

Aus der Augenklinik
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)
der Universitätsmedizin Göttingen

**Ergebnisse der Behandlung retinaler Erkrankungen mit
Makulaödem anhand des modifizierten Treat & Extend-
Schemas im 3-er Block
Retrospektive Analyse aus der täglichen klinischen An-
wendung**

- 1. Chorioidale Neovaskularisation im Rahmen einer
altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)**
- 2. Diabetisches Makulaödem**
- 3. Makulaödem nach retinalem Venenverschluss**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von
Carolin Alisa Dittmann

aus
Nordhausen

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer Prof. Dr. med. N. Feltgen

Ko-Betreuer: PD Dr. Dr. A. Meyer

Prüfungskommission

Referent Prof. Dr. med. N. Feltgen

Ko-Referent: PD Dr. Dr. A. Meyer

Promotor: Prof. Dr. Ralf Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 14.06.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

"Ergebnisse der Behandlung retinaler Erkrankungen mit Makulaödem anhand des modifizierten Treat & Extend-Schemas im 3-er Block. Retrospektive Analyse aus der täglichen klinischen Anwendung.

1. Chorioidale Neovaskularisation im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
2. Diabetisches Makulaödem
3. Makulaödem nach retinalem Venenverschluss"

eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

Carolin Alisa Dittmann

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Take P, Dittmann CA, Mackerodt L, Callizo J, Striebe NA, Hoerauf H, Feltgen N, Bemme S (2020):
Das modifizierte Treat-and-Extend-Schema mit Injektionsblöcken in der IVOM-Therapie Retrospektive Analyse aus der täglichen klinischen Anwendung. Ophthalmologe (im Druck)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen zum anatomischen Aufbau des Auges und der Netzhautmitte...3	
1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der untersuchten Erkrankungen 4	
1.2.1 Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)	4
1.2.2 Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem.....	6
1.2.3 Retinale Venenverschlüsse	7
1.3. Diagnostik des Makulaödems.....	9
1.3.1 Optische Kohärenztomographie (OCT): Entstehung, Funktion, Anwendung zur Diagnostik.....	9
1.3.2 Visusmessung	11
1.4. Therapie des Makulaödems	12
1.4.1 Medikamente	12
1.4.2 Therapeutisches Konzept: IVOM.....	16
1.4.3 Injektionsschemata.....	17
1.4.3.1 Pro-re-nata-Schema	18
1.4.3.2 Treat-and-Extend-Schema	20
1.5 Probleme und Einschränkungen der IVOM-Therapie	23
1.6 Zielsetzung	24
2 Material und Methoden	26
2.1 Studienziel, Untersuchungsparameter.....	26
2.2 IVI-Manager.....	27
2.3 Datenerfassung, Patientenkollektiv, Auswertungsvorgehen	27
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.4.1 Einschlusskriterien.....	29

2.4.2	Ausschlusskriterien.....	29
2.5	Aufbau des zugrundeliegenden Behandlungsschemas.....	30
2.6	Statistik.....	35
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Epidemiologische Daten und verwendete Medikamente.....	36
3.2	Anzahl der Injektionen und Kontrollen.....	37
3.3	Dauer von Diagnosestellung bis zur ersten Injektion.....	39
3.4	Extension und Injektionsintervalle.....	39
3.5	Erreichen von zwölf Wochen (= primäres Zielkriterium).....	41
3.6	Erreichen von zehn Wochen.....	42
3.7	Adhärenz nach einem Jahr.....	43
3.8	Visusverlauf.....	44
3.9	Verlauf der Netzhautdicke.....	45
4	Diskussion.....	47
4.1	Patientenkollektiv.....	47
4.2	Medikamente.....	47
4.3	Behandlungsverlauf.....	48
4.3.1	Behandlungsdauer.....	48
4.3.2	Behandlungsverzögerung.....	49
4.3.3	Anzahl der Injektionen.....	50
4.3.4	Anzahl der Kontrolluntersuchungen.....	51
4.3.5	Injektionsintervalle.....	52
4.4	Erreichen von zwölf Wochen (= primäres Zielkriterium).....	52
4.5	Adhärenz nach einem Jahr.....	54
4.6	Visusverlauf (funktioneller Therapieerfolg).....	56
4.7	Verlauf der Netzhautdicke (morphologischer Therapieerfolg).....	58
4.8	Mögliche Nachteile des modifizierten Treat-and-Extend-Schemas im 3er-Block (Über-/Untertherapie).....	59

4.9 Limitationen	60
5 Zusammenfassung	61
6 Anhang.....	63
7 Literaturverzeichnis.....	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schemazeichnung des anatomischen Aufbaus des Augapfels.	3
Abbildung 2: Die Fovea.	4
Abbildung 3: Die verschiedenen Schichten der Retina bei einer gesunden Person.	10
Abbildung 4: Zystoides Makulaödem.	10
Abbildung 5: Therapieschema der IVAN-Studie (PRN).	19
Abbildung 6: Therapieschema der CATT-Studie (PRN).	20
Abbildung 7: Treat-and-Extend-Schema.	21
Abbildung 8: Blockartiges Treat-and-Extend-Schema der Studie von Mantel et al. (2014).	32
Abbildung 9: Göttinger Injektionsschema zur IVOM-Therapie.	34
Abbildung 10: Beispielhafter individueller Patientenverlauf im Rahmen des modifizierten Treat-and-Extend-Schemas.	35
Abbildung 11: Verteilung der verwendeten Medikamente je Diagnose.	37
Abbildung 12: Anzahl der Injektionen und Untersuchungen im ersten Jahr.	38
Abbildung 13: Dauer (Wochen) von Diagnosestellung bis zur ersten Injektion (= Behandlungsbeginn) je Diagnose.	39
Abbildung 14: Injektionsabstände (Wochen) im Vergleich zur vorherigen Injektion zusammengefasst über alle Diagnosen.	40
Abbildung 15: Maximal erreichtes Injektionsintervall je Diagnose [Boxplot].	40
Abbildung 16: Maximal erreichte Injektionsintervalle je Diagnose [absolute Patientenanzahlen].	41
Abbildung 17: Prozentualer Anteil der Patienten, die ein maximales Injektionsintervall von mindestens zwölf Wochen erreichten.	42
Abbildung 18: Prozentualer Anteil der Patienten, die ein maximales Injektionsintervall von mindestens zehn Wochen erreichten.	43
Abbildung 19: Ergebnisse der Visusmessungen.	44
Abbildung 20: Ergebnisse der Messungen der Netzhautdicke im Verlauf.	46
Abbildung A.1: IVOM Behandlungsleitlinie UMG vom 09.04.2016.	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse zur Untersuchung der Häufigkeit der AMD	6
Tabelle 2: Wiederbehandlungskriterien für Makulaödeme.	11
Tabelle 3: Beispielhafte Umrechnungstabelle zum Vergleich verschiedener Darstellungen der Visusbefunde.	12
Tabelle 4: Übersicht über die in dieser Studie verwendeten VEGF-Inhibitoren Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab.	16
Tabelle 5: Vergleich der Vorteile von PRN-Schemata und Treat-and-Extend-Schemata.	22
Tabelle 6: Sekundäre Zielparameter.	26
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien.	30
Tabelle 8: Epidemiologie, Injektionsseite, Gesamtzahl verabreichter Injektionen, sowie anteilige Verwendung der Medikamente je Erkrankung.	36
Tabelle 9: Gesamtbehandlungsdauer in Wochen gemessen von der ersten bis zur letzten Injektion.	37
Tabelle 10: Gesamtzahl der Injektionen und Kontrolluntersuchungen pro Patient im Behandlungszeitraum, sowie im ersten Jahr.	38
Tabelle 11: Dauer von der Diagnosestellung bis zum Behandlungsbeginn in Wochen.	39
Tabelle 12: Maximal erreichtes Injektionsintervall in Wochen je Diagnose.	41
Tabelle 13: Prozentualer Anteil der Patienten, die ein maximales Injektionsintervall von mindestens zwölf Wochen erreichten.	42
Tabelle 14: Prozentualer Anteil der Patienten, die ein maximales Injektionsintervall von mindestens zehn Wochen erreichten.	43
Tabelle 15: Anteilige Patientenadhärenz nach zwölf Monaten (ein Jahr).	43

Abkürzungsverzeichnis

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(n)AMD	(neovaskuläre) altersabhängige Makuladegeneration
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAG (Selbsthilfe)	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V.
BÄK	Bundesärztekammer
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CATT	Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials
CNV	choroidale Neovaskularisation
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
ETDRS	<i>Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Score</i>
FAG	Fluoreszeinangiografie
GK	Glaskörper
IVAN	Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation
IVOM	intravitreale operative Medikamenteneingabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MÖ	Makulaödem

OCEAN	Observation of treatment patterns with Lucentis and real life ophthalmic monitoring, including optional OCT in approved indications
PRN	<i>pro-re-nata</i>
RG	Retinologische Gesellschaft
(R)PE	(Retinales) Pigmentepithel
RVV	Retinaler Venenverschluss
SD-OCT	<i>spectral-domain optical coherence tomography</i> , Optische Kohärenztomographie
T&E	<i>treat-and-extend</i>
VAV	Venenastverschluss
VDBD	Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VIEW	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
ZVV	Zentralvenenverschluss

1 Einleitung

„Wie steht´s mit Ihrer Gesundheit? Ich bitte Sie, sorgen Sie doch für diesen Leib mit anhaltender Treue. Die Seele muß nun einmal durch diese Augen sehen, und wenn sie trüb sind, so ist´s in der ganzen Welt Regenwetter.“

Johann Wolfgang von Goethe.

Auszug aus einem Brief an Augustin Trapp, 28. Juli 1770 (Adolf Schöll 1857)

Die Therapie von Patienten¹ mit Makulaödem gewinnt aufgrund des demografischen Wandels unserer Bevölkerung zunehmend an Bedeutung. Die Herausforderungen bestehen nicht nur aus epidemiologischer und medizinischer Sicht, sondern auch aus ökonomischer und wissenschaftlicher. Das Interesse scheint in den letzten Jahren unnachgiebig zu sein, da man die Bedeutung der Problematik frühzeitig erkannt hat und eine Vielzahl von Darstellungs- und Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Die Ergebnisse sollen verbessert, die Kosten gesenkt und die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden. Bezogen auf die Bedeutung der einzelnen Krankheitsbilder stellt die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) die häufigste Erblindungsursache bei Personen über 65 Jahren und die diabetische Retinopathie die häufigste Erblindungsursache im Alter von 20 bis 65 Jahren in den Industrienationen dar (Augustin 2001; Grehn 2006; Feltgen und Hoerauf 2011; Sachsenweger 2003). Auch retinale Venenverschlüsse können zu einem progredienten Sehverlust bis hin zur Erblindung führen und stellen mit einer Prävalenz von 0,77 % bei Personen über 55 Jahren in Europa einen nicht irrelevanten Anteil der Augenerkrankungen dar (Li et al. 2019; Song et al. 2019).

In der vorliegenden Studie soll daher die Behandlungsstrategie der intravitrealen operativen Medikamentenapplikation (IVOM) der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen, welche seit April 2016 Anwendung findet, hinsichtlich ihrer Effektivität und Eignung für den klinischen Alltag anhand einer retrospektiven Analyse unter-

¹ Aus Gründen der erleichterten Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf gendergerechte Sprache zentraler Begriffe verzichtet. Entsprechende Begriffe sind im Sinne der Gleichbehandlung als für alle Geschlechter geltend anzusehen.

sucht werden. Die Ergebnisse sollen außerdem mit dem erfolgversprechenden Behandlungsschema der Schweizer Gruppe um Mantel et al. (2014) verglichen werden, welches als Grundlage für das neu entwickelte Göttinger Schema diente. Zuletzt sollen erstmals die Ergebnisse sowie die Anwendbarkeit des Schemas um Mantel et al. (2014) im klinischen Alltag in der UMG-Augenklinik getestet werden.

1.1 Grundlagen zum anatomischen Aufbau des Auges und der Netzhautmitte

Das Auge wird anatomisch unterteilt in einen Vorderabschnitt (Hornhaut bis zur Linse) und einen Hinterabschnitt (Linse bis zum Augenhintergrund).

Die Netzhaut (Retina) stellt die innerste Schicht dar und besteht aus den Sinnesrezeptoren, namentlich Zapfen und Stäbchen, welche die eingefangenen Lichtreize in elektrische Signale umwandeln und diese dann über den Sehnerven zum Gehirn weiterleiten. Das retinale Pigmentepithel (RPE) grenzt als äußerste Schicht der Retina die Sinnes- und Nervenzellen zur Chorioidea (= Gefäßhaut) hin ab und ist für den retinalen Stoffwechsel, die Absorption von Licht, sowie für die Bildung der Blut-Retina-Schranke von Bedeutung. Zwischen RPE und Chorioidea findet man noch eine dünne Grenzmembran, die auch als Bruch-Membran bezeichnet wird und die Basalmembran des RPE darstellt. Der Glaskörper (GK) liegt der Netzhaut von innen an und füllt die gesamte hintere Augenkammer bis zur Linse hin aus (Abbildung 1) (Augustin 2001).

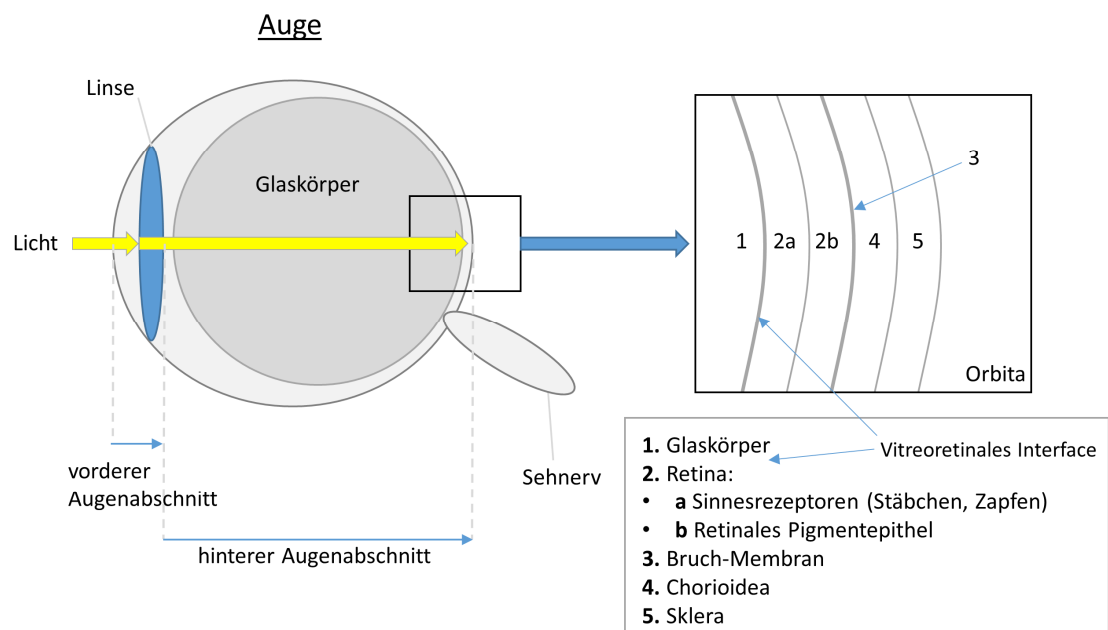


Abbildung 1: Schemazeichnung des anatomischen Aufbaus des Augapfels. Eigene Darstellung.

Im Rahmen eines Makulaödems kommt es zur Einlagerung von Flüssigkeit in die Retina. Die Flüssigkeit kann sowohl intraretinal, also zwischen den Zellen der Retina eingelagert werden und wird dann als zystoides Makulaödem bezeichnet (ZMÖ). Liegt die Flüssigkeit zwischen neurosensorischer Netzhaut und RPE wird sie als neurosensorische Abhebung bezeichnet.

Neben der vertikalen Ödemdetektion ist auch die horizontale Ausdehnung von Bedeutung, insbesondere ob im Rahmen des Ödems eine foveale Beteiligung vorliegt. Die Fovea ist eine grubenförmige Absenkung in der Mitte der Makula und enthält ausschließlich Zapfen (Abbildung 2) (Augustin 2001).

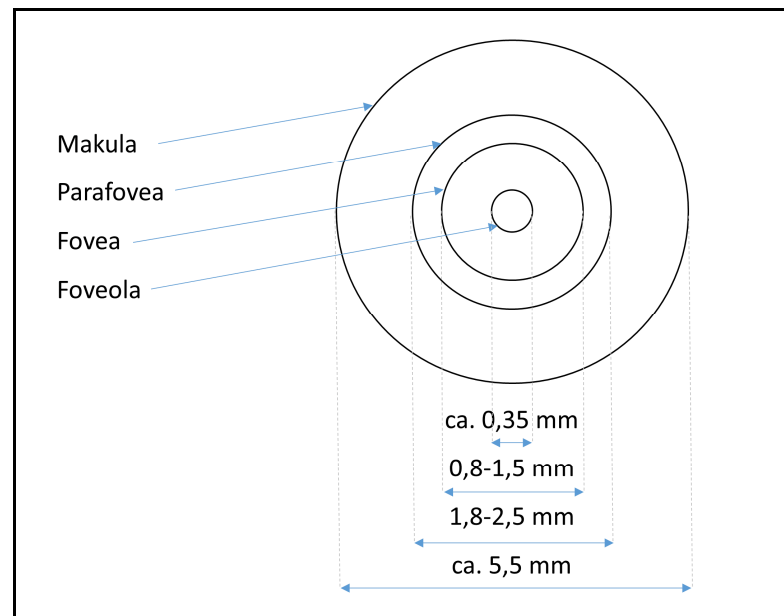


Abbildung 2: Die Fovea. Eigene Schemazeichnung frei nach Bringmann et al. (2018).

1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der untersuchten Erkrankungen

1.2.1 Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Die Leitlinie zur Altersabhängigen Makuladegeneration (=AMD) des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. (2015) definiert die AMD wie folgt:

„Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine komplexe, multifaktorielle degenerative Erkrankung im Bereich äußerer Netzhautschichten und des retinalen Pigmentepithels. Frühstadien sind charakterisiert durch progrediente Ablagerungen (Drusen) in der Bruchschen Membran. Das Spätstadium ist gekennzeichnet durch chorioidale Neovaskularisation und/oder Atrophie ("geographische Atrophie"). Neben dem Alter spielen genetische Risikofaktoren und exogene Faktoren (u.a. Ernährung und Rauchen) eine Rolle.“

Bei den oben genannten Drusen handelt es sich um Ablagerungen aus Stoffwechselprodukten in Form von Fetten und Hyalin zwischen dem RPE und der Bruch'schen Membran. Sie entstehen durch eine Überlastung des RPE, während des Abbaus der Rezeptoraußenglieder und erhöhen die Permeabilität der Bruch'schen Membran und damit der Blut-Retina-Schranke. In der Ophthalmoskopie erkennt man runde, helle Flecken am Augenhintergrund. Sie führen in der Folge zur Abhebung und Atrophie des RPE, welche schließlich einen Funktionsverlust darüber liegender Photorezeptoren auslöst. In Folge dessen kommt es zum Visusverlust und verzerrtem Sehen (Metamorphopsie) als klassisches Frühsymptom der AMD (Grehn 2006; Augustin 2001). Heute wird anhand der Drusengröße und Pigmentveränderungen zwischen früher, intermediärer und später AMD unterschieden (Schargus 2015; Li et al. 2020; Wong et al. 2014; Ferris et al. 2013).

Die Spätform der AMD wird zusätzlich in eine trockene und eine feuchte Form unterteilt (Al-Zamil and Yassin 2017). Die trockene AMD (= geographische/ areoläre Atrophie) entsteht durch einen Verlust von Zellen des Pigmentepithels, sowie einer Degeneration der Choriokapillarisschicht der Aderhaut sowie der äußeren Photorezeptorschicht der Retina (BVA 2015, 2015). Bei der neovaskulären oder feuchten AMD kommt es zu einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV). Dabei entsteht ein Komplex aus Gefäßen und begleitendem Bindegewebe (= fibrovaskulärer Komplex), der für die destruktiven Folgen verantwortlich ist. Unbehandelt führt die CNV im Rahmen einer AMD zu Erblindung im Sinne des Gesetzes (Sehvermögen < 0,02) (BVA 2015). Die neovaskuläre AMD tritt bei etwa 10 % der AMD-Patienten auf, ist jedoch bei 80 – 90 % der Betroffenen für einen Visusverlust verantwortlich (Quillen 1999).

Eine AMD tritt klassischer Weise im Verlauf beidseits auf (BVA 2015). Als Risikofaktoren werden neben dem Alter folgende Parameter diskutiert: weibliches Geschlecht, familiäre Belastung, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, Rauchen), eine chronische Lichtbelastung, ein Mangel an Antioxidantien, sowie ein erhöhter BMI (Augustin 2001; BVA 2015; Al-Zamil and Yassin 2017). Vermutlich liegt der Erkrankung auch eine genetische Komponente zugrunde (Feltgen und Hoerauf 2011; Augustin 2001; Al-Zamil and Yassin 2017).

Die AMD ist die häufigste Erblindungsursache bei Personen über 65 Jahren in den Industrienationen (Augustin 2001; Feltgen und Hoerauf 2011). Unter den 45- bis 64-

jährigen repräsentiert sie die zweithäufigste Erblindungsursache nach der diabetischen Retinopathie (Augustin 2001). Colijn et al. (2017) konnten in einer Metaanalyse im Jahr 2017 zeigen, dass bei den untersuchten Personen zwischen 40 und ≥ 85 Jahren 2,3 - 16,8 % der Probanden über alle Altersklassen hinweg an einer frühen Form der AMD und 0,2 - 5,6 % an einer späten AMD erkrankt waren. Dabei stieg die Prävalenz der frühen AMD mit dem Alter von 3,5 % bei 55-59-jährigen auf 17,6 % bei ≥ 85 -jährigen an, während die Prävalenz der späten AMD von fast null in der jüngsten Gruppe auf 9,8 % in der ältesten Gruppe anstieg (Tabelle 1) (Colijn et al. 2017). In der EUREYE-Studie konnte weiterhin gezeigt werden, dass die (trockene) geografische Atrophie bei 1,2 %, die neovaskuläre AMD (nAMD) bei 2,3 % und die bilaterale AMD bei 1,4 % der untersuchten Patienten auftrat (Augood et al. 2006).

Tabelle 1: Ergebnisse zur Untersuchung der Häufigkeit der AMD frei nach Colijn et al. (2017).

Erkrankung	Patientenalter	Patienten erkrankt (%)
Frühe AMD	• 55-59 Jahre	3,5 %
	• ≥ 85 Jahre	17,6 %
Späte AMD	• 55-59 Jahre	fast 0 %
	• ≥ 85 Jahre	9,8 %

Patienten die an einer AMD mit CNV leiden, erkranken in 50 % der Fälle auch am zweiten Auge innerhalb von zehn Jahren an einer exsudativen Form (Klein et al. 2002; Wang et al. 2007). Damit ist das Sehvermögen, die Lebensqualität und die Selbstständigkeit der Betroffenen stark gefährdet.

1.2.2 Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste Erblindungsursache im Alter von 20 bis 65 Jahren und der zweithäufigste Grund der Erblindung bei älteren Patienten (Augustin 2001; Grehn 2006; Sachsenweger 2003). Ihr Auftreten hängt von der Blutzuckereinstellung, sowie von Krankheitsdauer und -verlauf ab. Die Inzidenz des

Diabetes mellitus ist weltweit steigend. Es werden im Wesentlichen zwei verschiedene Formen unterschieden: die nichtproliferative und die proliferative Retinopathie (Augustin 2001; Grehn 2006).

Beim Diabetes mellitus entstehen Mikroangiopathien, die im Verlauf zu Gefäßsklerose, Zellschädigung und Ischämie der Retina führen. Sie sind erkennbar an Mikroaneurysmen, harten Exsudaten und punktförmigen Blutungen. Durch das ausgeschüttete VEGF (vascular endothelial growth factor) sprossen neue, minderwertige Gefäße im Rahmen einer CNV ein. Durch die hohe Permeabilität entwickelt sich ein Netzhautödem. Es kann im Verlauf zu retinalen Blutungen aus den neuen Gefäßen, sowie zu Glaskörperhämorrhagien kommen. Den größten Risikofaktor stellt die schlechte Einstellung des Blutzuckers dar, die eine interdisziplinäre Strategie erforderlich macht (Grehn 2006). Weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer diabetischen Retinopathie sind die diabetische Nephropathie, hormonelle Einflüsse wie beispielsweise eine Schwangerschaft, arterielle Hypertonie, Adipositas und Nikotinabusus (Augustin 2001; Hammes et al. 2018). Die diabetische Makulopathie ist mit einer ischämischen Netzhautverdickung, Lipidexsudaten und (zystoidem) Makulaödem vergesellschaftet (Augustin 2001).

Die Gutenberg Health Study generierte 2015 folgende epidemiologischen Daten zu dieser Erkrankung: im Studienkollektiv von 35 bis 74 Jahre alten Probanden aus Deutschland litten 7,5 % an Diabetes. Davon hatten 21,7 % eine diabetische Retinopathie und 2,3 % bereits eine diabetische Makulopathie (Raum et al. 2015). Eine globale Metaanalyse, die Daten aus 35 Diabetikerstudien auswertete, kam 2012 zu ähnlichen Ergebnissen: die Gesamtprävalenz der diabetischen Retinopathie betrug 34,6 %, die Prävalenz des diabetischen Makulaödems (DMÖ) lag bei 6,81 % (Yau et al. 2012). Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie ist dabei bei Typ-1-Diabetikern mit 24 – 27 % höher, als bei Typ-2-Diabetikern mit 9 – 16 %. Somit ist auch das Makulaödem bei Typ-1-Diabetikern (ca. 10 %) häufiger vertreten (Typ-2-Diabetiker: 6 %) (Hammes et al. 2018).

