

Aus der Klinik für Augenheilkunde

(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Verlauf der funktionellen und morphologischen Veränderungen des Makulaödems unterschiedlicher Ursache unter dem Einfluss des Versicherungsstatus

—

Eine retrospektive Analyse der Daten aus der täglichen klinischen Anwendung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Julia Katharina Rothe

aus

Schwerin

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück
Referent: Prof. Dr. med. N. Feltgen
Ko-Referent: Prof. Dr. med. R. Rödel
Promotor-Vertreterin: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön
Datum der mündlichen Prüfung: 29.07.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "**Verlauf der funktionellen und morphologischen Veränderungen des Makulaödems unterschiedlicher Ursache unter dem Einfluss des Versicherungsstatus – Eine retrospektive Analyse der Daten aus der täglichen klinischen Anwendung**" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Augenärztliche Versorgungssituation	1
1.2 Leistungsanalyse	3
1.3 Studienlage	6
1.3.1 Ergebnisse der Zulassungsstudien	6
1.3.2 Studien zur realen Versorgungssituation.....	8
1.4 Selektivverträge in der Ophthalmologie.....	11
1.4.1 Inhalt der Selektivverträge.....	14
1.5 Behandlungsablauf im klinischen Alltag.....	14
1.6 Zielsetzung.....	16
2 Material und Methoden.....	17
2.1 Beobachtungszeitraum und Patientenkollektiv	17
2.2 Datenerfassung.....	17
2.3 Definition des Studienauges.....	20
2.4 Auswertung.....	20
2.4.1 Behandlungsverlauf	20
2.4.2 Medikamente	21
2.4.3 Visus im Verlauf.....	22
2.5 Statistische Auswertung	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Patientenkollektiv.....	23
3.2 Behandlungsverlauf	25

3.2.1	Zeit von der Antragstellung bis zur Behandlung.....	25
3.2.2	Behandlungs-/Beobachtungsdauer.....	27
3.2.3	Untersuchungsanzahl (Visusmessungen).....	28
3.2.4	Injektionsanzahl.....	29
3.2.5	Vergleich beantragter und durchgeführter Injektionen.....	30
3.2.6	Zykluslänge.....	31
3.2.7	Abstand zwischen den Injektionen.....	33
3.3	Medikamente.....	34
3.3.1	Verwendete Medikamente.....	34
3.3.2	Medikamentenwechsel.....	36
3.4	Visusverlauf.....	38
3.4.1	Gesetzlich versicherte Patienten.....	38
3.4.2	IVOC-versicherte Patienten.....	38
4	Diskussion.....	43
4.1	Patientenkollektiv.....	43
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	44
4.2.1	Behandlungsverzögerung durch Antragstellung.....	44
4.2.2	Behandlungsverlauf.....	45
4.2.3	Medikamente.....	48
4.2.4	Visusverlauf.....	51
4.3	Limitationen.....	53
5	Zusammenfassung.....	54
6	Literaturverzeichnis.....	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Zunahme Erkrankter pro 100.000 Einwohner für 22 Erkrankungen von 2007 bis 2050 (nach Beske 2015)	2
Abbildung 2: Anteil der intraoperativen Medikamentenapplikationen (IVOM) an der Gesamtzahl ophthalmochirurgischer Eingriffe in den Jahren 2012 bis 2017.....	4
Abbildung 3: Gesamtzahl der verabreichten IVOM in den Jahren 2010 bis 2017	4
Abbildung 4: Gesamtzahl der verabreichten IVOM in den Jahren 2010 bis 2018 an der Universitätsaugenklinik Göttingen	6
Abbildung 5: Behandlungspfad von den ersten Symptomen bis zur ersten IVOM	15
Abbildung 6: Startoberfläche des IVI-Managers	19
Abbildung 7: Geschlechterverteilung nach Versicherungsstatus	24
Abbildung 8: Studienaube.....	24
Abbildung 9: Verwendetes Medikament je nach Versicherungsstatus – Erstantrag	34
Abbildung 10: Verwendete Medikamente je nach Versicherungsstatus – alle Anträge	35
Abbildung 11: Entwicklung der Sehschärfe des Studienaubes im Verlauf für alle Indikationen	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Medikamente im Analysezeitraum.....	21
Tabelle 2: Alter und Verteilung der Patienten	23
Tabelle 3: Tage von der Antragstellung bis zur ersten Injektion – erster Antrag.....	25
Tabelle 4: Tage von der Antragstellung bis zur ersten Injektion – alle Anträge im Beobachtungszeitraum	25
Tabelle 5: Berechnung des p-Wertes für beide Versicherungsgruppen – Erstantrag	26
Tabelle 6: Berechnung des p-Wertes für beide Versicherungsgruppen – alle Anträge.....	26
Tabelle 7: Behandlungsdauer (erste bis letzte Injektion) – gesamter Beobachtungszeitraum	27
Tabelle 8: Beobachtungsdauer (erste Injektion bis letzte Untersuchung) – gesamter Beobachtungszeitraum	27
Tabelle 9: Untersuchungsanzahl (Visusmessungen) am Studienauge – ein Jahr nach erster Injektion.....	28
Tabelle 10: Untersuchungsanzahl (Visusmessungen) am Studienauge – gesamter Beobachtungszeitraum	28
Tabelle 11: Injektionsanzahl des Studienauges – ein Jahr nach erster Injektion	29
Tabelle 12: Injektionsanzahl des Studienauges – gesamter Beobachtungszeitraum	29
Tabelle 13: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführter Injektionen – Erstanträge	30
Tabelle 14: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführter Injektionen – alle Anträge innerhalb von zwölf Monaten nach erster Injektion	30
Tabelle 15: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführter Injektionen – alle Anträge innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes	31
Tabelle 16: Injektionen im ersten Zyklus (regulär drei Injektionen) – Erstantrag.....	31
Tabelle 17: Injektionen pro Zyklus – alle Anträge innerhalb von zwölf Monaten nach erster Injektion.....	32
Tabelle 18: Injektionen pro Zyklus – alle Anträge innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes.....	32
Tabelle 19: Abstand zwischen zwei Injektionen (alle Anträge) – gesamter Beobachtungszeitraum	34
Tabelle 20: Unterschiede in der Auswahl der Medikamente je nach Versicherungsstatus – Erstantrag	35

