantation eines Drug-Eluting-Stents in die Arteria coronaria dextra durchgeführt worden.

Dem Studienteilnehmer wurden regelmäßige Laborkontrollen und ausreichende Trinkmengen empfohlen. Eine ambulante Laborkontrolle vier Wochen nach der abschließenden Kontrolluntersuchung durch den Hausarzt erbrachte ein Serum-Kreatinin von $1,2 \text{ mg/dl}$.

Eine Wiedervorstellung zur klinischen und labordiagnostischen Verlaufsbeurteilung im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf lehnte der Proband ab.

Laborparameter (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
Kreatinin (mg/dl)	1,1	1,1	1,0	2,2
eGFR (ml/min/1,73m ²)	81,8	80,1	79,1	38,8
Natrium (mmol/l)	134,0	139,0	139,0	136,0
Kalium (mmol/l)	4,4	4,2	4,0	4,0
Harnstoff (mg/dl)	13,0	16,0	14,0	18,0
Harnsäure (mg/dl)	5,3	5,6	5,5	5,9
Albumin (g/l)	37,0	39,0	40,0	40,0
CRP (mg/l)	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
Glucose (mg/dl)	102,0	112,0	91,0	-
GGT (U/l)	72,0	64,0	65,0	62,0
AP (U/l)	66,0	63,0	61,0	52,0
Phosphat (mmol/l)	0,7	0,8	0,9	4,21
Eisen (µmol/l)	17,6	23,7	15,7	18,1
ASAT (U/l)	21,0	13,0	15,0	16,0
ALAT (U/l)	24,0	24,0	18,0	20,0
Hämoglobin (g/dl)	16,0	15,4	14,5	14,6
HbA1c (%)	6,1	5,7	5,5	5,3
Leukozyten (10 ³ /µl)	8,4	6,8	8,3	5,4
Thrombozyten (10 ³ /µl)	319,0	244,0	257,0	174,0
U-Proteine (mg/l)	80,0	-	75,2	-
U-Albumin (mg/l)	< 11,8	-	< 11,8	-
U-Kreatinin (g/l)	1,0	-	0,9	-

Tabelle 24: **Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 38.** Die eGFR wurde mit der vereinfachten MDRD-Formel erhoben.

Vitalzeichen (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
RR-Systole (mmHg)	150	140	130	140
RR-Diastole (mmHg)	80	90	90	90
Herzfrequenz (/min)	78	72	70	80

Tabelle 25: **Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 38.**

3.3.3 Studienteilnehmer Nr. 48

Studienteilnehmer Nr. 48 (weiblich, 75 Jahre) wurde aufgrund eines ME nach einem CRVO erstmals mit Ranibizumab behandelt.

Als Vorerkrankungen bestanden ein atrioventrikulärer Block (AV-Block) III°, eine arterielle Hypertonie, eine KHK und eine rheumatoide Arthritis (RA). Renale Vorerkrankungen wurden verneint. Die Patientin war 2003, unmittelbar nach Erstdiagnose des AV-Blocks III°, mit einem Zweikammer-Schrittmacher versorgt worden.

Die Dauertherapie der RA bestand aus niedrigdosiertem Prednisolon (2 mg pro Tag) und Methotrexat (10 mg pro Woche). Unter dieser Therapie verspürte die Patientin

nahezu vollständige Beschwerdefreiheit. Zusätzlich wurden Pantoprazol und ASS eingenommen.

In den körperlichen Untersuchungen imponierte eine ausgeprägte Schwanenhalsdeformität der Langfinger, ansonsten waren keine klinisch auffälligen Befunde zu erheben. Die linksthorakale Aggregattasche stellte sich reizlos und intakt dar und es wurden regelmäßige Schrittmacherkontrollen durchgeführt. Die Vitalzeichen lagen im Normbereich und waren im Therapieverlauf allzeit befundstabil.

Bei einer initialen eGFR von 50,6 ml/min/1,73m² und einem Serum-Kreatinin von 1,2 mg/dl erfolgte die Zuordnung in die nephrologische Untergruppe mit einer moderaten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion. Zunächst zeigten sich die Nierenretentionsparameter stabil, in der Kontrolluntersuchung war jedoch ein Anstieg des Serum-Kreatinins auf 1,5 mg/dl und eine Verminderung der eGFR auf 38,0 ml/min/1,73m² zu beobachten. Zudem war ein Anstieg der Harnsäure von 4,8 mg/dl auf zuletzt 7,1 mg/dl festzustellen. Auch der Harnstoff und das Phosphat stiegen leicht an, die entsprechenden Werte verblieben jedoch im Referenzbereich. Die sonstigen Laborparameter waren normwertig und im Verlauf stabil.

In den erhobenen Urinproben imponierte über den gesamten Behandlungszeitraum eine leicht erhöhte Albumin-Konzentration im Urin; ansonsten ergaben sich keine Auffälligkeiten. In vergleichenden Ultraschall-Untersuchungen der Nieren stellten sich altersentsprechende Normalbefunde dar.

Klinisch präsentierte sich die Patientin allzeit beschwerdefrei. In Hinblick auf die Laborbefunde bestand jedoch der Verdacht auf ein akut auf chronisches Nierenversagen.

Die Probandin wurde telefonisch über die Ergebnisse der Laboruntersuchungen informiert. Eine Wiedervorstellung zur Verlaufskontrolle im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde abgelehnt. Es erfolgte jedoch eine hausärztliche Laborkontrolle der Nierenretentionsparameter, das Serum-Kreatinin lag fünf Wochen nach der studieninternen Kontrolluntersuchung mit 1,2 mg/dl wieder auf dem Ausgangsniveau des Studieneinschlusses. Eine Berechnung der eGFR und eine weiterführende Urin- oder Ultraschalldiagnostik wurden extern nicht durchgeführt. Klinisch berichtete die Patientin auch im weiteren Verlauf über keine Beschwerden, die Diurese wäre intakt und unauffällig.

Mögliche Faktoren, die als Ursache für die beobachtete, passagere Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter infrage kämen (z. B. Exsikkose, die Einnahme

von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder zurückliegenden Medikamentenumstellungen) wurden aktiv erfragt und von der Patienten verneint.

In den Tabellen 26 und 27 sind die erhobenen Laborparameter und Vitalzeichen dargestellt.

Laborparameter (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
Kreatinin (mg/dl)	1,2	1,3	1,2	1,5
eGFR (ml/min/1,73m ²)	50,6	47,4	50,5	38,0
Natrium (mmol/l)	139,0	140,0	140,0	138,0
Kalium (mmol/l)	5,0	4,9	5,0	4,5
Harnstoff (mg/dl)	26,0	25,0	25,0	31,0
Harnsäure (mg/dl)	4,8	5,5	5,5	7,1
Albumin (g/l)	39,0	40,0	38,0	35,0
CRP (mg/l)	< 5,0	< 5,0	5,0	< 5,0
Glucose (mg/dl)	86,0	83,0	106,0	123,0
GGT (U/l)	17,0	17,0	17,0	41,0
AP (U/l)	49,0	47,0	41,0	51,0
Phosphat (mmol/l)	0,9	0,7	0,9	1,1
Eisen (µmol/l)	14,5	13,3	11,0	14,4
ASAT (U/l)	18,0	18,0	17,0	23,0
ALAT (U/l)	11,0	10,0	10,0	20,0
Hämoglobin (g/dl)	11,9	12,3	12,1	12,6
HbA1c (%)	5,6	5,6	5,7	5,3
Leukozyten (10 ³ /µl)	8,0	9,4	7,6	7,0
Thrombozyten (10 ³ /µl)	186,0	181,0	164,0	239,0
U-Proteine (mg/l)	88,4	-	< 50	< 50
U-Albumin (mg/l)	25,4	-	14,2	14,8
U-Kreatinin (g/l)	0,3	-	0,3	0,4

Tabelle 26: **Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 48.** Die eGFR wurde mit der vereinfachten MDRD-Formel erhoben.

Vitalzeichen (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
RR-Systole (mmHg)	105	110	120	100
RR-Diastole (mmHg)	60	70	80	60
Herzfrequenz (/min)	80	76	76	76

Tabelle 27: **Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 48.**

3.3.4 Studienteilnehmer Nr. 52

Studienteilnehmer Nr. 52 (weiblich, 82 Jahre) wurde aufgrund einer feuchten AMD bereits im dritten Therapiezyklus mit Ranibizumab behandelt.

In der Anamnese berichtete die Patientin über eine essentielle arterielle Hypertonie, eine bekannte KHK und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung bei einem kumulativen Ex-Fumatorium von 50 Packyears. Der Nikotinkonsum war vor 11 Jahren eingestellt worden. Aufgrund der kardialen Vorerkrankungen bestand eine Dauertherapie mit ASS, Nebivolol und Hydrochlorthiazid. Die Präparate ihrer antiobstruktiven Inhalationstherapie waren der Patientin nicht erinnerlich.

Klinisch ergaben sich keine auffälligen Befunde. Auch die erhobenen Vitalzeichen waren zu allen Zeitpunkten normwertig und befundstabil.

Die Abgabe von Urinproben und die Durchführung von Ultraschalluntersuchungen wurden abgelehnt.

Mit einer initialen eGFR von 104,8 ml/min/1,73m² und einem Serum-Kreatinin von 0,6 mg/dl wurde die Probandin der Untergruppe der Patienten mit einer initial normalen Nierenfunktion zugeordnet.

Im Therapieverlauf präsentierte sich die laborchemische Nierenfunktion zunächst stabil. Am Kontrolltermin ergab sich jedoch ein Anstieg des Serum-Kreatinins auf 1,4 mg/dl und eine Verminderung der eGFR auf 44,5 ml/min/1,73m². Auch das Serum-Phosphat zeigte sich von 1,1 mmol/l auf 2,8 mmol/l ansteigend. Die sonstigen Laborbefunde verblieben unauffällig und befundstabil.

Die Patientin wurde telefonisch über die Ergebnisse informiert und um eine Wiedervorstellung gebeten. Der vereinbarte Termin wurde jedoch nicht wahrgenommen. In erneuter telefonischer Rücksprache berichtete die Studienteilnehmerin, dass bereits eine hausärztliche Laborkontrolle erfolgt sei. Das Serum-Kreatinin zeigte sich vier Wochen nach dem studieninternen Kontrolltermin mit 0,8 mg/dl wieder normalisiert, eine eGFR wurde extern nicht erhoben. Weitere klinische Verlaufsuntersuchungen im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf oder erneute telefonische Kontaktaufnahmen wurden von der Patientin abgelehnt.

Mögliche Einflussfaktoren für die beobachteten, passageren Veränderungen der Nierenretentionsparameter, wie z. B. die Umstellung der Dauermedikation, die Einnahme von NSAR oder eine Exsikkose, wurden aktiv erfragt, konnten jedoch nicht detektiert werden.

In den Tabellen 28 und 29 sind die erhobenen Laborbefunde und Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 52 dargestellt.

Laborparameter (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
Kreatinin (mg/dl)	0,6	0,8	0,7	1,4
eGFR (ml/min/1,73m ²)	104,8	77,9	89,8	44,5
Natrium (mmol/l)	140,0	141,0	142,0	147,0
Kalium (mmol/l)	4,2	4,4	4,1	4,6
Harnstoff (mg/dl)	17,0	18,0	17,0	18,0
Harnsäure (mg/dl)	3,9	4,6	4,0	3,6
Albumin (g/l)	36,0	35,0	36,0	36,0
CRP (mg/l)	< 5,0	< 5,0	< 5,	< 5,0
Glucose (mg/dl)	106,0	93,0	121,0	117,0
GGT (U/l)	36,0	56,0	39,0	35,0
AP (U/l)	77,0	89,0	94,0	87,0
Phosphat (mmol/l)	1,1	0,9	1,0	2,8
Eisen (µmol/l)	15,1	16,0	17,4	14,2
ASAT (U/l)	20,0	15,0	17,0	16,0
ALAT (U/l)	11,0	10,0	11,0	7,0
Hämoglobin (g/dl)	14,0	13,7	14,3	14,2
HbA1c (%)	5,7	5,7	5,6	0,0
Leukozyten (10 ³ /µl)	7,5	7,3	8,6	7,4
Thrombozyten (10 ³ /µl)	226,0	304,0	291,0	247,0
U-Proteine (mg/l)	-	-	-	-
U-Albumin (mg/l)	-	-	-	-
U-Kreatinin (g/l)	-	-	-	-

Tabelle 28: **Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 52.** Die eGFR wurde mit der vereinfachten MDRD-Formel erhoben.

Vitalzeichen (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
RR-Systole (mmHg)	120	120	110	120
RR-Diastole (mmHg)	80	80	80	80
Herzfrequenz (/min)	64	64	60	60

Tabelle 29: **Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 52.**

3.3.5 Studienteilnehmer Nr. 57

Studienteilnehmer Nr. 57 (weiblich, 87 Jahre) wurde aufgrund einer feuchten AMD erstmals mit Ranibizumab behandelt. Die Patientin berichtete über eine essentielle arterielle Hypertonie. Ansonsten waren keine Vorerkrankungen bekannt.

Die antihypertensive Therapie bestand aus einer Kombination von Candesartan, Metoprolol und Amlodipin. Ansonsten erfolgte die regelmäßige Einnahme von

Pantoprazol, FerroSanol Duodenal, Metamizol-Tropfen und nicht verschreibungspflichtigen Vitamin-Präparaten.

Die Durchführung von Ultraschalluntersuchungen und die Abgabe von Urinproben wurden abgelehnt. Da sich die Patientin nicht zum vereinbarten Kontrolltermin vorstellte, erfolgten nur drei Untersuchungen inklusive Blutprobenentnahmen.

In den körperlichen Untersuchungen zeigten sich zu keinem Zeitpunkt Auffälligkeiten oder pathologische Befunde. Die erhobenen systolischen Blutdruckwerte waren erhöht und im Verlauf befundstabil. Die Herzfrequenz lag im Rahmen aller Messungen im Normbereich.

In den Tabellen 30 und 31 (Seite 75) sind alle erhobenen Befunde des Studienteilnehmers Nr. 57 dargestellt.

Laborparameter (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
Kreatinin (mg/dl)	0,7	0,7	1,8	-
eGFR (ml/min/1,73m ²)	93,3	89,1	36,0	-
Natrium (mmol/l)	139,0	140,0	144,0	-
Kalium (mmol/l)	3,5	3,7	4,9	-
Harnstoff (mg/dl)	12,0	15,0	15,0	-
Harnsäure (mg/dl)	4,0	4,2	4,0	-
Albumin (g/l)	35,0	34,0	39,0	-
CRP (mg/l)	6,0	< 5,0	< 5,0	-
Glucose (mg/dl)	96,0	96,0	94,5	-
GGT (U/l)	32,0	31,0	41,0	-
AP (U/l)	105,0	96,0	99,0	-
Phosphat (mmol/l)	0,9	0,8	2,7	-
Eisen (µmol/l)	10,0	9,7	14,2	-
ASAT (U/l)	24,0	21,0	-	-
ALAT (U/l)	17,0	11,0	-	-
Hämoglobin (g/dl)	14,3	13,6	14,6	-
HbA1c (%)	5,5	5,4	5,1	-
Leukozyten (10 ³ /µl)	8,1	8,2	9,7	-
Thrombozyten (10 ³ /µl)	319,0	244,0	257,0	-
U-Proteine (mg/l)	-	-	-	-
U-Albumin (mg/l)	-	-	-	-
U-Kreatinin (g/l)	-	-	-	-

Tabelle 30: **Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 57.** Die eGFR wurde mit der vereinfachten MDRD-Formel erhoben. Eine Kontrolluntersuchung konnte nicht durchgeführt werden.

Vitalzeichen (Einheit)	1. Termin	2. Termin	3. Termin	4. Termin Kontrolle
RR-Systole (mmHg)	170	160	170	-
RR-Diastole (mmHg)	80	80	80	-
Herzfrequenz (/min)	80	80	86	-

Tabelle 31: **Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 57.** Eine Kontrolluntersuchung konnte nicht durchgeführt werden.

Mit einer initialen eGFR von 93,3 ml/min/1,73m² und einem Serum-Kreatinin von 0,7 mg/dl erfolgte die Zuordnung zu der Untergruppe der Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Im Rahmen der dritten Probenentnahme imponierten ein deutlicher Anstieg des Kreatinins auf 1,8 mg/dl und eine Verminderung der eGFR auf 36,0 ml/min/1,73m². Auch das Kalium (von 3,5 mmol/l auf 4,9 mmol/l) und das Phosphat (von 0,9 mmol/l auf 2,7 mmol/l) präsentierten sich ansteigend. Unter den angegebenen Kontaktdaten konnte keine Befundmitteilung erfolgen. Die Patientin war ohne Nachsendeinformationen verzogen. Eine Nachuntersuchung war daher nicht möglich. Es konnten keine Einflussfaktoren als mögliche Ursache der laborchemischen Auffälligkeiten erfragt oder detektiert.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 48 Probanden ausgewertet. Es handelte sich in der Gesamtheit der eingeschlossenen Patienten um ein Real-Life-Kollektiv aus dem klinischen Alltag einer deutschen, universitären Augenpoliklinik.

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte für das Gesamtpatientenkollektiv, für die nephrologischen Untergruppen und individuell für jeden Studienteilnehmer. Das Alter aller eingeschlossenen Patienten lag im Mittel bei 71,7 ± 13,0 Jahren. 25 Patienten präsentierten bei Studieneinschluss eine eGFR von > 90 ml/min/1,73 m² und wurden der entsprechenden nephrologischen Untergruppe zugeordnet. Bei 14 Probanden zeigte sich eine initiale eGFR von 89 bis 60 ml/min/1,73 m² (Untergruppe mit milder Einschränkung der Nierenfunktion) und bei neun Probanden war eine eGFR von < 60 ml/min/1,73 m² (Untergruppe der Patienten mit einer moderaten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion) nachweisbar.

Insgesamt gaben neun der 48 Studienteilnehmer im Anamnesegespräch eine renale Vorerkrankung an (18,7 %), bei sechs dieser Probanden präsentierte sich die eGFR mit < 60 ml/min/1,73m² auch entsprechend reduziert.

Klinisch ergaben sich bei keinem Studienteilnehmer im Beobachtungszeitraum Hinweise für akute renale Funktionseinschränkungen als Folge der intravitrealen Therapie mit Ranibizumab. Orientierend waren auch keine extrarenalen Funktionseinschränkungen oder Komplikationen zu beobachten.

Das Serum-Kreatinin lag im Gesamtpatientenkollektiv vor und nach der Therapie unverändert bei $1,0 \pm 0,4$ mg/dl ($p = 0,774$). Ebenso präsentierte sich die eGFR mit $82,4 \pm 22,6$ ml/min/1,73m² vor und $82,4 \pm 27,6$ ml/min/1,73m² nach Therapie statistisch nicht signifikant verändert ($p = 0,447$).

Auch in den Untergruppenanalysen ergaben im Therapieverlauf sich keine signifikanten Veränderungen der eGFR: $99,4 \pm 11,9$ ml/min/1,73m² vor und $97,4 \pm 26,1$ ml/min/1,73m² nach Therapie für die Patienten mit einer initialen eGFR von > 90 ml/min/1,73m² ($n = 25$; $p = 0,949$); $75,7 \pm 8,4$ ml/min/1,73m² vor und $73,6 \pm 17,6$ ml/min/1,73m² nach Therapie in der Gruppe der Patienten mit einer milden Nierenfunktionseinschränkung ($n = 14$; $p = 0,736$) sowie $47,5 \pm 11,4$ ml/min/1,73m² vor und $54,6 \pm 13,1$ ml/min/1,73m² nach Therapie in der Untergruppe mit einer moderaten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion ($n = 9$; $p = 0,055$).

In den Einzelfallanalysen präsentierten jedoch fünf Patienten laborchemische Kriterien eines akuten Nierenversagens. Alle fünf Studienteilnehmer berichteten über eine bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung, jedoch nur eine Patient über eine renale Vorerkrankung. In hausärztlichen Kontrolluntersuchungen zeigten sich die Nierenfunktionsparameter bei vier der fünf Studienteilnehmer einige Wochen nach den studieninternen abschließenden Kontrolluntersuchungen wieder im individuellen Normbereich. Bei zwei Probanden ergaben sich Hinweise für andere Einflussfaktoren als mögliche Ursachen für die beobachteten laborchemischen Veränderungen. Ein Proband mit auffälligen Laborparametern konnte aufgrund eines Umzugs ohne Nachsendeinformationen nicht kontaktiert und nachuntersucht werden. Nebenbefundlich ergaben sich für das Gesamtpatientenkollektiv signifikante Veränderungen für das Serum-Albumin ($38,3 \pm 2,9$ g/l vor und $39,5 \pm 2,7$ g/l nach Therapie; $p = 0,003$), die Serum-Glucose ($115,7 \pm 52,8$ mg/dl vor und $104,0 \pm 52,4$ mg/dl nach Therapie; $p = 0,007$), den HbA1c ($6,0 \pm 1,0$ % vor und $7,2 \pm 2,3$ % nach Therapie; $p = 0,004$) und die Leukozyten ($7,7 \pm 2,0$ $10^3/\mu\text{l}$ vor und $7,2 \pm 2,3$ $10^3/\mu\text{l}$ nach Therapie; $p = 0,020$). Kein Studienteilnehmer berichtete über korrespondierende klinische Beschwerden.