1.2.3 Retinale Venenverschlüsse

Die retinalen Venenverschlüsse stellen nach der diabetischen Makulopathie die zweithäufigste Erkrankung des retinalen Gefäßsystems dar. Die Prävalenz der retinalen Venenverschlüsse liegt bei 0,77 % bei Personen über 55 Jahren in Europa, Tendenz steigend (Li et al. 2019; Song et al. 2019). Sie können entsprechend ihrer

flächigen Ausdehnung weiter in Zentralvenen- (ZVV), Hemizentralvenen- (HZVV), Venenast- (VAV) und makulären Venenastverschluss unterteilt werden (Mirshahi et al. 2008; BVA, RG, DOG 2010). Für diese Arbeit reicht jedoch die grobe Unterscheidung in Zentralvenenverschluss (ZVV), sowie Venenastverschluss (VAV). Die Prävalenz des ZVV beträgt 0,13 %, während der VAV mit einer Prävalenz von 0,64 % deutlich häufiger auftritt (Song et al. 2019).

Weiterhin kann eine Subklassifikation in ischämische, sowie nicht-ischämische venöse Gefäßverschlüsse erfolgen. Der Grad der Ischämie, welcher mittels Fluoreszeinangiografie (FAG) ermittelt werden kann, gibt dabei Auskunft über Schwere und Verlauf der Erkrankung. Auftreten und Art der Folgeerscheinungen werden außerdem durch das Ausmaß des Verschlusses beeinflusst (Mirshahi et al. 2008).

Die Pathogenese erfolgt multifaktoriell, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Durch den gemeinsamen Verlauf von Vene und Arterie durch das Zentrum des Sehnervs, sowie die deutlich schwächere venöse Gefäßwand im Vergleich zur Arterie kommt es durch verschiedene Ursachen wie beispielsweise Atherosklerose zur venösen Kompression. Diese spielt in der Entstehung der Verschlüsse eine bedeutende Rolle, da bereits geringfügige hämodynamische Veränderungen in der Folge den Verschluss begünstigen können. Ursächlich sind des Weiteren eine erhöhte Viskosität beispielsweise durch entzündliche Vorgänge wie Vaskulitis oder pathologische Veränderungen der Blutbildung, ein erhöhter intraokularer Druck, sowie eine Thrombophilie, vor allem bei Patienten unter 50 Jahren (Mirshahi et al. 2008; Feltgen und Pielen 2015). Als Risikofaktoren für das Auftreten venöser Verschlüsse gelten außerdem das Lebensalter der Patienten, kardiovaskuläre Faktoren wie Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, Adipositas, Nikotinabusus und allgemein rheologische Veränderungen (BVA, RG, DOG 2010). Bei über 99,9 % der Venenastverschlüsse liegt die Ursache an arteriovenösen Kreuzungen (Mirshahi et al. 2008).

Symptomatisch werden die RVV-Patienten mit Makulabeteiligung durch einen Visusverlust, der sich meist abhängig von Ausmaß und Schwere des Verschlusses über mehrere Tage nach dem Ereignis entwickelt. Ursächlich für die Symptomatik ist das Makulaödem (Mirshahi et al. 2008).

Weitere Komplikationen nach retinalem Venenverschluss sind das Neovaskularisationsglaukom, eine epiretinale Gliose und Glaskörperblutungen (BVA, RG, DOG

2010; Jaulim et al. 2013). Diese entstehen v.a. durch Neovaskularisationen, die sich analog zur AMD und zum DMÖ bei Unterversorgung der Retina entwickeln können. Sie treten bei 16 % der Patienten auf (BVA, RG, DOG 2010).

1.3. Diagnostik des Makulaödems

1.3.1 Optische Kohärenztomographie (OCT): Entstehung, Funktion, Anwendung zur Diagnostik

Die optische Kohärenztomografie (OCT) ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik begleitend zur IVOM. Es ist ein kontaktloses, nichtinvasives Verfahren mit dem zwei- und dreidimensionale in-vivo Schnittbilder der Retina erzeugt werden können. Die hohe Auflösung der Aufnahmen ermöglicht dabei eine genaue morphologische Beurteilung der Retina, sodass selbst kleinste Veränderungen wie beispielsweise Flüssigkeitsansammlungen in der Retina detektiert werden können (Jittpoonkuson et al. 2010; BVA, RG, DOG 2014, 2018). Dabei funktioniert das OCT ähnlich dem Ultraschall, nur dass hierbei statt mit Ultraschallwellen mit Laserlicht im Nahinfrarot-Bereich gearbeitet wird. Es findet auch in anderen medizinischen Bereichen wie der Gynäkologie, Onkologie, Dermatologie, Endoskopie und Kardiologie Anwendung, wobei es auf Grund seiner Eigenschaften am häufigsten in der Augenheilkunde angewendet wird (Eladawi et al. 2018). Die erste klinische Anwendung fand 1991 durch Huang et al. (1991) in Massachusetts statt. Seitdem wurde die Technik laufend weiterentwickelt. Sie ist schnell durchführbar, kommt ohne ionisierende Strahlung aus, ist kostengünstig und stellt für den Patienten keine Belastung dar (Lang et al. 2013). Im Rahmen der Kontrollen nach IVOM dient es unter anderem zur Verlaufsbeurteilung und Indikationsstellung zur Therapie.

Heutzutage wird die Spectral-Domain-OCT-Technik angewendet (SD-OCT). Sie liefert eine hohe Auflösung bei schneller Bildaufnahme. Es wird dabei die Interferenz der einzelnen gemessenen Wellenlängen im reflektierten Lichtstrahl mittels eines Spektrometers gemessen (Helb et al. 2010). Ein Tracker speichert den genauen Ort der Aufnahme im Auge, wodurch exakte Behandlungsverläufe dokumentiert werden können.

Je nach Studie wird die Retina in verschiedene Anzahlen von Schichten eingeteilt. El Tanboly et al. (2016 - 2016) konnten zwölf verschiedene Schichten in den OCT-

Bildern benennen (Abbildung 3). In Abbildung 4 ist zum Vergleich das OCT-Bild eines Patienten mit zystoidem Makulaödem gezeigt.

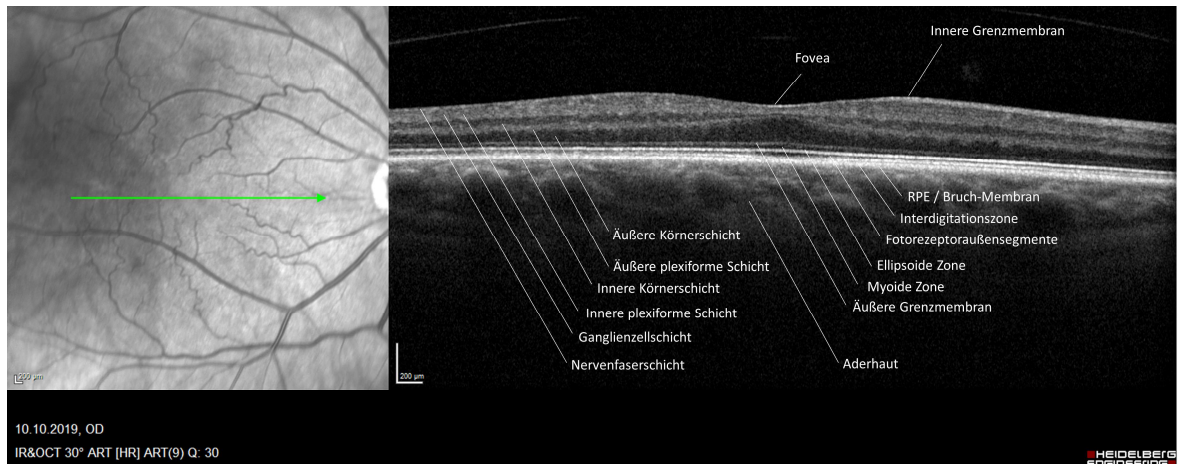


Abbildung 3: Die verschiedenen Schichten der Retina bei einer gesunden Person. Eigene Darstellung nach El Tanboly et al. (2016 - 2016). [Eigentum der Universitätsaugenklinik Göttingen, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen]

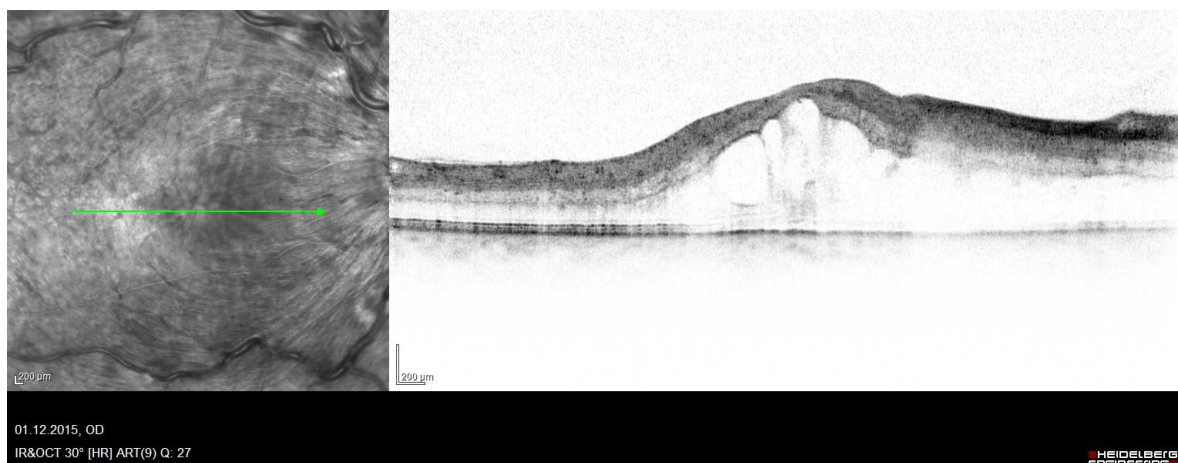


Abbildung 4: Zystoides Makulaödem. [Eigentum der Universitätsaugenklinik Göttingen, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen]

Da sich gezeigt hat, dass die morphologischen Veränderungen (OCT) den funktionellen Aspekten (Visus) vorausgehen, hat sich die OCT-basierte Behandlung neben der Visus-orientierten Therapie etabliert (Brown et al. 2011; Haller et al. 2011). In einer Stellungnahme der BVA, RG, DOG (2014) wurden die in Tabelle 2 dargestellten Weiter- und Wiederbehandlungskriterien für die AMD, sowie für die Behandlung von Makulaödem anderer Genese genannt.

Tabelle 2: Wiederbehandlungskriterien für Makulaödeme. Eigene Darstellung nach BVA, RG, DOG (2014) und Heimes et al. (2016a).

Wiederbehandlungskriterien für Makulaödeme
<ul style="list-style-type: none"> ▪ intraretinale Flüssigkeit ▪ zystoider Anteil der intraretinalen Flüssigkeit ▪ subretinale Flüssigkeit ▪ intra- und/oder subretinale Flüssigkeit mit fovealer Beteiligung ▪ zunehmende RPE-Abhebung ▪ sub- oder intraretinale Blutung ▪ verdickte zentrale Netzhaut ▪ (erneute) Visusreduktion

Die OCT-Beurteilung ist im klinischen Alltag allerdings nicht trivial. In einer großen industrie-unabhängigen Vergleichsstudie zum Einsatz von VEGF-Inhibitoren bei AMD-Patienten, der sog. CATT-Studie (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) betrug die Übereinstimmung der OCT-Auswertung bezüglich der Aktivitätskriterien zwischen Studienzentren und Reading-Center (= standardisierte Auswertung durch Experten) lediglich 69 % (Martin et al. 2012). Um eine einheitliche und vergleichbare Auswertung der Befunde durchzuführen entwarfen Reading-Center im Rahmen des ORCA-Moduls der in Deutschland durchgeführten OCEAN-Studie (Observation of treatment patterns with Lucentis and real life ophthalmic monitoring, including optional OCT in approved indications) 2016 einen Kriterienkatalog, mit dessen Hilfe OCTs standardisiert beurteilt werden können (Heimes et al. 2016a). Dieser Katalog wurde in der hier vorliegenden Studie angewendet.

1.3.2 Visusmessung

In Deutschland wird die Sehschärfe üblicherweise als Dezimalzahl angegeben, wobei 2,0 einem sehr guten Visus entspricht und 0,0052 beispielsweise lediglich dem Erkennen von Handbewegungen. Er kann jedoch auch in Linien, in logMAR oder in ETDRS-Buchstaben (Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Score) angegeben werden. Zum internationalen Vergleich können die Ergebnisse anhand standardisierter Tabellen, wie in Tabelle 3 beispielhaft dargestellt, umgerechnet werden.

Tabelle 3: Beispielhafte Umrechnungstabelle zum Vergleich verschiedener Darstellungen der Visusbefunde. Eigene Darstellung.

Linien	Buchstaben ETDRS	Dezimalvisus	logMAR
- 3		2.0	- 0,3
0	90	1.0	0,0
1	80	0.8	0,1
2	75	0.63	0,2
3	70	0.5	0,3
4	65	0.4	0,4
5	60	0.32	0,5

Im Rahmen dieser Arbeit ist der Visus aufgrund der besseren Vergleichbarkeit hauptsächlich in logMAR und Linien angegeben. Wie in der Tabelle erkennbar deutet eine Zunahme des logMAR-Wertes auf eine Visusverschlechterung, sowie eine Abnahme des logMAR-Wertes auf eine Visusverbesserung hin.

1.4. Therapie des Makulaödems

In der vorliegenden Arbeit soll die Therapie mittels Medikamenteninjektion in den intravitrealen Raum untersucht werden. Neben dieser stehen für das Makulaödem bei nAMD, bei der diabetischen Makulopathie und beim retinalen Venenverschluss (RVV) noch weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Diese finden je nach Stadium und Konstellation der Erkrankung ebenfalls beziehungsweise stattdessen Anwendung. Zu nennen wären die Laserphotokoagulation, die Hämodilution, chirurgische Verfahren, sowie die intravenöse Medikamentengabe. Auf diese wird im Folgenden jedoch aufgrund der Studienkonstellation nicht weiter eingegangen, sondern nur die IVOM näher betrachtet.

1.4.1 Medikamente

Zur Therapie des Makulaödems bei den genannten Erkrankungsbildern stehen im Wesentlichen zwei Wirkstoffklassen zur Verfügung. Zum einen kann man VEGF-Inhibitoren injizieren, zum anderen können Glucocorticoide eingesetzt werden.

Beide Wirkstoffgruppen haben ihre Vor- und Nachteile, wobei mittlerweile durch die DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft), den BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands) und die RG (Retinologische Gesellschaft) sowohl bei der AMD, als auch beim RVV und beim DMÖ der Einsatz von VEGF-Inhibitoren aufgrund der günstigeren Studienlage und besseren Gesamtergebnisse bevorzugt empfohlen wird (BVA, RG, DOG 2018, 2013; Virgili et al. 2014; Ford et al. 2013).

Der Vorteil der VEGF-Inhibitoren im Vergleich zu den Steroiden ist eine geringere Anzahl und Bedeutung der Nebenwirkungen bei gleicher Therapieeffektivität; die relevantesten Nebenwirkungen der Steroide sind zum einen die Kataraktentwicklung und das Steroid-induzierte Glaukom (Haller et al. 2011; Gado and Macky 2014; Chiquet et al. 2015; Goñi et al. 2016; Gale et al. 2020a; Gale et al. 2020b). Der Vorteil der Steroide im Vergleich zu VEGF-Inhibitoren besteht hingegen in der längerfristigen Wirkung, da die Steroide in Depotform verabreicht werden (Boyer et al. 2014).

VEGF wird als Signalmolekül sowohl im Rahmen der Vaskulogenese (Genäßneubildung), als auch der Angiogenese (Gefäßsprossung) ausgeschüttet. Es wird in Folge hypoxischer und inflammatorischer Reize produziert und freigesetzt, sodass durch die resultierende Neovaskularisation wieder genügend Sauerstoff im Gewebe ankommen kann (Shweiki et al. 1992). Die Signaltransduktion erfolgt dabei über die drei endothelialen VEGF-Rezeptoren (VEGFR-1 – 3), welche unterschiedliche Affinitäten für die verschiedenen VEGF-Subtypen (VEGF-A – VEGF-D) besitzen. Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Arbeit ist hierbei der Subtyp VEGF-A, welcher an die VEGF-Rezeptoren -1 und -2 bindet (Ferrara 2016; Pożarowska and Pożarowski 2016).

VEGF-Inhibitoren knüpfen an den Signalweg zwischen VEGF und entsprechendem Rezeptor an und unterbrechen ihn. Dazu binden sie entweder freies VEGF oder blockieren den zugehörigen Tyrosinkinase-Rezeptor (Pożarowska and Pożarowski 2016).

Zur Therapie des Makulaödems werden im Wesentlichen drei verschiedene Wirkstoffe eingesetzt: Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®) und Bevacizumab (Avastin®), wobei letzterer durch die fehlende offizielle Zulassung nur im „off-label

use“ eingesetzt wird. Mittlerweile ist seit 2020 ein weiterer Wirkstoff namens Brolicizumab (Beovu®) für die IVOM-Therapie zugelassen, auf den an dieser Stelle jedoch nicht weiter eingegangen wird, da er zum Untersuchungszeitpunkt der vorliegenden Arbeit noch nicht im klinischen Alltag eingesetzt wurde (Dugel et al. 2020). Alle diese Wirkstoffe binden an freies VEGF-A und verhindern damit dessen Bindung an den VEGF-Rezeptor, sowie die nachfolgende Signalkaskade (Pożarowska and Pożarowski 2016). Bezogen auf ihre Wirksamkeit scheinen alle drei Medikamente aufgrund der aktuellen Studienlage (u. a. CATT, IVAN (Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation), VIEW (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD)) in gleicher Dosierung gleichwertig effektiv zu sein (Heier et al. 2012; Martin et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013; Schmidt-Erfurth et al. 2014b; Moja et al. 2014; Narayanan et al. 2015; Scott et al. 2017; Lotery et al. 2017). Ihre Wirkung ist sowohl für die AMD (Kovach et al. 2012; Kim et al. 2016), als auch für das diabetische MÖ (Brown et al. 2013; Karim and Tang 2010), sowie für das MÖ nach RVV (Brown et al. 2011; Feltgen und Pielon 2015; Daien et al. 2012) durch Studien bestätigt.

Neben der Wirksamkeit der VEGF-Therapie bei Patienten mit niedrigem Ausgangsvisus konnte ebenfalls ein Effekt in der Therapie von Patienten mit hohem Ausgangsvisus bezogen auf den Visuserhalt beobachtet werden. Diese Beobachtung zeigt, dass die Therapie für Patienten mit unterschiedlichsten Ausgangssituationen ebenso sinnvoll ist (Müller et al. 2017). Bei fehlendem Ansprechen zu Beginn oder im Verlauf der Therapie kann ein Wechsel zu einem anderen Präparat, ein sogenannter „Switch“, erwogen werden (Wykoff et al. 2014).

Aflibercept wurde im November 2011 in den USA und darauffolgend im November 2012 in Europa für die intravitreale Behandlung einer chorioidalen Neovaskularisation bei AMD-Patienten zugelassen (Heier et al. 2012; Rosenfeld et al. 2018). Im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen handelt es sich bei Aflibercept um ein rekombinantes Fusionsprotein das gegen VEGF-A gerichtet ist. Das bedeutet, dass der Fc (*fragment crystallizable*) -Teil eines menschlichen Immunglobulins (IgG1) mit Teilen der VEGF-Rezeptoren -1 und -2 verschmolzen worden ist (Pożarowska and Pożarowski 2016). Er wirkt jedoch genauso wie alle anderen VEGF-Inhibitoren, indem VEGF im Auge gebunden wird (AkdÄ 2013; Deutsches Ärzteblatt 2012). Zum aktuellen Zeitpunkt wurden in einigen Studien aufgrund der Erfahrungen mit dem

Wirkstoff bereits Daten zur Wirkung und Sicherheit des Medikaments gesammelt. Durch die Anwendung konnte einem weiteren Visusverlust durch Krankheitsprogression vorgebeugt und zum Teil Erfolge bis hin zu einer Visuszunahme erzielt werden (Heier et al. 2012; Schmidt-Erfurth et al. 2014b; Lotery et al. 2017). Der Wirkstoff ist mittlerweile für die folgenden Krankheitsbilder zugelassen: Visuseinschränkungen durch MÖ im Rahmen einer nAMD, Visusreduktion beim DMÖ, Visusreduktion aufgrund eines MÖ bei RVV (VAV oder ZVV) und Visusverlust durch eine sekundäre CNV (z. B. Uveitis, myope CNV) (European Medicines Agency 2018).

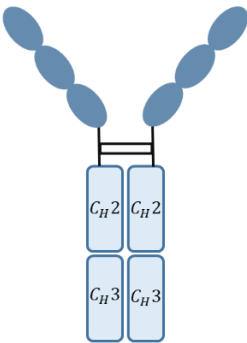
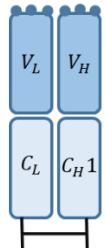
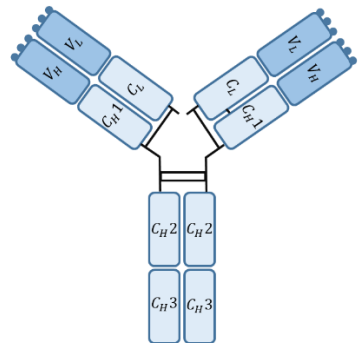
Ranibizumab besteht nur aus dem Fab (*fragment antigen binding*) -Teil eines rekombinanten, monoklonalen, humanisierten Antikörpers gegen VEGF-A ohne Fc-Teil. Es besitzt eine hohe Bindungsaffinität zu VEGF-A und seinen Isoformen und verhindert dadurch die Rezeptorbindung des VEGF und somit seine Wirkung (Wolf 2007; Pożarowska and Pożarowski 2016). Der Wirkstoff wurde im Juni 2006 für die Behandlung der nAMD in Amerika und 2007 auch in Europa zugelassen (Rosenfeld et al. 2006; European Medicines Agency 2019). Seine Effektivität und Sicherheit bei der IVOM-Therapie konnte mittlerweile auch durch Studien anhand von „real world“-Daten (Phase IV-Studien) bestätigt werden. Dabei kam es neben einer Verhinderung der Progression der Erkrankung bei einigen Patienten sogar zu einem Visusgewinn (z. T. nach anfänglichem krankheitsbedingtem Verlust) (Campochiaro et al. 2010; Brown et al. 2011; Pielon et al. 2013; Kim et al. 2016).

Bevacizumab ist ein humanisierter, rekombinanter, monoklonaler IgG-Antikörper gegen VEGF-A (Ferrara et al. 2005; Pożarowska and Pożarowski 2016). Er wurde im Februar 2004 in den USA zugelassen, jedoch nicht für die IVOM-Behandlung, sondern als intravenöse Therapie unter anderem bei Kolorektalkarzinomen (Rosenfeld et al. 2018). 2005 wurde es zum ersten Mal im Rahmen einer IVOM als „off-label“ Medikament bei einem Makulaödem nach RVV eingesetzt (Rosenfeld et al. 2005). Bevacizumab zeigte trotz fehlender Zulassung beispielsweise in der CATT- und der IVAN-Studie die gleiche therapeutische Effektivität und wurde bezüglich seines Nebenwirkungsprofils durch einen Cochrane-Report ebenfalls als den anderen anti-VEGF-Inhibitoren gleichwertig eingestuft (Martin et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013; Moja et al. 2014). Mittlerweile wird es in den USA sehr häufig eingesetzt,

da es deutlich kostengünstiger ist (im „off-label use“) und eine gute Verfügbarkeit aufweist (Rosenfeld et al. 2018).

In Tabelle 4 ist eine Übersicht über die drei VEGF-Inhibitoren dargestellt. Die Darstellung des Molekulargewichtes erfolgt in Kilodalton (kDa).

Tabelle 4: Übersicht über die in dieser Studie verwendeten VEGF-Inhibitoren Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab. Eigene Darstellung nach Pożarowska and Pożarowski (2016), AkdÄ (2013), Genentech (2018), Lode et al. (2019), European Medicines Agency (2019, 2018), Moja et al. (2014).

Medikament	Aflibercept	Ranibizumab	Bevacizumab
Aufbau	 <p>rekombinantes VEGFR1/2-Fc-Fusionsprotein</p>	 <p>Fab-Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers</p>	 <p>humanisierter, rekombinanter, monoklonaler Voll-längen-Antikörper (IgG)</p>
Molekulargewicht [kDa]	97-115 kDa	48 kDa	148 kDa
Klinische Dosis [mg]	2 mg	0,5 mg	1,25 mg

1.4.2 Therapeutisches Konzept: IVOM

Bei der IVOM werden Medikamente direkt in den Glaskörper des betroffenen Auges injiziert. Nach einer Tropfanästhesie mit einem Lokalanästhetikum wird das Auge mit 10 ml 5 %-iger Povidon-Jod-Lösung gespült, um die Keimbildung zu reduzieren. Anschließend sollen Wimpern, Lider und periorbitale Haut mit 10 %-iger Povidon-Jod-Lösung gereinigt werden. Bei dem gesamten Injektionsprozess soll stets auf absolute Sterilität geachtet werden um das Risiko einer Endophthalmitis möglichst gering zu halten, weswegen auch das Tragen von OP-Masken und Handschuhen empfohlen wird (BVA, RG, DOG 2007; Lai et al. 2015). Der intraokulare Zugang erfolgt schließlich mit der Injektionsnadel über die Pars-plana in 3,5 mm Abstand

zum Limbus. In einer Nachkontrolle sollen schließlich Augeninnendruck und Lichtscheinwahrnehmung überprüft werden, um eine retinale Perfusionsstörung auszuschließen. Eine zusätzliche Nachkontrolle beim Augenarzt sollte vereinbart werden, sowie ggf. weitere Injektionen (BVA, RG, DOG 2007; Lai et al. 2015).