Tabelle 21: Unterschiedliche OP-Medikamente innerhalb eines Jahres nach erster Injektion am Studienauge.....	36
Tabelle 22: Wechselrate je nach Versicherungsstatus innerhalb eines Jahres nach erster Injektion am Studienauge.....	36
Tabelle 23: Reihenfolge der verwendeten OP-Medikamente bei Patienten innerhalb eines Jahres nach erster Injektion	37
Tabelle 24: Berechnung der p-Werte für normal gesetzlich versicherte Patienten vs. IVOC-versicherte Patienten – Visus im Verlauf.....	40
Tabelle 25: Berechnung der p-Werte: Einfluss von Antragsart und Ausgangsvisus – Visus im Verlauf.....	42

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
BDOC	Bundesverband Deutscher OphthalmoChirurgen e.V.
BVA	Bundesverband der Augenärzte e.V.
DGII	Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Im- plantation, interventionelle und refraktive Chirurgie
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation für medizinische Diagnosen
IRIS® Registry	“Intelligent Research in Sight” der amerikanischen Academy of Ophthalmology
IVOM	Intravitreale operative Medikamentenapplikation
IVOC	Qualitätsverbund Integrierte Versorgung Ophthalmochi- rurgie
MW	Mittelwert
PKV	Private Krankenversicherung
RG	Retinologische Gesellschaft
RVV	Retinaler Venenverschluss
(SD-)OCT	(spectral domain-) Optische Kohärenztomographie
VEGF	vascular endothelial growth factor
vdek	Verband der Ersatzkassen e.V.
VoA Nordrhein e.V.	Vereinigung operierender Augenärzte Nordrhein e.V.

1 Einleitung

1.1 Augenärztliche Versorgungssituation

Aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung wird in den kommenden Jahren ein Anstieg der Prävalenz ophthalmologischer Erkrankungen erwartet (Flaxman et al. 2017). Dabei sind bereits jetzt knapp 200 Millionen Menschen weltweit von einer schweren Visusminderung betroffen, der in 76% der Fälle eine behandelbare oder vermeidbare Ursache zugrunde liegt (Bourne et al. 2013). In den westlichen Industrienationen leiden etwa 10% aller Menschen zwischen 65 und 75 Jahren und etwa 20% der über 75-Jährigen an einem relevanten Verlust der Sehschärfe bzw. der Lesefähigkeit, wobei die häufigste Ursache die Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) darstellt (Evans und Rowlands 2004). Neben der AMD zählen vor allem die Katarakt und unkorrigierte Refraktionsfehler zu den weltweiten Hauptursachen für Blindheit oder eine deutliche Visusminderung (Bourne et al. 2014; Flaxman et al. 2017).