4 Diskussion

Untersuchungen zur Sicherheit der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie sind u. a. aufgrund der perspektivisch weiterhin steigenden Patientenzahlen von großer Bedeutung [30, 33, 35].

Es ist bekannt, dass eine systemische Anti-VEGF-Therapie zu schweren renalen und extrarenalen Nebenwirkungen führen kann [21, 207, 220, 319, 339, 348, 350, 355, 391, 392, 393, 394, 395]. Es ist aber weitestgehend unklar, in welchem Maße auch eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie mit systemischen Nebenwirkungen vergesellschaftet sein kann. Die in den Zulassungsstudien für Ranibizumab erhobenen Daten wurden von den durchführenden Unternehmen nicht veröffentlicht. Eine Reihe von Fallberichten (s. Tabelle 7, Seite 41) gibt jedoch Grund zur Annahme, dass auch eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie renale Nebenwirkungen verursachen könnte [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Diese Studie untersuchte das Auftreten renaler Nebenwirkungen bei Patienten einer deutschen universitären Augenpoliklinik, die aufgrund einer feuchten AMD, eines DME oder eines ME nach RVO mit Ranibizumab behandelt wurden.

Die verschiedenen Aspekte und Ergebnisse dieser Arbeit werden nun schrittweise diskutiert und bewertet.

4.1 Patientenrekrutierung, Studiendesign und Datenerhebung

Diese Arbeit entsprach einer prospektiven, klinischen Beobachtungsstudie. Die Patientenrekrutierung erfolgte monozentrisch.

In der Auswertung wurden die Daten von 48 Studienteilnehmern berücksichtigt. Aufgrund einer unzureichenden Datenerhebung mussten die Daten von 12 Patienten rückwirkend von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Die Gesamtheit aller Studienteilnehmer bildete ein breites Real-Life-Kollektiv aus dem Alltag einer universitären Augenpoliklinik in Deutschland ab [396, 397, 398]. Real-Life-Daten spiegeln die Versorgungsrealität unter Alltagsbedingungen wieder und dienen u. a. der Ergänzung randomisierter klinischer Studien. Ein wesentlicher Nachteil von Real-Life-Daten ist jedoch die hohe Anfälligkeit gegenüber exogenen, nicht zu beeinflussenden und zum Teil auch unbekanntem Einflussfaktoren. Demgegenüber steht aber eine hohe Aussagekraft für die klinische Praxis und alltägliche Therapieentscheidungen.

Die Bereitschaft zur Studienteilnahme unter den infrage kommenden Patienten war geringer als erwartet. Bekannte Gründe waren die allgemeine Stresssituation vor der Intervention, eine kritische Grundhaltung gegenüber Studien und Einwände gegenüber zusätzlichen Blutentnahmen. Außerdem lehnten viele Teilnehmer Ultraschalluntersuchungen und die Abgabe von Urinproben ab. Diesbezügliche Ursachen waren u. a. die begrenzten Zeitfenster für die Probenerhebungen, die eingeschränkte Mobilität der zum Teil hochbetagten Studienteilnehmer und der Mangel an barrierefreien Sanitäreinrichtungen. Diese Faktoren sollten in der Planung möglicher Folgeuntersuchungen berücksichtigt werden.

Es könnte z. B. sinnvoll sein, die Patientenrekrutierung und -aufklärung zeitlich von der intravitrealen Injektion zu trennen. Entsprechende Maßnahmen wären jedoch u. a. mit einem zeitlichen Mehraufwand und zusätzlichen Reisekosten für potenzielle Studienteilnehmer verbunden.

Der Entschluss, fehlende Urinproben und Ultraschalluntersuchungen nicht als absolutes Ausschlusskriterium zu definieren, ist als Kompromiss zugunsten einer höheren Anzahl an Studienteilnehmern, die in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, zu werten. Als negative Konsequenz ergab sich jedoch eine Verminderung der Qualität und der Validität des Nierenfunktions-Monitorings sowie der Datengrundlage im Allgemeinen.

Das Prozedere der Datenerhebung mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Probenentnahme konnte ohne größere Schwierigkeiten in die Abläufe der Augenpoliklinik integriert werden.

Probleme ergaben sich in der individuellen Patientennachbeobachtung. Bei laborchemischen Auffälligkeiten gelang es nicht, entsprechende Verlaufsbeurteilungen konsequent durchzuführen. Die Studienteilnehmer lehnten zusätzliche Kontrolluntersuchungen, insbesondere aufgrund der zum Teil langen Anfahrtswege und des zeitlichen Mehraufwands, zumeist ab. Folgestudien sollten daher erwägen, schon beim Studieneinschluss feste Termine für längerfristige Verlaufskontrollen zu vereinbaren. Ergänzend wäre auch eine engere Zusammenarbeit mit den Hausärzten der Teilnehmer denkbar.

Eine wichtige Einflussgröße in der Teilnehmer-Rekrutierung stellte die deutsche Markteinführung von Aflibercept (Eylea®) dar. Nach der Zulassung wurden im Verlauf mehr und mehr Patienten mit diesem neueren Wirkstoff behandelt und kamen entsprechend nicht für einen Studieneinschluss infrage.

Das monozentrische Vorgehen in der Patientenrekrutierung ermöglichte die rasche Studienplanung und -durchführung. So konnte diese Arbeit mit den zur Verfügung stehenden finanziellen und personellen Mitteln gut realisiert werden. Zukünftige Studien könnten jedoch ein multizentrisches Vorgehen forcieren, um die Anzahl der möglichen Studienteilnehmer und die Aussagekraft zu erhöhen.

4.2 Nephrologisches Monitoring

Die gewählten Untersuchungen und die erhobenen Laborparameter ermöglichten eine gute Überwachung der Nierenfunktion der Studienteilnehmer. Insbesondere die eGFR und das Serum-Kreatinin sind seit vielen Jahren im klinischen Alltag etabliert. Die alleinige Beurteilung der eGFR und des Serum-Kreatinins erlaubt jedoch keinen sicheren Ausschluss akuter Nierenfunktionseinschränkungen. So können auch bei hochnormalen Kreatinin-Konzentrationen im Serum bereits ernsthafte renale Schädigungen vorliegen. Insbesondere bei älteren Patienten verbleibt das Kreatinin im Blutserum auch bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion häufig unverändert. Dies begründet sich u. a. auf einer verminderten Produktionsrate des Kreatinins durch altersbedingten Muskelschwund. Erst bei schwersten Einschränkungen der Nierenfunktion ist dann ein laborchemischer Anstieg nachweisbar. Eine weitere mögliche Fehlerquelle sind intrinsische Ungenauigkeiten und Streuungen in der laboranalytischen Kreatinin-Messung. [399, 400, 401, 402] Zudem können die laborchemischen Nierenretentionsparameter durch exogene Faktoren relevant beeinflusst werden. So führen z. B. veränderte Trink- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere bei älteren Menschen, rasch zu laborchemischen Veränderungen und Auffälligkeiten. [401, 402] Häufige bekannte Einflussfaktoren wurden in den Anamnesegesprächen thematisiert, es verbleibt jedoch eine schwer einzuschätzende diagnostische Unsicherheit.

Die gängigen Näherungsformeln zur Bestimmung der eGFR beinhalten regelhaft das Serum-Kreatinin als zentrale Variable; die dargestellte Problematik setzt sich daher mit dem Kreatinin als Surrogat-Parameter in der Abschätzung der GFR fort. Die verwendete MDRD-Formel zur Abschätzung der GFR genießt in der klinischen Praxis eine hohe Akzeptanz. Vorteile sind u. a. die hohe Funktionalität und Validität im Bereich einer GFR unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Für den Bereich über $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ist die Näherungsformel jedoch nicht validiert und es besteht die Gefahr einer Unterschätzung der „wahren“ GFR mit falsch hoher Prävalenz für

Nierenfunktionseinschränkungen. [385, 386, 400] Als Alternative zur verwendeten MDRD-Formel wäre z. B. die CKI-EPI-Formel verfügbar [403].

Unter einer ergänzenden Urindiagnostik würde sich die Wertigkeit und Validität des Monitorings der Nierenfunktion deutlich verbessern, die Probenerhebung konnte jedoch aus den dargestellten Gründen nur eingeschränkt realisiert werden. Zur besseren Einschätzung der renalen Funktion sollte in Folgestudien eine kontinuierliche Urinprobendiagnostik sichergestellt werden.

Zudem könnten das Cystatin C im Serum, die Inulin-Clearance oder eine endogene Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Urin zur Abschätzung der glomerulären Funktion verwendet werden. Entsprechende Untersuchungen sind jedoch mit deutlich höheren Kosten sowie einem methodischen und zeitlichen Mehraufwand verbunden. Auch mit nuklearmedizinischen Verfahren wie einer Nierenzintigraphie oder einer Erhebung der Iodthalamat-Clearance könnte eine Beurteilung der Nierenfunktion erfolgen. Vor einer möglichen Nutzung müsste jedoch eine kritische Diskussion hinsichtlich der Invasivität, der Kosten-Nutzen-Relation und des Strahlenschutzes geführt werden.

Die von Eremina et al. [21] und in weiteren Fallberichten [22, 25] beschriebenen histologischen Nierenveränderungen (TMA und glomeruläre Endotheliolyse) im Rahmen einer Anti-VEGF-Therapie sind nur durch Nierenbiopsien diagnostizierbar. Die systematische Durchführung von Nierenbiopsien nach einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie ist aber in Anbetracht der aktuellen Datenlage und ohne Anhalt für eine ausgeprägte Nierenfunktionseinschränkung oder eine vitale Bedrohung nicht zu rechtfertigen. In individuellen Fällen (z. B. bei organtransplantierten Patienten mit laborchemischen Auffälligkeiten oder klinischen Symptomen) sollten Nierenbiopsien jedoch unbedingt erwogen werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten Parameter zur Einschätzung und Überwachung der Nierenfunktion stellen in Hinblick auf die strukturellen und finanziellen Ressourcen eine angemessene Lösung zur Testung der Arbeitshypothesen dar.

4.3 Patientenkollektiv

Die 48 eingeschlossenen Patienten repräsentierten ein Real-Life-Kollektiv aus einer deutschen universitären Augenpoliklinik. Mit einem durchschnittlichen Alter von $71,7 \pm 13,0$ Jahren und einer breiten Altersstruktur stellten die Studienteilnehmer in ihrer Gesamtheit eine reale Stichprobe der in Deutschland mit einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie behandelten Patientengruppe dar [396, 397].

In Hinblick auf die Einschluss- und Ausschlusskriterien ergaben sich nur leichte Selektionsmechanismen. So wurden z. B. eine Reihe von Patienten aufgrund eines Diabetes mellitus, sofern sie nicht wegen eines DME behandelt wurden, oder einer aktiven bzw. weniger als fünf Jahre zurückliegenden onkologischen Erkrankung nicht eingeschlossen. Dies begründete sich durch die Ausschlusskriterien der augenärztlichen Primärstudie, auf deren Basis diese Arbeit konzipiert wurde. Zukünftige Studien sollten auch Probanden mit einem Diabetes mellitus oder einer onkologischen Grunderkrankung ohne Einschränkungen einschließen, um eine geringstmögliche Selektion zu realisieren.

Die feuchte AMD stellte mit 58,3 % (n = 28) die Hauptbehandlungsindikation dar (RVO mit ME: n = 14, 29,2 %; DME: n = 6, 12,5 %). Die Verteilung der Indikationen korrelierte mit publizierten Prävalenzen und den Häufigkeitsverteilungen von Kollektiven in vergleichbaren Arbeiten. [12, 33, 63, 99, 404, 405, 406, 407, 408]

Die Geschlechterverteilung präsentierte sich mit 26 Frauen (54,2 %) und 22 Männern (45,8 %) nahezu ausgeglichen und repräsentativ. Der leicht höhere Frauenanteil begründete sich in einer etwas größeren Bereitschaft zur Studienteilnahme. Insgesamt präsentierten 25 Patienten (52,1 %) eine initial normwertige Nierenfunktion (eGFR über 90 ml/min/1,73m²), 14 Patienten (29,2 %) eine milde Einschränkung (eGFR von 89 – 60 ml/min/1,73m²) und neun Patienten (18,7 %) eine eGFR < 60 ml/min/1,73m². Somit bestand bei 47,9 % der Studienteilnehmer per Definition bereits initial eine leichte Nierenfunktionseinschränkung. Es sei aber erneut auf die MDRD-Formel und deren Limitationen hingewiesen. Insbesondere im Bereich einer glomerulären Filtration von > 60 ml/min/1,73m² ist eine Unterschätzung der realen GFR unter Verwendung dieser Näherungsformel möglich. Zudem sollten eGFR-Werte zwischen 89 - 60 ml/min/1,73m², insbesondere bei älteren Patienten, nicht als zwingend pathologisch gewertet werden. [401]

Nur neun Probanden (18,7 %) berichteten über eine renale Grunderkrankung. Demgegenüber gaben 35 Studienteilnehmer (72,9 %) eine kardiovaskuläre Vorerkrankung an. Neben einer tatsächlich höheren Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen könnten auch eine größere öffentliche Wahrnehmung und eine Selektionsverzerrung durch die ophthalmologischen Grunderkrankungen diese hohe Anzahl begründen. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind ein unsicherer Risikofaktor für eine AMD und ein sicherer Risikofaktor für einen RVO oder einen Diabetes mellitus Typ II (und dementsprechend für ein DME).

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Gesamtpatientenkollektiv

Die Auswertung der Ergebnisse im Gesamtpatientenkollektiv (n = 48) erbrachte keine Hinweise für das Auftreten renaler Nebenwirkungen unter einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab.

Das Serum-Kreatinin aller Probanden lag vor und nach der Therapie unverändert bei $1,0 \pm 0,4$ mg/dl (p = 0,774). Ebenso präsentierte sich die eGFR nach MDRD mit $82,4 \pm 22,6$ ml/min/1,73m² vor und $82,4 \pm 27,6$ ml/min/1,73m² nach Therapie (p = 0,447) nicht signifikant verändert.

Kein Patient berichtete im Beobachtungszeitraum über klinische Symptome eines akuten Nierenversagens. Auch ergaben sich keine klinischen Hinweise für extrarenale Nebenwirkungen.

Die Leukozyten (p = 0,020), die Glucose (p = 0,007) und der HbA1c (p = 0,004) zeigten sich im Therapieverlauf signifikant reduziert. Demgegenüber präsentierte sich das Serum-Albumin leichtgradig und signifikant ansteigend (p = 0,003). Trotz der signifikanten Veränderungen verblieben die Werte im Mittel im jeweiligen Referenzbereich [384] und es ergaben sich keine korrespondierenden klinischen Befunde oder Beschwerden. Zudem sind die beobachteten Veränderungen in der Regel nicht mit Krankheiten assoziiert.

In Einklang mit den vorliegenden Beobachtungen berichteten eine Vielzahl von Studien und Metaanalysen über ein sicheres Ranibizumab-Risikoprofil [10, 11, 119, 123, 372, 375, 376, 380, 409, 410, 411, 412].

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften ist die systemische Verfügbarkeit und Wirkung von Ranibizumab nach einer intravitrealen Applikation als gering einzuschätzen. Dies begründet sich in der hohen Bindungsaffinität zum VEGF-Molekül, der suffizienten Penetration aller retinalen Schichten und dem günstigen, intraokulären Verteilungsmuster. Zudem stellt die Blut-Retina-Schranke eine natürliche Barriere für das Ranibizumab-Molekül dar und die im Vergleich zu Aflibercept und Bevacizumab geringere Halbwertszeit sichert eine rasche Elimination. [92, 227, 228, 229, 235, 413] Dass Ranibizumab nach intravitrealer Applikation den systemischen VEGF-Spiegel höchstens leichtgradig beeinflusst, wurde in mehreren Studien bestätigt [11, 93, 367, 368, 370, 371, 412, 414].

Die Ergebnisse im Gesamtpatientenkollektiv korrelieren somit mit vergleichbaren Daten und den bekannten pharmakologischen Grundlagen.

Es ist jedoch zu beachten, dass auch konträre Studienergebnisse vorliegen. Gaudreault et al. konnten die relevante Bioverfügbarkeit von Ranibizumab nach intravitrealer Injektion mittels extrem sensitiver Messmethoden im Tiermodell nachweisen [234, 415] und Tschulakow et al. detektierten das Ranibizumab-Molekül bereits nach einmaliger intravitrealer Injektion in den Glomeruli von Affen [416]. Zudem könnte eine gestörte Blut-Retina-Schranke im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen die systemische Ranibizumab-Konzentration nach einer intravitrealen Injektion signifikant beeinflussen. Die Funktionsfähigkeit und Integrität dieser natürlichen Barriere kann sowohl durch ophthalmologische Erkrankungen als auch durch Systemerkrankungen, wie z. B. einen Diabetes mellitus, empfindlich gestört werden. [26, 28, 107, 417, 418]

Zusammenfassend ist nicht auszuschließen, dass eine intravitreale Therapie mit Ranibizumab in Einzelfällen bzw. bei Vorliegen eines entsprechenden Risikoprofils relevante renale Nebenwirkungen verursachen kann. In diesem Fall ist jedoch nicht von nachweisbaren, signifikanten Veränderungen in einem größeren Patientenkollektiv auszugehen. Zur Detektion sind entsprechende Analysen nach einer Risikostratifizierung sowie individuelle Einzelfallauswertungen der Daten jedes Studienteilnehmers notwendig. Dementsprechend wurden die Studienteilnehmer auf Basis ihrer Nierenfunktion in Untergruppen eingeteilt und die erhobenen Daten und Ergebnisse in Subgruppen ausgewertet, um mögliche renale Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion zu detektieren.

4.4.2 Untergruppen nach Nierenfunktion

Auf dem Boden der dargestellten physiologischen und pharmakologischen Überlegungen sowie der aktuellen Studienlage wurden folgende Arbeitshypothesen aufgestellt und getestet:

1. Bei Nieren-gesunden Patienten mit einer eGFR > 90 ml/min/1,73m² treten unter einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®; 0,5 mg pro Injektion) keine renalen Nebenwirkungen auf.
2. Bei Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR < 90 ml/min/1,73m²) kommt es unter einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®; 0,5 mg pro Injektion) zur Entwicklung renaler Nebenwirkungen.

Zur Testung der Arbeitshypothesen wurde das gesamte Patientenkollektiv in drei nephrologische Untergruppen eingeteilt und die vorliegenden Daten in den entsprechenden Subgruppen-Analysen ausgewertet.

In der Untergruppe der Patienten mit einer initial normalen Nierenfunktion (eGFR > 90 ml/min/1,73m²; n = 25) waren die eGFR mit 99,4 ± 11,9 ml/min/1,73m² vor und 97,4 ± 26,1 ml/min/1,73m² nach Therapie (p = 0,949) sowie das Serum-Kreatinin mit 0,8 ± 0,2 mg/dl vor und 0,9 ± 0,3 mg/dl nach Therapie (p = 0,566) nicht signifikant verändert. In Hinblick auf die erste Arbeitshypothese ergaben sich somit keine Hinweise, dass Patienten mit einer uneingeschränkten Nierenfunktion (eGFR > 90 ml/min/1,73m²) von renalen Nebenwirkungen infolge der intravitrealen Ranibizumab-Therapie betroffen waren. Die erste Arbeitshypothese ist auf Grundlage dieser Untergruppenanalyse anzunehmen.

Die zweite Arbeitshypothese bezog sich auf die Patienten mit einer leichten Verminderung (eGFR 89 - 60 ml/min/1,73m²) und einer moderaten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73m²).