Neben weniger dramatischen Komplikationen wie z. B. dem kurzfristigen Anstieg des Augeninnendruckes, Bindehaut- oder Glaskörperblutungen, ist die gefürchtetste Komplikation die Endophthalmitis. Dabei kommt es zu einer Entzündung des gesamten Augenninneren mit potenziellem Verlust des Auges. Die Inzidenz der Endophthalmitis nach IVOM beträgt zwischen 0,02 % und 0,32 % (Durand 2017; Fileta et al. 2014; Bhavsar and Sandler 2015; Dossarps et al. 2015; Kim et al. 2016; Neß 2018). Man sollte deshalb laut Stellungnahme der DOG, RG und BVA (BVA, RG, DOG 2014) „so viele Behandlungen wie nötig, aber so wenige wie möglich“ durchführen.

Die morphologischen Veränderungen am Auge gehen den funktionellen Veränderungen voraus (Brown et al. 2011; Haller et al. 2011), weswegen sich die OCT-basierte IVOM-Behandlung als Standard neben der Visusbeobachtung etabliert hat. Die (Wieder-) Behandlungskriterien für das Makulaödem wurden bereits unter dem Stichpunkt *optische Kohärenztomographie* unter 3.1 genannt.

Ein Behandlungsabbruch sollte dann erfolgen, wenn der Visus auf $< 0,05$ abfällt, ohne dass Aussicht auf Besserung besteht, oder wenn aufgrund morphologischer Kriterien keine Aussicht auf bessere Ergebnisse besteht (BVA, RG, DOG 2010).

1.4.3 Injektionsschemata

Zur Behandlung des Makulaödems verschiedener Ursachen gibt es aktuell mehrere mögliche Therapieverfahren. In den Zulassungsstudien von Ranibizumab und Aflibercept (MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD), ANCHOR (Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD), VIEW) wurden die Medikamente anhand von monatlichen Injektionen auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit überprüft (Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2006; Heier et al. 2012). Daher stellt die monatliche IVOM den Standard für den Behandlungsbeginn dar. Aufgrund der häufigen Behandlungen steigt jedoch auch die Gefahr einer Endoph-

tharmitis, der Verbrauch u. a. ökonomischer Ressourcen, die Gefahr einer Überdosierung, sowie die Belastung für die Patienten, welche als Hauptursache der sinkenden Adhärenz interpretiert wird. Daher gilt die monatliche Injektion nach den ersten Monaten nicht als Standardtherapie. Stattdessen werden mittlerweile bedarfsorientierte, individualisierte Schemata bevorzugt.

Die zwei am häufigsten verwendeten individuellen Injektionsschemata beim Makulaödem sind zum einen das Pro-re-nata-Schema (PRN-Schema) und zum anderen das Treat-and-Extend-Schema (T&E-Schema). Andere Behandlungsstrategien wie die visusgesteuerte Bedarfstherapie werden mittlerweile nicht mehr empfohlen, weil man der Krankheitsaktivität hinterherläuft (BVA, RG, DOG 2014).

Beide Verfahren sollen nach Empfehlungen der Fachgesellschaften mit mindestens drei oder vier Injektionen jeweils im Abstand von vier Wochen als initiale Therapieserie beginnen. Diese wurde eingeführt nachdem man herausgefunden hat, dass eine frühzeitige, höher dosierte Therapie, sowie eine kürzere Nachbeobachtung die besseren Visusergebnisse erbringen und auch alle Zulassungsstudien (=Vergleichsstandard) mit sechs monatlichen IVOM begonnen wurden (Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009; Lally et al. 2012; Holz et al. 2015). So konnten auch Ziemssen et al. bestätigen, dass das Fehlen einer initialen Blockapplikation bei Patienten zu einem schnelleren Visusabfall führt (Ziemssen et al. 2015).

1.4.3.1 Pro-re-nata-Schema

Im Anschluss an die initiale Therapieserie wird beim PRN-Schema der Therapieverlauf monatlich kontrolliert und nur bei Bedarf in Abhängigkeit der Läsionsaktivität ein Medikament injiziert. Bei fehlender morphologischer (OCT) und funktioneller (Visus) Indikation, wenn also eine stabile, inaktive Läsion vorliegt, wird das Auge lediglich weiter kontrolliert und auf eine Injektion zunächst verzichtet. Die Patienten müssen monatlich kontrolliert werden, und es wird erst beim nächsten Termin über das weitere Vorgehen und die Notwendigkeit einer Injektion entschieden. Sowohl in der PRONTO- (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intra-Ocular Ranibizumab) als auch in der HARBOR- (pHase III, double-masked, multicenter, randomized, Active treatment-controlled study of the efficacy and safety of 0.5 mg and 2.0 mg Ranibizumab adminis-

tered monthly or on an as-needed Basis (PRN) in patients with subfoveal neOvasculaR age-related macular degeneration) und der IVAN-Studie konnte gezeigt werden, dass die IVOM-Therapie anhand des PRN-Schemas im Rahmen klinischer Studien ähnliche Ergebnisse liefert wie die monatliche Injektion, welche zu dem Zeitpunkt als Goldstandard galt (Lalwani et al. 2009; Ho et al. 2014; Chakravarthy et al. 2012). Die Ergebnisse der CATT-Studie waren etwas schlechter als die der Zulassungsstudien, was nach Meinung der Autoren möglicherweise in einer mangelhaften Adhärenz begründet war (Martin et al. 2012). Die IVAN-Studie (Abbildung 5) unterschied sich von den anderen genannten dadurch, dass bei einer Reinjektion jedes Mal gleich drei IVOM anstatt nur einer (Abbildung 6) verabreicht wurden (Chakravarthy et al. 2012).

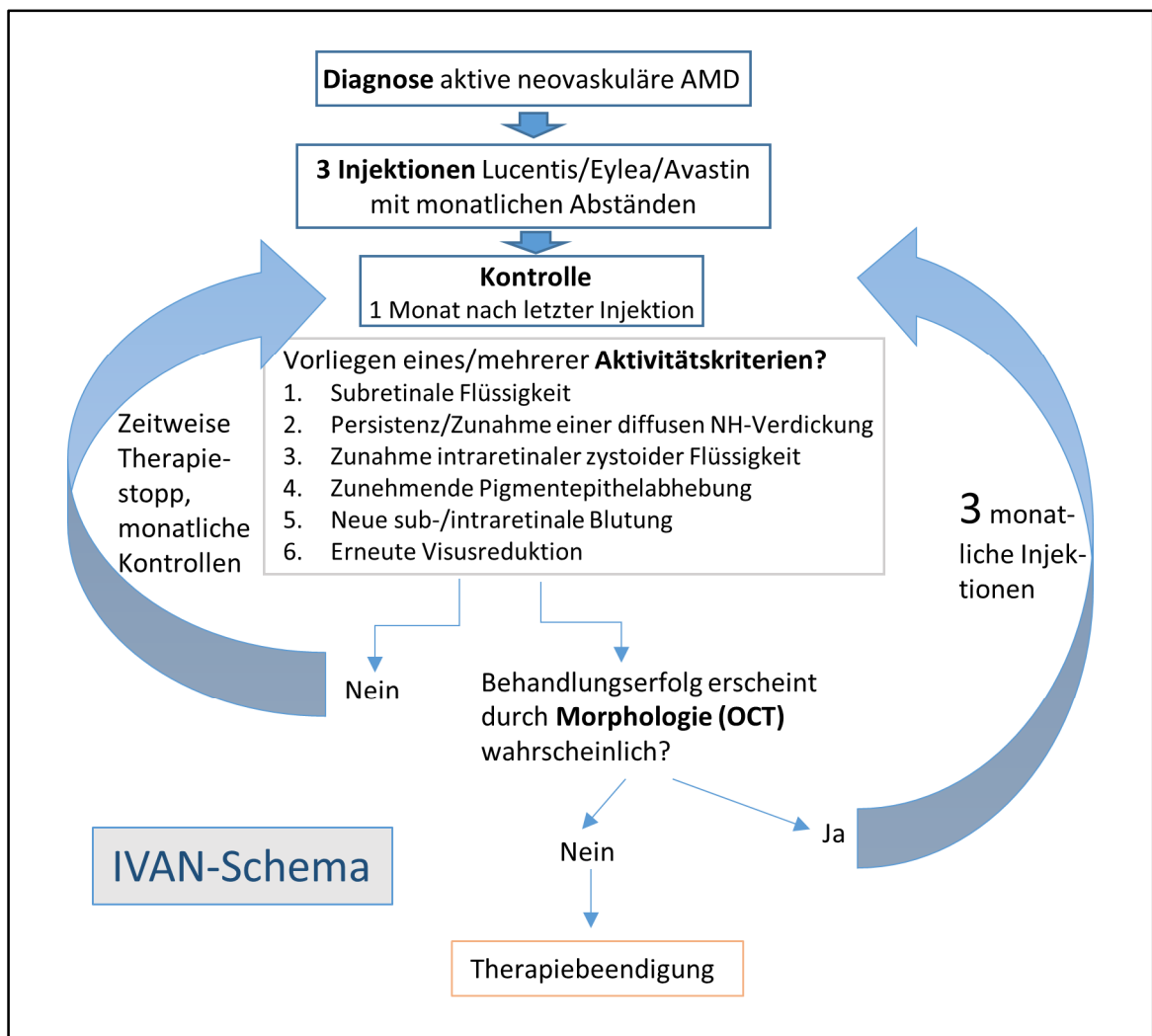


Abbildung 5: Therapieschema der IVAN-Studie (PRN). Bei erneuter Indikation werden 3 IVOM indiziert. Eigene Schemazeichnung frei nach Chakravarthy et al. (2012)

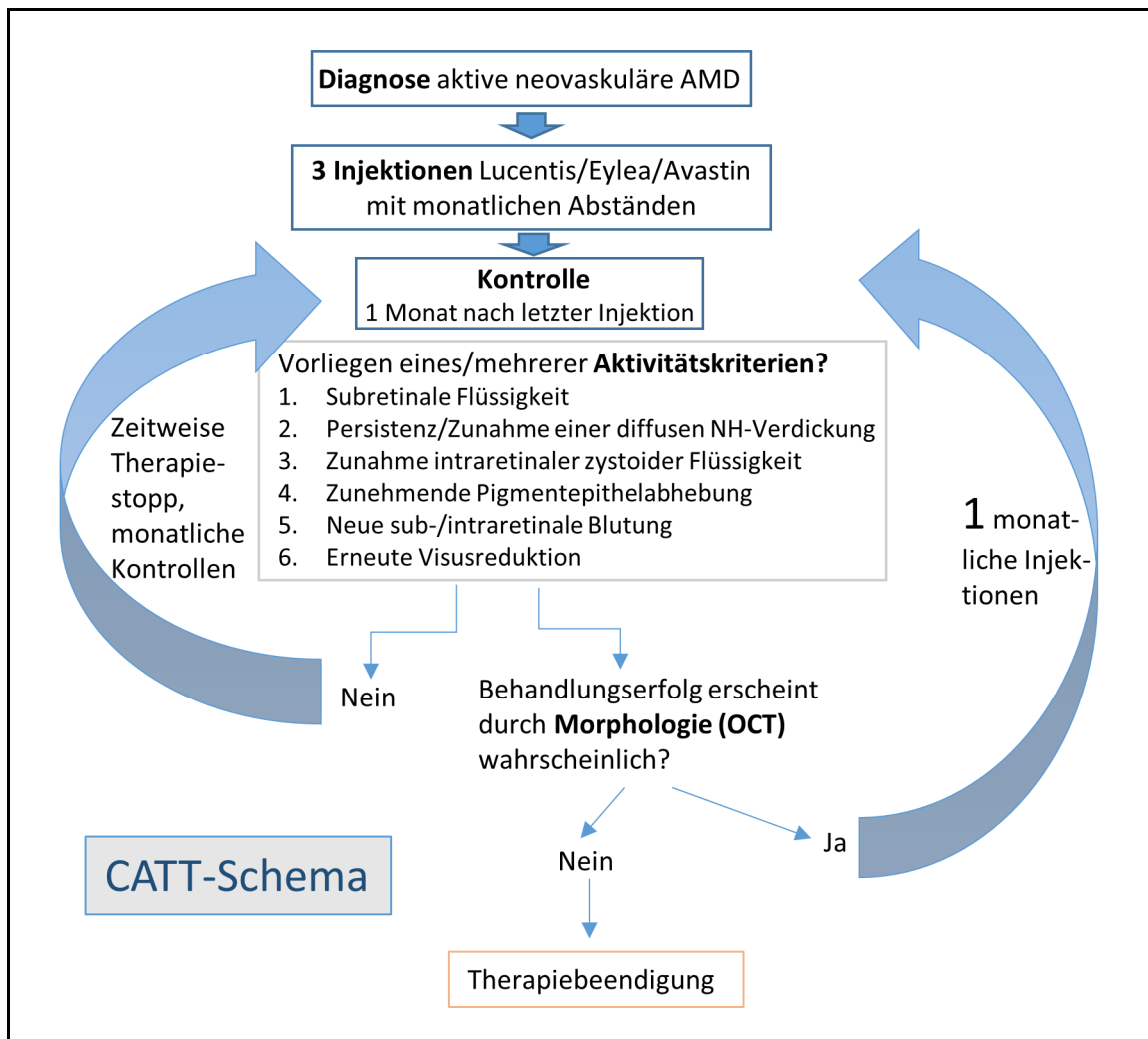


Abbildung 6: Therapieschema der CATT-Studie (PRN). Bei erneuter Indikation wird eine IVOM indiziert. Eigene Schemazeichnung frei nach Martin et al. (2012)

Insgesamt können mit dem PRN-Schema also ähnliche Ergebnisse erzielt werden wie bei monatlicher Injektionen, bei einer niedrigeren Injektions-Gesamtanzahl, aber der gleichen Anzahl an Kontrolluntersuchungen (Lalwani et al. 2009; Ho et al. 2014; Chakravarthy et al. 2012; Martin et al. 2012).

1.4.3.2 Treat-and-Extend-Schema

Im Gegensatz dazu wird beim Treat-and-Extend-Schema nach der initialen Aufsättigung kontinuierlich immer weiter gespritzt. Im Unterschied zur monatlichen Injektion wird hier jedoch befundabhängig die Behandlungspause zwischen den Injektionen verlängert bzw. verkürzt. Dazu wird der Befund nach jeder IVOM kontrolliert und bei zufriedenstellendem Ergebnis das nächste Injektionsintervall um zwei Wo-

chen verlängert, zum Beispiel von vier auf sechs Wochen, bis man bei einem Injektionsintervall von maximal zwölf Wochen angekommen ist. Ist das Ergebnis nicht zufriedenstellend, ist das Ödem weiterhin vorhanden oder sogar fortgeschritten und/oder zeigt sich neue Läsionsaktivität (Kriterien siehe Kapitel 3.1 *Optische Kohärenztomographie* und Abbildung 7), bleibt es bei vierwöchigen Injektionen, bzw. das Behandlungsintervall wird um zwei Wochen verkürzt, beispielsweise von acht auf sechs Wochen. Auf diese Weise findet nach jeder IVOM eine Kontrolluntersuchung statt und das Ergebnis wird bei jeder Kontrolle neu bewertet. Dadurch müssen die Patienten bei gutem morphologischem und funktionellem Verlauf seltener zu Kontrollen und Injektionen erscheinen, was die Behandlungslast für die Betroffenen spürbar senkt und die Adhärenz steigert.

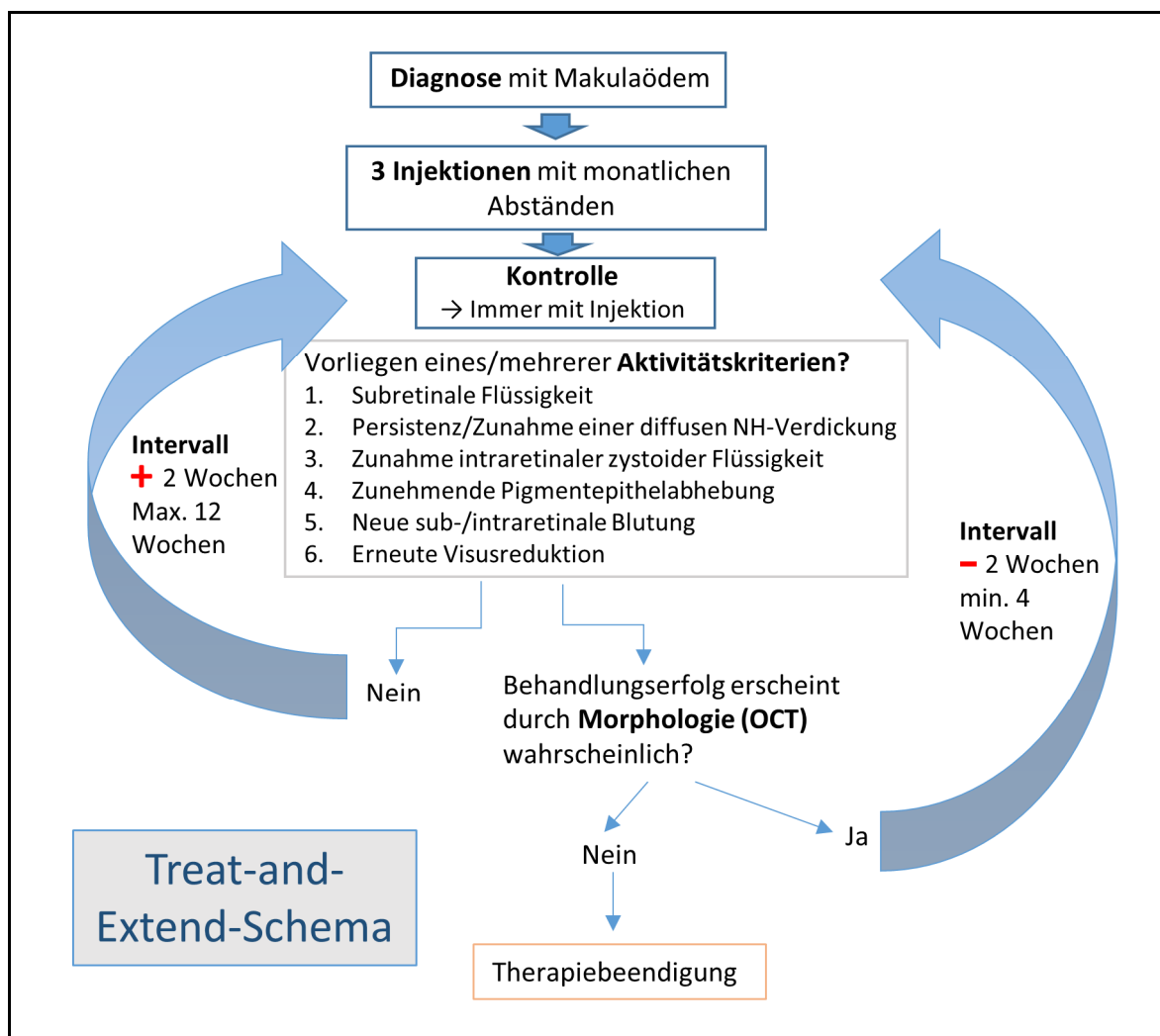


Abbildung 7: Treat-and-Extend-Schema. Eigene Schemazeichnung frei nach Berg et al. (2015).

Die LUCAS-Studie (Lucentis Compared to Avastin Study) lieferte mit diesem Therapieregime nach zwölf Monaten Ergebnisse, die mit dem monatlichen Injektionschema und PRN-Studien vergleichbar waren (Berg et al. 2015). Okada et al. (2018) veröffentlichten in einer Metaanalyse/systematischem Review aus vier Studien eine Vergleichbarkeit des Treat-and-Extend-Regimes sowohl mit dem PRN-Schema als auch mit monatlichen Injektionen und konnten dabei sogar einen leichten Vorteil des Treat-and-Extend gegenüber PRN bezogen auf den Visusgewinn entdecken.

In der Schweiz konnte die Studiengruppe um Mantel et al. (2014) mit einem eigens entworfenen und an jeden Patienten individuell anhand des persönlichen Behandlungsbedarf angepassten Treat-and-Extend-Schema gute morphologische und funktionelle Ergebnisse erzielen, sowie längere behandlungsfreie Intervalle erreichen. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse diente es als Inspiration für das Göttinger Injektionsschema, welches im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet werden soll. Auf den Aufbau des Schweizer Schemas wird in Kapitel 2.5 *Aufbau des zugrundeliegenden Behandlungsschemas* näher eingegangen.

Es liegen jedoch insgesamt noch keine „head-to-head“-Studien in Bezug auf die Behandlungsstrategien vor, sodass aktuell nur die verfügbaren Studien miteinander verglichen werden können ohne eine evidenzbasierte Aussage treffen zu können.

In Tabelle 5 ist ein tabellarischer Vergleich der Vorteile eines PRN- im Vergleich zu denen eines Treat-and-Extend-Schemas dargestellt.

Tabelle 5: Vergleich der Vorteile von PRN-Schemata und Treat-and-Extend-Schemata.

Vorteile PRN	Vorteile Treat-and-Extend (T & E)
Therapieentscheidung anhand aktueller Situation (funktionell und morphologisch)	
Reaktion auf aktuelle Läsionsaktivität	Aktivität soll durch wiederholte Injektionen verhindert werden = „proaktives Vorgehen“
Geringere Anzahl an IVOM im Vergleich zu monatlicher Injektion bzw. Treat-and-Extend	Geringere Gefahr der Untertherapie im Vergleich zu PRN, durch fortlaufende Injektionen

Vorteile PRN	Vorteile Treat-and-Extend (T & E)
Therapieentscheidung anhand aktueller Situation (funktionell und morphologisch)	
	Geringere Anzahl an Kontrollen, seltener Arztbesuche = Therapielast für Patienten ↓

1.5 Probleme und Einschränkungen der IVOM-Therapie

Das Vorhandensein effektiver Therapien ist zur erfolgreichen Behandlung von Erkrankungen mit Makulaödem allein nicht ausreichend. Die konsequente Mitarbeit des Patienten ist ebenso wichtig. Vereinbarte Termine müssen eingehalten werden und Patienten müssen zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen erscheinen. In der Literatur gibt es einige Arbeiten, die diese Thematik untersuchten und deren Ergebnisse auf einige Sollbruchstellen hinweisen. So berichteten Thompson et al. (2015) von einem mangelhaften Follow-Up bei 42 % der untersuchten Patienten.

Es zeigt sich eine hohe Belastung der meist sehbehinderten Patienten, welche durch verschiedene Faktoren verstärkt wird. Die meisten Patienten mit Makulaödem sind älter und gebrechlicher. Dies erschwert sekundär auch die Anreise zum Arzt beziehungsweise in die Klinik. So identifizierten Droege et al. (2013) die An- und Abreise als größtes Problem während der Therapie.

Eine weitere Problematik der IVOM-Therapie liegt in der Angst vor der Injektion beziehungsweise der allgemeinen Angst vor Spritzen. Müller et al. (2017) und Wintergerst et al. (2018) zeigten anhand von Fragebögen, dass dies bei circa 8 - 9,6 % der Patienten ein Problem darstellt. Dabei finden 46 % die Behandlung schmerzhaft oder unangenehm, was auf die starke Bedeutung einer gut wirksamen Anästhesie hindeutet. Auch hatten 5 % das Gefühl, die Behandlung liefere subjektiv keine ausreichend guten Ergebnisse und der Nutzen sei daher nur gering und stehe in keinem Verhältnis zum Aufwand (Wintergerst et al. 2018).

Auch Bertelmann et al. (2016) untersuchten die Patientensicht anhand der Daten der großangelegten OCEAN-Studie, die die Versorgungsrealität in Deutschland analysierte. Sie berichteten, dass das allgemeine Krankheitsgefühl am meisten

durch die Erkrankung selbst, sowie durch den Visus beeinflusst wird. Außerdem konnten sie zeigen, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten, vor allem derer mit fortgeschrittenem Alter, das (Auto-)Fahren aufgrund von eingeschränkter Sicht aufgeben musste was die Abhängigkeit der Patienten zusätzlich erhöht.

Ein weiteres Problem liegt in der Chronizität der Krankheitsbilder. Da die Verschlechterung sukzessive abläuft und die Patienten sich langsam an die schlechtere Sicht gewöhnen können, bemerken einige von ihnen die Anwesenheit einer Erkrankung erst spät (Thompson et al. 2015; Müller et al. 2017).

Ebenso darf der zeitliche Faktor vor allem bei Diabetikern nicht außer Acht gelassen werden. Sie sind meist jünger als andere IVOM-Patienten und somit noch im normalen Arbeitsalltag integriert. Die häufigen Behandlungen und Kontrollen führen zu ständigen Ausfällen am Arbeitsplatz im Sinne einer zusätzlichen ökonomischen Belastung (Sivaprasad and Oyetunde 2016).