In Deutschland waren Akkommodationsstörungen und Refraktionsfehler laut Arztreport der BARMER GEK in allen Altersgruppen die häufigsten Diagnosen, wobei eine deutliche Zunahme der Sehbeeinträchtigungen ab dem 65. Lebensjahr zu beobachten ist (Grobe et al. 2017). Hier werden zusätzlich die Katarakt und Netzhauterkrankungen beschrieben (Grobe et al. 2017). Mit einer Zunahme der Bevölkerung in der Altersgruppe ab 65 Jahren von aktuell 17,3 Millionen auf 23,7 Millionen bis zum Jahr 2060 wird die Nachfrage nach augenärztlicher Versorgung in Deutschland weiter zunehmen (BVA - Klarheit schaffen Düsseldorf o.J.; Statistisches Bundesamt 2015). Wie Berechnungen des Fritz-Beske-Instituts für Gesundheitssystem-Forschung in Kiel zeigen, wird allein die Prävalenz der AMD bis 2030 um 125% steigen. Hinzu kommen steigende Prävalenzen für primär internistische Erkrankungen wie den arteriellen Hypertonus oder den Diabetes mellitus, in deren Folge es ebenfalls zur einer Beeinträchtigung der Sehleistung kommen kann (Beske 2015).

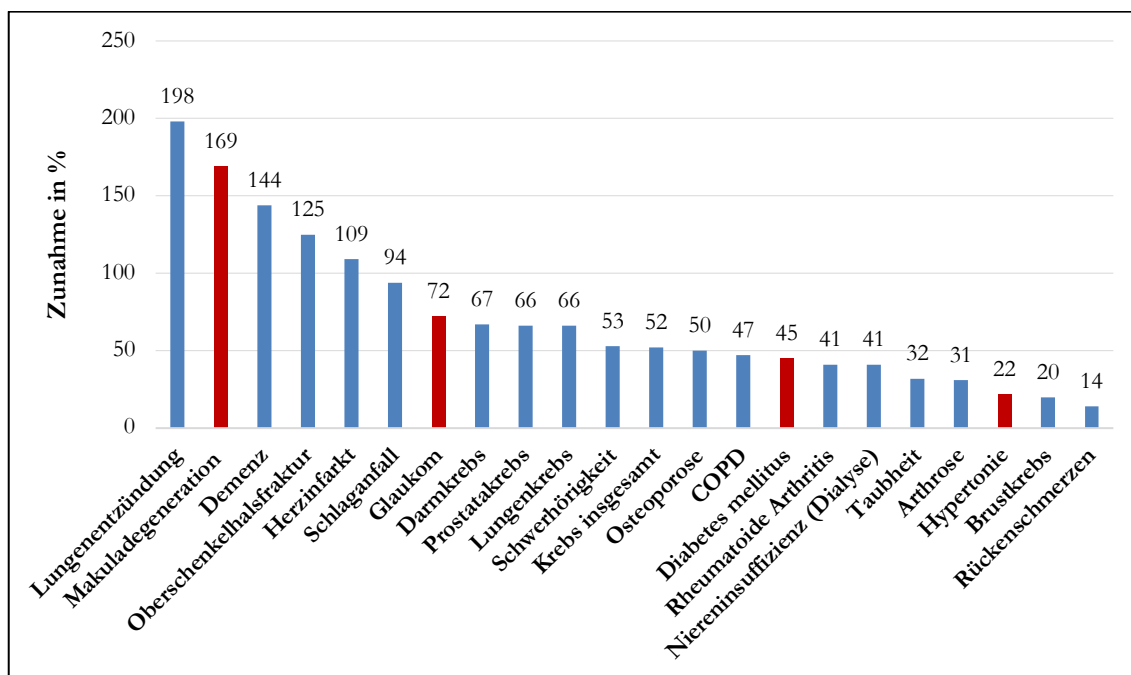


Abbildung 1: Prozentuale Zunahme Erkrankter pro 100.000 Einwohner für 22 Erkrankungen von 2007 bis 2050 (nach Beske 2015). Rot markiert sind die Augenerkrankungen oder Grunderkrankungen, die gehäuft mit Augenerkrankungen einhergehen.

Die Versorgung ophthalmologischer Patienten in Deutschland erfolgte im Jahr 2016 durch 7388 Ophthalmologen (Bundesärztekammer 2016). Nach Allgemeinmediziner, Internisten und Gynäkologen liegen Augenärzte an vierter Stelle der am häufigsten konsultierten Fachärzte in Deutschland. Jeder vierte Deutsche sucht mindestens einmal jährlich einen Augenarzt auf (Grobe et al. 2017).