Die eGFR präsentierte sich mit 75,7 ± 8,4 ml/min/1,73m² vor und 73,6 ± 17,6 ml/min/1,73m² nach Therapie in der Gruppe der Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion (n = 14, p = 0,736) bzw. 47,5 ± 11,4 ml/min/1,73m² vor und 54,6 ± 13,1 ml/min/1,73m² nach Therapie in der Gruppe der Patienten mit einer moderaten bis schweren Einschränkung (n = 9, p = 0,055) nicht signifikant verändert. Insbesondere in der Untergruppenanalyse der Patienten mit einer eGFR von < 60 ml/min/1,73m² waren keine Hinweise für renale Funktionseinschränkungen im Verlauf der intravitrealen Ranibizumab-Therapie nachweisbar. Die eGFR präsentierte sich in dieser Untergruppe im Therapieverlauf sogar tendenziell, jedoch knapp nicht statistisch signifikant (p = 0,055), verbessert. Somit ergaben sich in der Testung der zweiten Arbeitshypothese keine Hinweise für renale Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der initialen Nierenfunktion. Die zweite Arbeitshypothese muss auf Basis der Untergruppenanalysen abgelehnt werden.

Vergleichend konnten auch Kameda et al. in einer 2018 veröffentlichten Studie in einer „Hochrisiko-Gruppe“ von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ I oder II und einer eGFR von < 60 ml/min/1,73m³ (n = 69) keine statistisch signifikanten Veränderungen der laborchemischen Nierenfunktionsparameter unter einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie beobachten [382]. Aufgrund der bereits vorgestellten Einzelfallberichte [22, 23, 25, 26, 27, 28] erscheint es jedoch möglich, dass renale

Nebenwirkungen in Einzelfällen auftreten können. Es erfolgte daher zusätzlich die individuelle Auswertung aller vorliegenden Befunde, um mögliche Einzelfälle zu detektieren.

4.4.3 Einzelfallanalysen

Fünf Patienten dieser Studie zeigten im Therapieverlauf eine laborchemische Verschlechterung ihrer Nierenfunktion (s. Tabelle 21, Seite 65) entsprechend der festgelegten Diagnosekriterien eines akuten Nierenversagens.

Drei dieser fünf Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine eGFR von $> 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und ein Patient eine leichtgradige Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR $81,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Diese vier Probanden verneinten, unter renalen Vorerkrankungen zu leiden. Der fünfte Patient berichtete über eine bekannte renale Funktionseinschränkung und präsentierte mit $50,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bereits vor Therapiestart eine deutlich reduzierte eGFR nach der MDRD-Formel.

Alle fünf Studienteilnehmer mit laborchemischen Auffälligkeiten litten zudem an einer kardiovaskulären Vorerkrankung.

Bei Studienteilnehmers Nr. 38 konnte eine zwei Wochen vor der abschließenden Kontrolluntersuchung durchgeführte Koronarangiographie als weitere mögliche Ursache der beobachteten laborchemischen Veränderungen identifiziert werden. In einer hausärztlichen Verlaufskontrolle präsentierte sich das Serum-Kreatinin fünf Wochen nach der studieninternen Kontrolluntersuchung wieder normalisiert.

Im Fall des Studienteilnehmers Nr. 35 ergaben sich Hinweise auf eine mögliche prärenale Ursache der akuten laborchemischen Nierenfunktionseinschränkung. Der Proband berichtete über eine anstrengende Fahrradtour bei hohen Außentemperaturen am Vortag der Blutentnahme. Das Serum-Kreatinin zeigte sich vier Wochen nach der studieninternen Abschlussuntersuchung wieder normalisiert.

Bei den Studienteilnehmern Nr. 48, Nr. 52 und Nr. 57 waren keine anderen möglichen Ursachen der akuten laborchemischen Nierenfunktionseinschränkungen zu detektieren. Das Serum-Kreatinin der Studienteilnehmer Nr. 48 und Nr. 52 zeigte sich in hausärztlichen Verlaufskontrollen nach fünf bzw. vier Wochen wieder im individuellen Normbereich.

Studienteilnehmer Nr. 57 konnte nicht über die erhobenen Befunde informiert und nachuntersucht werden.

Zusammenfassend waren in den Einzelfallanalysen keine behandlungsbedürftigen renalen Nebenwirkungen mit klinischer Symptomatik zu beobachten. Keiner der fünf

Patienten musste diesbezüglich nephrologisch betreut oder mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden. In fünf Fällen waren aber laborchemische Nierenfunktionseinschränkungen nachweisbar, die sich im weiteren Verlauf ohne spezifische Maßnahmen wieder rückläufig zeigten.

Die Beobachtungen werden unterstützt durch publizierte Fallberichte von Pellé et al. von 2011 [22], Jamrozy-Witkowska et al. von 2011 [23], Sato et al. von 2013 [24], Georgalas et al. von 2014 [26], Cheungpasitporn et al. von 2015 [25], Huang et al. von 2017 [28] und Morales et al. von 2017 [27] und lassen vermuten, dass in Einzelfällen renale Nebenwirkungen durch eine intravitreale Ranibizumab-Therapie möglich sind (s. auch Tabelle 7, Seite 41). Ob die im Rahmen dieser Studie beobachteten Befunde tatsächlich mit der intravitrealen Ranibizumab-Therapie im Sinne einer spezifischen Medikamentennebenwirkung in Zusammenhang stehen, ist auf Basis der vorliegenden Daten allerdings nicht sicher und abschließend zu beurteilen. Eine Abhängigkeit möglicher renaler Nebenwirkungen zur initialen Nierenfunktion war nicht zu beobachten.

Da alle Probanden mit einer im Therapieverlauf akuten laborchemischen Nierenfunktionseinschränkung auch über kardiovaskuläre Vorerkrankungen berichteten, sollten diese als mögliche Risikofaktoren für renale Nebenwirkungen einer intravitrealen Ranibizumab-Therapie erwogen werden. Diesbezüglich bleibt zu beachten, dass auch kardiovaskuläre Erkrankungen selbst und ohne Einfluss von exogenen (medikamentösen) Faktoren zu renalen Funktionseinschränkungen führen können und zudem Risikofaktoren für die Entstehung von z. B. einer AMD oder von RVO darstellen. Eine Selektionsverzerrung ist somit nicht auszuschließen und eine exakte Differenzierung der zugrundeliegenden Mechanismen und Ursachen ist auf Basis einer klinischen Beobachtungsstudie nicht möglich.

Weitere mögliche Risikofaktoren waren auf Grundlage der erhobenen Daten nicht zu detektieren.

4.5 Generalisierbarkeit und Limitierung der Studie

In Integration der Ergebnisse dieser Arbeit und den Resultaten einer großen Zahl von publizierten Sicherheitsanalysen handelt es sich bei der intravitrealen Therapie mit Ranibizumab um ein sicheres Behandlungsverfahren. Auch Patienten mit renalen Vorerkrankungen können, unter Sicherstellung einer suffizienten Überwachung, mit Ranibizumab therapiert werden.

Die Aussagekraft der erhobenen Daten unterliegt allerdings Limitationen.

Zum einen ist die Teststärke der Studie zu gering, um allgemeingültige Aussagen über die Therapiesicherheit von Ranibizumab zu ermöglichen. Ein längerer Einschlusszeitraum, ein multizentrisches Vorgehen, ein angepasstes Studiendesign und Veränderungen der Einschluss- und Ausschlusskriterien wären Ansatzpunkte, um die Teilnehmerzahl und damit die Teststärke möglicher Folgearbeiten mit vergleichbaren Fragestellungen zu erhöhen. Insbesondere ein randomisierendes Studiendesign und die Integration von Kontroll- oder Vergleichsgruppen wären wünschenswert. Die Aussagekraft der hier vorgestellten Studie ist nicht ausreichend, um die Verbindung zwischen den laborchemischen Beobachtungen und der intravitrealen Therapie mit Ranibizumab abschließend zu beurteilen.

Die Limitierungen resultieren auch aus der unvollständigen Ultraschall- und Urindiagnostik. Durch eine vollständigere Diagnostik wäre es möglich, die Nierenfunktion besser zu überwachen und die Datenqualität deutlich zu erhöhen. Wie bereits dargestellt, können renale Funktionseinschränkungen durch isolierte Beurteilung der eGFR und des Serum-Kreatinins insbesondere bei älteren Patienten lange unentdeckt bleiben. In einer Vielzahl von Fallberichten war zudem eine neu aufgetretene Proteinurie ein wesentlicher Hinweis für eine mögliche Nierenschädigung unter der verabreichten intravitrealen Anti-VEGF-Therapie [22, 25, 26, 27]

Da der Beobachtungszeitraum nur einen Therapiezyklus mit drei Injektionen umfasste, sind außerdem keine Aussagen über mögliche Langzeitfolgen zu treffen. In einigen Fallberichten entwickelten die Patienten jedoch erst nach längerer intravitrealer Anti-VEGF-Therapie mögliche renale Komplikationen. [25, 28]

Weiterführend waren in einigen Fallberichten Patienten mit einer Minimal-Change-Glomerulonephritis oder nach einer Nierentransplantation von möglichen renalen Nebenwirkungen betroffen [22, 23, 24, 25]. Andere Studien und Berichte identifizierten Diabetiker mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ als mögliches Risikokollektiv [26, 27, 28, 380, 382]. Da in der hier vorgestellten Studie keine dialysepflichtigen oder organtransplantierten Patienten und nur wenige Diabetiker eingeschlossen wurden, konnten über die entsprechenden Patientengruppen in Bezug auf mögliche Risiken von renalen Nebenwirkungen durch Ranibizumab keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Gesamtpatientenkollektiv und in den Untergruppen-Analysen ergaben sich keine Hinweise für das Auftreten renaler Nebenwirkungen unter einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab. Allerdings war in fünf Einzelfällen ein Zusammenhang zwischen laborchemischen Nierenfunktionseinschränkungen und der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie nicht auszuschließen. Hinsichtlich der Arbeitshypothesen ergaben sich aber keine Hinweise, dass mögliche renale Nebenwirkungen von der initialen Nierenfunktion abhängig sind oder eine Risikokorrelation vorliegt.

Eine Risikostratifizierung auf Grundlage der laborchemischen Nierenfunktion scheint nicht geeignet, um das Risiko renaler Nebenwirkungen einer intravitrealen Ranibizumab-Therapie einzuschätzen. Die erste Arbeitshypothese wurde entsprechend angenommen, die zweite Arbeitshypothese abgelehnt.

Grundsätzlich könnten alle Patienten, unabhängig von der initialen Nierenfunktion, in Einzelfällen renale Funktionseinschränkungen entwickeln. Es ergeben sich daher keine Gründe, Patienten mit einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung nicht mit Ranibizumab zu behandeln, sofern eine suffiziente Therapieüberwachung sichergestellt werden kann. Insbesondere Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil (z. B. nach einer stattgehabten Nierentransplantation, bei vorbekannten hereditären Nierenerkrankungen, diabetischer Nephropathie und chronischer Niereninsuffizienz) müssen vor dem Therapiestart identifiziert, über mögliche renale Nebenwirkungen der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie aufgeklärt und über den gesamten Behandlungsverlauf streng überwacht werden. Die regelmäßigen Überwachungsuntersuchungen sollten umfassende Anamnesen, körperliche Untersuchungen, laborchemische Kontrollen der Nierenretentionsparameter, Messungen der Vitalzeichen und eine fokussierte Urindiagnostik beinhalten.

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen könnten Risikofaktoren darstellen, diesbezüglich ist aber von einer studienbasierten Selektionsverzerrung auszugehen.

Größere, randomisierte Untersuchungen sind notwendig, um mögliche systemische Nebenwirkungen einer intravitrealen Ranibizumab-Therapie genauer zu untersuchen und die Therapiesicherheit für die Patienten weiter zu erhöhen.

5 Zusammenfassung

Renale Nebenwirkungen einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab

Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie hat die Behandlung der feuchten AMD, des DME und des ME nach einem RVO in den letzten Jahren revolutioniert. Durch die konsequente Behandlung können die Symptome erfolgreich therapiert und die Sehkraft längerfristig stabilisiert werden.

Die renale Mikrozirkulation ist jedoch kritisch von der VEGF-Wirkung abhängig und unter einer systemischen Anti-VEGF-Therapie sind renale Funktionsstörungen eine bekannte Nebenwirkung.

Ob auch unter einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie renale Nebenwirkungen auftreten können, ist nicht abschließend geklärt. In einer Reihe von Fallberichten wurden mögliche renale Nebenwirkungen beschrieben, Untersuchungen in größeren Patientenkollektiven liegen jedoch bislang kaum vor.

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche renale Nebenwirkungen einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab zur Behandlung einer feuchten AMD, eines DME oder eines ME nach RVO frühzeitig zu erkennen und Risikofaktoren zu detektieren.

Es wurden die Arbeitshypothesen aufgestellt, dass keine renale Nebenwirkungen bei Nieren-gesunden Patienten auftreten würden, bei vorbestehenden Nierenfunktionseinschränkungen jedoch renale Nebenwirkungen zu beobachten seien.

Im Rahmen dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden die Daten von 48 Patienten ausgewertet. Die Studienteilnehmer erhielten drei intravitreale Injektionen mit jeweils 0,5 mg Ranibizumab über insgesamt drei Monate und wurden vor, während und nach der Behandlung untersucht.

Als zentrale Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion und möglicher renaler Nebenwirkungen dienten, neben der klinischen Einschätzung, die eGFR nach der MDRD-Formel und das Serum-Kreatinin. Die erhobenen Daten wurden deskriptiv und statistisch im Gesamtpatientenkollektiv, in Untergruppen nach initialer Nierenfunktion und in Einzelfallanalysen ausgewertet.

Zusammenfassend ergaben sich keine Hinweise für renale Nebenwirkungen einer intravitrealen Ranibizumab-Therapie in Abhängigkeit von der initialen Nierenfunktion. Es waren jedoch fünf Einzelfälle eines akuten Nierenversagens im Therapieverlauf zu beobachten. Auch Studienteilnehmer mit einer vor Therapie uneingeschränkten Nierenfunktion waren betroffen. Nur in zwei Fällen konnten mögliche

andere Ursachen des akuten Nierenversagens identifiziert werden. In erneuten Kontrollen zeigten sich die auffälligen Befunde im Verlauf wieder normalisiert.

Ein Zusammenhang zwischen den beobachteten laborchemischen Veränderungen und der intravitrealen Ranibizumab-Therapie konnte auf Grundlage der erhobenen Daten nicht ausgeschlossen werden.

Zur Risikostratifizierung renaler Nebenwirkungen erscheint die isolierte Betrachtung der laborchemischen Nierenfunktion nicht geeignet. Entsprechend können auch Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie erhalten, müssen jedoch streng überwacht werden.

Größere, randomisierte Studien sind unbedingt notwendig, um die Sicherheit der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie weiter zu erhöhen.

Renal side effects of intravitreal therapy with ranibizumab

In recent years the therapy with intravitreal anti-VEGF revolutionised the treatment of AMD, DME and ME in RVO.

By consistent treatment symptoms can be medicated successfully and eyesight of affected patients can be stabilized in the long term.

The glomerular microcirculation critically depends on the effects of VEGF. In the systemic anti-VEGF therapy renal damages are known and common side effects. However, it is still unclear whether renal side effects can occur even with intravitreal anti-VEGF therapy.

In a number of case reports, possible renal side effects have been reported, but studies in larger groups are scarce.

The objective of this study was to identify potential renal side effects of an intravitreal therapy with ranibizumab and, if present, to detect corresponding risk factors in real-world data.

The working hypothesis implies that in patients with normal kidney function no renal side effects will occur. However, renal adverse event may occur in patients with pre-treatment renal impairment.

In order to evaluate the working hypothesis, 48 patients with underlying ophthalmic disease were included in this prospective clinical observational study. All patients received three intravitreal injections of 0.5 mg ranibizumab every four weeks and were examined before, during and after the treatment.

In addition to the clinical assessment, eGFR after MDRD and serum creatinine served as central parameters for the evaluation of possible renal side effects.

The collected data was analysed and evaluated descriptively and statistically in the overall study population, in subgroups defined by initial renal function and in individual case analysis.

The results provided no evidence of renal impairment caused by intravitreal ranibizumab therapy in the overall patient population and in the subgroups.

In the individual case analysis, however, five study participants presented evidence of acute renal impairment during the observation period. Even patients who presented with unrestricted renal function before commencement of therapy were affected.

Other possible causes of acute renal failure could be identified in only two patients. In the follow-up, kidney function returned to pre-therapy levels. A causal relationship between observed changes and intravitreal therapy could not be ruled out.

For the risk stratification of renal side effects, the isolated consideration of laboratory renal function does not seem appropriate.

Consequently, even patients with pre-existing renal dysfunction can be treated with intravitreal ranibizumab, but they should receive regular examinations and close monitoring.

Further studies are required to confirm these results and increase the safety of intravitreal anti-VEGF therapy.

6 Abkürzungsverzeichnis

Nicht genannte Abkürzungen entsprechen physikalischen bzw. chemischen Maßeinheiten oder stellen feststehende, allgemein gebräuchliche Begriffe dar.

Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge

ACE	Angiotension-konvertierendes Enzym
ACNV	Akut auf chronisches Nierenversagen
AG	Aktiengesellschaft
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
BM	Bruch'sche Membran
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BRVO	Venenastverschluss
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CRVO	Zentralvenenverschluss
CSME	Klinisch signifikantes Makulaödem
CWS	Cotton-Wool-Herde
DEHP	Diethylhexylphthalat; Bis(2-ethylhexyl)phthalat
DME	Diabetisches Makulaödem
DRP	Diabetischen Retinopathie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
ERK	Extrazellulär-regulierte Kinase
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAB	Antigen-bindendes Fragment
FDA	USA Food and Drug Administration
GA	Geographische Atrophie
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase

HAES	Hydroxyethylstärke
Hb	Hämoglobin
HCRVO	Hemi-Zentralvenenverschluss
Hf	Herzfrequenz
HIF-1	Hypoxie-induzierter Faktor-1
Hk	Hämatokrit
IRMA	Intraretinale mikrovaskuläre Abnormitäten
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
Krea	Kreatinin
Leuc	Leukozyten
LK	Laserkoagulation
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
ME	Makulaödem
MGN	Membranöse Nephropathie
MI	Myokardinfarkt
mTOR	Mammalian/ Mechanistic Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
NPDR	Nichtproliferative diabetische Retinopathie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONH	Sehnervenköpfchen
Pat.-Daten	Patientendaten
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCV	Choroidalen Polypoiden Vaskulopathie
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PDT	Photodynamische Therapie
PEDF	Pigment Epithelial Derived Factor
PI3-K	Phosphoinositid 3-Kinase

PI3-K/Akt	Proteinkinase B/Akt
PIGF	Plazenta-Wachstumsfaktor (Placental Growth Factor)
PR	Photorezeptoren (der Retina)
RA	Rheumatoide Arthritis
RNA	Ribonukleinsäure
RPE	Retinales Pigmentepithel
RR	Blutdruckmessung nach Scipione Riva-Rocci
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
RVO	Retinaler Venenverschluss
SD	Standardabweichung
SDF-1	Stromal Cell-Derived Factor-1/ Stromal Derived Growth Factor-1
SGB	Sozialgesetzbuch
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor- α
U-Albumin	Albumin im Urin
U-Kreatinin	Kreatinin im Urin
U-Proteine	Proteine im Urin
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VE	Vorerkrankungen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor-Rezeptor
VPF	Vascular Permeability Factor

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der diabetischen Retinopathie	14
Tabelle 2: 4:2:1-Regel zur Diagnosestellung einer schweren NPDR	14
Tabelle 3: Risikofaktoren eines retinalen Venenverschlusses	17
Tabelle 4: Typen des retinalen Venenverschlusses	18
Tabelle 5: VEGF-Isoformen und VEGF-Rezeptoren	23
Tabelle 6: Übersicht über die zentralen Wirkungsaspekte des VEGF im menschlichen Organismus	24
Tabelle 7: Fallberichte über renale Nebenwirkungen einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie	41
Tabelle 8: Liste der Referenzbereiche für die erhobenen Laborparameter	50
Tabelle 9: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	52
Tabelle 10: Zuordnungskriterien für die Einteilung in die Untergruppen	52
Tabelle 11: Stadien des akuten Nierenversagens	53
Tabelle 12: Verwendete Materialien	54
Tabelle 13: Charakterisierung des Gesamtpatientenkollektivs	56
Tabelle 14: Statistische Auswertung der laborchemischen Ergebnisse im Gesamtpatientenkollektiv	57
Tabelle 15: Charakterisierung der Untergruppe der Patienten mit einer normalen Nierenfunktion	59
Tabelle 16: Statistische Auswertung der laborchemischen Ergebnisse in der Untergruppe mit normaler Nierenfunktion	60
Tabelle 17: Charakterisierung der Untergruppe der Patienten mit einer milden Einschränkung der Nierenfunktion	61
Tabelle 18: Statistische Auswertung der laborchemischen Ergebnisse in der Untergruppe mit einer milden Einschränkung der Nierenfunktion	61
Tabelle 19: Charakterisierung der Untergruppe mit einer moderaten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion	62
Tabelle 20: Statistische Auswertung der laborchemischen Ergebnisse in der Untergruppe der Patienten mit einer moderaten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion	64
Tabelle 21: Übersicht der Einzelfälle mit Nachweis eines akuten Nierenversagens im Beobachtungszeitraum	65
Tabelle 22: Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 35	67
	95