Insgesamt zeigt sich, dass eine mentale Unterstützung und Empathie neben der medikamentösen Behandlung eine wichtige Aufgabe des medizinischen Personals darstellt. Sie können dazu beitragen die Compliance der Patienten zu verbessern und damit sekundär die erzielte Visuserhöhung sowie eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten herbeiführen. Ebenso wichtig ist eine ausreichende Aufklärung über die einzelnen Erkrankungen, um eine frühzeitige Diagnostik und Therapie einleiten zu können. Die Bedeutung dessen wird zukünftig weiter ansteigen, da die Patientenzahlen aufgrund der demografischen Entwicklung weiterhin ansteigen werden.

1.6 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll das eigens entworfene Injektionsschema der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen auf seine Effizienz und Anwendbarkeit im klinischen Alltag anhand einer Real-Life-Datenanalyse überprüft werden.

Es soll außerdem mit der Arbeit um Mantel et al. (2014) verglichen werden, deren gute Ergebnisse das dortige Schema zur Grundlage des aktuellen Göttinger Schemas werden ließ. Dazu wurden Patienten mit folgenden Krankheitsbildern untersucht: chorioidale Neovaskularisation im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration, diabetisches Makulaödem und Makulaödem nach retinalem Venenverschluss (Zentral- und Venenastverschluss).

Primärer Zielparameter der Studie war der Einfluss des Schemas auf den Injektionsabstand gemessen in Wochen. Die Annahme dabei lautete, dass Patienten die einen Abstand von zwölf Wochen erreichen, als erfolgreich behandelt gelten und die IVOM-Behandlung beendet werden kann. Es sollte ermittelt werden, welcher Anteil der Patienten einen solchen 12-Wochen-Abstand unter dem hausinternen Schema erreicht. Daneben wurden noch weitere Untersuchungsparameter, wie beispielsweise die funktionelle Entwicklung des Visus im Beobachtungszeitraum, die morphologische Entwicklung der OCT-Untersuchungen inklusive der zentralen Retinadicke und die Adhärenz der Patienten festgelegt, auf die an späterer Stelle genauer eingegangen wird (siehe *2.1 Studienziel, Untersuchungsparameter*).

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Analyse von Daten aus der klinischen Anwendung.

2.1 Studienziel, Untersuchungsparameter

Der **primäre Endpunkt** der Studie war der Anteil der Patienten, die einen Injektionsabstand von zwölf Wochen und damit eine Therapiebeendigung erreichen.

Die sekundären Zielparameter sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Sekundäre Zielparameter.

Sekundäre Zielparameter
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientenanzahl in der jeweiligen Indikation ▪ Behandlungsdauer in der jeweiligen Indikation ▪ Anteil der verwendeten Medikamente pro Diagnose ▪ Dauer von der Diagnosestellung bis zum Behandlungsbeginn (anhand des Zeitpunktes der letzten Visusmessung vor der ersten Injektion) ▪ Anzahl der Injektionen pro Diagnose und Gesamtzahl der Injektionen im untersuchten Zeitraum ▪ Anzahl der Kontrolluntersuchungen bzw. Konsultationen in der Klinik ▪ durchschnittlicher Injektionsabstand nach einem Jahr ▪ Patientenadhärenz nach einem Jahr ▪ bestkorrigierter Ausgangs- und Endvisus ▪ mittlere Visusänderung ▪ Anzahl und Auswertung der OCT-Untersuchungen ▪ Verlauf der Netzhautdicke

Im Verlauf der Beobachtungen wurden die mit dem Cirrus-OCT der Firma Zeiss und dem Spectralis-OCT der Firma Heidelberg erstellten OCT-Bilder gesammelt. Die Bewertung erfolgte auf Grundlage des ORCA-Moduls der OCEAN-Studie (Erklärung unter 3.1 *Optische Kohärenztomographie (OCT)*). Dabei wurden zusätzlich zur Netzhautdicke die folgenden Parameter bezüglich ihres Vorhandenseins durch zwei unabhängige Ophthalmologen der Göttinger Augenklinik analysiert: Glaskörperblutung, Anliegen des Glaskörpers an der Netzhaut, vitreomakuläre Traktion, epiretinale Gliose, intraretinale Flüssigkeit, zystoide Anteil, subretinale Flüssigkeit, foveale Beteiligung, Pigmentepithel-Abhebung und Pigmentepithel-Riss.

Bei der AMD und dem diabetischen Makulaödem wurden zusätzlich eine vorhandene Atrophie, sowie eine Fibrose beziehungsweise subretinale/ sub-RPE Blutung dokumentiert. Diese können gegebenenfalls als Co-Faktor auch bei normaler Netzhautdicke zu Sehverlusten führen und könnten dadurch den Visus reduzieren.

Im Rahmen dieser Arbeit soll jedoch nur auf die Entwicklung der Netzhautdicke eingegangen werden. Die weiteren dokumentierten OCT-Befunde werden in einer separaten Arbeit ausgewertet. Die Netzhautdicke wurde analog des ORCA-Moduls der OCEAN-Studie zwischen der Bruch-Membran als äußere und dem vitreoretinalen Interface als innere Grenze bestimmt (Heimes et al. 2016a).

2.2 IVI-Manager

Die hier aufgeführten und ausgewerteten Datensätze stammen zum Großteil aus dem sogenannten „IVI-Manager“. Dabei handelt es sich um eine Dokumentationssoftware, die 2012 durch Herrn Dr. Kulanga in der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen für die IVOM-Dokumentation entwickelt wurde. Es werden die Patienten-Stammdaten (Name, Geburtsdatum, Versicherung), die vereinbarten Termine, nachfolgende Untersuchungen und Kontrollen, sowie die Eingriffe (IVOM; Datum, Diagnose, OP-Seite, Medikament, Injektionszahl) dokumentiert. Ziel des Programmes war es, die IVI-Therapien schneller, einfacher und möglichst fehlerfrei dokumentieren zu können. Die Eintragung beispielsweise der Injektionszahl erfolgt dabei automatisiert, um (Übertragungs-) Fehler zu minimieren. Der IVI-Manager sammelt alle Daten bezüglich der Injektionstherapie übersichtlich an einem Ort. Mit seiner Hilfe können Verlaufsgrafiken erstellt und Therapieabläufe ausgewertet werden. Dadurch können sich alle behandelnden Ärzte einen schnellen Überblick über die wichtigsten Behandlungsdetails verschaffen.

2.3 Datenerfassung, Patientenkollektiv, Auswertungsvorgehen

Zuerst wurde mit Hilfe des oben beschriebenen *IVI-Managers* ein Patientenkollektiv der in der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen behandelten Patienten erstellt. In dieser Studie lag das Augenmerk dabei auf folgenden Diagnosen: CNV im Rahmen einer AMD, diabetisches Makulaödem und Makulaödem bei retinalem Gefäßverschluss (ZVV, VAV). Dabei wurden behandlungsnaive Patienten ausgewählt, deren Behandlungsbeginn zwischen dem 01.04.2016 und 20.06.2018 lag. So wurde vor der Bereinigung der Daten eine Patientenzahl von 1136 Patienten erreicht.

Die Klinik stellte im April 2016 das Behandlungsschema von einem bis dahin verfolgten PRN-Schema auf das Treat-and-Extend-Schema (im dreier Block) um, angelehnt an die erfolgversprechende Studie von Frau Dr. Irmela Mantel (Beschreibung siehe *2.5 Aufbau des zugrundeliegenden Behandlungsschemas*) (Mantel et al. 2014). Das neue Schema beinhaltete analog zu dem vorherigen eine initiale Auf-sättigungsdosis von vier Injektionen jeweils im Abstand von 4 Wochen zu Beginn der Behandlung. Aufgrund dessen wurden in einem zweiten Schritt auch Patienten aufgenommen, die ihre erste Injektion zwischen dem 01.10.2015 und 31.03.2016 erhalten hatten, sofern nachvollziehbar war, dass sie im April auf das Treat-and-Extend-Schema umgestellt wurden. Bei Umstellung auf das Treat-and-Extend-Schema resultierte bei ihnen der gleiche Behandlungsablauf wie bei denjenigen Patienten, bei denen schon zu Beginn das Treat-and-Extend-Schema verfolgt wurde. Dadurch konnte ein größeres Patientenkollektiv in die Auswertung integriert werden, was die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit verbessert. Es muss jedoch beachtet werden, dass die analysierte Behandlungsdauer in dieser Studie lediglich der Beobachtungszeit von der ersten bis zur letzten IVOM im Studienzeitraum entspricht. Die tatsächliche Dauer der Therapie kann im Einzelfall davon abweichen.

Es wurden zunächst folgende Daten aus dem IVI-Manager erfasst: Patienten-ID, Geschlecht, Name, Vorname, Geburtsdatum, Datum der Injektion und OP-Seite (= Eingriffslokalisierung), Injektionszahl, Anzahl an Kontrollvisiten und die Abstände zwischen Diagnose und Therapiebeginn, sowie zwischen den Injektionen.

Der Datensatz wurde nach der Bereinigung und Erweiterung anhand alter Papierakten aus dem Zentralarchiv der UMG vervollständigt. Weiterhin wurden die Daten aus dem *IVI-Manager* mit den Papierakten verglichen und Dokumentationsfehler soweit erkennbar korrigiert. Insgesamt ergab sich dadurch ein auswertbarer Datensatz mit 387 Patienten.

Ein Ethikantrag wurde noch vor Projektbeginn eingeholt (siehe *Anhang*).

Bei der Auswertung des maximal erreichten Injektionsintervalls wurden nur diejenigen Injektionsabstände einbezogen, die höchstens zwei Wochen länger als das vorherige Intervall waren. Zudem mussten die Intervalle unter 14 Wochen betragen. Durch dieses Vorgehen sollte eine Verfälschung der Ergebnisse durch Behand-

lungspausen bzw. allgemeine Behandlungsverzögerungen ausgeschlossen werden. Zusätzlich wurde die Angabe Intervalllängen auf ganze Zahlen (= Wochen) gerundet.

Für die Ermittlung des primären Endpunktes der Studie (= Anteil der Patienten, die 12-Wochen-Intervalle erreichen) wurden nur Patienten ausgewertet, die ihre erste IVOM bis einschließlich 26.10.2016 erhielten da es bei späterem Behandlungsbeginn selbst bei idealem Extensionsverlauf nicht möglich gewesen wäre, einen 12-Wochen-Abstand im Rahmen der Therapie zu erreichen.

Analog dazu erfolgte auch die Auswertung des 10-Wochen-Abstandes nur bei Patienten die rechnerisch 10-Wochen-Intervalle erreichen konnten. Der Behandlungsbeginn wurde bei ihnen daher bis einschließlich 29.03.2017 festgelegt.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

2.4.1 Einschlusskriterien

In dieser Studie lag das Augenmerk aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit und Bewertbarkeit auf behandlungsnaiven Patienten. Behandlungsnaiv bedeutet, dass sie vor dem 01.04.2016 (bzw. 01.10.2015) noch keine Injektion am jeweiligen Auge erhalten hatten. Vorbehandelte Augen wurden ab einer Behandlungspause von 26 Wochen am Stück wieder als behandlungsnaiv angesehen.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die im Untersuchungszeitraum anhand des modifizierten Treat-and-Extend-Schemas behandelt wurden. Dabei wurde nur jeweils ein Auge pro Patient ausgewertet. Die Auswahl wurde wie folgt getroffen: Fand ein Medikamentenwechsel statt, wurde das Auge bei dem kein/ weniger Medikamentenwechsel stattfanden bevorzugt; das Auge mit der höheren Injektionsanzahl wurde präferiert. Wenn beide Augen die gleiche Anzahl an Behandlungen hinter sich hatten wurde das Auge mit dem zeitlich zuerst begonnen wurde ausgewertet.

Als Studienende wurde analog des Ethikvotums der 20.06.2018 gewählt.

2.4.2 Ausschlusskriterien

Es wurden wie bereits beschrieben bezüglich der Auswertung des 12-Wochen- und 10-Wochen-Intervalls nur Patienten eingeschlossen, deren Therapie bis einschließlich 26.10.2016, beziehungsweise bis einschließlich 29.03.2017 begann.

Ebenfalls wurden Patienten mit unvollständiger oder grob fehlerhafter Dokumentation ausgeschlossen.

Eine Injektionsanzahl von insgesamt \leq drei Injektionen pro Patient im gesamten Beobachtungszeitraum führte auch zum Ausschluss damit sichergestellt werden konnte, dass alle rekrutierten Patienten eine Mindestanzahl von vier initialen Injektionen erhalten haben.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind zusammengefasst in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ behandlungsnaives Auge ▪ mindestens vier Injektionen im Untersuchungszeitraum ▪ Behandlung durch Ärzte der UMG Augenklinik ▪ ausreichend vollständige Dokumentation der Injektionen und Kontrolluntersuchungen ▪ Behandlung mit Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept ▪ Diagnosen: AMD, DMÖ, MÖ nach RVV (ZVV oder VAV) ▪ Behandlungsbeginn zwischen dem 01.10.2015 und 26.10.2016 (12-Wochen-Abstand) bzw. 29.03.2017 (10-Wochen-Abstand) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorbehandelte Augen ▪ weniger als vier Injektionen ▪ aktive intraokulare Entzündung ▪ Zustand nach Vitrektomie oder nach intravitrealer Steroidbehandlung ▪ Kataraktextraktion innerhalb von drei Monaten vor erster Injektion ▪ ausgeprägte Medientrübung ▪ andere Formen der Makulopathie ▪ Behandlungsbeginn nach dem 01.10.2015 und 26.10.2016 (12-Wochen-Abstand) bzw. 29.03.2017 (10-Wochen-Abstand)

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien verblieb ein Datensatz von 387 Patienten.

2.5 Aufbau des zugrundeliegenden Behandlungsschemas

Das Behandlungsschema der IVOM-Therapie bei Patienten mit Makulaödem verschiedener Ursache, das dieser Arbeit zugrunde liegt, wurde im April 2016 neu eingeführt. In einer damals durchgeführten Promotionsarbeit hatte sich herausgestellt,

dass die Ergebnisse der zu dem Zeitpunkt aktuellen Behandlungsstrategie nach einem PRN-Schema nicht an die Ergebnisse damaliger Studien heranreichten (Ethikvotum 19/12/14).

Nachdem Frau Dr. Irmela Mantel aus Lausanne mit ihrer Arbeitsgruppe mit einem bedarfsorientierten Behandlungsschema bei einer prospektiv behandelten Gruppe von AMD-Patienten gute Ergebnisse erzielen konnte, wurde ihr Schema als Grundlage für das neue Göttinger Injektionsschema genutzt (Mantel et al. 2014). Ihre Behandlung erfolgte mit einem blockartig aufgebauten Treat-and-Extend-Schema (Abbildung 8). Zu Beginn erhielten die Patienten eine initiale Behandlung von drei Injektionen in monatlichem Abstand. Anschließend wurden monatliche Kontrollen durchgeführt, bis im OCT ein Rezidiv detektiert wurde. Der Zeitraum von der letzten Injektion bis zum Auftreten neugebildeter Flüssigkeit (abzüglich zwei Wochen) diente als Grundlage der folgenden Behandlungsintervalle. Die Injektionen erfolgten je nach Injektionsabstand in 2er oder 3er Blöcken. Am Ende eines solchen Blocks erfolgte eine erneute Kontrolle mittels OCT, Funduskopie und Visusmessung. Lag ein Rezidiv vor, wurde das Behandlungsintervall um zwei Wochen verkürzt, bei trockenem Befund wurde das Intervall um zwei Wochen verlängert. Der maximale Injektionsabstand lag bei zwölf Wochen (drei Monaten).

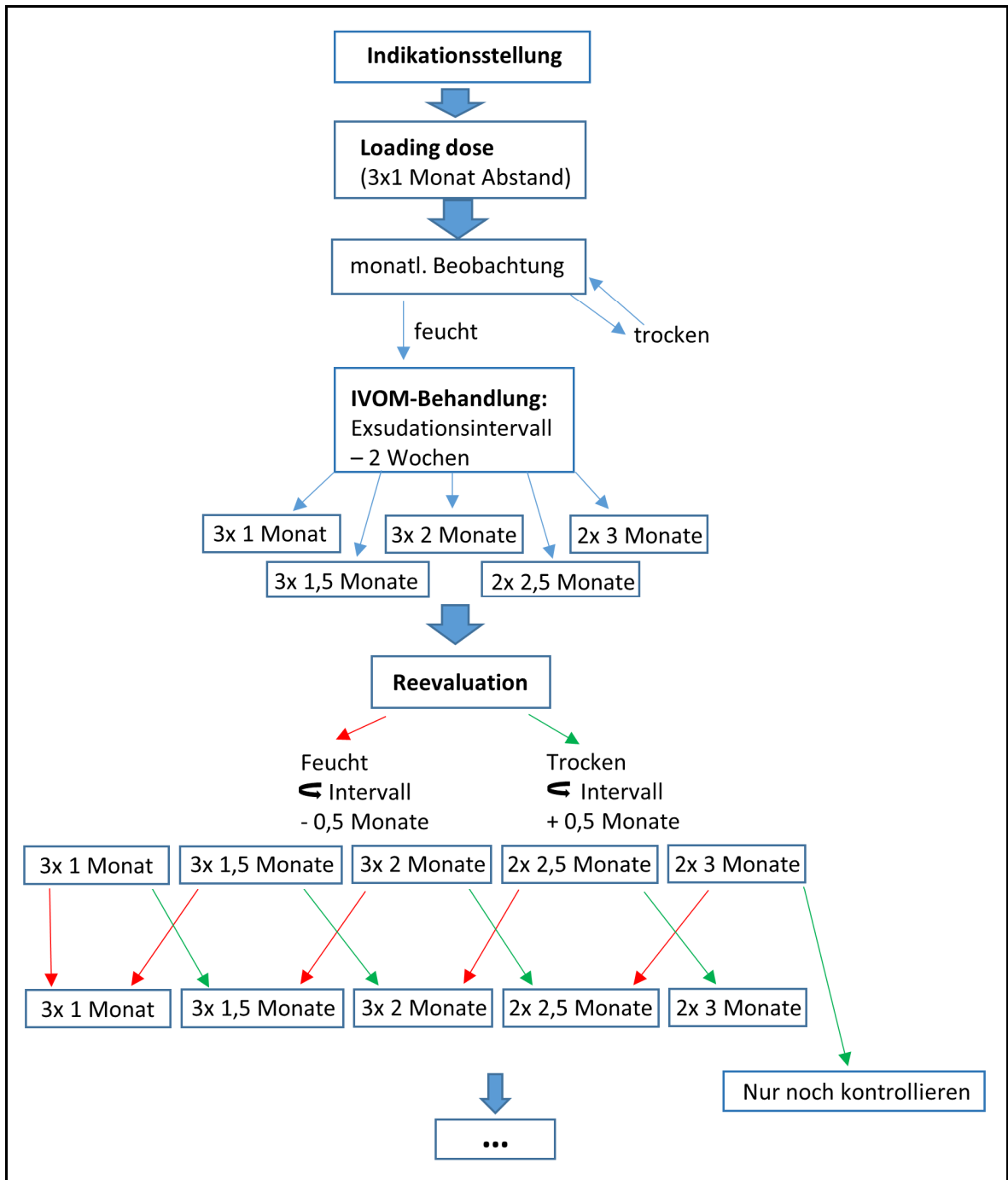


Abbildung 8: Blockartiges Treat-and-Extend-Schema der Studie von Mantel et al. (2014). Eigene Schemazeichnung frei nach Mantel et al. (2014).

Das Göttinger IVOM-Schema sah dadurch inspiriert folgendermaßen aus (Abbildung 9):

Zu Beginn wurde eine Initialbehandlung mit vier monatlichen Injektionen verabreicht. Anschließend fand zum Zeitpunkt der letzten Injektion eines Blockes eine Befundkontrolle statt. Lag keine Aktivität vor, wurde der Befund als stabil eingestuft und das Behandlungsintervall um zwei Wochen verlängert auf drei IVOM alle sechs

statt alle vier Wochen. Unveränderte subretinale Flüssigkeit sowie degenerative Zysten wurden dabei akzeptiert und führten ebenfalls zu einer Extension des Behandlungsintervalls.

Die nächste Kontrolle erfolgte nach 18 Wochen (dreimal sechs Wochen) mit den gleichen Parametern. War weiterhin ein stabiler Netzhautbefund zu beobachten, wurde der Injektionsabstand auf acht Wochen ausgedehnt (dreimal acht Wochen). Ab einem geplanten Injektionsabstand von zehn Wochen wurden nur noch zwei IVOM im Block injiziert, damit die Abstände zwischen den Kontrollen nicht zu groß werden und Rezidive frühzeitig auffallen. Wurde bei einer Kontrolluntersuchung ein Rezidiv im Sinne persistierender Aktivität oder einer Befundverschlechterung (Blutung, Zunahme der intra-/subretinalen Flüssigkeit) festgestellt, wurde das vorherige Intervall um zwei Wochen verkürzt. Der Mindestabstand zwischen den Injektionen betrug stets vier Wochen.

Analog zur Arbeit um Irmela Mantel sollte auf diese Weise ein Maximalintervall von zwölf Wochen Abstand zwischen den Injektionen erreicht werden. Beim Erreichen dieses Ziels sollten Injektionen im Abstand von zwölf Wochen für ein Jahr fortgeführt werden mit anschließender Beendigung der Therapie und Umstellung auf eine rein beobachtungsgeführte Patientenbetreuung. Sollte sich während der Therapie unter diesem Schema gar keine oder nur eine inadäquate Befundverbesserung einstellen, sollte über einen Medikamentenwechsel nachgedacht werden. Auf diese Weise sollte die Belastung für den jeweiligen Patienten möglichst gering gehalten werden und trotzdem gute Ergebnisse erzielt werden können.

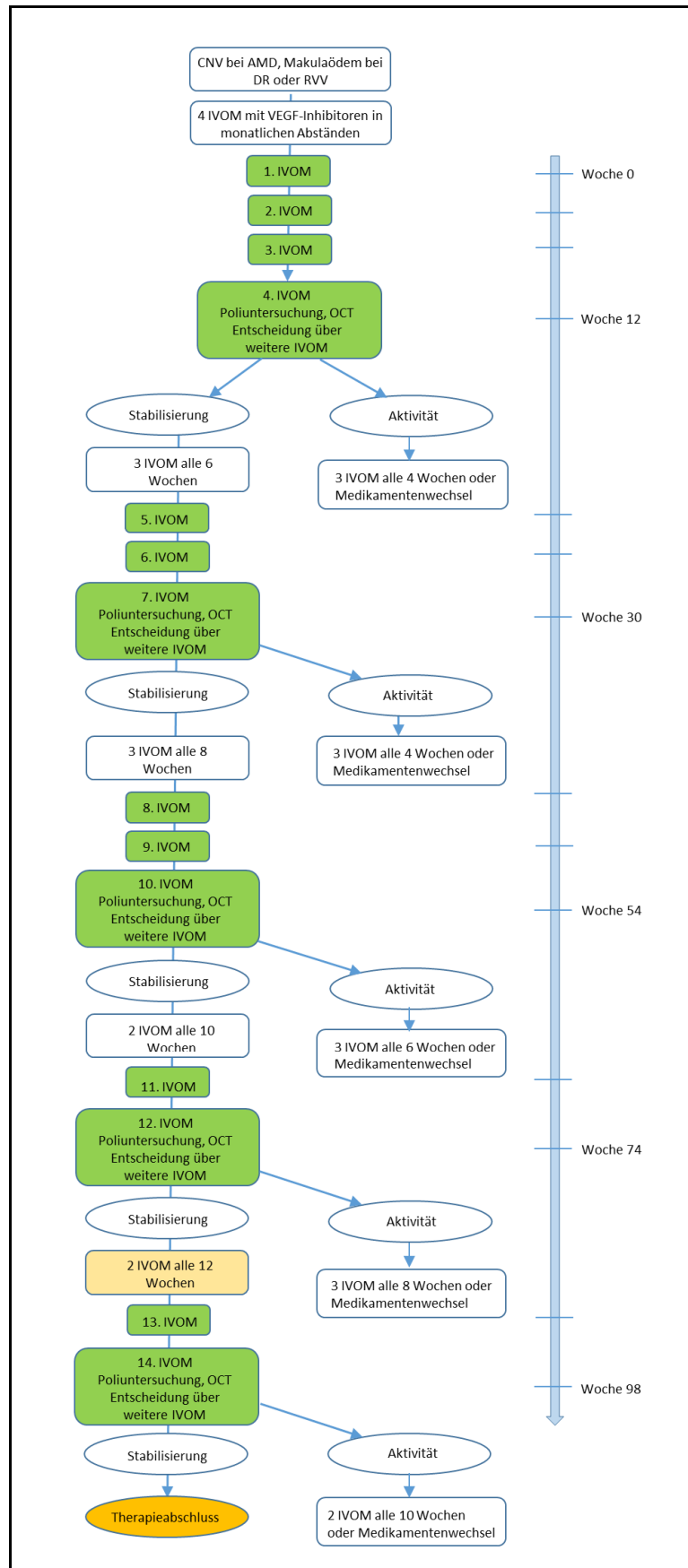


Abbildung 9: Göttinger Injektionsschema zur IVOM-Therapie. Zur Verfügung gestellt durch die Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen.