Nach Angaben des Berufsverbandes der Augenärzte e.V. (BVA) werden die aktuellen Ausgaben für die ophthalmologische Versorgung jährlich bereits jetzt auf etwa 2,6 Milliarden Euro geschätzt (BVA - Klarheit schaffen Düsseldorf o.J.), wobei die Hälfte auf die ambulante ophthalmologische Versorgung entfällt (ca. 700 Millionen Euro für die ambulante Ophthalmochirurgie, ca. 600 Millionen Euro für die ambulant konservative augenärztliche Versorgung). Pro AMD-Patient mit behandlungsbedürftiger neovaskulärer Verlaufsform liegen die jährlichen Kosten für die gesetzlichen Krankenversicherungen bei ca. 9900 Euro. Die entstehenden Kosten sind damit sechsmal so hoch wie bei Patienten ohne AMD (Pauleikhoff et al. 2009). Um den Anstieg der Gesundheitskosten – verursacht durch den demographischen Wandel – und die damit einhergehende Zunahme chronischer Erkrankungen in den kommenden Jahren zu mindern, wird es eine besondere Herausforderung des Gesundheitssystems sein, eine flächendeckende und kosteneffiziente Versorgung bei weiterhin hoher

Qualität zu sichern (Hoffmann et al. 2014). Um die augenärztliche Versorgung mittelfristig sicherzustellen, wären daher in der Zukunft neue Versorgungs- und Organisationsmodelle sowohl für die stationäre als auch für die ambulante ophthalmologische Versorgung wünschenswert.

1.2 Leistungsanalyse

Die Bedeutung der ambulanten augenärztlichen Versorgung hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen (Wolfram und Pfeiffer 2012). Der Anteil der ambulant tätigen Ophthalmologen war mit 82,5 % im Jahr 2016 fast doppelt so hoch wie der Anteil ambulant tätiger Ärzte in anderen Fachgruppen (Bundesärztekammer 2016). Insbesondere durch die neuen technischen und medizinischen Entwicklungen ergeben sich stetig neue Möglichkeiten, frühzeitig ophthalmologische Erkrankungen zu diagnostizieren und deren Fortschreiten zu verhindern oder zu verlangsamen (BVA - Klarheit schaffen Düsseldorf o.J.). Beispiele hierfür sind neben der Einführung einer neuen und bahnbrechenden Diagnostik wie der optischen Kohärenztomographie (OCT) auch therapeutische Neuerungen, wie die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) mit Steroiden oder Inhibitoren des vascular endothelial growth factors (VEGF-Hemmer). Hiermit kann der Progress von retinalen Erkrankungen wie der Altersabhängigen Makuladegeneration, dem Diabetischen Makulaödem (DMÖ) und dem Retinalen Venenverschluss (RVV) deutlich minimiert und die Lesefähigkeit teilweise wiederhergestellt werden.

Bei jeder zweiten ophthalmologischen Operation, die im Jahr 2017 durchgeführt wurde, handelte es sich um eine IVOM. Insgesamt wurden 430.636 Eingriffe dieser Art in einer Umfrage des Berufsverbandes dokumentiert und registriert, wobei die Dunkelziffer vermutlich deutlich höher liegt (Wenzel et al. 2018).