Tabelle 23: Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 35	67
Tabelle 24: Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 38	69
Tabelle 25: Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 38	69
Tabelle 26: Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 48	71
Tabelle 27: Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 48	71
Tabelle 28: Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 52	73
Tabelle 29: Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 52	73
Tabelle 30: Laborchemische Ergebnisse des Studienteilnehmers Nr. 57	74
Tabelle 31: Vitalzeichen des Studienteilnehmers Nr. 57	75

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des hinteren Augenabschnitts	4
Abbildung 2: Klinische Stadien und Zeichen einer AMD	5
Abbildung 3: Amsler-Netz-Test mit Normalbefund	9
Abbildung 4: Amsler-Netz-Test mit Metamorphopsien	9
Abbildung 5: OCT einer trockenen AMD	10
Abbildung 6: OCT einer feuchten AMD	11
Abbildung 7: Ophthalmoskopischer Befund einer schweren NPDR	15
Abbildung 8: Übersicht über die in Deutschland verwendeten Wirkstoffe zur intra- vitrealen Anti-VEGF-Therapie (Stand November 2018)	25
Abbildung 9: Entwicklung der Inzidenz kompletter Erblindungen in Dänemark von 2000 bis 2010	31
Abbildung 10: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	45
Abbildung 11: Übersicht über den Studienablauf	47
Abbildung 12: Interne Diagnosekriterien eines akuten Nierenversagens	53

9 Literaturverzeichnis

- [1] Witmer, A. N.; Vrensen, G. F.; Van Noorden, C. J. und Schlingemann, R. O. (2003). Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22:1-29.
- [2] Shibuya, M. (2014). VEGF-VEGFR Signals in Health and Disease. *Biomol Ther (Seoul)* 2014; 22:1-9.
- [3] Lip, P. L.; Blann, A. D.; Hope-Ross, M.; Gibson, J. M. und Lip, G. Y. (2001). Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 2001; 108:705-10.
- [4] Ahn, J. K. und Moon, H. J. (2009). Changes in aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor after ranibizumab alone or combined with verteporfin for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:718-724 e1.
- [5] Aiello, L. P.; Avery, R. L.; Arrigg, P. G.; Keyt, B. A.; Jampel, H. D.; Shah, S. T.; Pasquale, L. R.; Thieme, H.; Iwamoto, M. A.; Park, J. E. und et al. (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-7.
- [6] Adamis, A. P.; Miller, J. W.; Bernal, M. T.; D'Amico, D. J.; Folkman, J.; Yeo, T. K. und Yeo, K. T. (1994). Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:445-50.
- [7] Patel, J. I.; Tombran-Tink, J.; Hykin, P. G.; Gregor, Z. J. und Cree, I. A. (2006). Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res* 2006; 82:798-806.
- [8] Campochiaro, P. A.; Choy, D. F.; Do, D. V.; Hafiz, G.; Shah, S. M.; Nguyen, Q. D.; Rubio, R. und Arron, J. R. (2009). Monitoring ocular drug therapy by analysis of aqueous samples. *Ophthalmology* 2009; 116:2158-64.
- [9] Funk, M.; Kriechbaum, K.; Prager, F.; Benesch, T.; Georgopoulos, M.; Zlabinger, G. J. und Schmidt-Erfurth, U. (2009). Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:1025-32.
- [10] Rosenfeld, P. J.; Brown, D. M.; Heier, J. S.; Boyer, D. S.; Kaiser, P. K.; Chung, C. Y.; Kim, R. Y. und Group, Marina Study (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-31.
- [11] Investigators, Ivan Study; Chakravarthy, U.; Harding, S. P.; Rogers, C. A.; Downes, S. M.; Lotery, A. J.; Wordsworth, S. und Reeves, B. C. (2012). Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119:1399-411.
- [12] Solomon, S. D.; Lindsley, K.; Vedula, S. S.; Krzystolik, M. G. und Hawkins, B. S. (2014). Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD005139.
- [13] Schmidt-Erfurth, U.; Chong, V.; Loewenstein, A.; Larsen, M.; Souied, E.; Schlingemann, R.; Eldem, B.; Mones, J.; Richard, G. und Bandello, F. (2014).

- Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1144-67.
- [14] Korobelnik, J. F.; Do, D. V.; Schmidt-Erfurth, U.; Boyer, D. S.; Holz, F. G.; Heier, J. S.; Midena, E.; Kaiser, P. K.; Terasaki, H.; Marcus, D. M.; Nguyen, Q. D.; Jaffe, G. J.; Slakter, J. S.; Simader, C.; Soo, Y.; Schmelter, T.; Yancopoulos, G. D.; Stahl, N.; Vitti, R.; Berliner, A. J.; Zeitz, O.; Metzger, C. und Brown, D. M. (2014). Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121:2247-54.
- [15] Brown, D. M.; Schmidt-Erfurth, U.; Do, D. V.; Holz, F. G.; Boyer, D. S.; Midena, E.; Heier, J. S.; Terasaki, H.; Kaiser, P. K.; Marcus, D. M.; Nguyen, Q. D.; Jaffe, G. J.; Slakter, J. S.; Simader, C.; Soo, Y.; Schmelter, T.; Yancopoulos, G. D.; Stahl, N.; Vitti, R.; Berliner, A. J.; Zeitz, O.; Metzger, C. und Korobelnik, J. F. (2015). Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015;122:2044-52.
- [16] Funk, M.; Karl, D.; Georgopoulos, M.; Benesch, T.; Sacu, S.; Polak, K.; Zlabinger, G. J. und Schmidt-Erfurth, U. (2009). Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab. *Ophthalmology* 2009;116:2393-9.
- [17] Stahl, A.; Struebin, I.; Hansen, L. L.; Agostini, H. T. und Feltgen, N. (2010). Bevacizumab in central retinal vein occlusion: a retrospective analysis after 2 years of treatment. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:180-5.
- [18] Brown, D. M.; Heier, J. S.; Clark, W. L.; Boyer, D. S.; Vitti, R.; Berliner, A. J.; Zeitz, O.; Sandbrink, R.; Zhu, X. und Haller, J. A. (2013). Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:429-437 e7.
- [19] Heier, J. S.; Clark, W. L.; Boyer, D. S.; Brown, D. M.; Vitti, R.; Berliner, A. J.; Kazmi, H.; Ma, Y.; Stemper, B.; Zeitz, O.; Sandbrink, R. und Haller, J. A. (2014). Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2014; 121:1414-1420 e1.
- [20] Eremina, V. und Quaggin, S. E. (2004). The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:9-15.
- [21] Eremina, V.; Jefferson, J. A.; Kowalewska, J.; Hochster, H.; Haas, M.; Weisstuch, J.; Richardson, C.; Kopp, J. B.; Kabir, M. G.; Backx, P. H.; Gerber, H. P.; Ferrara, N.; Barisoni, L.; Alpers, C. E. und Quaggin, S. E. (2008). VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358:1129-36.
- [22] Pelle, G.; Shweke, N.; Duong Van Huyen, J. P.; Tricot, L.; Hessaine, S.; Fremeaux-Bacchi, V.; Hiesse, C. und Delahousse, M. (2011). Systemic and kidney toxicity of intraocular administration of vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:756-9.
- [23] Jamrozy-Witkowska, A.; Kowalska, K.; Jankowska-Lech, I.; Terelak-Borys, B.; Nowosielska, A. und Grabska-Liberek, I. (2011). [Complications of intravitreal injections--own experience]. *Klin Oczna* 2011; 113:127-31.
- [24] Sato, T.; Kawasaki, Y.; Waragai, T.; Imaizumi, T.; Ono, A.; Sakai, N. und Hosoya, M. (2013). Relapse of minimal change nephrotic syndrome after intravitreal bevacizumab. *Pediatr Int* 2013;55: e46-8.

- [25] Cheungpasitporn, W.; Chebib, F. T.; Cornell, L. D.; Brodin, M. L.; Nasr, S. H.; Schinstock, C. A.; Stegall, M. D. und Amer, H. (2015). Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy May Induce Proteinuria and Antibody Mediated Injury in Renal Allografts. *Transplantation* 2015; 99:2382-6.
- [26] Georgalas, I.; Papaconstantinou, D.; Papadopoulos, K.; Pagoulatos, D.; Karagiannis, D. und Koutsandrea, C. (2014). Renal injury following intravitreal anti-VEGF administration in diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy and chronic kidney disease--a possible side effect? *Curr Drug Saf* 2014;9:156-8.
- [27] Morales, E.; Moliz, C. und Gutierrez, E. (2017). Renal damage associated to intravitreal administration of ranibizumab. *Nefrologia* 2017;37:653-655.
- [28] Huang, Y. F.; Chen, S. J.; Hsu, M. Y. und Hwang, D. K. (2017). Acute renal failure after intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy. *J Formos Med Assoc* 2017;116:490-492.
- [29] Klein, R.; Klein, B. E.; Knudtson, M. D.; Meuer, S. M.; Swift, M. und Gangnon, R. E. (2007). Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-62.
- [30] Brandl, C.; Stark, K. J.; Wintergerst, M.; Heinemann, M.; Heid, I. M. und Finger, R. P. (2016). [Epidemiology of age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 2016; 113:735-45.
- [31] Wolfram, C. und Pfeiffer, N. (2012). Blindness and low vision in Germany 1993-2009. *Ophthalmic Epidemiol* 2012; 19:3-7.
- [32] Klein, R.; Klein, B. E.; Knudtson, M. D.; Wong, T. Y.; Cotch, M. F.; Liu, K.; Burke, G.; Saad, M. F. und Jacobs, D. R., Jr. (2006). Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:373-80.
- [33] Finger, R. P.; Fimmers, R.; Holz, F. G. und Scholl, H. P. (2011). Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4381-9.
- [34] Korb, C. A.; Kottler, U. B.; Wolfram, C.; Hoehn, R.; Schulz, A.; Zwiener, I.; Wild, P. S.; Pfeiffer, N. und Mirshahi, A. (2014). Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252:1403-11.
- [35] Wong, W. L.; Su, X.; Li, X.; Cheung, C. M.; Klein, R.; Cheng, C. Y. und Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-16.
- [36] Bird, A. C.; Bressler, N. M.; Bressler, S. B.; Chisholm, I. H.; Coscas, G.; Davis, M. D.; de Jong, P. T.; Klaver, C. C.; Klein, B. E.; Klein, R. und et al. (1995). An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39:367-74.
- [37] Ferris, F. L., 3rd; Wilkinson, C. P.; Bird, A.; Chakravarthy, U.; Chew, E.; Csaky, K. und Sadda, S. R. (2013). Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120:844-51.
- [38] Gao, J.; Liu, R. T.; Cao, S.; Cui, J. Z.; Wang, A.; To, E. und Matsubara, J. A. (2015). NLRP3 inflammasome: activation and regulation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm* 2015; 2015:690243.

- [39] Kur, J.; Newman, E. A. und Chan-Ling, T. (2012). Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31:377-406.
- [40] Ambati, J. und Fowler, B. J. (2012). Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012; 75:26-39.
- [41] van Lookeren Campagne, M.; LeCouter, J.; Yaspan, B. L. und Ye, W. (2014). Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol* 2014; 232:151-64.
- [42] Anand-Apte, G. und Hollyfield, J. (2009). Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature. Besharse J, Bok D, editors. *Encyclopedia of the Eye*. Academic Press, Elsevier Books 2009:9-15.
- [43] Bressler, N. M.; Silva, J. C.; Bressler, S. B.; Fine, S. L. und Green, W. R. (2005). Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. 1994. *Retina* 2005;25:130-42.
- [44] de Jong, P. T. (2006). Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1474-85.
- [45] Klein, R.; Myers, C. E.; Lee, K. E.; Gangnon, R. E.; Sivakumaran, T. A.; Iyengar, S. K. und Klein, B. E. (2015). Small Drusen and Age-Related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *J Clin Med* 2015;4:424-440.
- [46] Holz, F. G.; Strauss, E. C.; Schmitz-Valckenberg, S. und van Lookeren Campagne, M. (2014). Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology* 2014; 121:1079-91.
- [47] Coleman, H. R.; Chan, C. C.; Ferris, F. L., 3rd und Chew, E. Y. (2008). Age-related macular degeneration. *Lancet* 2008; 372:1835-45.
- [48] Ferrara, N. (2016). VEGF and Intraocular Neovascularization: From Discovery to Therapy. *Transl Vis Sci Technol* 2016; 5:10.
- [49] Ambati, J.; Atkinson, J. P. und Gelfand, B. D. (2013). Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:438-51.
- [50] Cohen, S. Y.; Creuzot-Garcher, C.; Darmon, J.; Desmettre, T.; Korobelnik, J. F.; Levrat, F.; Quentel, G.; Palies, S.; Sanchez, A.; de Gendre, A. S.; Schlupe, H.; Weber, M. und Delcourt, C. (2007). Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1173-6.
- [51] Pauleikhoff, D.; Bornfeld, N.; Gabel, V. P.; Holz, F.; Roeder, H.; German Ophthalmological, Society; Retinological, Society und Professional Association of, Ophthalmologists (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]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222:381-8.
- [52] Luty, G.; Grunwald, J.; Majji, A. B.; Uyama, M. und Yoneya, S. (1999). Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5:35.
- [53] Ambati, J.; Ambati, B. K.; Yoo, S. H.; Ianchulev, S. und Adamis, A. P. (2003). Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48:257-93.
- [54] Shweiki, D.; Neeman, M.; Itin, A. und Keshet, E. (1995). Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: implications for tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:768-72.

- [55] Semenza, G. L. (2000). HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 2000;88:1474-80.
- [56] Kwak, N.; Okamoto, N.; Wood, J. M. und Campochiaro, P. A. (2000). VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3158-64.
- [57] Yao, D.; Taguchi, T.; Matsumura, T.; Pestell, R.; Edelstein, D.; Giardino, I.; Suske, G.; Ahmed, N.; Thornalley, P. J.; Sarthy, V. P.; Hammes, H. P. und Brownlee, M. (2006). Methylglyoxal modification of mSin3A links glycolysis to angiopoietin-2 transcription. *Cell* 2006;124:275-86.
- [58] Fiedler, U. und Augustin, H. G. (2006). Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol* 2006; 27:552-8.
- [59] Bhutto, I. A.; McLeod, D. S.; Hasegawa, T.; Kim, S. Y.; Merges, C.; Tong, P. und Lutty, G. A. (2006). Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2006;82:99-110.
- [60] Bressler, S. B.; Silva, J. C.; Bressler, N. M.; Alexander, J. und Green, W. R. (2005). Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. 1992. *Retina* 2005; 25:827-32.
- [61] Gregor, Z.; Bird, A. C. und Chisholm, I. H. (1977). Senile disciform macular degeneration in the second eye. *Br J Ophthalmol* 1977;61:141-7.
- [62] Klein, R.; Cruickshanks, K. J.; Nash, S. D.; Krantz, E. M.; Nieto, F. J.; Huang, G. H.; Pankow, J. S. und Klein, B. E. (2010). The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 2010;128:750-8.
- [63] Friedman, D. S.; O'Colmain, B. J.; Munoz, B.; Tomany, S. C.; McCarty, C.; de Jong, P. T.; Nemesure, B.; Mitchell, P. und Kempen, J. (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
- [64] Friedman, D. S.; Katz, J.; Bressler, N. M.; Rahmani, B. und Tielsch, J. M. (1999). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106:1049-55.
- [65] Gottfredsdottir, M. S.; Sverrisson, T.; Musch, D. C. und Stefansson, E. (1999). Age related macular degeneration in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:422-5.
- [66] Smith, W. und Mitchell, P. (1998). Family history and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26:203-6.
- [67] Klein, R.; Knudtson, M. D.; Cruickshanks, K. J. und Klein, B. E. (2008). Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:115-21.
- [68] Smith, W.; Mitchell, P. und Wang, J. J. (1997). Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997;25 Suppl 1:S13-5.
- [69] (1992). Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-8.
- [70] Seddon, J. M.; Cote, J. und Rosner, B. (2003). Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1728-37.
- [71] Kahn, H. A.; Leibowitz, H. M.; Ganley, J. P.; Kini, M. M.; Colton, T.; Nickerson, R. S. und Dawber, T. R. (1977). The Framingham Eye Study. II. Association

- of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1977;106:33-41.
- [72] Sperduto, R. D. und Hiller, R. (1986). Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986;104:216-9.
- [73] Chaine, G.; Hullo, A.; Sahel, J.; Soubrane, G.; Espinasse-Berrod, M. A.; Schutz, D.; Bourguignon, C.; Harpey, C.; Brault, Y.; Coste, M.; Moccatti, D. und Bourgeois, H. (1998). Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol* 1998;82:996-1002.
- [74] Snow, K. K. und Seddon, J. M. (1999). Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:125-43.
- [75] Hyman, L.; Schachat, A. P.; He, Q. und Leske, M. C. (2000). Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351-8.
- [76] Smith, W.; Mitchell, P.; Leeder, S. R. und Wang, J. J. (1998). Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:583-7.
- [77] Robman, L.; Mahdi, O.; McCarty, C.; Dimitrov, P.; Tikellis, G.; McNeil, J.; Byrne, G.; Taylor, H. und Guymer, R. (2005). Exposure to Chlamydia pneumoniae infection and progression of age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2005;161:1013-9.
- [78] Krishnaiah, S.; Das, T.; Nirmalan, P. K.; Nutheti, R.; Shamanna, B. R.; Rao, G. N. und Thomas, R. (2005). Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh eye disease study in South India. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4442-9.
- [79] Chong, E. W.; Kreis, A. J.; Wong, T. Y.; Simpson, J. A. und Guymer, R. H. (2008). Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:707-715.
- [80] Age-Related Eye Disease Study 2 Research, Group (2013). Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
- [81] Chong, E. W.; Kreis, A. J.; Wong, T. Y.; Simpson, J. A. und Guymer, R. H. (2008). Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:826-33.
- [82] Wang, J. J.; Foran, S.; Smith, W. und Mitchell, P. (2003). Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: the Blue Mountains Eye Study cohort. *Arch Ophthalmol* 2003;121:658-63.
- [83] Menghini, M.; Sutter, F. K.; Barthelmes, D.; Fleischhauer, J. C.; Kurz-Levin, M. M.; Boesch, M. M. und Helbig, H. (2007). [Does cataract surgery increase the risk of exudative age-related macular degeneration? Results from a large retrospective case-control study]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224:288-91.
- [84] Kaya, S.; Weigert, G.; Pemp, B.; Sacu, S.; Werkmeister, R. M.; Dragostinoff, N.; Garhofer, G.; Schmidt-Erfurth, U. und Schmetterer, L. (2012). Comparison of macular pigment in patients with age-related macular degeneration

- and healthy control subjects - a study using spectral fundus reflectance. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e399-403.
- [85] Hammond, B. R., Jr.; Wooten, B. R. und Snodderly, D. M. (1996). Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision Res* 1996;36:3003-9.
- [86] Cruickshanks, K. J.; Klein, R. und Klein, B. E. (1993). Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993;111:514-8.
- [87] Margrain, T. H.; Boulton, M.; Marshall, J. und Sliney, D. H. (2004). Do blue light filters confer protection against age-related macular degeneration? *Prog Retin Eye Res* 2004;23:523-31.
- [88] Evans, J. R. und Henshaw, K. (2008). Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000253.
- [89] Aktuelle Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA zu Nahrungsergänzungsmitteln bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) Oktober 2014. (Accessed 11.03.2016, at <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/zu-Nahrungserg%C3%A4nzungsmitteln-bei-AMD-Oktober-2014.pdf>.)
- [90] Jousseaume, A. M.; Joeres, S.; Fawzy, N.; Heussen, F. M.; Llacer, H.; van Meurs, J. C. und Kirchhof, B. (2007). Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in patients with geographic atrophy. *Ophthalmology* 2007; 114:551-60.
- [91] Dang, Y.; Zhang, C. und Zhu, Y. (2015). Stem cell therapies for age-related macular degeneration: the past, present, and future. *Clin Interv Aging* 2015;10:255-64.
- [92] Wolf, A. und Kampik, A. (2014). Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:647-55.
- [93] Chakravarthy, U.; Harding, S. P.; Rogers, C. A.; Downes, S. M.; Lotery, A. J.; Culliford, L. A.; Reeves, B. C. und investigators, Ivan study (2013). Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1258-67.
- [94] Gesellschaft, D. O. (2015). [Statement of the German Ophthalmological Society, the German Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists: The anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: Therapeutic Strategies (November 2014)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015;232:202-10.
- [95] Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research, Group; Martin, D. F.; Maguire, M. G.; Fine, S. L.; Ying, G. S.; Jaffe, G. J.; Grunwald, J. E.; Toth, C.; Redford, M. und Ferris, F. L., 3rd (2012). Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119:1388-98.
- [96] Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA zu therapeutischen Strategien in der Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. November 2014. (Accessed 11.03.2016, at <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellung>