Abbildung 10 zeigt ein Beispiel eines individuellen Patientenverlaufes, wie er idealerweise anhand des modifizierten Treat-and-Extend-Schemas aussehen sollte. Das blockartige Stufenschema der jeweils drei Injektionen ist deutlich erkennbar. Bei jeder dritten IVOM erfolgt eine Kontrolle mit anschließender Extension um zwei Wochen. Dies wird fortgeführt, bis der erzielte 12-Wochen-Abstand erreicht ist und entweder die Behandlung beendet wird, oder der Beobachtungszeitraum endet.

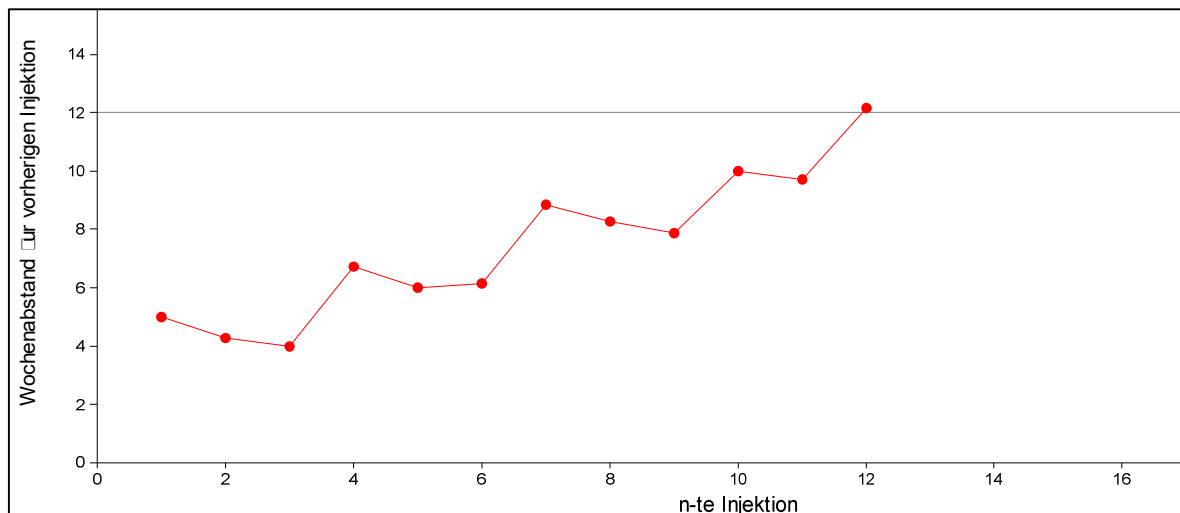


Abbildung 10: Beispielhafter individueller Patientenverlauf im Rahmen des modifizierten Treat-and-Extend-Schemas. [Eigentum der Universitätsaugenklinik Göttingen, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen]

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Sebastian Pfeiffer aus dem Referat „Klinische Studien Management“ der Universitätsmedizin Göttingen. Dazu wurde ein anonymisierter Datensatz der Analysegruppe übermittelt und hinsichtlich der oben festgelegten Kriterien ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten und verwendete Medikamente

Insgesamt konnten im Untersuchungszeitraum 1136 Datensätze identifiziert werden. Nach Anwenden der Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Daten von 387 behandlungsnaiven Patienten ausgewertet werden. Dabei wurden 254 Patienten mit der Diagnose AMD, 62 mit einem diabetischen Makulaödem und 71 mit einem RVV (40 Patienten mit VAV und 31 Patienten mit einem ZVV) untersucht (Tabelle 8).

Die Altersverteilung ist ebenfalls in Tabelle 9 dargestellt. Die AMD-Patienten waren mit $78,1 \pm 8$ Jahren am ältesten und die DMÖ-Patienten mit $62,4 \pm 13,9$ Jahren am jüngsten. Bei den Diagnosen AMD und VAV war der Anteil weiblicher Patienten höher, während bei den Erkrankungen DMÖ und ZVV mehr Männer untersucht wurden. Die Verteilung bezüglich der Injektionsseite war über alle Diagnosen hinweg in etwa ausgeglichen (Tabelle 8).

Mit dem prozentual größten Anteil wurde Aflibercept verwendet ($N = 2187$), danach folgten Ranibizumab ($N = 951$) und Bevacizumab ($N = 796$) (Tabelle 9, Abbildung 11). Die prozentualen Anteile der Medikamente sind auch in den Untergruppen zur Auswertung eines 12- bzw. 10-Wochen-Abstandes gleichgeblieben. Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 3934 Injektionen verabreicht (Tabelle 8).

Tabelle 8: Epidemiologie, Injektionsseite, Gesamtzahl verabreichter Injektionen, sowie anteilige Verwendung der Medikamente je Erkrankung.

Erkrankung	AMD	DMÖ	VAV	ZVV
Anzahl Patienten	N = 254	N = 62	N = 40	N = 31
Alter bei erster Injektion [Jahre]	$78,1 \pm 8,0$ 79,0	$62,4 \pm 13,9$ 64,5	$68,0 \pm 12,2$ 71,5	$73,3 \pm 9,5$ 75,0
Geschlecht (w/m)	147/107	17/45	23/17	13/18
Injektionsseite (RA/LA)	112/142	32/30	19/21	17/14
Medikamente [Anzahl N]:				
Ranibizumab	718	55	81	97

Erkrankung	AMD	DMÖ	VAV	ZVV
Anzahl Patienten	N = 254	N = 62	N = 40	N = 31
Bevacizumab	540	74	109	73
Aflibercept	1348	433	243	163
Injektionen gesamt	2606	562	433	333

Bezüglich des Alters sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung und der Median angegeben.

Die dargestellten Ergebnisse wurden bereits in Take et al. (2020) veröffentlicht.

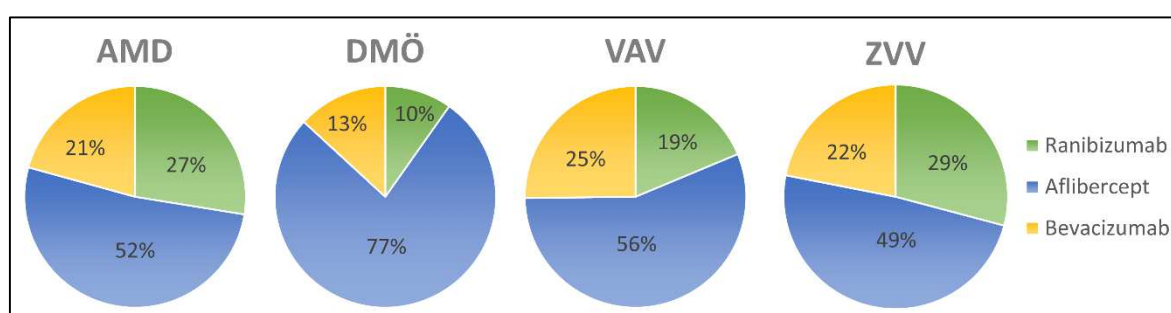


Abbildung 11: Verteilung der verwendeten Medikamente je Diagnose.

3.2 Anzahl der Injektionen und Kontrollen

Durch das retrospektive Studiendesign war die Behandlungsdauer unterschiedlich lang. Sie betrug im Median etwa 58 Wochen bei den AMD-Patienten, 48 Wochen bei Vorliegen eines DMÖ, 59 Wochen bei VAV und 61 Wochen bei ZVV (Tabelle 9).

Tabelle 9: Gesamtbehandlungsdauer in Wochen gemessen von der ersten bis zur letzten Injektion.

Erkrankung	AMD	DMÖ	VAV	ZVV
Behandlungsdauer [Wochen] (erste bis letzte IVOM)	60,7 \pm 30,0 58,1	52,7 \pm 29,2 47,8	68,7 \pm 40,4 59,2	65,5 \pm 33,6 60,9

Angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung und der Median. Die Daten beziehen sich auf die in Tabelle 8 für jede Erkrankung angegebene Patientenanzahl N.

Eine Beobachtung über zwölf Monate konnte bei insgesamt 70,7 % der Patienten erfolgen (AMD: 73,2 %, DMÖ: 61,4 %, VAV: 62,9 %, ZVV: 78,3 %). Diese hatten dazu mindestens ein Jahr vor Ende der Studie ihre erste Injektion bekommen. Ein möglicher Behandlungsabbruch oder eine Weiterführung der Therapie durch einen niedergelassenen Kollegen wurden nicht dokumentiert.

Die meisten Injektionen im ersten Jahr erhielten die AMD-Patienten (Mittelwert = 8,1), während die Patienten mit DMÖ und VAV durchschnittlich die wenigsten Injektionen erhielten (Mittelwert = 7,6) (Abbildung 12a, Tabelle 10). Die Anzahl der Kontrolluntersuchungen war im ersten Jahr mit durchschnittlich 2 - 3 Kontrollen über alle Diagnosen hinweg gleich verteilt (Abbildung 12b, Tabelle 10). Somit erfolgte in etwa nach jeder dritten Injektion eine Untersuchung.

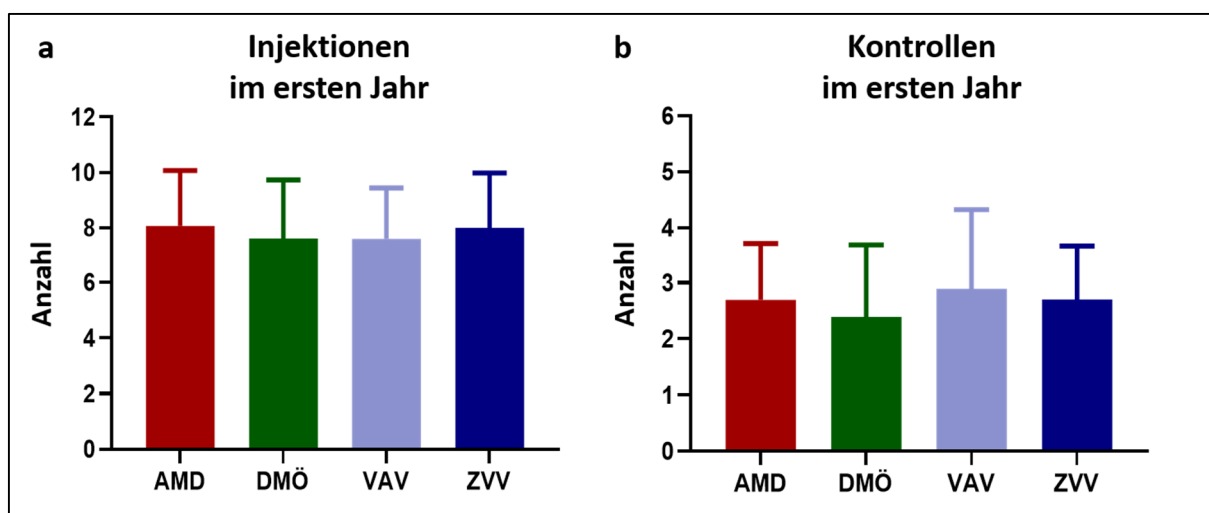


Abbildung 12: Anzahl der Injektionen und Untersuchungen im ersten Jahr (Injektionen (a), Untersuchungen (b)). Angegeben sind Mittelwerte sowie Standardabweichungen.

Tabelle 10: Gesamtzahl der Injektionen und Kontrolluntersuchungen pro Patient im Behandlungszeitraum, sowie im ersten Jahr.

Erkrankung	AMD	DMÖ	VAV	ZVV
Anzahl Injektionen	10,3 ± 4,0 10,0	9,1 ± 3,6 9,0	10,8 ± 4,8 10,5	10,7 ± 4,1 10,0
Anzahl Injektionen (im ersten Jahr)	8,1 ± 2,0 9,0 (N = 198)	7,6 ± 2,1 8,0 (N = 44)	7,6 ± 1,9 8,0 (N = 35)	8,0 ± 2,0 8,0 (N=23)
Anzahl Kontrollen	3,6 ± 1,9 3,0	3,1 ± 1,8 3,0	4,1 ± 2,4 3,0	3,5 ± 2,0 4,0
Anzahl Kontrollen (im ersten Jahr)	2,7 ± 1,0 3,0 (N = 198)	2,4 ± 1,3 2,0 (N = 44)	2,9 ± 1,4 3,0 (N = 35)	2,7 ± 1,0 3,0 (N=23)
Injektionen / Kontrollen	3,1 ± 1,2 3,0 (N=249)	3,3 ± 1,3 3,4 (N=58)	3,2 ± 1,5 3,0 (N=39)	3,45 ± 1,9 3,2 (N=29)

Anzahl der Injektionen und Untersuchungen jeweils im ersten Jahr, bei Patienten deren Datum der ersten IVOM maximal 1 Jahr vor Studienende lag, damit sie entsprechend eine Mindestdauer der

Nachbeobachtung von einem Jahr hatten. Angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung und der Median. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Daten auf die in Tabelle 8 für jede Erkrankung angegebene Patientenzahl N.

3.3 Dauer von Diagnosestellung bis zur ersten Injektion

Die Dauer zwischen erster Vorstellung in der Klinik inklusive Indikations- und Diagnosestellung bis zum Behandlungsbeginn ist in Abbildung 13, sowie Tabelle 11 dargestellt. Sie betrug im Median 3,3 (VAV) bis 5,3 Wochen (DMÖ).

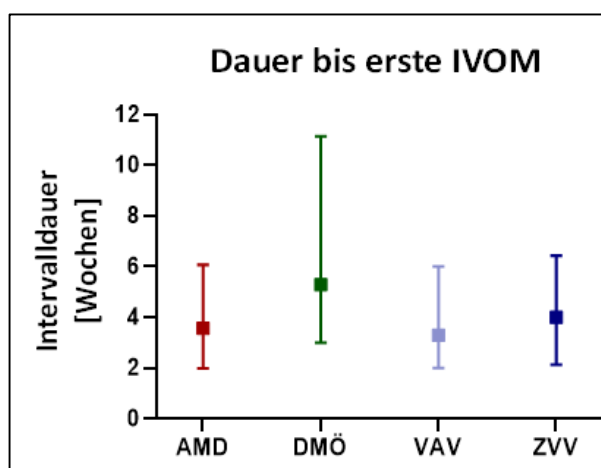


Abbildung 13: Dauer (Wochen) von Diagnosestellung bis zur ersten Injektion (= Behandlungsbeginn) je Diagnose. Angegeben sind jeweils Median, sowie oberes und unteres Quartil.

Tabelle 11: Dauer von der Diagnosestellung bis zum Behandlungsbeginn in Wochen.

Erkrankung	AMD	DMÖ	VAV	ZVV
Dauer von Diagnosestellung bis zur ersten IVOM [Wochen]	6,4 \pm 10,0 3,6	7,6 \pm 14,2 5,3	5,0 \pm 5,4 3,3	5,6 \pm 7,2 4,0

Angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung und der Median. Die Daten beziehen sich auf die in Tabelle 8 für jede Erkrankung angegebene Patientenzahl N.

3.4 Extension und Injektionsintervalle

Über alle Diagnosen hinweg konnten die Abstände zwischen den Injektionen anhand des Schemas extendiert werden. Jedoch kam es nach der zehnten Injektion zu einer Stagnation bei einem Intervall von etwa acht Wochen, wie in Abbildung 14 zu erkennen.

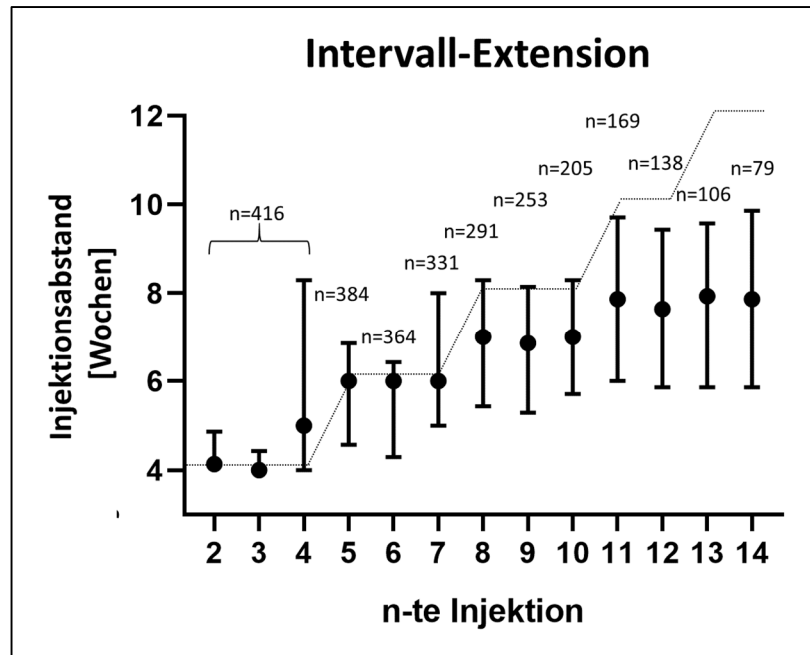


Abbildung 14: Injektionsabstände (Wochen) im Vergleich zur vorherigen Injektion zusammengefasst über alle Diagnosen. Die gestrichelte Linie stellt den zu erwartenden Extensionsverlauf mit stufenweisem Anstieg im Rahmen des untersuchten Treat-and-Extend-Schemas im 3er-Block dar. Angegeben sind jeweils Median, sowie oberes und unteres Quartil.

Insgesamt betrug das maximal erreichte Injektionsintervall im Median zwischen 7,2 (DMÖ) und 8,1 Wochen (VAV) (Abbildung 15, Tabelle 12).

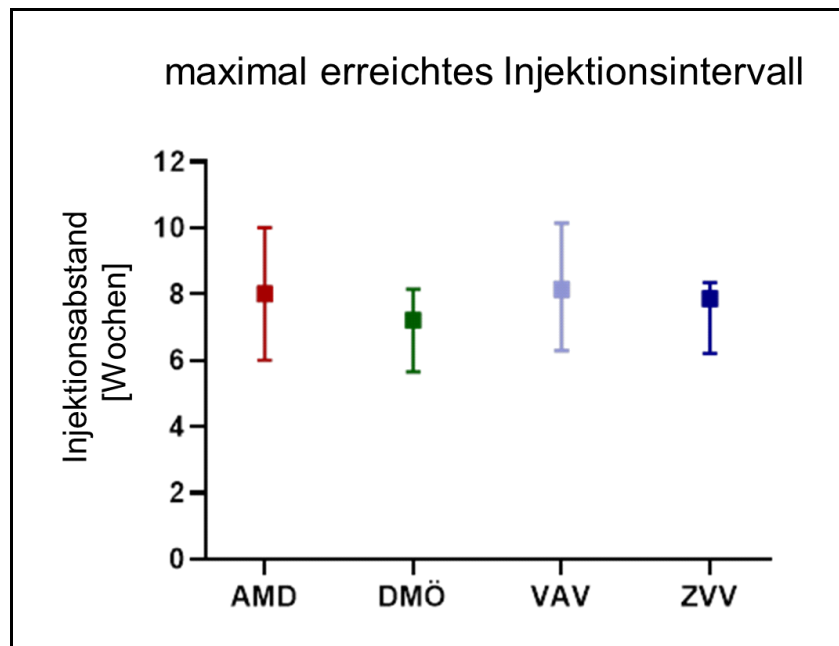


Abbildung 15: Maximal erreichtes Injektionsintervall je Diagnose [Boxplot]. Das Intervall ist in Wochen angegeben, sowie jeweils Median, oberes und unteres Quartil.

Tabelle 12: Maximal erreichtes Injektionsintervall in Wochen je Diagnose.

Erkrankung	AMD	DMÖ	VAV	ZVV
maximal erreichtes IVOM-Intervall [Wochen]	8,0 ± 2,3 8,0	7,0 ± 2,0 7,2	8,2 ± 2,4 8,1	7,5 ± 1,8 7,9

Angegeben sind jeweils Mittelwert ± Standardabweichung und der Median. Die Daten beziehen sich auf die in Tabelle 8 für jede Erkrankung angegebene Patientenanzahl N.

In Abbildung 16 ist die Verteilung der Extensionsverläufe innerhalb der einzelnen Diagnosen in Bezug auf absolute Patientenzahlen dargestellt. Dabei wurden nur Intervalle berücksichtigt, die maximal zwei Wochen länger als das vorherige waren, um keine Verfälschung der Ergebnisse beispielsweise durch größere Behandlungspausen herbeizuführen. Die Intervalle wurden bei 15,9 % der Patienten um mehr als zwei Wochen verlängert, sowie bei 9,4 % um mehr als zwei Wochen verkürzt, sodass diese Patienten in Abbildung 16 keine Berücksichtigung fanden. 2363 von 3160 Injektionen (74,8 %, gezählt ab dritter Injektion) mit korrekter Intervalllänge von ± zwei Wochen im Vergleich zum vorherigen Intervall wurden in der Grafik erfasst (Abbildung 16).

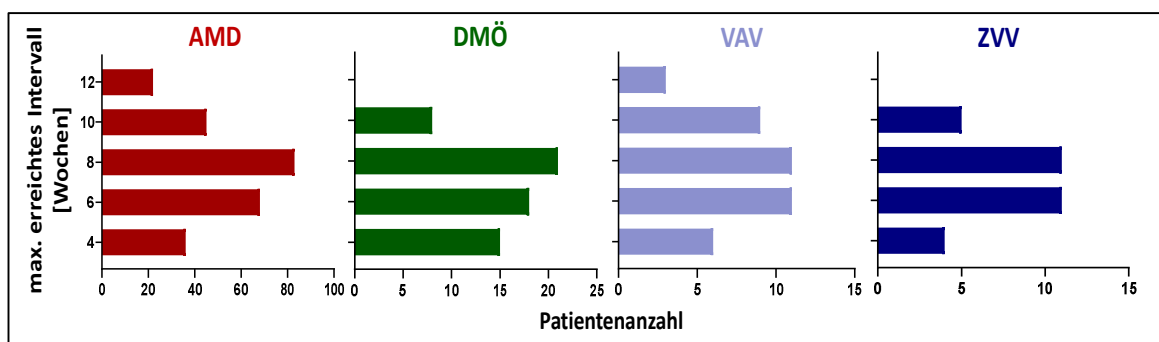


Abbildung 16: Maximal erreichte Injektionsintervalle je Diagnose [absolute Patientenzahlen]. Angegeben sind jeweils absolute Patientenzahlen.

Bei 75 % der Patienten über alle Diagnosen zusammen wurde das zugrunde gelegte modifizierte Treat-and-Extend-Schema im 3er-Block eingehalten.

3.5 Erreichen von zwölf Wochen (= primäres Zielkriterium)

Rein rechnerisch hatten 148 Patienten (100 AMD-, 18 DMÖ-, 19 VAV-, 11 ZVV-Patienten; Tabelle 13) aufgrund der Nachbeobachtungszeit die Möglichkeit ein Intervall von zwölf Wochen zwischen den Injektionen zu erreichen und damit das primäre Studienziel zu erfüllen. Auf Abbildung 17 sowie in Tabelle 14 ist zu erkennen,

dass 17 (17 %) der AMD-Patienten und 3 (15,8 %) der VAV-Patienten, jedoch keiner unter den DMÖ- und ZVV-Patienten dieses Ziel erreichen konnte.

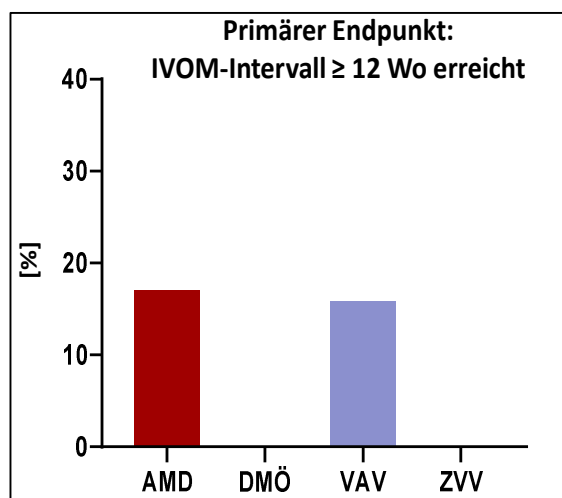


Abbildung 17: Prozentualer Anteil der Patienten, die ein maximales Injektionsintervall von mindestens zwölf Wochen erreichten. Die Prozentangaben sind bezogen auf diejenigen Patienten mit Behandlungsbeginn bis einschließlich 26.10.2016, da diese auch rechnerisch ein solches Intervall erreichen konnten.

Tabelle 13: Prozentualer Anteil der Patienten, die ein maximales Injektionsintervall von mindestens zwölf Wochen erreichten.

Erkrankung	AMD	DMÖ	VAV	ZVV
primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit IVOM-Intervall \geq 12 Wo	17,0 % (17/100)	0,0 % (0/18)	15,8 % (3/19)	0,0 % (0/11)

Die Angaben sind bezogen auf diejenigen mit Behandlungsbeginn bis einschließlich 26.10.2016, da diese auch rechnerisch ein solches Intervall erreichen konnten (Angabe der Patientenzahlen jeweils in Klammern). Angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung und der Median.

3.6 Erreichen von zehn Wochen

Abbildung 18 und Tabelle 14 zeigen wie viele Patienten je Diagnose ein behandlungsfreies Intervall von zehn Wochen im Beobachtungszeitraum erreichen konnten, bezogen auf diejenigen die ein solches Intervall auch rechnerisch hätten erreichen können. Bei den Diagnosen AMD und VAV erreichten jeweils etwa 37 % dieses Ziel, bei Diagnose eines ZVV 26,3 % und bei einem diabetischen Makulaödem lediglich 15,6 %.