- nahme-Anti-VEGF-Therapie-bei-der-neovaskul%C3%A4ren-Therapeutische-Strategie-Nov-2014-final.pdf.)
- [97] Gupta, O. P.; Shienbaum, G.; Patel, A. H.; Fecarotta, C.; Kaiser, R. S. und Regillo, C. D. (2010). A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010; 117:2134-40.
- [98] Kollias, A. N. und Ulbig, M. W. (2010). Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:75-83; quiz 84.
- [99] Ding, J. und Wong, T. Y. (2012). Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2012;12:346-54.
- [100] Klein, R.; Knudtson, M. D.; Lee, K. E.; Gangnon, R. und Klein, B. E. (2008). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008; 115:1859-68.
- [101] Scanlon, P. H.; Aldington, S. J. und Stratton, I. M. (2013). Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013; 20:293-300.
- [102] (1995). Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1144-55.
- [103] Wilkinson, C. P.; Ferris, F. L., 3rd; Klein, R. E.; Lee, P. P.; Agardh, C. D.; Davis, M.; Dills, D.; Kampik, A.; Pararajasegaram, R.; Verdager, J. T. und Global Diabetic Retinopathy Project, Group (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
- [104] Wu, L.; Fernandez-Loaiza, P.; Sauma, J.; Hernandez-Bogantes, E. und Masis, M. (2013). Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;4:290-4.
- [105] Ellis, D.; Burgess, P. I. und Kayange, P. (2013). Management of diabetic retinopathy. *Malawi Med J* 2013;25:116-20.
- [106] Vinores, S. A.; Derevjani, N. L.; Ozaki, H.; Okamoto, N. und Campochiaro, P. A. (1999). Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:217-28.
- [107] Klaassen, I.; Van Noorden, C. J. und Schlingemann, R. O. (2013). Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res* 2013;34:19-48.
- [108] Ciulla, T. A.; Amador, A. G. und Zinman, B. (2003). Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-64.
- [109] Bresnick, G. H. (1986). Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986;93:989-97.
- [110] (1985). Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- [111] Hammes, H. P.; Lemmen, K. D.; Bertram, B. und German Diabetes Association (2014). Diabetic retinopathy and maculopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:387-90.
- [112] Ziemssen, F.; Lemmen, K.; Bertram, B.; Hammes, H. P. und Agostini, H. (2016). [National guidelines for treatment of diabetic retinopathy : Second

- edition of the national guidelines for treatment of diabetic retinopathy]. *Ophthalmologie* 2016;113:623-38.
- [113] Penn, J. S.; Madan, A.; Caldwell, R. B.; Bartoli, M.; Caldwell, R. W. und Hartnett, M. E. (2008). Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:331-71.
- [114] Antonetti, D. A.; Klein, R. und Gardner, T. W. (2012). Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1227-39.
- [115] Ejaz, S.; Chekarova, I.; Ejaz, A.; Sohail, A. und Lim, C. W. (2008). Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:53-63.
- [116] Poulaki, V.; Qin, W.; Jousen, A. M.; Hurlbut, P.; Wiegand, S. J.; Rudge, J.; Yancopoulos, G. D. und Adamis, A. P. (2002). Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. *J Clin Invest* 2002;109:805-15.
- [117] Sawada, O.; Kawamura, H.; Kakinoki, M.; Sawada, T. und Ohji, M. (2007). Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1363-6.
- [118] Bakri, S. J.; Donaldson, M. J. und Link, T. P. (2006). Rapid regression of disc neovascularization in a patient with proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)* 2006;20:1474-5.
- [119] Massin, P.; Bandello, F.; Garweg, J. G.; Hansen, L. L.; Harding, S. P.; Larsen, M.; Mitchell, P.; Sharp, D.; Wolf-Schnurrbusch, U. E.; Gekkieva, M.; Weichselberger, A. und Wolf, S. (2010). Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.
- [120] Nguyen, Q. D.; Brown, D. M.; Marcus, D. M.; Boyer, D. S.; Patel, S.; Feiner, L.; Gibson, A.; Sy, J.; Rundle, A. C.; Hopkins, J. J.; Rubio, R. G.; Ehrlich, J. S.; Rise und Group, Ride Research (2012). Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
- [121] Do, D. V.; Nguyen, Q. D.; Boyer, D.; Schmidt-Erfurth, U.; Brown, D. M.; Vitti, R.; Berliner, A. J.; Gao, B.; Zeitz, O.; Ruckert, R.; Schmelter, T.; Sandbrink, R.; Heier, J. S. und da Vinci Study, Group (2012). One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-65.
- [122] Schmidt-Erfurth, U.; Lang, G. E.; Holz, F. G.; Schlingemann, R. O.; Lanzetta, P.; Massin, P.; Gerstner, O.; Bouazza, A. S.; Shen, H.; Osborne, A.; Mitchell, P. und Group, Restore Extension Study (2014). Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-53.
- [123] Heier, J. S.; Bressler, N. M.; Avery, R. L.; Bakri, S. J.; Boyer, D. S.; Brown, D. M.; Dugel, P. U.; Freund, K. B.; Glassman, A. R.; Kim, J. E.; Martin, D. F.; Pollack, J. S.; Regillo, C. D.; Rosenfeld, P. J.; Schachat, A. P.; Wells, J. A., 3rd und American Society of Retina Specialists Anti, Vegf for Diabetic Macular Edema Comparative Effectiveness Panel (2016). Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular

- Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:95-9.
- [124] Mitchell, P.; Bandello, F.; Schmidt-Erfurth, U.; Lang, G. E.; Massin, P.; Schlingemann, R. O.; Sutter, F.; Simader, C.; Burian, G.; Gerstner, O.; Weichselberger, A. und group, Restore study (2011). The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
- [125] DOG (2011). Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie. *Ophthalmologie* 2011;108:485-500.
- [126] Perente, I.; Alkin, Z.; Ozkaya, A.; Dardabounis, D.; Ogreden, T. A.; Konstantinidis, A.; Kyrtatzoglou, K. und Yazici, A. T. (2014). Focal laser photocoagulation in non-center involved diabetic macular edema. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2014;3:9-16.
- [127] Lang, G. E.; Liakopoulos, S.; Vogeler, J.; Weiss, C.; Spital, G.; Gamulescu, M. A.; Lohmann, C. und Wiedemann, P. (2018). The RELATION study: efficacy and safety of ranibizumab combined with laser photocoagulation treatment versus laser monotherapy in NPDR and PDR patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e377-e385.
- [128] Lim, J. W.; Lee, H. K. und Shin, M. C. (2012). Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica* 2012; 227:100-6.
- [129] Ferris, F. (1996). Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996; 94:505-37.
- [130] Rossi, A. und Sebastiani, A. (1988). [Photocoagulation treatment of diabetic retinopathy]. *Minerva Endocrinol* 1988; 13:63-6.
- [131] Cugati, S.; Wang, J. J.; Rochtchina, E. und Mitchell, P. (2006). Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:726-32.
- [132] Rogers, S.; McIntosh, R. L.; Cheung, N.; Lim, L.; Wang, J. J.; Mitchell, P.; Kowalski, J. W.; Nguyen, H.; Wong, T. Y. und International Eye Disease Consortium (2010). The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313-9 e1.
- [133] Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien. Juli 2012. (Accessed 08.03.2016, at <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009-08/Druckversion.pdf>.)
- [134] Figueiredo, L.; Rothwell, R.; Brandao, A. und Fonseca, S. (2014). Central retinal vein occlusion in a patient with retinal vasculitis and Crohn's disease. *Case Rep Ophthalmol Med* 2014; 2014:967878.
- [135] Kolar, P. (2014). Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014;2014:724780.
- [136] Feltgen, N. und Pielen, A. (2015). [Retinal vein occlusion : Epidemiology, classification and clinical findings]. *Ophthalmologie* 2015;112:607-18; quiz 619-20.
- [137] Hayreh, S. S. (1994). Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 1994;42:109-32.

- [138] Hayreh, S. S.; Zimmerman, M. B. und Podhajsky, P. (1994). Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117:429-41.
- [139] Lattanzio, R.; Torres Gimeno, A.; Battaglia Parodi, M. und Bandello, F. (2011). Retinal vein occlusion: current treatment. *Ophthalmologica* 2011;225:135-43.
- [140] Seitz, R. (1962). [The retinal blood vessels. Comparative ophthalmoscopic and histological studies on the healthy and pathologically changed eye]. *Buch Augenarzt* 1962;40:1-175.
- [141] Feltgen, N.; Pielen, A.; Hansen, L.; Bertram, B.; Agostini, H.; Jaisle, G. B.; Hoerauf, H. und Stahl, A. (2010). [Intravitreal drug therapy for retinal vein occlusion--pathophysiological mechanisms and routinely used drugs]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227:681-93.
- [142] Kaur, C.; Foulds, W. S. und Ling, E. A. (2008). Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol* 2008;2:879-89.
- [143] Yau, J. W.; Lee, P.; Wong, T. Y.; Best, J. und Jenkins, A. (2008). Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008;38:904-10.
- [144] Glacet-Bernard, A.; Zourdani, A.; Milhoub, M.; Maraqua, N.; Coscas, G. und Soubrane, G. (2001). Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:909-14.
- [145] Farahvash, M. S.; Moradimogadam, M.; Farahvash, M. M.; Mohammadzadeh, S. und Mirshahi, A. (2008). Dalteparin versus aspirin in recent-onset branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 2008;11:418-22.
- [146] Hattenbach, L. O.; Friedrich Arndt, C.; Lerche, R.; Scharrer, I.; Baatz, H.; Margaron, F.; Richard, G.; Behrens-Baumann, W. und Ohrloff, C. (2009). Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina* 2009;29:932-40.
- [147] Jonas, J. B.; Kreissig, I. und Degenring, R. F. (2002). Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:782-3.
- [148] Scott, I. U.; Ip, M. S.; VanVeldhuisen, P. C.; Oden, N. L.; Blodi, B. A.; Fisher, M.; Chan, C. K.; Gonzalez, V. H.; Singerman, L. J.; Tolentino, M. und Group, Score Study Research (2009). A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
- [149] Jonas, J. B.; Kreissig, I. und Degenring, R. (2002). Repeated intravitreal injections of triamcinolone acetonide as treatment of progressive exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:873-4.
- [150] Boyer, D. S.; Yoon, Y. H.; Belfort, R., Jr.; Bandello, F.; Maturi, R. K.; Augustin, A. J.; Li, X. Y.; Cui, H.; Hashad, Y.; Whitcup, S. M. und Ozurdex, Mead Study Group (2014). Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.

- [151] Schmitz, K.; Maier, M.; Clemens, C. R.; Hohn, F.; Wachtlin, J.; Lehmann, F.; Bertelmann, T.; Rudiger, K.; Horn, M.; Bezatis, A.; Spital, G.; Meyer, C. H. und German Retinal Vein Occlusion, Group (2014). [Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections. The ZERO study]. *Ophthalmologie* 2014;111:44-52.
- [152] Boyer, D.; Heier, J.; Brown, D. M.; Clark, W. L.; Vitti, R.; Berliner, A. J.; Groetzbach, G.; Zeitz, O.; Sandbrink, R.; Zhu, X.; Beckmann, K. und Haller, J. A. (2012). Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119:1024-32.
- [153] Epstein, D. L.; Algvere, P. V.; von Wendt, G.; Seregard, S. und Kvanta, A. (2012). Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology* 2012;119:1184-9.
- [154] Campochiaro, P. A.; Clark, W. L.; Boyer, D. S.; Heier, J. S.; Brown, D. M.; Vitti, R.; Kazmi, H.; Berliner, A. J.; Erickson, K.; Chu, K. W.; Soo, Y.; Cheng, Y. und Haller, J. A. (2015). Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015;122:538-44.
- [155] Son, B. K.; Kwak, H. W.; Kim, E. S. und Yu, S. Y. (2017). Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2017;31:209-216.
- [156] Khan, M.; Wai, K. M.; Silva, F. Q.; Srivastava, S.; Ehlers, J. P.; Rachitskaya, A.; Babiuch, A.; Deasy, R.; Kaiser, P. K.; Schachat, A. P.; Yuan, A. und Singh, R. P. (2017). Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusions in Routine Clinical Practice. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48:465-472.
- [157] Parodi, M. B.; G, D. I. Stefano und Ravalico, G. (2008). Grid laser treatment for exudative retinal detachment secondary to ischemic branch retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28:97-102.
- [158] Salinas-Alaman, A.; Zarranz-Ventura, J.; Caire Gonzalez-Jauregui, J. M.; Sada-Echarri, L. M.; Barrio-Barrio, J. und Garcia-Layana, A. (2011). Intravitreal bevacizumab associated with grid laser photocoagulation in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:434-9.
- [159] Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
- [160] Yancopoulos, G. D.; Davis, S.; Gale, N. W.; Rudge, J. S.; Wiegand, S. J. und Holash, J. (2000). Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-8.
- [161] Patel-Hett, S. und D'Amore, P. A. (2011). Signal transduction in vasculogenesis and developmental angiogenesis. *Int J Dev Biol* 2011;55:353-63.
- [162] Dvorak, H. F.; Brown, L. F.; Detmar, M. und Dvorak, A. M. (1995). Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-39.
- [163] Verheul, H. M. und Pinedo, H. M. (2000). The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in tumor angiogenesis and early clinical development of VEGF-receptor kinase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2000;1 Suppl 1:S80-4.

- [164] Kendall, R. L. und Thomas, K. A. (1993). Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10705-9.
- [165] Kondo, S.; Asano, M. und Suzuki, H. (1993). Significance of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor for solid tumor growth, and its inhibition by the antibody. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;194:1234-41.
- [166] Ferrara, N. und Henzel, W. J. (1989). Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8.
- [167] Leung, D. W.; Cachianes, G.; Kuang, W. J.; Goeddel, D. V. und Ferrara, N. (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
- [168] Keck, P. J.; Hauser, S. D.; Krivi, G.; Sanzo, K.; Warren, T.; Feder, J. und Connolly, D. T. (1989). Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309-12.
- [169] Ribatti, D. (2005). The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. *Br J Haematol* 2005;128:303-9.
- [170] Ferrara, N.; Gerber, H. P. und LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.
- [171] Takahashi, H. und Shibuya, M. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109:227-41.
- [172] Shibuya, M. (2011). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer* 2011;2:1097-105.
- [173] Nilsson, M. und Heymach, J. V. (2006). Vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway. *J Thorac Oncol* 2006;1:768-70.
- [174] Vincenti, V.; Cassano, C.; Rocchi, M. und Persico, G. (1996). Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation* 1996;93:1493-5.
- [175] Houck, K. A.; Ferrara, N.; Winer, J.; Cachianes, G.; Li, B. und Leung, D. W. (1991). The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991;5:1806-14.
- [176] Bell, C.; Lynam, E.; Landfair, D. J.; Janjic, N. und Wiles, M. E. (1999). Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999;35:533-42.
- [177] Ng, E. W.; Shima, D. T.; Calias, P.; Cunningham, E. T., Jr.; Guyer, D. R. und Adamis, A. P. (2006). Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:123-32.
- [178] Joukov, V.; Kaipainen, A.; Jeltsch, M.; Pajusola, K.; Olofsson, B.; Kumar, V.; Eriksson, U. und Alitalo, K. (1997). Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C. *J Cell Physiol* 1997;173:211-5.
- [179] Poesen, K.; Lambrechts, D.; Van Damme, P.; Dhondt, J.; Bender, F.; Frank, N.; Bogaert, E.; Claes, B.; Heylen, L.; Verheyen, A.; Raes, K.; Tjwa, M.; Eriksson, U.; Shibuya, M.; Nuydens, R.; Van Den Bosch, L.; Meert, T.; D'Hooge, R.; Sendtner, M.; Robberecht, W. und Carmeliet, P. (2008). Novel role for vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-1 and its ligand VEGF-B in motor neuron degeneration. *J Neurosci* 2008;28:10451-9.

- [180] Luttun, A.; Tjwa, M. und Carmeliet, P. (2002). Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2002;979:80-93.
- [181] Timoshenko, A. V.; Chakraborty, C.; Wagner, G. F. und Lala, P. K. (2006). COX-2-mediated stimulation of the lymphangiogenic factor VEGF-C in human breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94:1154-63.
- [182] Potente, M.; Gerhardt, H. und Carmeliet, P. (2011). Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell* 2011;146:873-87.
- [183] Wise, L. M.; Inder, M. K.; Real, N. C.; Stuart, G. S.; Fleming, S. B. und Mercer, A. A. (2012). The vascular endothelial growth factor (VEGF)-E encoded by orf virus regulates keratinocyte proliferation and migration and promotes epidermal regeneration. *Cell Microbiol* 2012;14:1376-90.
- [184] Yamazaki, Y.; Matsunaga, Y.; Tokunaga, Y.; Obayashi, S.; Saito, M. und Morita, T. (2009). Snake venom Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF-Fs) exclusively vary their structures and functions among species. *J Biol Chem* 2009;284:9885-91.
- [185] Birk, D. M.; Barbato, J.; Mureebe, L. und Chaer, R. A. (2008). Current insights on the biology and clinical aspects of VEGF regulation. *Vasc Endovascular Surg* 2008;42:517-30.
- [186] Nagy, J. A.; Dvorak, A. M. und Dvorak, H. F. (2007). VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2007;2:251-75.
- [187] Guan, F.; Villegas, G.; Teichman, J.; Mundel, P. und Tufro, A. (2006). Autocrine VEGF-A system in podocytes regulates podocin and its interaction with CD2AP. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F422-8.
- [188] Neufeld, G.; Cohen, T.; Gengrinovitch, S. und Poltorak, Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9-22.
- [189] Pearson, G.; Robinson, F.; Beers Gibson, T.; Xu, B. E.; Karandikar, M.; Berman, K. und Cobb, M. H. (2001). Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev* 2001;22:153-83.
- [190] Roux, P. P. und Blenis, J. (2004). ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004;68:320-44.
- [191] Gerber, H. P.; McMurtrey, A.; Kowalski, J.; Yan, M.; Keyt, B. A.; Dixit, V. und Ferrara, N. (1998). Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem* 1998;273:30336-43.
- [192] Kosmidou, I.; Karpaliotis, D.; Kirtane, A. J.; Barron, H. V. und Gibson, C. M. (2008). Vascular endothelial growth factors in pulmonary edema: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:259-64.
- [193] Schoch, H. J.; Fischer, S. und Marti, H. H. (2002). Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain* 2002;125:2549-57.
- [194] Fischer, S.; Wiesnet, M.; Marti, H. H.; Renz, D. und Schaper, W. (2004). Simultaneous activation of several second messengers in hypoxia-induced hyperpermeability of brain derived endothelial cells. *J Cell Physiol* 2004;198:359-69.
- [195] Strickland, L. A.; Jubb, A. M.; Hongo, J. A.; Zhong, F.; Burwick, J.; Fu, L.; Frantz, G. D. und Koeppen, H. (2005). Plasmalemmal vesicle-associated

- protein (PLVAP) is expressed by tumour endothelium and is upregulated by vascular endothelial growth factor-A (VEGF). *J Pathol* 2005;206:466-75.
- [196] Kitamoto, Y.; Tokunaga, H.; Miyamoto, K. und Tomita, K. (2002). VEGF is an essential molecule for glomerular structuring. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 9:25-7.
- [197] Kitamoto, Y.; Tokunaga, H. und Tomita, K. (1997). Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development: glomerulogenesis and nephrogenesis. *J Clin Invest* 1997;99:2351-7.
- [198] Kasahara, Y.; Tuder, R. M.; Taraseviciene-Stewart, L.; Le Cras, T. D.; Abman, S.; Hirth, P. K.; Waltenberger, J. und Voelkel, N. F. (2000). Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000;106:1311-9.
- [199] Cross, S. E.; Richards, S. K.; Clark, A.; Benest, A. V.; Bates, D. O.; Mathieson, P. W.; Johnson, P. R.; Harper, S. J. und Smith, R. M. (2007). Vascular endothelial growth factor as a survival factor for human islets: effect of immunosuppressive drugs. *Diabetologia* 2007;50:1423-32.
- [200] Storkebaum, E. und Carmeliet, P. (2004). VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J Clin Invest* 2004;113:14-8.
- [201] Storkebaum, E.; Lambrechts, D. und Carmeliet, P. (2004). VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays* 2004;26:943-54.
- [202] Goad, D. L.; Rubin, J.; Wang, H.; Tashjian, A. H., Jr. und Patterson, C. (1996). Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human SaOS-2 osteoblast-like cells and murine osteoblasts induced by insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1996;137:2262-8.
- [203] Finkenzeller, G.; Sparacio, A.; Technau, A.; Marme, D. und Siemeister, G. (1997). Sp1 recognition sites in the proximal promoter of the human vascular endothelial growth factor gene are essential for platelet-derived growth factor-induced gene expression. *Oncogene* 1997;15:669-76.
- [204] Soh, E. Y.; Sobhi, S. A.; Wong, M. G.; Meng, Y. G.; Siperstein, A. E.; Clark, O. H. und Duh, Q. Y. (1996). Thyroid-stimulating hormone promotes the secretion of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cell lines. *Surgery* 1996;120:944-7.
- [205] Shifren, J. L.; Mesiano, S.; Taylor, R. N.; Ferrara, N. und Jaffe, R. B. (1998). Corticotropin regulates vascular endothelial growth factor expression in human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1342-7.
- [206] Christenson, L. K. und Stouffer, R. L. (1997). Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone/chorionic gonadotropin stimulation of vascular endothelial growth factor production by macaque granulosa cells from pre- and periovulatory follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2135-42.
- [207] Schrijvers, B. F.; Flyvbjerg, A. und De Vriese, A. S. (2004). The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2004;65:2003-17.
- [208] Semenza, G. (2002). Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol* 2002;64:993-8.
- [209] Pugh, C. W. und Ratcliffe, P. J. (2003). Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003;9:677-84.
- [210] Kleinheinz, J.; Wiesmann, H. P.; Stratmann, U. und Joos, U. (2002). [Evaluating angiogenesis and osteogenesis modified by vascular endothelial growth factor (VEGF)]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2002;6:175-82.

- [211] Shibuya, M. und Claesson-Welsh, L. (2006). Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006; 312:549-60.
- [212] Eremina, V.; Cui, S.; Gerber, H.; Ferrara, N.; Haigh, J.; Nagy, A.; Ema, M.; Rossant, J.; Jothy, S.; Miner, J. H. und Quaggin, S. E. (2006). Vascular endothelial growth factor a signaling in the podocyte-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:724-35.
- [213] Eremina, V.; Baelde, H. J. und Quaggin, S. E. (2007). Role of the VEGF--a signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol* 2007;106:p32-7.
- [214] Kohler, G. und Milstein, C. (2005). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975. *J Immunol* 2005;174:2453-5.
- [215] Uhr, J. W. (1984). The 1984 Nobel Prize in medicine. *Science* 1984; 226:1025-8.
- [216] Anderson, D. R.; Grillo-Lopez, A.; Varns, C.; Chambers, K. S. und Hanna, N. (1997). Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimaeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem Soc Trans* 1997; 25:705-8.
- [217] Sharieff, W. (2004). Bevacizumab in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1690-1; author reply 1690-1.
- [218] Ferrara, N.; Hillan, K. J.; Gerber, H. P. und Novotny, W. (2004). Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:391-400.
- [219] Sonpavde, G. (2004). Bevacizumab in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1690-1; author reply 1690-1.
- [220] Gurevich, F. und Perazella, M. A. (2009). Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009; 122:322-8.
- [221] Gragoudas, E. S.; Adamis, A. P.; Cunningham, E. T., Jr.; Feinsod, M.; Guyer, D. R. und Group, Vegf Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial (2004). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805-16.
- [222] Group, Vegf Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial; D'Amico, D. J.; Masonson, H. N.; Patel, M.; Adamis, A. P.; Cunningham, E. T., Jr.; Guyer, D. R. und Katz, B. (2006). Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113:992-1001 e6.
- [223] Gonzales, C. R. und Group, Vegf Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial (2005). Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25:815-27.
- [224] Hurwitz, H.; Fehrenbacher, L.; Novotny, W.; Cartwright, T.; Hainsworth, J.; Heim, W.; Berlin, J.; Baron, A.; Griffing, S.; Holmgren, E.; Ferrara, N.; Fyfe, G.; Rogers, B.; Ross, R. und Kabbinavar, F. (2004). Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.

- [225] Ferrara, N.; Hillan, K. J. und Novotny, W. (2005). Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333:328-35.
- [226] Grisanti, S. und Ziemssen, F. (2007). Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:417-20.
- [227] Presta, L. G.; Chen, H.; O'Connor, S. J.; Chisholm, V.; Meng, Y. G.; Krummen, L.; Winkler, M. und Ferrara, N. (1997). Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.
- [228] Ferrara, N.; Damico, L.; Shams, N.; Lowman, H. und Kim, R. (2006). Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859-70.
- [229] Bakri, S. J.; Snyder, M. R.; Reid, J. M.; Pulido, J. S.; Ezzat, M. K. und Singh, R. J. (2007). Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114:2179-82.
- [230] Bakri, S. J.; Snyder, M. R.; Reid, J. M.; Pulido, J. S. und Singh, R. J. (2007). Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
- [231] Lowe, J.; Araujo, J.; Yang, J.; Reich, M.; Oldendorp, A.; Shiu, V.; Quarmby, V.; Lowman, H.; Lien, S.; Gaudreault, J. und Maia, M. (2007). Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 2007;85:425-30.
- [232] Papadopoulos, N.; Martin, J.; Ruan, Q.; Rafique, A.; Rosconi, M. P.; Shi, E.; Pyles, E. A.; Yancopoulos, G. D.; Stahl, N. und Wiegand, S. J. (2012). Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15:171-85.
- [233] Xu, L.; Lu, T.; Tuomi, L.; Jumbe, N.; Lu, J.; Eppler, S.; Kuebler, P.; Damico-Beyer, L. A. und Joshi, A. (2013). Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1616-24.
- [234] Gaudreault, J.; Fei, D.; Beyer, J. C.; Ryan, A.; Rangell, L.; Shiu, V. und Damico, L. A. (2007). Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 2007;27:1260-6.
- [235] Chen, Y.; Wiesmann, C.; Fuh, G.; Li, B.; Christinger, H. W.; McKay, P.; de Vos, A. M. und Lowman, H. B. (1999). Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999; 293:865-81.
- [236] Brown, D. M.; Michels, M.; Kaiser, P. K.; Heier, J. S.; Sy, J. P.; Ianchulev, T. und Group, Anchor Study (2009). Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65 e5.
- [237] Ehrlich, R.; Pokroy, R.; Segal, O.; Goldstein, M.; Pollack, A.; Hanhart, J.; Barak, Y.; Kehat, R.; Shulman, S.; Vidne, O.; Abu Ahmad, W. und Chowers, I. (2018). Diabetic macular edema treated with ranibizumab following bevacizumab failure in Israel (DERBI study). *Eur J Ophthalmol* 2018:1120672118782102.

- [238] Gallego-Pinazo, R.; Dolz-Marco, R.; Marin-Lambies, C. und Diaz-Llopis, M. (2012). Safety and Efficacy of Ranibizumab in Macular Edema following Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Eye Dis* 2012;4:15-21.
- [239] Gerding, H.; Mones, J.; Tadayoni, R.; Boscia, F.; Pearce, I. und Priglinger, S. (2015). Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel. *Br J Ophthalmol* 2015;99:297-304.
- [240] Schmucker, C.; Loke, Y. K.; Ehlken, C.; Agostini, H. T.; Hansen, L. L.; Antes, G. und Lelgemann, M. (2011). Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol* 2011;95:308-17.
- [241] Kodjikian, L.; Decullier, E.; Souied, E. H.; Girmens, J. F.; Durand, E. E.; Chappuis, F. R. und Huot, L. (2014). Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1529-37.
- [242] Wiley, H. E.; Thompson, D. J.; Bailey, C.; Chew, E. Y.; Cukras, C. A.; Jaffe, G. J.; Lee, R. W.; Loken, E. K.; Meyerle, C. B.; Wong, W. und Ferris, F. L., 3rd (2016). A Crossover Design for Comparative Efficacy: A 36-Week Randomized Trial of Bevacizumab and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2016;123:841-9.
- [243] Wells, J. A.; Glassman, A. R.; Ayala, A. R.; Jampol, L. M.; Bressler, N. M.; Bressler, S. B.; Brucker, A. J.; Ferris, F. L.; Hampton, G. R.; Jhaveri, C.; Melia, M.; Beck, R. W. und Diabetic Retinopathy Clinical Research, Network (2016). Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016.
- [244] Abraham, P.; Yue, H. und Wilson, L. (2010). Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315-324 e1.
- [245] Lalwani, G. A.; Rosenfeld, P. J.; Fung, A. E.; Dubovy, S. R.; Michels, S.; Feuer, W.; Davis, J. L.; Flynn, H. W., Jr. und Esquiabro, M. (2009). A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58 e1.
- [246] Nguyen, Q. D.; Shah, S. M.; Hafiz, G.; Quinlan, E.; Sung, J.; Chu, K.; Cedarbaum, J. M.; Campochiaro, P. A. und Group, Clear-Amd Study (2006). A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1522 e1-1522 e14.
- [247] Stewart, M. W. (2013). Aflibercept (VEGF Trap-Eye) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:103-13.
- [248] Sarwar, S.; Clearfield, E.; Soliman, M. K.; Sadiq, M. A.; Baldwin, A. J.; Hanout, M.; Agarwal, A.; Sepah, Y. J.; Do, D. V. und Nguyen, Q. D. (2016). Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD011346.
- [249] Heier, J. S.; Brown, D. M.; Chong, V.; Korobelnik, J. F.; Kaiser, P. K.; Nguyen, Q. D.; Kirchhof, B.; Ho, A.; Ogura, Y.; Yancopoulos, G. D.; Stahl, N.; Vitti, R.; Berliner, A. J.; Soo, Y.; Anderesi, M.; Groetzbach, G.; Sommerauer, B.; Sandbrink, R.; Simader, C.; Schmidt-Erfurth, U.; View und Groups, View Study (2012). Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.

- [250] Bakall, B.; Folk, J. C.; Boldt, H. C.; Sohn, E. H.; Stone, E. M.; Russell, S. R. und Mahajan, V. B. (2013). Afibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15-22 e1.
- [251] Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI) Stand April 2007. April 2007. (Accessed 06.04.2016, at www.augeninfo.de/patinfo/0704ivi.pdf.)
- [252] Rodrigues, E. B.; Meyer, C. H.; Grumann, A., Jr.; Shiroma, H.; Aguni, J. S. und Farah, M. E. (2007). Tunneled scleral incision to prevent vitreal reflux after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2007;143:1035-7.
- [253] Aiello, L. P.; Brucker, A. J.; Chang, S.; Cunningham, E. T., Jr.; D'Amico, D. J.; Flynn, H. W., Jr.; Grillone, L. R.; Hutcherson, S.; Liebmann, J. M.; O'Brien, T. P.; Scott, I. U.; Spaide, R. F.; Ta, C. und Trese, M. T. (2004). Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:S3-19.
- [254] Korobelnik, J. F.; Cochereau, I.; Cohen, S. Y.; Coscas, G.; Creuzot-Garcher, C.; Devin, F.; Gaudric, A.; Mathis, A.; Mauget-Faysse, M.; Sahel, J. A.; Soubrane, G.; Souied, E. und Weber, M. (2006). [How to perform intravitreal injections]. *J Fr Ophthalmol* 2006;29:82-6.
- [255] Lad, E. M. und Moshfeghi, D. M. (2006). Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Compr Ophthalmol Update* 2006;7:277-84; discussion 285-6.
- [256] Shima, C.; Sakaguchi, H.; Gomi, F.; Kamei, M.; Ikuno, Y.; Oshima, Y.; Sawa, M.; Tsujikawa, M.; Kusaka, S. und Tano, Y. (2008). Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 2008;86:372-6.
- [257] Fintak, D. R.; Shah, G. K.; Blinder, K. J.; Regillo, C. D.; Pollack, J.; Heier, J. S.; Hollands, H. und Sharma, S. (2008). Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina* 2008;28:1395-9.
- [258] McCannel, C. A. (2011). Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* 2011;31:654-61.
- [259] Furino, C.; Boscia, F.; Cardascia, N.; Alessio, G. und Sborgia, C. (2010). Hemorrhagic Macular Infarction After Intravitreal Bevacizumab for Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010:1-2.
- [260] Ganssauge, M.; Wilhelm, H.; Bartz-Schmidt, K. U. und Aisenbrey, S. (2009). Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA-AION) after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of angoid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1707-10.
- [261] Mansour, A. M.; Bynoe, L. A.; Welch, J. C.; Pesavento, R.; Mahendradas, P.; Ziemssen, F. und Pai, S. A. (2010). Retinal vascular events after intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 2010;88:730-5.
- [262] von Hanno, T.; Kinge, B. und Fossen, K. (2010). Retinal artery occlusion following intravitreal anti-VEGF therapy. *Acta Ophthalmol* 2010;88:263-6.

- [263] Cakmak, H. B.; Toklu, Y.; Yorgun, M. A. und Simsek, S. (2010). Isolated sixth nerve palsy after intravitreal bevacizumab injection. *Strabismus* 2010;18:18-20.
- [264] Hosseini, H. und Razeghinejad, M. R. (2009). Anterior ischemic optic neuropathy after intravitreal injection of bevacizumab. *J Neuroophthalmol* 2009;29:160-1.
- [265] Bloch, S. B.; Larsen, M. und Munch, I. C. (2012). Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol* 2012;153:209-213 e2.
- [266] Finger, R. P.; Bertram, B.; Wolfram, C. und Holz, F. G. (2012). Blindness and visual impairment in Germany: a slight fall in prevalence. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:484-9.
- [267] Mitchell, P.; Bressler, N.; Doan, Q. V.; Dolan, C.; Ferreira, A.; Osborne, A.; Rochtchina, E.; Danese, M.; Colman, S. und Wong, T. Y. (2014). Estimated cases of blindness and visual impairment from neovascular age-related macular degeneration avoided in Australia by ranibizumab treatment. *PLoS One* 2014;9:e101072.
- [268] Rasmussen, A.; Bloch, S. B.; Fuchs, J.; Hansen, L. H.; Larsen, M.; Lacour, M.; Lund-Andersen, H. und Sander, B. (2013). A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:2630-6.
- [269] Fine, S. L. und Murphy, R. P. (1983). Photocoagulation for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1983;90:531-3.
- [270] Yanagi, Y.; Inoue, Y.; Iriyama, A. und Jang, W. D. (2006). Effects of yellow intraocular lenses on light-induced upregulation of vascular endothelial growth factor. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1540-4.
- [271] Sparrow, J. R.; Miller, A. S. und Zhou, J. (2004). Blue light-absorbing intraocular lens and retinal pigment epithelium protection in vitro. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:873-8.
- [272] van Romunde, S. H.; Polito, A.; Bertazzi, L.; Guerriero, M. und Pertile, G. (2015). Long-Term Results of Full Macular Translocation for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:1366-74.
- [273] Mu, Y.; Zhao, M. und Su, G. (2014). Stem cell-based therapies for age-related macular degeneration: current status and prospects. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:3843-52.
- [274] Schwartz, S. D.; Hubschman, J. P.; Heilwell, G.; Franco-Cardenas, V.; Pan, C. K.; Ostrick, R. M.; Mickunas, E.; Gay, R.; Klimanskaya, I. und Lanza, R. (2012). Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* 2012;379:713-20.
- [275] Schmidt-Erfurth, U. (1998). [Photodynamic therapy--a conservative alternative in treatment of exudative macular degeneration]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998;213:aA11-5.
- [276] Schmidt-Erfurth, U.; Miller, J.; Sickenberg, M.; Bunse, A.; Laqua, H.; Gragoudas, E.; Zografos, L.; Birngruber, R.; van den Bergh, H.; Strong, A.; Manjuris, U.; Fsadni, M.; Lane, A. M.; Piguet, B. und Bressler, N. M. (1998). Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:365-74.
- [277] Rubin, G. S.; Bressler, N. M. und Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic therapy study, group (2002). Effects of verteporfin therapy on contrast on sensitivity: Results From the Treatment of Age-

- Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) investigation-TAP report No 4. *Retina* 2002;22:536-44.
- [278] Costa, R. A.; Jorge, R.; Calucci, D.; Melo, L. A., Jr.; Cardillo, J. A. und Scott, I. U. (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1273-80.
- [279] Ladewig, M. S.; Karl, S. E.; Hamelmann, V.; Helb, H. M.; Scholl, H. P.; Holz, F. G. und Eter, N. (2008). Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:17-25.
- [280] Saito, M.; Iida, T.; Kano, M. und Itagaki, K. (2013). Two-year results of combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 2013;251:2099-110.
- [281] Wong, I. Y.; Shi, X.; Gangwani, R.; Zhao, P.; Lu, L. P.; Li, Q.; Ng, A. und Li, X. (2015). 1-year results of combined half-dose photodynamic therapy and ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC Ophthalmol* 2015;15:66.
- [282] Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Strahlentherapie bei neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration. Juni 2015. (Accessed 11.03.2016, at <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2015/10/Stellungnahme-RG-DOG-BVA-zur-Strahlentherapie-bei-neovaskul%C3%A4rer-altersabh%C3%A4ngiger-Makuladegeneration.pdf>.)
- [283] Boiko, E. V. und Maltsev, D. S. (2017). Combination of Navigated Macular Laser Photocoagulation and Anti-VEGF Therapy: Precise Treatment for Macular Edema under Dry Retinal Conditions. *J Ophthalmol* 2017; 2017:7656418.
- [284] Distefano, L. N.; Garcia-Arumi, J.; Martinez-Castillo, V. und Boixadera, A. (2017). Combination of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Review. *J Ophthalmol* 2017; 2017:2407037.
- [285] Evans, J. R.; Sivagnanavel, V. und Chong, V. (2010). Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD004004.
- [286] Saric, B.; Sikic, J.; Katusic, D. und Vukojevic, N. (2001). Brachytherapy--optional treatment for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Coll Antropol* 2001;25 Suppl:89-96.
- [287] Petrarca, R.; Dugel, P. U.; Bennett, M.; Barak, A.; Weinberger, D.; Nau, J. und Jackson, T. L. (2014). Macular epiretinal brachytherapy in treated age-related macular degeneration (MERITAGE): month 24 safety and efficacy results. *Retina* 2014; 34:874-9.
- [288] Jackson, T. L.; Chakravarthy, U.; Slakter, J. S.; Muldrew, A.; Shusterman, E. M.; O'Shaughnessy, D.; Arnoldussen, M.; Gertner, M. E.; Danielson, L.; Moshfeghi, D. M. und Group, Intrepid Study (2015). Stereotactic radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration: year 2 results of the INTREPID study. *Ophthalmology* 2015; 122:138-45.
- [289] Neffendorf, J. E. und Jackson, T. L. (2015). Stereotactic radiotherapy for wet age-related macular degeneration: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:1829-34.