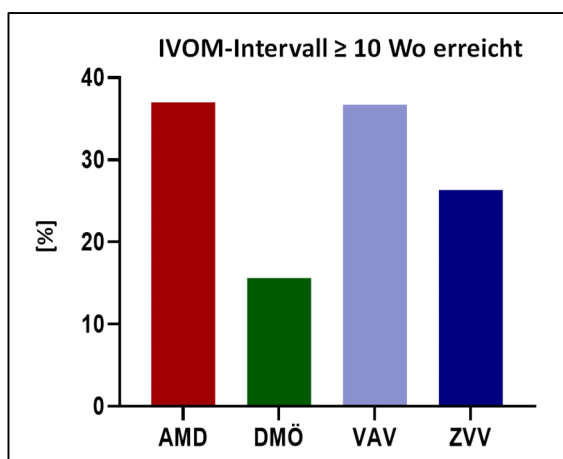


Abbildung 18: Prozentualer Anteil der Patienten, die ein maximales Injektionsintervall von mindestens zehn Wochen erreichten. Die Prozentangaben sind bezogen auf diejenigen Patienten mit Behandlungsbeginn bis einschließlich 29.03.2017, da diese auch rechnerisch ein solches Intervall erreichen konnten.

Tabelle 14: Prozentualer Anteil der Patienten, die ein maximales Injektionsintervall von mindestens zehn Wochen erreichten.

Erkrankung	AMD	DMÖ	VAV	ZVV
Anteil an Patienten mit IVOM-Intervall \geq 10 Wo	37,0 % (61/165)	15,6 % (5/32)	36,7 % (11/30)	26,3 % (5/19)

Die Angaben sind bezogen auf diejenigen mit Behandlungsbeginn bis einschließlich 29.03.2017, da diese auch rechnerisch ein solches Intervall erreichen konnten (Angabe der Patientenzahlen jeweils in Klammern). Angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung und der Median.

3.7 Adhärenz nach einem Jahr

Die Therapietreue lag nach zwölf Monaten Beobachtungszeit über alle Diagnosen bei durchschnittlich 70,7 %. In Tabelle 15 ist die Adhärenz nach einem Jahr zusätzlich in Bezug auf die einzelnen Diagnosen dargestellt.

Tabelle 15: Anteilige Patientenadhärenz nach zwölf Monaten (ein Jahr).

Erkrankung	AMD	DMÖ	VAV	ZVV
Adhärenz	73,2 %	61,4 %	62,9 %	78,3 %

3.8 Visusverlauf

Aus den ermittelten Visusdaten ergaben sich die unter Abbildung 19 abgebildeten Regressionsgeraden, bei denen die Visus-Werte nach logMAR aufgelistet wurden. Ein Anstieg der Regressionsgeraden beziehungsweise eine Zunahme des logMAR-Wertes bedeutet eine Visusverschlechterung, ein Abfall der Geraden beziehungsweise eine Abnahme des logMAR-Wertes einen Visusanstieg.

Innerhalb eines Zeitraumes von einem Jahr konnte über alle Diagnosen eine Visusverbesserung um 1,2 Zeilen ($-0,12$ logMAR; $p < 0,0001$) erreicht werden. Betrachtet man die einzelnen Diagnosen, konnte die Sehstärke bei den AMD-Patienten mit $-0,01$ logMAR über zwölf Monate stabilisiert werden, bei Patienten mit einem DMÖ wurde eine Steigerung des Visus um $-0,08$ logMAR erzielt und bei VAV- und ZVV-Patienten sogar eine Verbesserung um $-0,14$ bzw. $-0,19$ logMAR (Abbildung 19).

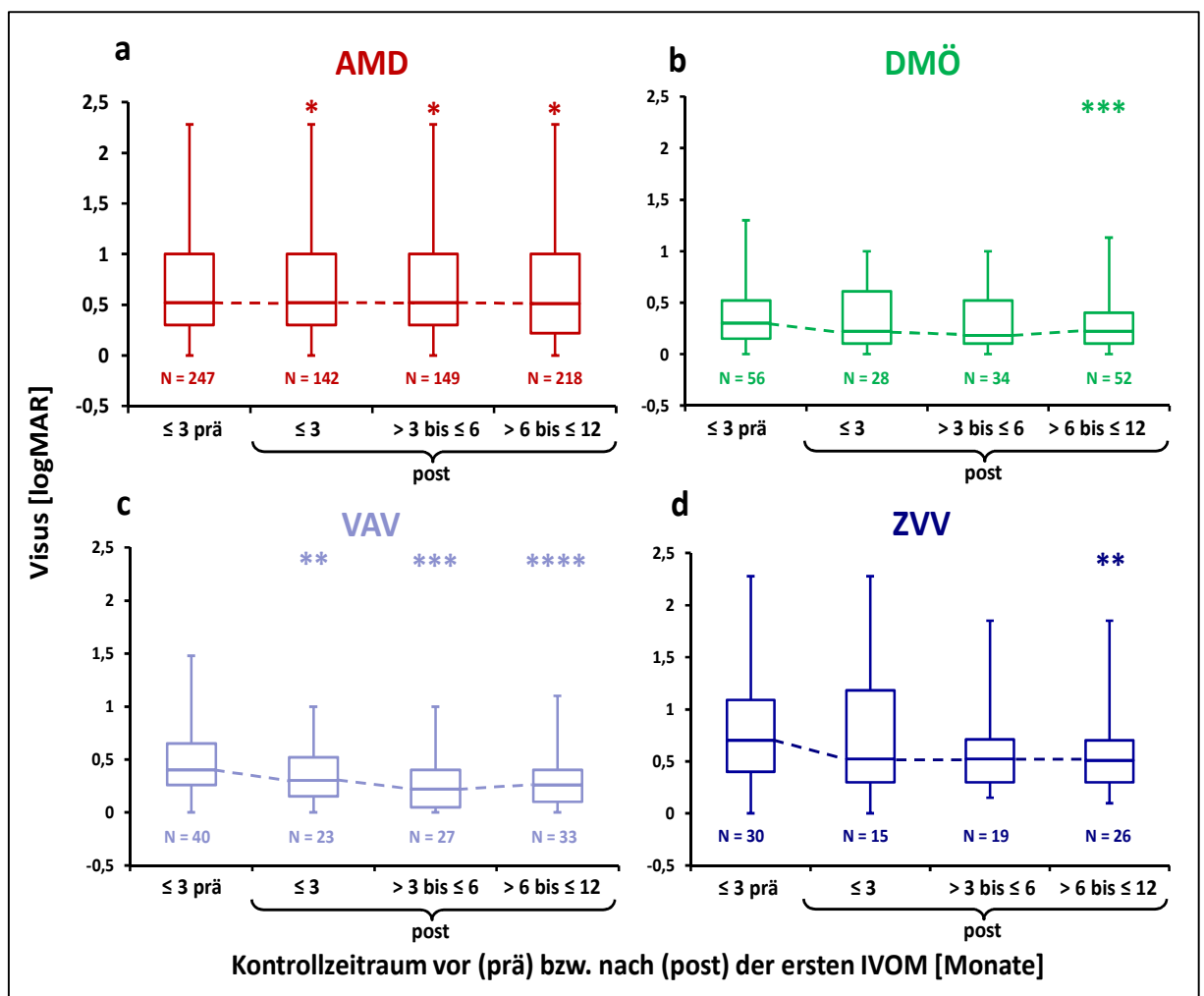


Abbildung 19: Ergebnisse der Visusmessungen bei AMD (a), DMÖ (b), VAV (c) und ZVV (d) zu verschiedenen Zeitpunkten. Tag 0 entspricht der ersten Injektion. Statistische Signifikanzen (* $p <$

0,05; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$). Angegeben sind jeweils Median, sowie oberes und unteres Quartil. Die Darstellung der Visuswerte erfolgte in logMAR, damit bedeutet ein Anstieg der Regressionsgeraden eine Visusverschlechterung, ein Abfall der Geraden einen Visusanstieg.

Der Ausgangsvisus ist in Abbildung 19 jeweils anhand des Zeitraumes ≤ 3 Monate *pre-OP* dargestellt. Bei den AMD-Patienten wurde im Median ein Ausgangsvisus von 0,52 logMAR gemessen, bei Patienten mit einem DMÖ im Median 0,3 logMAR und bei VAV- beziehungsweise ZVV-Patienten ergab sich im Median ein Ausgangsvisus von 0,4 beziehungsweise 0,7 logMAR. Damit resultierte insgesamt ein Ausgangsvisus von 0,7 bis 0,3 logMAR (Median) über die vier Diagnosen jeweils zu Beginn der IVOM-Therapie.

Der Endvisus ist ebenfalls in Abbildung 19 anhand des Zeitraumes > 6 bis ≤ 12 Monate *post-OP* abgebildet. Im Median erreichten Patienten mit der Diagnose einer AMD 0,51 logMAR, im Rahmen eines DMÖ 0,22 logMAR und Patienten mit einem VAV beziehungsweise einem ZVV erreichten 0,26 logMAR beziehungsweise 0,51 logMAR zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Der Endvisus lag somit über die vier Diagnosen zwischen 0,51 und 0,22 logMAR (Median).

3.9 Verlauf der Netzhautdicke

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Auswertung von 1085 OCT-Untersuchungen. Innerhalb eines Jahres konnte eine signifikante Reduktion der Netzhautdicke um 150 μm über alle Diagnosen erzielt werden (von 397,0 μm ≤ 3 Monate vor der ersten IVOM auf 243,3 μm im Zeitraum > 6 bis ≤ 12 Monate nach der ersten IVOM). Darunter erfolgte die stärkste Reduktion mit 342,5 μm in der Gruppe der ZVV-Patienten, danach folgten die VAV- (196,3 μm), AMD- (146 μm) und am Schluss mit der geringsten Reduktion die DMÖ-Patienten (60 μm) (Abbildung 20).

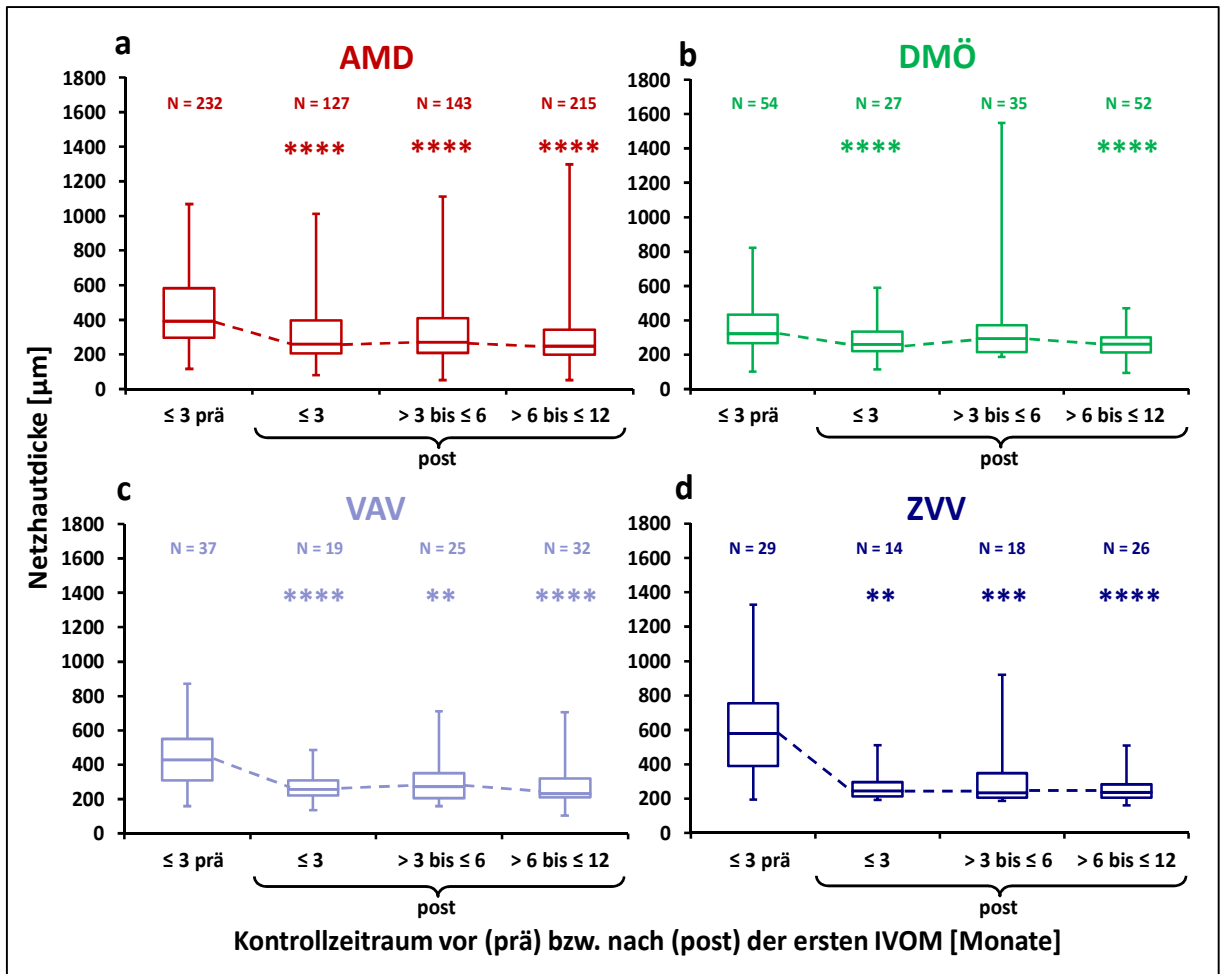


Abbildung 20: Ergebnisse der Messungen der Netzhautdicke im Verlauf bei AMD (a), DMÖ (b), VAV (c) und ZVV (d) zu verschiedenen Zeitpunkten. Tag 0 entspricht der ersten Injektion. Statistische Signifikanzen (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$). Angegeben sind jeweils Median, sowie oberes und unteres Quartil.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Behandlungsverlauf von Patienten mit einem Makulaödem aufgrund einer altersabhängigen Makuladegeneration, einer diabetischen Retinopathie oder einem retinalen Venenverschluss, die an der Universitätsaugenklinik Göttingen zwischen April 2016 und Juli 2018 therapiert wurden. Das Ziel war vor allem die Beurteilung der Effektivität eines 2016 neu eingeführten Injektionschemas. Als Vorlage galt das im Jahr 2014 publizierte Behandlungsschema von Mantel et al. (2014), das eine blockweise Treat-and-Extend-Behandlung vorgeschlagen hatte.

4.1 Patientenkollektiv

Die epidemiologischen Parameter der vorliegenden Studie waren repräsentativ für die jeweilige Indikation und vergleichbar mit bereits veröffentlichten (Phase-IV-)Studien (Bertelmann et al. 2016; Ziemssen et al. 2017). In dem hier untersuchten Kollektiv wurden 254 AMD-Patienten, 62 DMÖ-Patienten, 40 VAV-Patienten, sowie 31 ZVV-Patienten beobachtet.

Bei der Analyse des Geschlechterverhältnisses war insgesamt eine leichte Dominanz der Frauen erkennbar (200 weibliche zu 187 männlichen Personen). Die AMD-Patienten waren wie erwartet am ältesten ($78,1 \pm 8$ Jahre), während die DMÖ-Patienten erwartungsgemäß am jüngsten waren ($62,4 \pm 13,9$ Jahre). Eine ähnliche Geschlechts- und Altersverteilung zeigte sich auch in bereits publizierten Analysen (Rosenfeld et al. 2006; Ziemssen et al. 2015; Bertelmann et al. 2016; Ziemssen et al. 2017), wobei der Frauenanteil in einigen sogar noch wesentlich deutlicher hervorstach (Berg et al. 2015).

4.2 Medikamente

Die Auswahl der Medikamente ist vielfach diskutiert worden (Schmidt-Erfurth et al. 2014b; Martin et al. 2012; Scott et al. 2019; Hykin et al. 2019; Glassman et al. 2020; Shalchi et al. 2020; Gale et al. 2020a; Gale et al. 2020b). Man kann mittlerweile davon ausgehen, dass es keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen gibt.

Die IVAN-, CATT- und LUCAS-Studien zeigten in der Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration keine signifikanten funktionellen Unterschiede und keine Unterschiede in der Reduktion der zentralen Retinadicke zwischen Ranibizumab

und Bevacizumab (Martin et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013; Berg et al. 2015). Auch die neuere BRVO-Studie zeigte in der monatlichen Behandlung von Patienten mit RVV, dass das Bevacizumab dem Ranibizumab in Bezug auf funktionelle und morphologische Ergebnisse nicht unterlegen war und ein vergleichbares Sicherheitsprofil aufwies (Vader et al. 2020). Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch in Bezug auf die Behandlungsintervalle: mit Bevacizumab mussten die Patienten alle vier Wochen behandelt werden, während unter Ranibizumab mehr Patienten (37 %) auch ein Intervall von zwölf Wochen erreichen konnten, was sekundär zu einer signifikanten Differenz bezogen auf die Injektionsanzahl führte (Berg et al. 2015). Ranibizumab und Aflibercept stellten sich schon früher als gleichwertig in Bezug auf Effektivität und Sicherheit heraus (Brown et al. 2006; Brown et al. 2009; Heier et al. 2012; Schmidt-Erfurth et al. 2014b; Lotery et al. 2017).

Im Rahmen der hier vorgestellten Studie kam über alle Indikationen am häufigsten der Wirkstoff Aflibercept zum Einsatz (N = 2187), gefolgt von Ranibizumab (N = 951) und Bevacizumab (N = 796). Welche Ursachen zu dem hier entstandenen Verteilungsmuster führten, lässt sich im Nachhinein nicht sicher rekonstruieren. Eine mögliche Erklärung könnten bestehende IVOC-Verträge sein, wobei diese Annahme aufgrund nicht erhobener Daten nicht überprüft werden kann. Möglicherweise unterliegt die Verwendung verschiedener Medikamente in der hier vorgestellten Arbeit auch nur persönlichen Präferenzen seitens der Ärzte beziehungsweise Patienten. Ein Zusammenhang zwischen Medikamentenwahl und Intervalllänge konnte jedoch nicht festgestellt werden. Die Hoffnung liegt daher in neuen Anti-VEGF-Präparaten die möglicherweise durch eine längere Wirkdauer zu einer Ausdehnung der Behandlungsintervalle führen können.

4.3 Behandlungsverlauf

4.3.1 Behandlungsdauer

Der Zeitraum zwischen erster und letzter Injektion betrug in der vorliegenden Arbeit über alle Diagnosen gemittelt etwa 57 Wochen (Mittelwert der Medianwerte), mit einem heterogenen Verteilungsmuster zwischen den einzelnen Indikationen. Während die beobachtete Behandlungsdauer bei den AMD-, VAV-, und ZVV-Patienten mit 58,1 – 60,9 Wochen (Median) in etwa gleich lang andauerte, war die der DMÖ-Patienten mit 47,8 Wochen (Median) doch deutlich kürzer. Möglicherweise ist eine

schlechtere Adhärenz durch eine stärkere Beeinflussung der Lebensqualität bei Diabetes-Patienten ein Grund dafür, wie bereits bei Sivaprasad and Oyetunde (2016) beschrieben. Die genauen Gründe sind hier jedoch nicht weiter untersucht worden.

Es muss beachtet werden, dass die mediane Behandlungsdauer keine genaue Aussage über die gesamte Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zulässt, da nur ein Teil von ihnen innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Beendigung der Therapie erreichen konnte (= 12-Wochen-Abstand). Vielmehr spiegelt sie die im Rahmen dieser Studie ermöglichte Dauer des Nachbeobachtungszeitraumes wider.

In der Arbeit von Mantel et al. (2014) wurden die Daten über einen Behandlungszeitraum von zwölf Monaten (52 Wochen) veröffentlicht. 2017 wurden zusätzlich die zwei-Jahres-Ergebnisse von Mantel et al. veröffentlicht, mit denen die hier durchgeführte Studie jedoch aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit nicht verglichen werden kann (Parvin et al. 2017).

Die erzielten Behandlungsintervalle werden an späterer Stelle diskutiert, da es sich dabei um den primären Zielparameter dieser Studie handelt.

4.3.2 Behandlungsverzögerung

Die Dauer von der Diagnosestellung bis zum Behandlungsbeginn in der Klinik betrug im Median 3,3 - 5,3 Wochen, mit der geringsten Verzögerung bei VAV-Patienten und der größten Verzögerung bei DMÖ-Patienten.

Ziemssen et al. (2016) hatten im Rahmen der OCEAN-Studie zur Untersuchung der Behandlungsrealität von IVOM-Patienten in Deutschland im Vergleich eine Behandlungsverzögerung von lediglich 15 Tagen im Median, wobei sie ebenfalls eine größere Verzögerung bei der Behandlung von DMÖ-Patienten entdeckten. Eine mögliche Erklärung könnten die vielen Arztkontakte der Diabetiker sein, welche einen früheren Behandlungsbeginn hinauszögern könnten. Möglicherweise ist aber auch die Compliance der Diabetespatienten schlechter, was in Zusammenhang mit einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit diabetischem Makulaödem stehen könnte (Sivaprasad and Oyetunde 2016). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Diabetespatienten auch bei einem späteren Behandlungsbeginn von einer IVOM-Therapie profitieren (Schmidt-Erfurth et al. 2014a).

Diese Beobachtung könnte einen Einfluss auf die Einschätzung bezüglich der Dringlichkeit einer Therapie haben, wobei das Outcome in jedem Fall besser ist je früher mit der Therapie begonnen wird (Brown et al. 2009; Muether et al. 2013).

Ziemssen et al. (2016) und Muether et al. (2013) empfehlen generell die Behandlung innerhalb von 14 Tagen zu beginnen, da eine Verzögerung immer einen Einfluss auf das Endresultat hat: je geringer die Verzögerung ist, umso größer ist der Visusanstieg und umgekehrt. Die vorliegende Arbeit zeigt mit einer Verzögerung von etwa 3 – 5 Wochen zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn, dass diese Empfehlung im klinischen Behandlungsalltag nicht hinreichend eingehalten werden kann.

Befinden sich Patienten dann im Behandlungsschema, scheint der Algorithmus zu funktionieren. Die Zeitabstände zwischen den Folgeinjektionen waren bei 74,8 % der Injektionen maximal zwei Wochen länger bzw. kürzer als im vorherigen Injektionsintervall. Dies entspricht der nach dem Schema vorgesehenen Extensions- bzw. Verkürzungsdauer und spricht dafür, dass die geplanten zeitlichen Abstände bei Folgeinjektionen durchaus eingehalten werden können.

4.3.3 Anzahl der Injektionen

In der vorliegenden Arbeit erhielten die Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum im Median 9 – 10,5 Injektionen. Innerhalb des ersten Jahres lag der Median bei 8 – 9 IVOM.

Bei der Vergleichsstudie von Mantel et al. (2014) war die durchschnittliche Injektionsanzahl mit $7,8 \pm 3,1$ Injektionen bei AMD-Patienten im ersten Jahr vergleichbar. Andere Gruppen erzielten mit reinen Treat-and-Extend-Schemata ähnliche Ergebnisse bei der Behandlung von Patienten mit AMD wie Mantel et al.: bei Traine et al. (2019) erhielten die Patienten im Durchschnitt $7,7 \pm 1,2$ Injektionen im ersten Jahr, bei Arnold et al. (2015) $7,5 \pm 2,3$ Injektionen im ersten Jahr. Auch Studien die Venenverschlusspatienten untersuchten beschrieben mit 8,1 bzw. 8,2 IVOM im ersten Jahr ähnliche Ergebnisse (Eleftheriadou et al. 2019; Rush et al. 2014), ebenso wie die im Rahmen der von Ehlers et al. (2018) untersuchten DMÖ-Patienten mit 8,6 Injektionen. Damit ergibt sich über alle vier Diagnosen ein etwa ähnliches Bild der Injektionszahlen die im Rahmen konventioneller Treat-and-Extend-Strategien im ersten Jahr erreicht werden.

Vergleichend werden im Rahmen von PRN-Therapien international im ersten Jahr durchschnittlich nur 5 Injektionen verabreicht (Holz et al. 2015). In der IVAN-Studie lag der Median hingegen bei 10 (Chakravarthy et al. 2012). Es zeigt sich insgesamt eine ausgeprägte Heterogenität, die von den Ausgangsbedingungen der Patienten, aber auch vom Aufbau der Studie (Phase 3b – 4) abhängig ist. Bei monatlichen Therapiestrategien ist die Injektionsanzahl dagegen entsprechend höher (Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2009).

Insgesamt ist die Anzahl der verabreichten Injektionen im Rahmen dieser Studie wie erwartet deutlich höher als unter PRN-Regimen, aber niedriger als bei monatlichen IVOM-Behandlungen. Mit der Injektionsanzahl im Rahmen konventioneller Treat-and-Extend-Regime ist sie etwa vergleichbar, wobei mit dem hier angewandten Therapieschema sogar eine etwas größere Anzahl an Injektionen im ersten Jahr erreicht wurde (Trainee et al. 2019; Arnold et al. 2015). In der großangelegten AURA-Studie konnte festgestellt werden, dass eine ausreichend große Injektionsanzahl, sowie eine initial intensive Therapie wesentlich entscheidend für den Therapieerfolg ist (Ziemssen et al. 2015; Ziemssen et al. 2016). Dies ist mit dem modifizierten Treat-and-Extend-Schema im 3er-Block umsetzbar, da vor allem im Vergleich zu PRN-Regimen deutlich mehr Injektionen im ersten Jahr, sowie vergleichend mit konventionellen Treat-and-Extend-Schemata etwas mehr Injektionen im ersten Jahr verabreicht wurden, was insgesamt für eine intensivere Therapie initial spricht.