- [290] Navarro, R.; Bures-Jelstrup, A.; Vasquez, L. M.; Mateo, C.; Nau, J. und Corcostegui, B. (2011). Radiation maculopathy after epimacular brachytherapy for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retin Cases Brief Rep* 2011; 5:352-4.
- [291] Ishikawa, M.; Jin, D.; Sawada, Y.; Abe, S. und Yoshitomi, T. (2015). Future therapies of wet age-related macular degeneration. *J Ophthalmol* 2015; 2015:138070.
- [292] Smith, A. G. und Kaiser, P. K. (2014). Emerging treatments for wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014; 19:157-64.
- [293] Roche provides update on first lapaizumab phase III study for geographic atrophy, an advanced form of age-related macular degeneration. 2017. (Accessed 09.05.2018, at <https://www.roche.com/media/store/re-leases/med-cor-2017-09-08b.htm>.)
- [294] Drenckhahn, D. (2008). Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 1: Zelle, Gewebe, Entwicklung, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008, ISBN: 9783437423420.
- [295] Haraldsson, B.; Nystrom, J. und Deen, W. (2008). Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88:451-87.
- [296] Reiser, J.; Kriz, W.; Kretzler, M. und Mundel, P. (2000). The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1-8.
- [297] Jeansson, M. und Haraldsson, B. (2006). Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F111-6.
- [298] Kerjaschki, D.; Sharkey, D. J. und Farquhar, M. G. (1984). Identification and characterization of podocalyxin--the major sialoprotein of the renal glomerular epithelial cell. *J Cell Biol* 1984; 98:1591-6.
- [299] Sivaskandarajah, G. A.; Jeansson, M.; Maezawa, Y.; Eremina, V.; Baelde, H. J. und Quaggin, S. E. (2012). Vegfa protects the glomerular microvasculature in diabetes. *Diabetes* 2012;61:2958-66.
- [300] Simon, M.; Grone, H. J.; Jöhren, O.; Kullmer, J.; Plate, K. H.; Risau, W. und Fuchs, E. (1995). Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney. *Am J Physiol* 1995;268:F240-50.
- [301] Schwarz, K.; Simons, M.; Reiser, J.; Saleem, M. A.; Faul, C.; Kriz, W.; Shaw, A. S.; Holzman, L. B. und Mundel, P. (2001). Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001; 108:1621-9.
- [302] Shih, N. Y.; Li, J.; Cotran, R.; Mundel, P.; Miner, J. H. und Shaw, A. S. (2001). CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel C-terminal domain. *Am J Pathol* 2001;159:2303-8.
- [303] Huber, T. B.; Kottgen, M.; Schilling, B.; Walz, G. und Benzing, T. (2001). Interaction with podocin facilitates nephrin signaling. *J Biol Chem* 2001; 276:41543-6.
- [304] Ruotsalainen, V.; Ljungberg, P.; Wartiovaara, J.; Lenkkeri, U.; Kestila, M.; Jalanko, H.; Holmberg, C. und Tryggvason, K. (1999). Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:7962-7.
- [305] Tryggvason, K. (1999). Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2440-5.

- [306] Muller-Deile, J.; Worthmann, K.; Saleem, M.; Tossidou, I.; Haller, H. und Schiffer, M. (2009). The balance of autocrine VEGF-A and VEGF-C determines podocyte survival. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F1656-67.
- [307] Shih, N. Y.; Li, J.; Karpitskii, V.; Nguyen, A.; Dustin, M. L.; Kanagawa, O.; Miner, J. H. und Shaw, A. S. (1999). Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999;286:312-5.
- [308] Boute, N.; Gribouval, O.; Roselli, S.; Benessy, F.; Lee, H.; Fuchshuber, A.; Dahan, K.; Gubler, M. C.; Niaudet, P. und Antignac, C. (2000). NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24:349-54.
- [309] Donoviel, D. B.; Freed, D. D.; Vogel, H.; Potter, D. G.; Hawkins, E.; Barrish, J. P.; Mathur, B. N.; Turner, C. A.; Geske, R.; Montgomery, C. A.; Starbuck, M.; Brandt, M.; Gupta, A.; Ramirez-Solis, R.; Zambrowicz, B. P. und Powell, D. R. (2001). Proteinuria and perinatal lethality in mice lacking NEPH1, a novel protein with homology to NEPHRIN. *Mol Cell Biol* 2001; 21:4829-36.
- [310] Shankland, S. J. (2006). The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69:2131-47.
- [311] Nakatsue, T.; Koike, H.; Han, G. D.; Suzuki, K.; Miyauchi, N.; Yuan, H.; Salant, D. J.; Gejyo, F.; Shimizu, F. und Kawachi, H. (2005). Nephrin and podocin dissociate at the onset of proteinuria in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67:2239-53.
- [312] Hara, A.; Wada, T.; Furuichi, K.; Sakai, N.; Kawachi, H.; Shimizu, F.; Shibuya, M.; Matsushima, K.; Yokoyama, H.; Egashira, K.; Kaneko, S. (2006). Blockade of VEGF accelerates proteinuria via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69:1986-95.
- [313] Sison, K.; Eremina, V.; Baelde, H.; Min, W.; Hirashima, M.; Fantus, I. G. und Quaggin, S. E. (2010). Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1691-701.
- [314] Mattot, V.; Moons, L.; Lupu, F.; Chernavvsky, D.; Gomez, R. A.; Collen, D. und Carmeliet, P. (2002). Loss of the VEGF(164) and VEGF(188) isoforms impairs postnatal glomerular angiogenesis and renal arteriogenesis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1548-60.
- [315] Carmeliet, P.; Ferreira, V.; Breier, G.; Pollefeyt, S.; Kieckens, L.; Gertsensstein, M.; Fahrig, M.; Vandenhoeck, A.; Harpal, K.; Eberhardt, C.; Declercq, C.; Pawling, J.; Moons, L.; Collen, D.; Risau, W. und Nagy, A. (1996). Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996; 380:435-9.
- [316] Kim, N. H.; Oh, J. H.; Seo, J. A.; Lee, K. W.; Kim, S. G.; Choi, K. M.; Baik, S. H.; Choi, D. S.; Kang, Y. S.; Han, S. Y.; Han, K. H.; Ji, Y. H. und Cha, D. R. (2005). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor FLT-1 in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67:167-77.
- [317] Matsumoto, K. und Kanmatsuse, K. (2001). Elevated vascular endothelial growth factor levels in the urine of patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2001;55:269-74.
- [318] Hohenstein, B.; Colin, M.; Foellmer, C.; Amann, K. U.; Brekken, R. A.; Daniel, C. und Hugo, C. P. (2010). Autocrine VEGF-VEGF-R loop on podocytes during glomerulonephritis in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3170-80.

- [319] den Deurwaarder, E. S.; Desar, I. M.; Steenbergen, E. J.; Mulders, P. F.; Wetzels, J. F. und van Herpen, C. M. (2012). Kidney injury during VEGF inhibitor therapy. *Neth J Med* 2012;70:267-71.
- [320] Muller-Deile, J. und Schiffer, M. (2011). Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy. *J Pregnancy* 2011;2011:176973.
- [321] Muller-Deile, J. und Schiffer, M. (2014). Preeclampsia from a renal point of view: Insides into disease models, biomarkers and therapy. *World J Nephrol* 2014; 3:169-81.
- [322] Cardones, A. R. und Banez, L. L. (2006). VEGF inhibitors in cancer therapy. *Curr Pharm Des* 2006; 12:387-94.
- [323] Ferrara, N. (2004). Vascular endothelial growth factor as a target for anti-cancer therapy. *Oncologist* 2004;9 Suppl 1:2-10.
- [324] Al-Abd, A. M.; Alamoudi, A. J.; Abdel-Naim, A. B.; Neamatallah, T. A. und Ashour, O. M. (2017). Anti-angiogenic agents for the treatment of solid tumors: Potential pathways, therapy and current strategies - A review. *J Adv Res* 2017; 8:591-605.
- [325] Harshman, L. C.; Xie, W.; Bjarnason, G. A.; Knox, J. J.; MacKenzie, M.; Wood, L.; Srinivas, S.; Vaishampayan, U. N.; Tan, M. H.; Rha, S. Y.; Donskov, F.; Agarwal, N.; Kollmannsberger, C.; North, S.; Rini, B. I.; Heng, D. Y. und Choueiri, T. K. (2012). Conditional survival of patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012; 13:927-35.
- [326] Parekh, H.; Griswold, J. und Rini, B. (2016). Axitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2016; 12:303-11.
- [327] Rosati, G.; Avallone, A.; Aprile, G.; Butera, A.; Reggiardo, G. und Bilancia, D. (2013). XELOX and bevacizumab followed by single-agent bevacizumab as maintenance therapy as first-line treatment in elderly patients with advanced colorectal cancer: the boxe study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71:257-64.
- [328] Horinouchi, H. (2016). Anti-vascular endothelial growth factor therapies at the crossroads: linifanib for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5:78-81.
- [329] Soria, J. C.; Mauguen, A.; Reck, M.; Sandler, A. B.; Saijo, N.; Johnson, D. H.; Burcoveanu, D.; Fukuoka, M.; Besse, B.; Pignon, J. P. und meta-analysis of bevacizumab in advanced, Nsclc collaborative group (2013). Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:20-30.
- [330] Llovet, J. M.; Ricci, S.; Mazzaferro, V.; Hilgard, P.; Gane, E.; Blanc, J. F.; de Oliveira, A. C.; Santoro, A.; Raoul, J. L.; Forner, A.; Schwartz, M.; Porta, C.; Zeuzem, S.; Bolondi, L.; Greten, T. F.; Galle, P. R.; Seitz, J. F.; Borbath, I.; Haussinger, D.; Giannaris, T.; Shan, M.; Moscovici, M.; Voliotis, D.; Bruix, J. und Group, Sharp Investigators Study (2008). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.
- [331] Thompson, E. M.; Dosa, E.; Kraemer, D. F. und Neuwelt, E. A. (2010). Treatment with bevacizumab plus carboplatin for recurrent malignant glioma. *Neurosurgery* 2010; 67:87-93.

- [332] Mrugala, M. M.; Crew, L. K.; Fink, J. R. und Spence, A. M. (2012). Carboplatin and bevacizumab for recurrent malignant glioma. *Oncol Lett* 2012; 4:1082-1086.
- [333] Sweet, J. A.; Feinberg, M. L. und Sherman, J. H. (2012). The role of avastin in the management of recurrent glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am* 2012;23:331-41, x.
- [334] Roncone, D.; Satoskar, A.; Nadasdy, T.; Monk, J. P. und Rovin, B. H. (2007). Proteinuria in a patient receiving anti-VEGF therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:287-93.
- [335] Frangie, C.; Lefaucheur, C.; Medioni, J.; Jacquot, C.; Hill, G. S. und Nochy, D. (2007). Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2007; 8:177-8.
- [336] Sugimoto, H.; Hamano, Y.; Charytan, D.; Cosgrove, D.; Kieran, M.; Sudhakar, A. und Kalluri, R. (2003). Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003; 278:12605-8.
- [337] Bollee, G.; Patey, N.; Cazajous, G.; Robert, C.; Goujon, J. M.; Fakhouri, F.; Bruneval, P.; Noel, L. H. und Knebelmann, B. (2009). Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:682-5.
- [338] Kabbinavar, F. F.; Schulz, J.; McCleod, M.; Patel, T.; Hamm, J. T.; Hecht, J. R.; Mass, R.; Perrou, B.; Nelson, B. und Novotny, W. F. (2005). Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3697-705.
- [339] Zhu, X.; Wu, S.; Dahut, W. L. und Parikh, C. R. (2007). Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:186-93.
- [340] Stokes, M. B.; Erazo, M. C. und D'Agati, V. D. (2008). Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2008; 74:1487-91.
- [341] Halimi, J. M.; Azizi, M.; Bobrie, G.; Bouche, O.; Deray, G.; des Guetz, G.; Lecomte, T.; Levy, B.; Mourad, J. J.; Nochy, D.; Oudard, S.; Rieu, P. und Sahali, D. (2008). [Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy]. *Nephrol Ther* 2008; 4:602-15.
- [342] Blake-Haskins, J. A.; Lechleider, R. J. und Kreitman, R. J. (2011). Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 2011; 17:5858-66.
- [343] Overkleeft, E. N.; Goldschmeding, R.; van Reekum, F.; Voest, E. E. und Verheul, H. M. (2010). Nephrotic syndrome caused by the angiogenesis inhibitor sorafenib. *Ann Oncol* 2010; 21:184-5.
- [344] Hayman, S. R.; Leung, N.; Grande, J. P. und Garovic, V. D. (2012). VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep* 2012;14:285-94.
- [345] Winn, S. K.; Ellis, S.; Savage, P.; Sampson, S. und Marsh, J. E. (2009). Biopsy-proven acute interstitial nephritis associated with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib: a class effect? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:673-5.
- [346] Müller-Deile, J.; Bröcker, V.; Grünwald, V.; Hiss, M.; Bertram, A.; Kubicka, S.; Ganser, A.; Haller, A. und Schiffer, M. (2010). Renal side effects of VEGF-blocking therapy. *Clinical Kidney Journal* 2010; 3:172-175.

- [347] Lomax, A. J.; Hill, P. A. und Ashley, D. M. (2013). Case report of interstitial nephritis induced by bevacizumab therapy for glioblastoma multiforme. *J Oncol Pharm Pract* 2013; 19:365-8.
- [348] Molina-Ruiz, A. M.; Domine, M. und Requena, L. (2013). Acute and severe acne in a patient treated with bevacizumab. *Int J Dermatol* 2013;52:486-90.
- [349] Farber, S. A.; Samimi, S. und Rosenbach, M. (2015). Ulcerations within striae distensae associated with bevacizumab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:e33-5.
- [350] Wozel, G.; Sticherling, M. und Schon, M. P. (2010). Cutaneous side effects of inhibition of VEGF signal transduction. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8:243-9.
- [351] Scappaticci, F. A.; Fehrenbacher, L.; Cartwright, T.; Hainsworth, J. D.; Heim, W.; Berlin, J.; Kabbinavar, F.; Novotny, W.; Sarkar, S. und Hurwitz, H. (2005). Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91:173-80.
- [352] Bates, D. O. und Jones, R. O. (2003). The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Int J Low Extrem Wounds* 2003; 2:107-20.
- [353] Chida, S.; Matsumoto, S.; Inoue, N. und Takenoshita, S. (2015). [A Case of Gastrointestinal Perforation in a Patient with Colon Cancer and Stent Placement during Bevacizumab Treatment, Alleviated with Conservative Therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42:2148-50.
- [354] Miyake, Y.; Ikeda, K.; Murakami, M.; Oka, Y.; Nezu, R.; Kurokawa, E. und Kikkawa, N. (2015). [Two Cases of Bowel Perforation during Chemotherapy with Bevacizumab to Metastatic Rectal Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015;42 Suppl 1:75-8.
- [355] Takada, S.; Hoshino, Y.; Ito, H.; Masugi, Y.; Terauchi, T.; Endo, K.; Kimata, M.; Furukawa, J.; Shinozaki, H.; Kobayashi, K. und Ogata, Y. (2015). Extensive bowel necrosis related to bevacizumab in metastatic rectal cancer patient: a case report and review of literature. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45:286-90.
- [356] Sandler, A.; Gray, R.; Perry, M. C.; Brahmer, J.; Schiller, J. H.; Dowlati, A.; Lilienbaum, R. und Johnson, D. H. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
- [357] Hang, X. F.; Xu, W. S.; Wang, J. X.; Wang, L.; Xin, H. G.; Zhang, R. Q. und Ni, W. (2011). Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:613-23.
- [358] Ranpura, V.; Hapani, S.; Chuang, J. und Wu, S. (2010). Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010; 49:287-97.
- [359] Scappaticci, F. A.; Skillings, J. R.; Holden, S. N.; Gerber, H. P.; Miller, K.; Kabbinavar, F.; Bergsland, E.; Ngai, J.; Holmgren, E.; Wang, J. und Hurwitz, H. (2007). Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1232-9.
- [360] Killickap, S.; Abali, H. und Celik, I. (2003). Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol* 2003; 21:3542; author reply 3543.

- [361] Daimon, M.; Kato, T.; Kaino, W.; Takase, K.; Karasawa, S.; Wada, K.; Kamada, W.; Susa, S.; Oizumi, T.; Tomita, Y. und Kato, T. (2012). Thyroid dysfunction in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, sorafenib and axitinib, for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:742-7.
- [362] Allen, J. A.; Adlakha, A. und Bergethon, P. R. (2006). Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol* 2006;63:1475-8.
- [363] Meyer, C. H.; Mennel, S.; Horle, S. und Schmidt, J. C. (2007). Visual hallucinations after intravitreal injection of bevacizumab in vascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:169-70.
- [364] Yohendran, J. und Chauhan, D. (2010). Erectile dysfunction following intravitreal bevacizumab. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010; 17:281-4.
- [365] Staykov, D. und Schwab, S. (2012). [Posterior reversible encephalopathy syndrome]. *Nervenarzt* 2012; 83:1013-20.
- [366] Matsuyama, K.; Ogata, N.; Matsuoka, M.; Wada, M.; Takahashi, K. und Nishimura, T. (2010). Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1215-8.
- [367] Zehetner, C.; Kirchmair, R.; Huber, S.; Kralinger, M. T. und Kieselbach, G. F. (2013). Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2013; 97:454-9.
- [368] Avery, R. L.; Castellarin, A. A.; Steinle, N. C.; Dhoot, D. S.; Pieramici, D. J.; See, R.; Couvillion, S.; Nasir, M. A.; Rabena, M. D.; Le, K.; Maia, M. und Visich, J. E. (2014). Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1636-41.
- [369] Yoshida, I.; Shiba, T.; Taniguchi, H.; Takahashi, M.; Murano, T.; Hiruta, N.; Hori, Y.; Bujo, H. und Maeno, T. (2014). Evaluation of plasma vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of ranibizumab and aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252:1483-9.
- [370] Carneiro, A. M.; Costa, R.; Falcao, M. S.; Barthelmes, D.; Mendonca, L. S.; Fonseca, S. L.; Goncalves, R.; Goncalves, C.; Falcao-Reis, F. M. und Soares, R. (2012). Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e25-30.
- [371] Zehetner, C.; Kralinger, M. T.; Modi, Y. S.; Walzl, I.; Ulmer, H.; Kirchmair, R.; Bechrakis, N. E. und Kieselbach, G. F. (2015). Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial. *Acta Ophthalmol* 2015; 93:e154-9.
- [372] Schmidt-Erfurth, U. (2010). Clinical safety of ranibizumab in age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:149-65.
- [373] Costagliola, C.; Agnifili, L.; Arcidiacono, B.; Duse, S.; Fasanella, V.; Mastropasqua, R.; Verolino, M. und Semeraro, F. (2012). Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for

- neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:1299-313.
- [374] Thulliez, M.; Angoulvant, D.; Le Lez, M. L.; Jonville-Bera, A. P.; Pisella, P. J.; Gueyffier, F. und Bejan-Angoulvant, T. (2014). Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1317-26.
- [375] Zarbin, M. A.; Dunger-Baldauf, C.; Haskova, Z.; Koochee, P.; Mousseau, M. C.; Margaron, P.; Snow, H.; Beaumont, P. E.; Staurenghi, G. und Francom, S. (2017). Vascular Safety of Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema: A Pooled Analysis of Patient-Level Data From Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135:424-431.
- [376] Baillif, S.; Levy, B.; Girmens, J. F.; Dumas, S. und Tadayoni, R. (2018). [Systemic safety following intravitreal injections of anti-VEGF]. *J Fr Ophtalmol* 2018; 41:271-276.
- [377] Schmucker, C.; Ehlken, C.; Agostini, H. T.; Antes, G.; Ruecker, G.; Lelgemann, M. und Loke, Y. K. (2012). A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLoS One* 2012;7:e42701.
- [378] Pedrosa, A. C.; Reis-Silva, A.; Pinheiro-Costa, J.; Beato, J.; Freitas-da-Costa, P.; Falcao, M. S.; Falcao-Reis, F. und Carneiro, A. (2016). Treatment of neovascular age-related macular degeneration with anti-VEGF agents: retrospective analysis of 5-year outcomes. *Clin Ophthalmol* 2016; 10:541-6.
- [379] Tolentino, M. (2011). Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56:95-113.
- [380] Avery, R. L. und Gordon, G. M. (2016). Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:21-9.
- [381] Diabetic Retinopathy Clinical Research, Network; Scott, I. U.; Edwards, A. R.; Beck, R. W.; Bressler, N. M.; Chan, C. K.; Elman, M. J.; Friedman, S. M.; Greven, C. M.; Maturi, R. K.; Pieramici, D. J.; Shami, M.; Singerman, L. J. und Stockdale, C. R. (2007). A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-7.
- [382] Kameda, Y.; Babazono, T.; Uchigata, Y. und Kitano, S. (2018). Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Investig* 2018;9:937-939.
- [383] World Medical Association (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4.
- [384] Renne, T. (2016): Aktuelle Normwerte, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin., Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.,
- [385] Levey, A. S.; Bosch, J. P.; Lewis, J. B.; Greene, T.; Rogers, N. und Roth, D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- [386] Levey, A. S.; Coresh, J.; Greene, T.; Stevens, L. A.; Zhang, Y. L.; Hendriksen, S.; Kusek, J. W.; Van Lente, F. und Chronic Kidney Disease Epidemiology, Collaboration (2006). Using standardized serum creatinine values