4.3.4 Anzahl der Kontrolluntersuchungen

Die durchschnittliche Anzahl an Kontrollvisiten entsprach mit 2,4 bis 2,9 Untersuchungen über alle Diagnosen im ersten Jahr den Erwartungen an das zugrunde gelegte Schema.

Die Behandlungsdauer im Rahmen dieser Arbeit war wie oben erläutert etwa ein Jahr lang. Betrachtet man dazu das angewandte Schema, findet innerhalb eines Jahres vor Behandlungsbeginn die erste Untersuchung statt, anschließend an die initiale Therapieserie nach dreimal vier Wochen die zweite und bei Extension nach dreimal sechs Wochen die dritte. Die vierte Kontrolle findet erst nach dem nächsten 3er-Block (= dreimal acht Wochen), also nach etwas mehr als einem Jahr statt.

Bei Mantel et al. (2014) wurden mit $3,97 \pm 1,4$ etwas mehr Untersuchungen im ersten Jahr durchgeführt. Beispielhaft dazu lassen sich auch die Arbeit von Arnold et al.

(2015) mit durchschnittlich 7,9 Untersuchungen (Treat-and-Extend), sowie die um Holz et al. (2015) mit durchschnittlich 8,6 Untersuchungen (PRN) im ersten Jahr nennen.

Das hier angewandte Schema sorgt also für eine deutlich reduzierte Anzahl an Klinikbesuchen im Vergleich zu einem Treat-and-Extend-Schema mit Einzelinjektionen bzw. einem PRN-Schema. Die Belastung der Patienten, welche durch häufige Kontrollvisiten entsteht (Droege et al. 2013; Thompson et al. 2015), konnte durch das Schema also deutlich reduziert werden, was unzweifelhaft als Erfolg zu werten ist. Weitere Aspekte zu diesem Thema werden im Abschnitt *4.5 Adhärenz nach einem Jahr* diskutiert.

4.3.5 Injektionsintervalle

Die Medianwerte des maximal erreichten Injektionsintervalls lagen zwischen 7,2 und 8,1 mit geringen Unterschieden zwischen den einzelnen Indikationen.

Die AMD-Patienten erreichten sowohl durchschnittlich als auch im Median einen achtwöchigen Abstand zwischen den Injektionen. Das ist vergleichbar mit den erreichten 1,97 Monaten im Rahmen der Arbeit von Mantel et al. (2014).

Patienten mit der Diagnose eines DMÖ erzielten etwas geringere Werte im Vergleich zur Literatur. In dieser Studie lag der Wert bei 7,2 Wochen im Median, während er bei Ehlers et al. (2018) durchschnittlich bei 8,6 Wochen lag.

Auch der Wert der ZVV-Patienten fiel mit 7,9 Wochen (Median) etwas geringer aus, als durch O'Day et al. (2020) mit 8,5 Wochen innerhalb von zwölf Monaten ermittelt.

Insgesamt betrachtet lässt sich jedoch feststellen, dass die ermittelten Injektionsintervalle im ersten Jahr durchaus mit der Studienlage vergleichbar sind.

4.4 Erreichen von zwölf Wochen (= primäres Zielkriterium)

Die primäre Frage dieser Studie lautete: „Wie viele Patienten erreichen im Beobachtungszeitraum (konsequent) ein behandlungsfreies Intervall von zwölf Wochen?“

In der vorliegenden Analyse aus dem klinischen Alltag der Universitätsaugenklinik Göttingen erreichten 17 % der AMD- und 15,8 % der VAV-Patienten den 12-Wo-

chen-Abstand, bezogen auf diejenigen die ein solches Intervall rechnerisch schaffen konnten. Von den untersuchten DMÖ- und ZVV-Patienten schaffte keiner ein behandlungsfreies Intervall von zwölf Wochen.

In der Studie von Mantel et al. (2014) erreichten mit 18 % ähnlich viele AMD-Patienten ein 12-Wochen-Intervall. Im Vergleich zu dem hier zugrundeliegenden Schema folgte in Mantels Schema auf die initiale Therapieserie aus drei monatlichen Injektionen ein reiner Beobachtungszeitraum ohne Injektionen, der bis zum erneuten Auftreten von Läsionsaktivität andauerte. Erst danach startete das modifizierte Treat-and-Extend-Schema, dessen Injektionsabstände anhand der Dauer des aktivitätsfreien Beobachtungszeitraums ausgewählt wurden. Dadurch konnten Patienten mit einem initial besseren Ansprechen auf die Therapie wesentlich schneller längere Intervalle erreichen, als in dieser Arbeit (Mantel et al. 2014). Auch Arnold et al. (2015) beobachteten mit insgesamt 21 % der AMD-Patienten die ein 12-Wochen-Intervall unter einem einfachen Treat-and-Extend-Schema erreichten ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit. Berg et al. (2015) erreichten jedoch anhand eines einfachen Treat-and-Extend-Schemas mit 25,1 % und 37,1 % (Bevacizumab versus Ranibizumab) bessere Ergebnisse, ebenso wie Trainee et al. (2019) mit 28,6 % nach einem Jahr, sowie Ohji et al. (2020) im Rahmen der prospektiven Phase-IV-Studie ALTAIR mit sogar 42,3 % im ersten Jahr.

Zu beachten ist jedoch, dass es sich bei allen genannten Arbeiten um prospektive Analysen handelt, welche durch strengere Ein- und Ausschlusskriterien möglicherweise zu besseren Ergebnissen gelangten und damit nur sehr eingeschränkt mit dem retrospektiven Design der vorliegenden Arbeit zu vergleichen sind.

Die Arbeitsgruppe um Hosogi et al. (2019) konnten 65,5 % der analysierten VAV-Patienten bis zu einem 12-Wochen-Intervall extendieren, womit deren Ergebnis deutlich besser ist als das der hier untersuchten Patienten mit gerade einmal 15,8 %. Die Nachbeobachtungszeit betrug jedoch zwei Jahre, sodass die Ergebnisse nicht direkt miteinander verglichen werden können. Im Vergleich zu Hosogi et al. (2019) schafften bei Rush et al. (2014) gerade einmal 36,5 % der eingeschlossenen Patienten eine Extension auf einen 12-Wochen-Abstand innerhalb eines Jahres.

Während in der vorliegenden Arbeit keiner der DMÖ- und ZVV-Patienten einen Abstand von zwölf Wochen erreichte, schafften andere Gruppen 12 - 73,9 % bei der Diagnose eines DMÖ innerhalb eines Jahres, sowie zwischen 24 und 29,4 % mit der Indikation eines ZVV innerhalb von zwei Jahren beziehungsweise im zweiten Jahr (Curry et al. 2020; Pak et al. 2020; O'Day et al. 2020; Scott et al. 2019). Bei allen hier aufgeführten Arbeiten handelt es sich jedoch um prospektive Studiendesigns, die wie bereits beschrieben schwierig mit der vorliegenden retrospektiven Analyse verglichen werden können.

Zusätzlich zum 12-Wochen-Abstand wurde in dieser Analyse aufgrund der geringen Patientenzahl sowie der eingeschränkten Beobachtungsdauer auch das Erreichen eines 10- bis 12-Wochen-Abstandes (> 10 Wochen, ≤ 12 Wochen) ausgewertet. Diesen Abstand erreichten immerhin 37 % der AMD- und 36,7 % der VAV-Patienten. Zusätzlich wurde der Abstand auch bei 15,6 % der DMÖ- und 26,3 % der ZVV-Patienten dokumentiert (jeweils bezogen auf diejenigen, bei denen es auch rechnerisch möglich gewesen ist). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei einer längeren Nachbeobachtung vermutlich auch mehr Patienten die erhofften Abstände erreichen können, wobei diese Vermutung nur durch eine erneute Analyse verbunden mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer bestätigt werden kann.

Insgesamt scheint das hier angewandte Schema im Vergleich zu anderen Arbeiten im Mittel nicht zu einem längeren Behandlungsintervall zu führen. Jedoch muss die aufgrund des Studiendesigns, sowie der Untersuchung im klinischen Alltag abnehmende Patientenzahl über den Beobachtungszeitraum in dieser Studie berücksichtigt werden, genauso wie der begrenzte Beobachtungszeitraum von gerade mal einem Jahr. Da es sich hier um eine Real-Life-Studie handelt, sind die Ergebnisse trotz allem durchaus als positiv und ermutigend zu bewerten. Zur genauen Beurteilung bezüglich der Injektionsabstände erscheint eine erneute Analyse des Schemas mit längerem Beobachtungszeitraum sinnvoll.

4.5 Adhärenz nach einem Jahr

Die Patientenadhärenz unter dem Göttinger Schema sah nach einem Jahr Beobachtung wie folgt aus: über alle Diagnosen lag die Therapietreue bei insgesamt 70,7 %. Dabei zeigten die Patienten mit einem ZVV die anteilig höchste Adhärenz (78,3 %), während die der DMÖ-Patienten am geringsten war (61,4 %) (siehe Tabelle 15).

Die Adhärenz der Patienten wird durch verschiedene Belastungen wie Nachkontrollen, eingeschränkte Sicht, Multimorbidität, Schwierigkeiten bezüglich der Anreise zur Klinik, Ängste, zeitlichen und Kostenaufwand, mangelhaftes Krankheitswissen, sowie teilweise übersteigerte Erwartungen verbunden mit Enttäuschungen beeinflusst (Droege et al. 2013; Thompson et al. 2015; Sivaprasad and Oyetunde 2016; Bertelmann et al. 2016; Müller et al. 2017; Wintergerst et al. 2018). So konnten Müller et al. (2017) beispielsweise zeigen, dass nur 16,6 % der Patienten über den chronischen Charakter der AMD und die damit verbundene langfristige Behandlung informiert sind. Die Behandlungen sind mit 4,5 h pro Injektionstermin sehr zeitaufwendig und über die Hälfte der Betroffenen brauchen einen Fahrer oder sogar eine Begleitperson für diese Tage, wodurch zusätzlich eine Belastung der Angehörigen entsteht (Sivaprasad and Oyetunde 2016; Müller et al. 2017). Droege et al. (2013) identifizierten daher den Transport in die Klinik als am stärksten belastenden Faktor der Therapie. Wintergerst et al. (2018) verweisen auf den Einflussfaktor „Angst“, welcher sich als allgemeine Angst vor Spritzen und als Angst vor speziell mit der IVOM verbundenen Schmerzen am Auge manifestiert.

Im Literaturvergleich zeigt sich folgendes Bild: Traine et al. (2019) dokumentierten unter Anwendung eines Treat-and-Extend-Schemas eine ähnliche Adhärenz von 71 % der Patienten bei einer Nachbeobachtung von 4 Jahren, während sie bei Berg et al. (2015) mit 86 % nach nur einem Jahr etwas höher war. In der randomisierten PRN-Studie IVAN wurde eine Adhärenz von 83,6 % über zwei Jahre beobachtet, bei Heimes et al. wurde ebenfalls mit einem PRN-Schema eine Adhärenz von 79 % nach einem Jahr beschrieben (Chakravarthy et al. 2013; Heimes et al. 2016b). In einer randomisierten Studie, die sich mit der Patientenadhärenz in Nordamerika beschäftigte, zeigten nur 42 % der Patienten ein mangelhaftes Follow-Up (Thompson et al. 2015). Die Einschätzung der Ergebnisse dieser Studie ist erschwert, da in anderen Arbeiten häufig keine genauen Ergebnisse in Bezug auf die Adhärenz veröffentlicht wurden, beziehungsweise in prospektiven Arbeiten allen Patienten die gleichen (Nach-)Beobachtungszeiträume zur Verfügung standen. Das Ergebnis der IVAN-Studie sowie der Arbeit um Thompson et al. ist außerdem kaum vergleichbar, da es sich um kontrollierte Studien mit strengeren Ein- und Ausschlusskriterien handelt (Chakravarthy et al. 2013; Thompson et al. 2015).

Die reduzierte Belastung durch weniger Kontrollen anhand des modifizierten Treat-and-Extend-Schemas im 3er-Block resultiert insgesamt in der vergleichsweise zufriedenstellenden Therapietreue von etwa 70 % nach einem Jahr. Die einzelnen (Abbruch-) Gründe sind unter anderem wegen des retrospektiven Designs unbekannt. Ob und wenn ja inwieweit die oben beschriebenen Belastungen in der vorliegenden Arbeit Einfluss auf die Therapieadhärenz hatten lässt sich nachträglich nicht ermitteln.

4.6 Visusverlauf (funktioneller Therapieerfolg)

Bisher wurden funktionelle Therapieerfolge hauptsächlich in Bezug auf konventionelle Treat-and-Extend-Schemata mit Einzelinjektionen im Vergleich zu monatlichen Gaben untersucht. So konnte eine prospektive kanadische Studie an AMD-Patienten zeigen, dass es keine Unterschiede in der Visusentwicklung zwischen beiden Therapieregimen gibt. Die vorliegende Arbeit prüft erstmalig anhand der vier Diagnosen AMD, DMÖ, ZVV und VAV, ob die oben genannte Beobachtung der Gleichwertigkeit zwischen konventionellen Treat-and-Extend-Schemata und monatlichen IVOM auf eine Behandlung mit einem Treat-and-Extend-Schema anhand von 3er-Blöcken übertragen werden kann.

Über alle Diagnosen konnte eine Verbesserung des Visus um 1,2 Zeilen ($-0,12$ logMAR) erzielt werden.

Dabei lässt sich der Anstieg von $-0,14$ bzw. $-0,19$ logMAR bei VAV und ZVV mit anderen Arbeiten vergleichen. Rush et al. erreichten bei den untersuchten VAV-Patienten mit einem konventionellen Treat-and-Extend-Schema eine Verbesserung der Sehschärfe um $-0,3$ logMAR, während Studien mit der Indikation eines ZVV eine Steigerung um $-0,16$ bis $-0,44$ logMAR beschrieben (Rush et al. 2014; Khurana et al. 2019; Eleftheriadou et al. 2019; O'Day et al. 2020).

Auch das Ergebnis der DMÖ-Patienten ist bei einer Steigerung um $-0,08$ logMAR verglichen mit der aktuellen Studienlage etwa ähnlich erfolgreich. Curry et al. (2020) erreichten im Zeitraum von zwei Jahren einen Gewinn von etwa $-0,08$ logMAR, während Pak et al. (2020) einen Zugewinn von $-0,18$ logMAR in einem Jahr erzielten. Dabei starteten Pak et al. (2020) jedoch bei einem niedrigeren Ausgangsvisus von $0,58$ logMAR im Vergleich zu dem hier ermittelten Visus von $0,3$ logMAR.

Bezüglich des Visus der AMD-Patienten in dieser Arbeit konnten die ursprünglich gemessenen Ausgangswerte immerhin mit $-0,01$ logMAR stabilisiert werden. Die von Mantel et al. (2014) im Rahmen der prospektiven Studie untersuchten AMD-Patienten konnten sich mit einem ähnlichen Ausgangsvisus von anfänglich etwa $0,53$ logMAR um $-0,2$ auf etwa $0,33$ logMAR innerhalb eines Jahres verbessern. Zum Vergleich wurden in der Real-Life-Analyse AURA gerade einmal $-0,05$ logMAR innerhalb eines Jahres bei ähnlichem Ausgangsvisus bei AMD-Patienten gemessen, sowie $-0,1$ logMAR in den ersten drei Monaten der prospektiven OCEAN-Studie (Ziemssen et al. 2016; Holz et al. 2015). Auch bei Traine et al. (2019) konnte im Rahmen einer prospektiven Analyse unter einem Treat-and-Extend-Schema bei nahezu gleichem Ausgangsvisus mit $-0,11$ logMAR eine ähnliche Verbesserung nach einem Jahr erzielt werden. In der ebenfalls prospektiven LUCAS-Studie konnte anhand eines Treat-and-Extend-Schemas bei vergleichbarem Ausgangsvisus sogar eine Visussteigerung von etwa $-0,16$ logMAR innerhalb eines Jahres erreicht werden (Berg et al. 2015). Es ist erkennbar, dass in allen Vergleichsarbeiten die Visusbefunde im Rahmen der Diagnose einer AMD nicht nur stabilisiert, sondern die Messergebnisse zum Studienende sogar deutlich verbessert werden konnten. Jedoch muss man beachten, dass es sich bei sämtlichen Vergleichsarbeiten außer der AURA-Studie um prospektive Analysen handelt. Diese können aufgrund des Designs nur begrenzt mit der vorliegenden retrospektiven Arbeit verglichen werden. Es sollte weiterhin beachtet werden, dass die Patienten in der vorgestellten Studie unabhängig ihres Ausgangsvisus eingeschlossen wurden, welcher im Median bei $0,52$ logMAR lag. Dabei ist es möglich, dass auch einige Patienten mit anfänglichen fibrotischen oder atrophischen Veränderungen und dementsprechend schwierigeren Verläufen untersucht wurden, was in der Folge zu schlechteren Visusergebnissen führen kann. Ebenso könnte die Adhärenz, sowie individuelle logistische Probleme im Rahmen der Behandlung der Patienten einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben, wie unter *4.5 Adhärenz nach einem Jahr* bereits thematisiert. Die hier ausgebliebene Visussteigerung bekräftigt unabhängig ihrer Ursache die Irreversibilität des Verlustes der Sehkraft bei der Diagnose AMD und ist als Zeichen der Dringlichkeit einer frühen und effektiven Therapie zu werten.

Insgesamt zeigt sich über alle Diagnosen betrachtet eine Vergleichbarkeit der Visusergebnisse dieser Arbeit im Vergleich zur Studienlage, wobei die Einzelergeb-

nisse der AMD-Patienten vermutlich aufgrund des Studiendesigns und der Zusammensetzung des Patientenkollektivs schlechter ausfielen als im Rahmen von Vergleichsarbeiten ermittelt.

4.7 Verlauf der Netzhautdicke (morphologischer Therapieerfolg)

Die zentrale Netzhautdicke konnte anhand des modifizierten Treat-and-Extend-Schemas in allen Indikationen im Beobachtungszeitraum signifikant reduziert und stabilisiert werden. Zu Beginn lag sie bei einem Median von 397 μm über alle Diagnosen und wurde im Verlauf um etwa 150 μm auf einen Abschlusswert von 243,3 μm nach einem Jahr reduziert (AMD 146 μm , DMÖ 60 μm , ZVV 342,5 μm , VAV 196,3 μm).

Mantel et al. (2014) erreichten eine Reduktion der Netzhautdicke um 99 μm im ersten Jahr bei einem Ausgangswert von 342 μm . Bei einem etwas niedrigeren Startwert war die Reduktion also geringer als in der vorliegenden Arbeit, was als Erfolg des hier angewandten Schemas gewertet werden kann. Möglicherweise könnte aber auch die ebenfalls größere Injektionsanzahl innerhalb eines Jahres in dieser Studie einen Einfluss auf die stärkere Reduktion gehabt haben. Insgesamt wurde bei Mantel et al. (2014) im Verlauf eine kontinuierliche Reduktion beobachtet, während die Reduktion in der vorliegenden Arbeit gegen Ende eher stagnierte, jedoch im Mittel trotzdem stabil blieb. Trainee et al. (2019) erreichten bei AMD-Patienten mit einer Reduktion um 145 μm im Verlauf bei durchschnittlich etwas höheren Ausgangswerten der NH-Dicke eine ähnliche Reduktion. In der LUCAS-Studie wurde von einer Abnahme um 112 μm und 120 μm (Bevacizumab und Ranibizumab) bei AMD-Patienten mit ähnlichem Ausgangsvisus berichtet (Berg et al. 2015).

Curry et al. (2020) wiesen bei DMÖ-Patienten eine Reduktion von 127,2 μm innerhalb eines Jahres nach, Pak et al. (2020) schafften sogar 171,7 μm , womit beide in Bezug auf Patienten mit einem DMÖ höhere Werte erreichten.

Bezogen auf Patienten mit einem ZVV erzielten Eleftheriadou et al. (2019) eine ähnliche Netzhautdickenreduktion von 331,5 μm , wobei es sich um eine Nachbeobachtung von zwei Jahren handelte. O'Day et al. (2020) beschrieben eine Reduktion um 542 μm , jedoch im Rahmen einer prospektiven Studie. Bei den untersuchten VAV-Patienten gelang Rush et al. (2014) eine Abnahme der Netzhautdicke um 244 μm , jedoch bei deutlich höheren Ausgangsbefunden.

Damit konnte in der vorliegenden Arbeit insgesamt diagnoseübergreifend eine ähnliche Reduktion der zentralen Netzhautdicke im Vergleich zu konventionellen Treat-and-Extend-Schemata erreicht werden, was als Erfolg des hier angewandten Schemas zu werten ist.

4.8 Mögliche Nachteile des modifizierten Treat-and-Extend-Schemas im 3er-Block (Über-/Untertherapie)

Verlängerte Intervalle zwischen den Injektionen und OCT-Untersuchungen aufgrund einer Verabreichung der IVOM in Blöcken reduzieren die Belastungen für die Patienten. Die mit 2-3 Kontrollen im ersten Jahr reduzierte Anzahl der Kontrolluntersuchungen durch die Injektion in Blöcken führt erwartungsgemäß zu einer erhöhten Adhärenz und damit zu einer Verringerung des Risikos einer Unterbehandlung der Patienten. Dadurch besteht jedoch die Gefahr, dass eine erneute exsudative Aktivität erst spät erkannt wird, was vor allem bei AMD-Patienten zu einem irreversiblen Verlust der Sehkraft führen kann. Die auch im Vergleich mit anderen Arbeiten hohe Injektionsanzahl von 8-9 Injektionen im ersten Jahr in Kombination mit der um +1,2 Visuszeilen verbesserten Sehschärfe sowie der im Verlauf reduzierten Netzhautdicke sprechen deutlich gegen eine in der Literatur oft beklagte Unterversorgung der Patienten in Real-Life-Studien (Monés et al. 2020; Ciulla et al. 2020; Holz et al. 2015; Ulbig et al. 2019).

Dem gegenüber steht die Frage nach einer Übertherapie, da möglicherweise nicht jeder Patient die Gabe von gleich drei IVOM benötigt hätte. Durch die niedrige Rate an Komplikationen im Rahmen einer IVOM-Therapie scheint das Risiko von Schäden durch eine Unterbehandlung jedoch insgesamt schwerwiegender zu sein als die möglichen Folgen einer Überbehandlung (Ulbig et al. 2019). Diese Tatsache spricht unabhängig von einer eventuell vorliegenden Überbehandlung für eine Therapiestrategie mit Injektion anhand von Blöcken.

Insgesamt sind viele Parameter erfüllt, die in bisherigen Studien und verwendeten Behandlungsalgorithmen nicht erreicht werden konnten. Jedoch ist es nicht gelungen, die Zahl der erfolgreichen Behandlungen auf eine repräsentative Zahl zu erhöhen. Nur 20 von 148 Patienten (13,5%) erreichten ein 12-Wochen-Intervall und galten damit als ausreichend therapiert, sodass die Behandlung beendet werden konnte.

4.9 Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat naturgemäß Limitationen. Zuerst einmal handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Arbeit. Das führte zu starken Einschränkungen in der Patientenrekrutierung und einer folglich relativ kleinen Kohorte mit 387 Patienten über drei verschiedene Diagnosen, da der ursprüngliche Datensatz aufgrund relativ strenger Regeln für eine lückenlose Behandlung auf gerade einmal etwas mehr als ein Drittel der Patienten ausgedünnt wurde. Das Resultat war eine heterogene Patientengruppe, deren Komorbiditäten und sonstige medizinische Vorgeschichte nicht ermittelt wurde. Die Behandlung einzelner Patienten startete zu unterschiedlichen Zeitpunkten, weshalb der Verlauf der ersten Patienten nur eingeschränkt mit dem der letzten aufgenommenen Patienten aufgrund einer unterschiedlich langen Follow-Up-Periode verglichen werden kann. Auch konnten die letzten Patienten aufgrund eines verkürzten Nachbeobachtungszeitraums sowie des methodischen Aufbaus des zugrundeliegenden Schemas teilweise nicht einmal bei lückenlosem Verlauf die erhofften Ziele erreichen, weswegen sie bezüglich des primären Zielparameters *Erreichens eines 12-Wochen-Intervalls* nicht berücksichtigt werden konnten.

Dokumentationsfehler und ein nicht erkannter Wechsel der Patienten zu anderen Ärzten oder Zentren im Analysezeitraum können zudem nicht vollständig ausgeschlossen werden.

5 Zusammenfassung

Die Behandlung von Patienten mit einem Makulaödem aufgrund einer retinalen Erkrankung hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Neben einer verbesserten Diagnostik und neuen Substanzen wurden auch neue Therapiestrategien entwickelt, um die Behandlung effektiver und sicherer zu machen, aber auch die Compliance der Betroffenen zu adressieren. Die Studiengruppe um Mantel et al. (2014) berichtete mit einem individuell angepassten Treat-and-Extend-Schema von verbesserten morphologischen und funktionellen Ergebnissen, sowie längerer behandlungsfreier Intervalle von zwölf Wochen bei 18 % der Patienten. Auf Grundlage dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde an der UMG-Augenklinik bereits 2016 auf ein blockweise Treat-and-Extend-Schema umgestellt. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Effektivität des Schemas. Von besonderem Interesse war der Anteil der Patienten, die einen Abstand von zwölf Wochen unter diesem Schema erreichen können. Dazu wurden die Behandlungsverläufe von 387 Patienten, deren Ersttherapie zwischen dem 01.04.2016 und 26.10.2017 aufgrund der Diagnose einer chorioidalen Neovaskularisation im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD), einem diabetischen Makulaödem (DMÖ) oder einem Makulaödem nach retinalem Venenverschluss (VAV, ZVV) stattfand, bis einschließlich 20.07.2018 anhand zuvor festgelegter Parameter analysiert.