- in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145:247-54.
- [387] Stevens, P. E.; Levin, A. und Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, Members (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.
- [388] Farrington, K.; Covic, A.; Aucella, F.; Clyne, N.; de Vos, L.; Findlay, A.; Fouque, D.; Grodzicki, T.; Iyasere, O.; Jager, K. J.; Joosten, H.; Macias, J. F.; Mooney, A.; Nitsch, D.; Stryckers, M.; Taal, M.; Tattersall, J.; Van Asselt, D.; Van den Noortgate, N.; Nistor, I.; Van Biesen, W. und group, Erbp guideline development (2016). Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:ii1-ii66.
- [389] Ketteler, M.; Block, G. A.; Evenepoel, P.; Fukagawa, M.; Herzog, C. A.; McCann, L.; Moe, S. M.; Shroff, R.; Tonelli, M. A.; Toussaint, N. D.; Vervloet, M. G. und Leonard, M. B. (2017). Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26-36.
- [390] Group, Acute Kidney Injury Work (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012;2:1-138.
- [391] Saif, M. W. und Mehra, R. (2006). Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:553-66.
- [392] Gotlib, V.; Khaled, S.; Lapko, I.; Mar, N. und Saif, M. W. (2006). Skin rash secondary to bevacizumab in a patient with advanced colorectal cancer and relation to response. *Anticancer Drugs* 2006;17:1227-9.
- [393] Izzedine, H.; Massard, C.; Spano, J. P.; Goldwasser, F.; Khayat, D. und Soria, J. C. (2010). VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439-48.
- [394] Izzedine, H.; Brocheriou, I.; Deray, G. und Rixe, O. (2007). Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1481-2.
- [395] Usui, J.; Glezerman, I. G.; Salvatore, S. P.; Chandran, C. B.; Flombaum, C. D. und Seshan, S. V. (2014). Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol* 2014;45:1918-27.
- [396] Holz, F. G.; Tadayoni, R.; Beatty, S.; Berger, A.; Cereda, M. G.; Cortez, R.; Hoyng, C. B.; Hykin, P.; Staurengi, G.; Heldner, S.; Bogumil, T.; Heah, T. und Sivaprasad, S. (2015). Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015;99:220-6.
- [397] Ziemssen, F.; Eter, N.; Fauser, S.; Bopp, S.; Radermacher, M.; Hasanbasic, Z.; Holz, F. G. und Studiengruppe, Aura (2015). [Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany]. *Ophthalmologie* 2015;112:246-54.
- [398] Rothenbuehler, S. P.; Waeber, D.; Brinkmann, C. K.; Wolf, S. und Wolf-Schnurrbusch, U. E. (2009). Effects of ranibizumab in patients with subfoveal

- choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147:831-7.
- [399] Coresh, J.; Astor, B. C.; McQuillan, G.; Kusek, J.; Greene, T.; Van Lente, F. und Levey, A. S. (2002). Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920-9.
- [400] Levey, A. S.; Eckardt, K. U.; Tsukamoto, Y.; Levin, A.; Coresh, J.; Rossert, J.; De Zeeuw, D.; Hostetter, T. H.; Lameire, N. und Eknoyan, G. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
- [401] Kitterer, D.; Schaeffner, E. S. und Latus, J. (2015). Determination of renal function in the elderly – What needs to be considered? *Dialyse aktuell* 2015;19(6): 299-303.
- [402] Bareiss, D.; Dickenmann, M. und Burkhalter, F. (2014). [Kidney diseases in elderly patients]. *Praxis (Bern 1994)* 2014;103:1503-8.
- [403] Levey, A. S.; Stevens, L. A.; Schmid, C. H.; Zhang, Y. L.; Castro, A. F., 3rd; Feldman, H. I.; Kusek, J. W.; Eggers, P.; Van Lente, F.; Greene, T.; Coresh, J. und Ckd, E. P. I. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- [404] Seddon, J. M. und Chen, C. A. (2004). The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:17-39.
- [405] Zhang, X.; Saaddine, J. B.; Chou, C. F.; Cotch, M. F.; Cheng, Y. J.; Geiss, L. S.; Gregg, E. W.; Albright, A. L.; Klein, B. E. und Klein, R. (2010). Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010;304:649-56.
- [406] Minassian, D. C.; Reidy, A.; Lightstone, A. und Desai, P. (2011). Modelling the prevalence of age-related macular degeneration (2010-2020) in the UK: expected impact of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1433-6.
- [407] Romero-Aroca, P. (2011). Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes* 2011;2:98-104.
- [408] Finger, R. P.; Fimmers, R.; Holz, F. G. und Scholl, H. P. (2011). Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1061-7.
- [409] Rofagha, S.; Bhisitkul, R. B.; Boyer, D. S.; Sadda, S. R.; Zhang, K. und Group, Seven-Up Study (2013). Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292-9.
- [410] Moja, L.; Lucenteforte, E.; Kwag, K. H.; Bertele, V.; Campomori, A.; Chakravarthy, U.; D'Amico, R.; Dickersin, K.; Kodjikian, L.; Lindsley, K.; Loke, Y.; Maguire, M.; Martin, D. F.; Mugelli, A.; Muhlbauer, B.; Puntmann, I.; Reeves, B.; Rogers, C.; Schmucker, C.; Subramanian, M. L. und Virgili, G. (2014). Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD011230.
- [411] Gibson, J. M. und Gibson, S. J. (2014). A safety evaluation of ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1259-70.

- [412] Chen, Y. und Han, F. (2012). Profile of ranibizumab: efficacy and safety for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:343-51.
- [413] Shahar, J.; Avery, R. L.; Heilweil, G.; Barak, A.; Zemel, E.; Lewis, G. P.; Johnson, P. T.; Fisher, S. K.; Perlman, I. und Loewenstein, A. (2006). Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:262-9.
- [414] Stemplewitz, B.; Svekass, C. und Wagenfeld, L. (2014): Auswirkungen der intravitrealen Ranibizumab (Lucentis®)-Therapie auf den systemischen VEGF-Spiegel Retinologische Gesellschaft. 27. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14rg34, June 12, 2014,
- [415] Gaudreault, J.; Fei, D.; Rusit, J.; Suboc, P. und Shiu, V. (2005). Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-33.
- [416] Tschulakow, A.; Christner, S.; Julien, S.; Ludinsky, M.; van der Giet, M. und Schraermeyer, U. (2014). Effects of a single intravitreal injection of aflibercept and ranibizumab on glomeruli of monkeys. *PLoS One* 2014;9:e113701.
- [417] Sander, B.; Larsen, M.; Moldow, B. und Lund-Andersen, H. (2001). Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:433-8.
- [418] Silva, R. M.; Faria de Abreu, J. R. und Cunha-Vaz, J. G. (1995). Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:721-6.

10 Anhang

10.1 Patienteninformation

Originalversion ohne weitere Bearbeitung

Erstellt durch Frau PD Dr. med. Stemplewitz geb. Meyer-Rüsenberg



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde
Zertifiziert nach ISO 9001
Prof. Dr. Gisbert Richard
Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
www.uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Martinstraße 52 20246 Hamburg
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Dr. med. Birthe Meyer-Rüsenberg
b.meyer-ruesenberg@uke.uni-
hamburg.de
Telefon: 040 42803-2350

Dokumentierte Patienteninformation

Untersuchungen zum Einfluss einer Anti-VEGF-Behandlung (mittels Lucentis-Injektion (0,5mg) in den Glaskörper) auf systemische Spiegel von VEGF, PDGF und PEDF bei Patienten mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD), venösen retinalen Gefäßverschlüssen und diabetischem Makulaödem im Vergleich mit diesen Werten bei Patienten mit trockener AMD
Zusatzuntersuchung: Untersuchung des Einflusses der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie auf die Nierenfunktion

Projektleiterin: Dr. med. Birthe Meyer-Rüsenberg

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Die Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf plant die Durchführung eines Forschungsvorhabens, durch das geklärt werden soll, welchen Einfluss die Behandlung der feuchten Altersbedingten Makuladegeneration, venöser retinaler Gefäßverschlüsse und des diabetischem Makulaödem mit dem Medikament Lucentis® auf die Spiegel von bestimmten Wachstumsfaktoren hat.

Zusätzlich soll die Nierenfunktion während der Behandlung anhand von Blutwerten und Ultraschall überwacht werden.

Bei der feuchten Makuladegeneration entsteht unterhalb der Makula, der Stelle des schärfsten Sehens, eine Gefäßneubildung, die den Aufbau und die Funktion der Netzhaut zerstört und so zu Erblindung führen kann. Lucentis® ist ein Antikörper gegen freies VEGF, ein wichtiger Wachstumsfaktor bei der Entstehung der Erkrankung. Durch die Blockierung dieses Wachstumsfaktors werden die Gefäßneubildungen und die Schwellung der Netzhaut gehemmt. Vorangehende Studien zeigten auch z. T. veränderte Werte von Wachstumsfaktoren im Blut bei trockener AMD. Dies soll in dieser Studie erneut überprüft werden. Bei der trockenen AMD kommt es zum Untergang des retinalen Pigmentepithels und damit auch der Photorezeptoren im Bereich der Stelle des schärfsten Sehens.

Bei venösen Gefäßverschlüssen kommt es zu einer Thrombose in den Gefäßen der Netzhaut. Dadurch entstehen Stauungsblutungen und z. T. auch eine Mangeldurchblutung der Netzhaut. Im Verlauf der Erkrankung kann es durch ein Ausschwemmen von Wachstumsfaktoren zur Bildung einer Schwellung der Netzhautmitte, eines sog. Makulaödems kommen.

Die Veränderungen des Diabetes mellitus am Auge können sehr unterschiedliche Formen und Ausprägungen annehmen. Im Wesentlichen unterscheidet man zwischen 2 Typen: der proliferativen (mit Gefäßneubildungen) und der nicht-proliferativen Form (ohne Gefäßneubildungen). Bei beiden Formen kann es durch die Mangelversorgung der Netzhaut mit Sauerstoff, Ausschüttung von Wachstumsfaktoren sowie durch die Leckage minderwertiger Gefäße zur Ausbildung eines Makulaödems, einer Schwellung der Netzhautmitte kommen.

Um VEGF und 2 weitere Wachstumsfaktoren (PEDF und PDGF) in Ihrem Blut analysieren zu können, wird eine Blutprobe von maximal 30 ml vor der Behandlung mit Lucentis sowie eine Blutprobe von 30 ml im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen oder erneuten Behandlungen entnommen. Bei Patienten mit trockener AMD erfolgt nur eine Blutabnahme bei der ambulanten Kontrolle sowie bei möglichen Wiedervorstellungen. Für die Blutentnahme wird ausschließlich steriles Einwegmaterial verwendet. Eine Übertragung von Krankheiten ist deshalb ausgeschlossen. Durch die Blutentnahme kann es zu Hämatomen, sehr selten Infektionen und in seltenen Fällen zu Nervenschädigungen kommen. Soweit eine Fluoreszenzangiographie (Injektion von Farbstoff über eine Einwegkanüle) durchgeführt wird, erfolgt

die Blutentnahme im Rahmen dieser Untersuchung, so dass keine zusätzliche Belastung für den Studienteilnehmer entsteht.

Zusätzlich soll der Einfluss der Injektionen auf die Nierenfunktion untersucht werden. Dazu bitten wir Sie zweimal im Verlaufe der Behandlung um eine kleine Urinprobe. Außerdem soll am Anfang und Ende der Therapie eine Ultraschalluntersuchung der Nieren durchgeführt werden. Dies sowie eine Blutdruck- und Pulsmessung wird alles während Ihres Aufenthaltes in der Augenklinik durchgeführt werden, so dass für Sie nur ein geringer Zeitaufwand entsteht. Sollten auffällige Ergebnisse entstehen werden wir Sie selbstverständlich informieren.

Die Blut- und Urinproben werden ausschließlich für experimentelle Untersuchungen zwecks Messung dieser Werte verwendet. Dabei werden die Proben umgehend für die entsprechenden Analysen vorbereitet. Ein Teil des Blutes, das sogenannte Serum, wird eingefroren und für spätere Analysen maximal für fünf Jahre aufbewahrt. Eine wirtschaftliche Verwertung der Blutproben ist ausgeschlossen.

Für die Sammlung und Aufbewahrung der Blut- und Urinproben sowie sämtlicher personenbezogener Daten ist Frau Dr. med. Birthe Meyer-Rüsenberg, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, verantwortlich.

Hinsichtlich der privatrechtlichen Verwertbarkeit sollen die wissenschaftlichen Erkenntnisse dieser Studie dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zustehen.

Datenschutz

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Augenklinik) aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ (verschlüsselt) für die Dauer von 5 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z. B. Teile des Geburtsdatums) durch z. B. eine mehrstellige Buchstaben- und Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, hat neben der Studienleiterin Frau Dr. Meyer-

Rüsenberg nur noch ihre Stellvertreterin Frau Dr. Gesser sowie Prof. Dr. Thaiss. Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie informiert oder nicht informiert zu werden.

Diese Studie ist durch die zuständige Ethik-Kommission beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsicht in die Studienunterlagen gewährt werden.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Studienschlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert². Im Falle des Widerrufs der Einverständniserklärung werden die erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert² und in dieser Form weiter genutzt. Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich. Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie ist freiwillig.

¹ **Pseudonymisieren** ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz)

² **Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig hohen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)

10.2 Einverständniserklärung

Originalversion ohne weitere Bearbeitung

Erstellt durch Frau PD Dr. med. Stemplewitz geb. Meyer-Rüsenberg



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde
Zertifiziert nach ISO 9001
Prof. Dr. Gisbert Richard
Direktor

Martinistraße 52
20246 Hamburg
www.uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52 20246 Hamburg
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Dr. med. Birthe Meyer-Rüsenberg
b.meyer-ruesenberg@uke.uni-
hamburg.de
Telefon: 040 42803-2350

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Untersuchungen zum Einfluss einer Anti-VEGF Behandlung (mittels Lucentis-Injektion in den Glaskörper) auf systemische Spiegel von VEGF, PDGF und PEDF bei Patienten mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD), venösen retinalen Gefäßverschlüssen und diabetischem Makulaödem im Vergleich mit diesen Werten bei Patienten mit trockener AMD

Zusatzuntersuchung: Untersuchung des Einflusses der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie auf die Nierenfunktion

_____ (Name des aufklärenden Arztes) hat mich vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit, das Aufklärungsschreiben genau gründlich zu lesen und dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar der Aufklärung/Einverständniserklärung ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Augenklinik) aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ (verschlüsselt) für die Dauer von 5 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z. B. Teile des Geburtsdatums) durch z. B. eine mehrstellige Buchstaben- und Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, hat neben der Studienleiterin Frau Dr. Meyer-Rüsenberg nur noch ihre Stellvertreterin Frau Dr. Gesser sowie Prof. Thaiss.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie informiert oder nicht informiert zu werden.

Diese Studie ist durch die zuständige Ethik-Kommission beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsicht in die Studienunterlagen gewährt werden.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Studienschlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert². Im Falle des Widerrufs der Einverständniserklärung werden die erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert² und in dieser Form weiter genutzt. Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

Zur Entscheidungsfindung wurde mir ausreichend Zeit eingeräumt.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und dass ich mich mit der Teilnahme an der oben genannten Studie einverstanden erkläre.

Datum:

Unterschrift des aufklärenden
Arztes

Unterschrift der/s
Studienteilnehmer/in

¹ **Pseudonymisieren** ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz)

² **Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig hohen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)

10.3 Fragebogen zur nephrologischen Zusatzuntersuchung

Originalversion ohne weitere Bearbeitung

Erstellt durch Prof. Dr. med. Friedrich Thaiss und Sören Galow



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Fragebogen

Untersuchungen zum Einfluss einer Anti-VEGF Behandlung (mittels Lucentis-Injektion in den Glaskörper) auf systemische Spiegel von VEGF, PDGF und PEDF bei Patienten mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD), venösen retinalen Gefäßverschlüssen und diabetischem Makulaödem im Vergleich mit diesen Werten bei Patienten mit trockener AMD

Zusatzuntersuchung: Untersuchung des Einflusses der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie auf die Nierenfunktion

Projektleiterin: Dr. med. Birthe Meyer-Rüsenberg

Nephrologische Leitung: Prof. Dr. med. Friedrich Thaiss

Wissenschaftlicher Mitarbeiter: Sören Galow (Doktorand)

Patientenanamnese:

Allgemeine Vorerkrankungen

Aktuelle Beschwerden

Spezielle Nephrologische Vorerkrankungen

Familienanamnese/ Sozialanamnese

Körperliche Untersuchung/ Erhebung der Vitalzeichen

RR: _____ Hf: _____

Medikamenteneinnahme (Dauertherapie und Akut-Medikation)

Diabetes ja/ nein (Typ, aktuelle Therapie, diabetische Nephropathie)

Ödeme ja/ nein (aktuell; zu bestimmten Tages- oder Nachtzeiten)

Onkologische Anamnese ja/nein (Tumorerkrankungen, Chemotherapien)

Raucher ja/nein (seit wann beendet, kumulatives (Ex-)Fumatorium)

Hausarzt: _____ Kontakt/ Tel.:

Nephrologe: _____ Kontakt/ Tel.:

Augenarzt: _____ Kontakt/ Tel.:

Andere Fachärzte: _____ Kontakt/ Tel.:

Andere Fachärzte: _____ Kontakt/ Tel.:

Vielen Dank für ihre Hilfe. Bei Fragen wenden sie sich jederzeit an uns.
Dieser Fragebogen muss nur einmalig ausgefüllt werden.

10.4 Fragebogen der augenärztlichen Primärstudie

Originalversion ohne weitere Bearbeitung

Erstellt durch Frau PD Dr. med. Stemplewitz geb. Meyer-Rüsenberg



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde
Zertifiziert nach ISO 9001
Prof. Dr. Gisbert Richard
Direktor

Martinistraße 52
20246 Hamburg
www.uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52 20246 Hamburg
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Dr. med. Birthe Meyer-Rüsenberg
b.meyer-ruesenberg@uke.uni-
hamburg.de
Telefon: 040 42803-2350

Fragebogen

Untersuchungen zum Einfluss einer Anti-VEGF Behandlung (mittels Lucentis-Injektion in den Glaskörper) auf systemische Spiegel von VEGF, PDGF und PEDF bei Patienten mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD), venösen retinalen Gefäßverschlüssen und diabetischem Makulaödem im Vergleich mit diesen Werten bei Patienten mit trockener AMD

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben sich freundlicherweise bereit erklärt, an unserer Studie teilzunehmen. Um sicher zu gehen, dass Sie alle Anforderungen des Studienprotokolls erfüllen, möchten wir Ihnen noch einige Fragen stellen:

A) Bestehen bei Ihnen Erkrankungen der/des (bitte Zutreffendes markieren):

1. **Lunge:** Asthma bronchiale COPD Schlafapnoe sonstige:
2. **Leber:** Hepatitis sonstige:
3. **Herzen:** Koronare Herzerkrankung ischämische Herzerkrankung sonstige:
4. **Schilddrüse:** SD-Überfunktion SD-Unterfunktion Morbus Basedow sonstige:
5. **Magen-Darm-Trakt:** CED Morbus Crohn Colitis Ulcerosa sonstige:

6. **Muskulären Systems**: sonstige:

7. **Haut**: Schuppenflechte Neurodermitis sonstige:

B) Leiden Sie an einer **Tumorerkrankung**?

ja / nein, wenn ja, welche:

C) **Rauchen** Sie?

ja / nein

D) Nehmen Sie **Medikamente** ein wie

1. Cholesterinsenker (Simvastatin, Pravastatin o. ä.)

2. Immunsuppressiva (Sandimmun; Cellcept o. ä.)

3. Antibiotika (Pencillin, Ciproflocacin o. ä)

5. „Blutverdünnung“(Macumar, Xarelto, Eliquis o. ä)

4. sonstige:

Vielen Dank für Ihre Hilfe. Dieser Fragebogen muss nur einmalig beim 1. Besuch ausgefüllt werden. Bei Fragen wenden sie sich gern jederzeit an uns.

11 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Friedrich Thaiss und Frau PD Dr. med. Birthe Stemplewitz für die Bereitstellung des Themas, die enorme Unterstützung und die große Geduld.

Danken möchte ich außerdem meinen ehemaligen Mitstudenten, heutigen Kollegen und guten Freunden Michael Bhattarai, Torben Rode, Anni Stodtmeister, Judith Saul, Herrmann Krähling, Anne Freund, Pascal Holey und Henrike Bachmann, die mich im Rahmen des Studiums begleitet und moralisch unterstützt haben. Weiterer Dank gilt Benjamin Jakobs, Tobias Windisch, Hendrik Lüth und Dr. med. Jan K. Hennigs für ihre Unterstützung und Hilfestellungen bei der Datenerhebung und den technischen Feinheiten.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern, Joachim und Sabine Galow.

Und ein letzter und besonderer Dank gilt der Liebe meines Lebens, Hilke Koers.

Danke, dass du da bist!

12 Akademischer Lebenslauf

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

13 Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: *Sören Galow*