Die epidemiologischen Parameter des untersuchten Patientenkollektivs zeigten sich vergleichbar, bei einer medianen Behandlungsdauer von etwa einem Jahr. Die Injektionsanzahl war mit einem Median von 8 - 9 im ersten Jahr mit konventionellen Treat-and-Extend-Strategien vergleichbar. Die Anzahl der Kontrollbesuche war bei einem Median von 2 – 3 im ersten Jahr vergleichbar mit Mantel et al. (2014) und konnte im Vergleich zu PRN- und Treat-and-Extend-Strategien deutlich gesenkt werden, was die Belastung für die Patienten wesentlich reduziert. Bezogen auf das Erreichen eines injektionsfreien 12-Wochen-Abstandes bei 17 % der AMD-, sowie 16 % der VAV-Patienten schien das hier analysierte Schema im allgemeinen Literaturvergleich etwas schlechter abzuschneiden. Da nahezu allen Vergleichsarbeiten prospektive Designs zugrunde lagen ist ein direkter Vergleich jedoch nahezu unmöglich und die erzielten Ergebnisse scheinen trotz dessen ermutigend. Die besseren Ergebnisse bezüglich des Erreichens eines 10- bis 12-Wochen-Intervalls im

Rahmen dieser Arbeit deuten zusätzlich darauf hin, dass bei einer längeren Nachbeobachtung vermutlich auch mehr Patienten die untersuchten Abstände erreichen können. Die Patientenadhärenz von insgesamt 70,7 % über alle Diagnosen zum Zeitpunkt ein Jahr war zufriedenstellend.

Bezüglich des Visus wurde eine relative Stabilisierung der Sehschärfe mit einem Gewinn von 1,2 Zeilen (- 1,2 logMAR) über alle Diagnosen erreicht. Die Ergebnisse der DMÖ-, VAV- und ZVV-Patienten von - 0,08, - 0,14 und - 0,19 logMAR sind vergleichbar mit der aktuellen Studienlage. Der Ausgangsvisus der AMD-Patienten konnte zum Studienende erfolgreich stabilisiert werden, eine Verbesserung der Sehschärfe konnte im Gegensatz zu den vornehmlich prospektiven Vergleichsarbeiten nicht erreicht werden. Durch die begrenzte Vergleichbarkeit von prospektiven und retrospektiven Analysen können aus dieser Beobachtung jedoch kaum Schlüsse gezogen werden. Sie unterstreicht aber die Irreversibilität des Visusverlustes bei der Diagnose einer AMD. Die morphologischen Ergebnisse sind mit der Literatur vergleichbar. Es konnte eine signifikante und stabile Reduktion der zentralen Netzhautdicke im Verlauf um 150 μm über alle Diagnosen erreicht werden. Eine Untertherapie kann aufgrund der vorliegenden Befunde in Kombination mit der Visusstabilisierung und der erhöhten Injektionsanzahl gerade zu Behandlungsbeginn eindeutig ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Visusverlauf über den Beobachtungszeitraum erfolgreich stabilisiert, die Netzhautdicke reduziert, sowie die Kontrollfrequenz und damit die Belastung für die Patienten erfolgreich gesenkt werden konnte. Auch wenn das Schema nicht zu im Mittel verlängerten Intervallen führt, sind die Ergebnisse der Real-Life-Analyse durchaus ermutigend. Langfristig tragen neue Medikamente mit verlängertem behandlungsfreiem Intervall hoffentlich zusätzlich zum Erfolg bei. Die Behandlungsindikationen für eine Extension sollten durch größer angelegte Studien erneut in Frage gestellt werden, um künftig eine schnellere Extension für die Patienten ermöglichen zu können. Zuletzt sollte das modifizierte Treat-and-Extend-Schema im 3er-Block durch eine weitere Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit erneut auf seine Wirksamkeit und Anwendbarkeit im klinischen Alltag hin untersucht werden.

6 Anhang

Zentrum 13 – Augenklinik mit Poliklinik
Abteilung Augenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. H. Hoerauf

IVOM Behandlungsleitlinie UMG

Gilt für CNV bei AMD, Makulaödem bei diabetischer Retinopathie und
retinalem Venenverschluss

*Neu: Injektion in Blöcken, diese werden nach dem T&E Schema extendiert (z.B. 3x 4
wöchentlich, 3x 6 wöchentlich usw.)*

*Merke: Alle Visiten, bei denen auch über eine Reinjektion entschieden werden muss,
finden in der Poli statt und gehen dann in Flur 3 zur IVOM.*

1. Erstinjektion

- a. 3-er Block in monatlichen Abständen
- b. Kontrolle nach 3 Monaten (wie bisher auch), zu diesem Zeitpunkt ist
aber bereits eine IVOM geplant.

Hier 2 Entscheidungswege:

Befund verbessert -> 4. IVOM veranlassen mit dem gleichen
Medikament und 3 IVOMs mit 6 Wochen Abstand planen.

Befund nicht verbessert -> 4. IVOM veranlassen, aber dann über
einen Medikamentenwechsel nachdenken.

Immer wenn in monatlichen Abständen injiziert werden muss, dann
bitte 4 IVOMs beantragen, ansonsten nur 2 (Grund: Kapazität in Poli
und Flur 3).

- c. Blöcke extendieren bis zu einem Abstand von 12 Wochen, diese
werden für ein Jahr beibehalten (=4 IVOM in 3 monatlichen
Abständen). Danach aufhören.

2. Reinjektion nach IVOM-Pause

Hierbei kann man je nach Dauer der Behandlungspause mit längeren
Intervallen beginnen (z.B. 3x 6 Wochen Abstände), in der Regel aber
wie bei Erstinjektion.

Abbildung A.1: IVOM Behandlungsleitlinie UMG vom 09.04.2016

7 Literaturverzeichnis

- Adolf Schöll (Hrsg.) (1857): Briefe und Aufsätze von Goethe aus den Jahren 1766 bis 1786 (Briefe und Aufsätze von Goethe aus den Jahren 1766 bis 1786), 2. Auflage; Landes-Industrie-Comptoir, Weimar 1857
- AkdÄ (2013): Eylea® (Aflibercept): Neue Arzneimittel Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201302-Eylea.pdf>, abgerufen am: 23.08.2019
- Al-Zamil WM, Yassin SA (2017): Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging* 12, 1313–1330
- Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Guymer RH, Hunyor AP, McAllister IL, Essex RW, Morlet N, Gillies MC (2015): Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 122, 1212–1219
- Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Bentham G, Rahu M et al. (2006): Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 124, 529–535
- Augustin AJ: *Augenheilkunde*, 2., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2001
- Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R (2015): Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 122, 146–152
- Bertelmann T, Feltgen N, Scheffler M, Hufenbach U, Wiedon A, Wilhelm H, Ziemssen F (2016): Vision-related quality of life in patients receiving intravitreal ranibizumab injections in routine clinical practice: baseline data from the German OCEAN study. *Health Qual Life Outcomes* 14, 132
- Bhavsar AR, Sandler DR (2015): Eliminating antibiotic prophylaxis for intravitreal injections: a consecutive series of 18,839 injections by a single surgeon. *Retina (Philadelphia, Pa)* 35, 783–788

- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM (2014): Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 121, 1904–1914
- Bringmann A, Syrbe S, Görner K, Kacza J, Francke M, Wiedemann P, Reichenbach A (2018): The primate fovea: Structure, function and development. *Prog Retin Eye Res* 66, 49–84
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S (2006): Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355, 1432–1444
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T (2009): Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116, 57-65.e5
- Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY (2011): Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 118, 1594–1602
- Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG et al. (2013): Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 120, 2013–2022
- BVA, RG, DOG (2007): Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI). Stand April 2007. http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/2007_04_empfehlung_ivom.pdf, abgerufen am: 13.06.2019
- BVA, RG, DOG (2010): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Stellungnahme-AMD-Ergänzung-010311-.pdf>, abgerufen am: 26.08.2019

- BVA, RG, DOG (2013): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Therapie der diabetischen Makulopathie. *Ophthalmologie* 110, 568–588
- BVA, RG, DOG (2014): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf, abgerufen am: 13.06.2019
- BVA DOG (2015): Leitlinie Nr. 21 Altersabhängige Makuladegeneration AMD. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr-21-Altersabh%C3%A4ngige-Makuladegeneration-AMD-Stand-30-10-2015.pdf>, abgerufen am: 13.06.2019
- BVA, RG, DOG (2018): Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand 24.04.2018. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Intravitreale-Therapie-des-visusmindernden-Makulaödems-bei-retinalem-Venenverschluss-2018-04.pdf>, abgerufen am: 26.08.2019
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG (2010): Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 117, 1102–1112.e1
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC (2012): Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 119, 1399–1411
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC (2013): Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 382, 1258–1267
- Chiquet C, Dupuy C, Bron AM, Aptel F, Straub M, Isaico R, Romanet JP, Creuzot-Garcher C (2015): Intravitreal dexamethasone implant versus anti-VEGF injection for treatment-naïve patients with retinal vein occlusion and macular edema: a 12-month follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253, 2095–2102

- Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF (2020): Visual acuity outcomes and anti-vascular endothelial growth factor therapy intensity in neovascular age-related macular degeneration patients: a real-world analysis of 49 485 eyes. *Ophthalmol Retina* 4, 19–30
- Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, Cougnard-Gregoire A, Merle BMJ, Korb C, Erke MG et al. (2017): Prevalence of age-related macular degeneration in europe: The past and the future. *Ophthalmology* 124, 1753–1763
- Curry BA, Sanfilippo PG, Chan S, Hewitt AW, Verma N (2020): Clinical outcomes of a treat and extend regimen with intravitreal aflibercept injections in patients with diabetic macular edema: Experience in clinical practice. *Ophthalmol Ther* 9, 87–101
- Daien V, Navarre S, Fesler P, Vergely L, Villain M, Schneider C (2012): Visual acuity outcome and predictive factors after bevacizumab for central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 22, 1013–1018
- Deutsches Ärzteblatt (2012): Aflibercept bei feuchter AMD zugelassen – bald auch bei Darmkrebs. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/52555/Aflibercept-bei-feuchter-AMDzugelassen-bald-auch-bei-Darmkrebs>, abgerufen am: 23.08.2019
- Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, Aho-Glélé LS, Creuzot-Garcher C (2015): Endophthalmitis after intravitreal injections: Incidence, presentation, management, and visual outcome. *Am J Ophthalmol* 160, 17-25.e1
- Droege KM, Muether PS, Hermann MM, Caramoy A, Viebahn U, Kirchhof B, Fauser S (2013): Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251, 1281–1284
- Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG (2020): HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 127, 72–84
- Durand ML (2017): Bacterial and fungal endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev* 30, 597–613
- Ehlers JP, Wang K, Singh RP, Babiuch AS, Schachat AP, Yuan A, Reese JL, Stiegel L, Srivastava SK (2018): A prospective randomized comparative dosing trial of ranibizumab in bevacizumab-resistant diabetic macular edema: The REACT study. *Ophthalmol Retina* 2, 217–224

- El Tanboly A, Ismail M, Switala A, Mahmoud M, Soliman A, Neyer T, Palacio A, Hadayer A, El-Azab M, Schaal S et al.: A novel automatic segmentation of healthy and diseased retinal layers from OCT scans; In: 2016 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP): IEEE 2016 - 2016, 116–120
- Eladawi N, Elmogy MM, Ghazal M, Helmy O, Aboelfetouh A, Riad A, Schaal S, El-Baz A (2018): Classification of retinal diseases based on OCT Images. *Front Biosci (Landmark Ed)* 23, 247–264
- Eleftheriadou M, Nicholson L, D'Alonzo G, Addison PKF (2019): Real-life evidence for using a treat-and-extend injection regime for patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmol Ther* 8, 289–296
- European Medicines Agency (2018): Eylea (Aflibercept): Übersicht über Eylea und Begründung für die Zulassung in der EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/eylea-epar-medicine-overview_de.pdf, abgerufen am: 23.08.2019
- European Medicines Agency (2019): Lucentis : EPAR Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 22.08.2019
- Feltgen N, Hoerauf H (2011): Diagnostik und Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. *Deutscher Ärzte-Verlag | ZFA | Z Allg Med*, 2011, 452–458. https://www.online-zfa.de/fileadmin/user_upload/Heftarchiv/ZFA/article/2011/11/FD49F128-B7EE-43FA-B1E2-36BAB62EC376/FD49F128B7EE43FAB1E236BAB62EC376_feltgen-makuladegeneration-mmk_1_original.pdf, abgerufen am: 18.08.2019
- Feltgen N, Pielen A (2015): Retinaler Venenverschluss Therapie des retinalen Venenverschlusses. *Ophthalmologe* 112, 695-704; quiz 705-6
- Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W (2005): Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 333, 328–335
- Ferrara N (2016): VEGF and intraocular neovascularization: From discovery to therapy. *Transl Vis Sci Technol* 5, 10
- Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR (2013): Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 120, 844–851

- Fileta JB, Scott IU, Flynn HW (2014): Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 45, 143–149
- Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N (2013): Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3: e002269
- Gado AS, Macky TA (2014): Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. *Clin Experiment Ophthalmol* 42, 650–655
- Gale R, Gill C, Pikoula M, Lee AY, Hanson RLW, Denaxas S, Egan C, Tufail A, Taylor P (2020a): Multicentre study of 4626 patients assesses the effectiveness, safety and burden of two categories of treatments for central retinal vein occlusion: intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections and intravitreal Ozurdex injections. *Br J Ophthalmol* (im Druck)
- Gale R, Pikoula M, Lee AY, Denaxas S, Egan C, Tufail A, Taylor P (2020b): Real world evidence on 5661 patients treated for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor, intravitreal dexamethasone or macular laser. *Br J Ophthalmol* 105, 549–554
- Genentech I (2018): LUCENTIS® (ranibizumab injection) for intravitreal injection. https://www.gene.com/download/pdf/lucentis_prescribing.pdf, abgerufen am: 02.11.2020
- Glassman AR, Wells JA, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, Beaulieu WT, Elman MJ, Jampol LM, Sun JK (2020): Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (Protocol T extension study). *Ophthalmology* 127, 1201–1210
- Goñi FJ, Stalmans I, Denis P, Nordmann JP, Taylor S, Diestelhorst M, Figueiredo AR, Garway-Heath DF (2016): Elevated intraocular pressure after intravitreal steroid injection in diabetic macular edema: Monitoring and management. *Ophthalmol Ther* 5, 47–61
- Grehn F: *Augenheilkunde* (Springer E-book Collection), 29., überarb. und aktualisierte Aufl; Springer, Berlin 2006
- Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY et al. (2011): Dexamethasone intravitreal implant in patients

- with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 118, 2453–2460
- Hammes HP, Lemmen K, Bertram B (2018): Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 13, S222-S224
- Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD et al. (2012): Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119, 2537–2548
- Heimes B, Schick T, Brinkmann CK, Wiedon A, Haegele B, Kirchhof B, Holz FG, Pauleikhoff D, Ziemssen F, Liakopoulos S et al. (2016a): Design des ORCA-Moduls der OCEAN-Studie Evaluierung der SD-OCT-Befunderhebung in der täglichen Praxisroutine. *Ophthalmologie* 113, 570–580
- Heimes B, Gunnemann F, Ziegler M, Gutfleisch M, Spital G, Pauleikhoff D, Lommatzsch A (2016b): Compliance von Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration unter Anti-VEGF-Therapie Analyse und Verbesserungsvorschläge. *Ophthalmologie* 113, 925–932
- Helb HM, Charbel Issa P, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Scholl HPN, Meyer CH, Eter N, Holz FG (2010): Clinical evaluation of simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging combined with high-resolution, spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 88, 842–849
- Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, van Everen SA, Li Z, Rubio RG, Lai P (2014): Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 121, 2181–2192
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, Hoyng CB, Hykin P, Staurenghi G, Heldner S et al. (2015): Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 99, 220–226
- Hosogi M, Shiode Y, Morizane Y, Kimura S, Hosokawa M, Doi S, Toshima S, Takahashi K, Fujiwara A, Shiraga F (2019): Two-year results of intravitreal ranibizumab injections using a treat-and-extend regimen for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Med Okayama* 73, 517–522

- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA (1991): Optical coherence tomography. *Science* 254, 1178–1181
- Hykin P, Prevost AT, Vasconcelos JC, Murphy C, Kelly J, Ramu J, Hounscome B, Yang Y, Harding SP, Lotery A et al. (2019): Clinical effectiveness of intravitreal therapy with ranibizumab vs aflibercept vs bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 137, 1256–1264
- Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP (2013): Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina (Philadelphia, Pa)* 33, 901–910
- Jittpoonkuson T, Garcia PMT, Rosen RB (2010): Correlation between fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol* 94, 1197–1200
- Karim R, Tang B (2010): Use of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 4, 493–517
- Khurana RN, Chang LK, Bansal AS, Palmer JD, Wu C, Wieland MR (2019): Treat and extend regimen with aflibercept for chronic central retinal vein occlusions: 2 year results of the NEWTON study. *Int J Retina Vitreous* 5, 10
- Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC (2016): Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)* 36, 1418–1431
- Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH (2002): Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study¹ ¹The authors have no proprietary interest in the products or devices mentioned herein. *Ophthalmology* 109, 1767–1779
- Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW, Scott IU (2012): Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *J Ophthalmol* 2012, 786870
- Lai TYY, Liu S, Das S, Lam DSC (2015): Intravitreal injection--technique and safety. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 4, 321–328
- Lally DR, Gerstenblith AT, Regillo CD (2012): Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 23, 182–188

- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW, 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* 148, 43-58.e1
- Lang A, Carass A, Hauser M, Sotirchos ES, Calabresi PA, Ying HS, Prince JL (2013): Retinal layer segmentation of macular OCT images using boundary classification. *Bio-med Opt Express* 4, 1133–1152
- Li JQ, Terheyden JH, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C, Holz FG, Finger RP (2019): Prevalence of retinal vein occlusion in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmologica* 241, 183–189
- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP (2020): Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 104, 1077–1084
- Lode HE, Gjølborg TT, Foss S, Sivertsen MS, Brustugun J, Andersson Y, Jørstad ØK, Moe MC, Andersen JT (2019): A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. *Sci Rep* 9, 18021
- Lotery A, Griner R, Ferreira A, Milnes F, Dugel P (2017): Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. *Eye (Lond)* 31, 1697–1706
- Mantel I, Niderprim SA, Gianniou C, Deli A, Ambresin A (2014): Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol* 98, 1192–1196
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL (2012): Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 119, 1388–1398
- Mirshahi A, Feltgen N, Hansen LL, Hattenbach LO (2008): Retinal vascular occlusions: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 105, 474–479
- Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K et al. (2014): Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*, CD011230

- Monés J, Singh RP, Bandello F, Souied E, Liu X, Gale R (2020): Undertreatment of neovascular age-related macular degeneration after 10 years of anti-vascular endothelial growth factor therapy in the real world: The need for a change of mindset. *Ophthalmologica* 243, 1–8
- Muether PS, Hoerster R, Hermann MM, Kirchhof B, Fauser S (2013): Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251, 453–458
- Müller S, Ehlken C, Bauer-Steinhusen U, Lechtenfeld W, Hasanbasic Z, Agostini H, Wilke T (2017): Treatment of age-related neovascular macular degeneration: the patient's perspective. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255, 2237–2246
- Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH (2015): A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol* 99, 954–959
- Neß T (2018): Endophthalmitis. *Ophthalmologe* 115, 697–706
- O'Day R, Ali N, Lim LL, Sandhu S, Chau T, Wickremasinghe S (2020): A treat and extend protocol with Aflibercept for cystoid macular oedema secondary to central retinal vein occlusion - an 18-month prospective cohort study. *BMC Ophthalmol* 20, 69
- Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y (2020): Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR A randomized controlled trial. *Adv Ther* 37, 1173–1187
- Okada M, Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymer RH (2018): The treat-and-extend injection regimen versus alternate dosing strategies in age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 192, 184–197
- Pak KY, Shin JP, Kim HW, Sagong M, Kim YC, Lee SJ, Chung IY, Park SW, Lee JE (2020): One-year results of treatment of diabetic macular edema with aflibercept using the treat-and-extend dosing regimen: the VIBIM study. *Ophthalmologica* 243, 255–262
- Parvin P, Zola M, Dirani A, Ambresin A, Mantel I (2017): Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with Aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255, 2127–2134

- Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, Schmucker C (2013): Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. *PLoS ONE* 8, e78538
- Pożarowska D, Pożarowski P (2016): The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol* 41, 311–316
- Quillen DA (1999): Common causes of vision loss in elderly patients. *Am Fam Physician* 60, 99–108
- Raum P, Lamparter J, Ponto KA, Peto T, Hoehn R, Schulz A, Schneider A, Wild PS, Pfeiffer N, Mirshahi A (2015): Prevalence and cardiovascular associations of diabetic retinopathy and maculopathy: Results from the Gutenberg Health study. *PLoS ONE* 10, e0127188
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA (2005): Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36, 336–339
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY (2006): Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355, 1419–1431
- Rosenfeld PJ, Windsor MA, Feuer WJ, Sun SJJ, Frick KD, Swanson EA, Huang D (2018): Estimating medicare and patient savings from the use of bevacizumab for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 191, 135–139
- Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV, Ysasaga JE (2014): Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 45, 212–216
- Sachsenweger, M. (Hrsg.) (2003): *Augenheilkunde (Duale Reihe)*, [Online-Ausg.], 2., vollst. überarb. und erw. Aufl; Thieme, Stuttgart 2003
- Schargus M (2015): Verlaufsformen der altersbedingten Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 112, 373-85; quiz 386
- Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, Gerstner O, Bouazza AS, Shen H, Osborne A et al. (2014a): Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 121, 1045–1053

- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ et al. (2014b): Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 121, 193–201
- Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, Kunitomo DY, Marcus DM, Wroblewski JJ, King J (2017): Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: The SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA* 317, 2072–2087
- Scott IU, Oden NL, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Chan CK (2019): Month 24 outcomes after treatment initiation with anti-vascular endothelial growth factor therapy for macular edema due to central retinal or hemiretinal vein occlusion: SCORE2 report 10: A secondary analysis of the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 137, 1389–1398
- Shalchi Z, Mahroo O, Bunce C, Mitry D (2020): Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 7, CD009510
- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E (1992): Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359, 843–845
- Sivaprasad S, Oyetunde S (2016): Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 10, 939–946
- Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I (2019): Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health* 9, 10427
- Take P, Dittmann CA, Mackerodt L, Callizo J, Striebe NA, Hoerauf H, Feltgen N, Bemme S (2020): Das modifizierte Treat-and-Extend-Schema mit Injektionsblöcken in der IVOM-Therapie Retrospektive Analyse aus der täglichen klinischen Anwendung. *Ophthalmologe*
- Thompson AC, Thompson MO, Young DL, Lin RC, Sanislo SR, Moshfeghi DM, Singh K (2015): Barriers to follow-up and strategies to improve adherence to appointments for care of chronic eye diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56, 4324–4331
- Traine PG, Pfister IB, Zandi S, Spindler J, Garweg JG (2019): Long-term outcome of intravitreal aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration using a "treat-and-extend" regimen. *Ophthalmol Retina* 3, 393–399

- Ulbig M, Höh H, Schmickler S, Wolf A, Dimopoulos S, Lorenz K, Bauer-Steinhusen U, Wiedemann P (2019): Behandlungsrealität mit Ranibizumab in der klinischen Routineanwendung bei Patienten mit diabetischem Makulaödem 1-Jahres-Ergebnisse der deutschen POLARIS-Kohorte. *Ophthalmologie* 116, 631–639
- Vader MJC, Schauwvlieghe ASME, Verbraak FD, Dijkman G, Hooymans JMM, Los LI, Zwinderman AH, Peto T, Hoyng CB, van Leeuwen R et al. (2020): Comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab in patients with retinal vein occlusion: The bevacizumab to ranibizumab in retinal vein occlusions (BRVO) study, a randomized trial. *Ophthalmol Retina* 4, 576–587
- Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR (2014): Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007419
- Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Chia EM, Smith W, Cumming RG, Mitchell P (2007): Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 114, 92–98
- Wintergerst MWM, Bouws J, Loss J, Heimes B, Pauleikhoff D, Holz FG, Finger RP (2018): Gründe für Therapieverzögerung und -abbruch bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 115, 1035–1041
- Wolf S (2007): Ranibizumab zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration. *Swiss Med Forum* 7, 589–592
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, Wong TY (2014): Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 2, e106–e116
- Wykoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE (2014): Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). *Br J Ophthalmol* 98, 951–955
- Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J et al. (2012): Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35, 556–564
- Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, Holz FG (2015): Retrospektive Untersuchung der Anti-VEGF-Behandlungsrealität und Wirksamkeit bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) in

Deutschland Behandlungsrealität von Ranibizumab bei nAMD in Deutschland. *Ophthalmologie* 112, 246–254

Ziemssen F, Bertelmann T, Hufenbach U, Scheffler M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S (2016): Verzögerung des Behandlungsbeginns um mehr als 2 Wochen. Relevanz für möglichen Visusgewinn nach Anti-VEGF-Therapie unter Real-Life-Bedingungen (Interimanalyse der prospektiven OCEAN-Studie). *Ophthalmologie* 113, 143–151

Ziemssen F, Feltgen N, Holz FG, Guthoff R, Ringwald A, Bertelmann T, Wiedon A, Korb C (2017): Demographics of patients receiving intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice: healthcare research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 17, 7