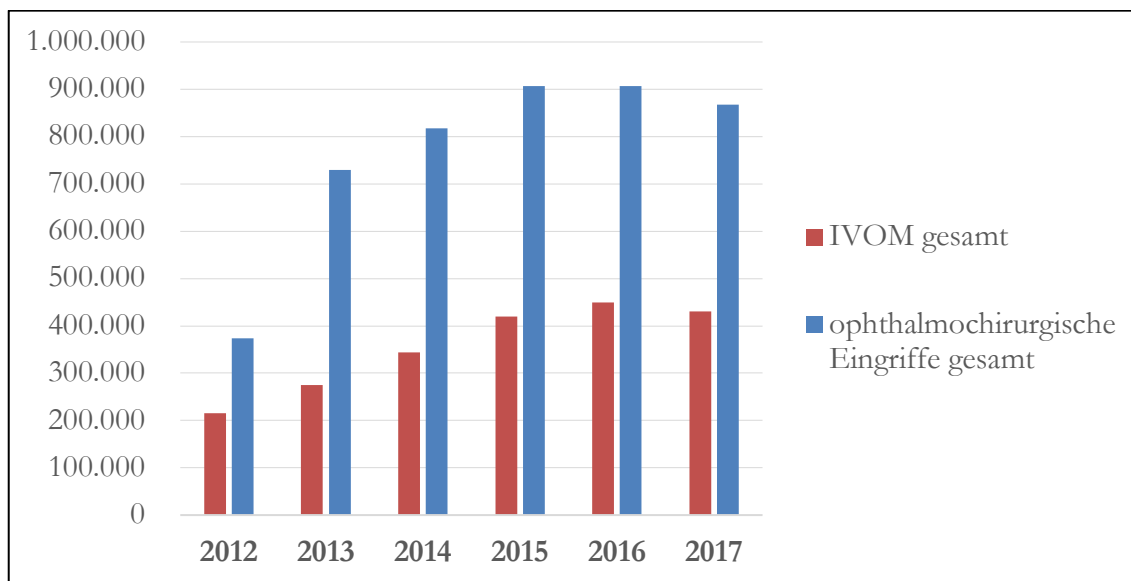


Abbildung 2: Anteil der intraoperativen Medikamentenapplikationen (IVOM) an der Gesamtzahl ophthalmochirurgischer Eingriffe in den Jahren 2012 bis 2017 – Ergebnisse der Umfrage der DGII, DOG, BVA und der BDOC (nach Wenzel et al. 2013 - 2018)

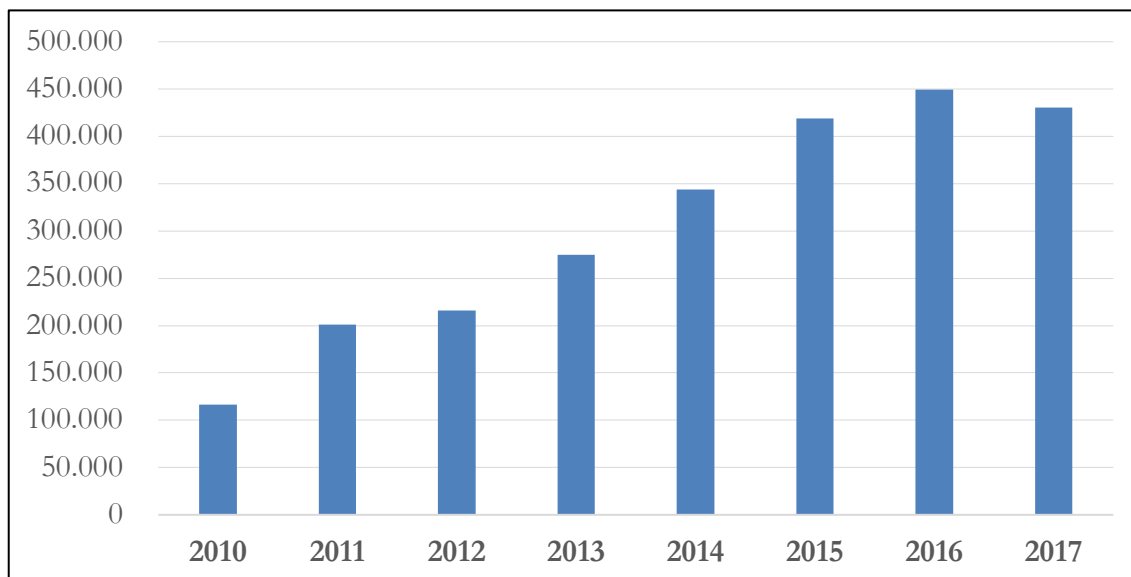


Abbildung 3: Gesamtzahl der verabreichten IVOM in den Jahren 2010 bis 2017 – Ergebnisse der Umfrage der DGII, DOG, BVA und der BDOC (nach Wenzel et al. 2011 - 2018)

Die Ergebnisse der Umfrage der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, interventionelle und refraktive Chirurgie (DGII), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), des Bundesverbandes der Augenärzte (BVA) und des Bundesverbandes Deutscher Ophthalmochirurgen (BDOC) zeigen, dass die Anzahl der verabreichten intravitrealen Injektionen in den letzten Jahren stetig zugenommen hat. Von den 116.599 durchgeführten IVOM im Jahr 2010 wurden 47 % der IVOM in Kliniken und 53 % durch niedergelassene Ophthalmologen verabreicht (Wenzel et al. 2011). Bis zum Jahr 2016 zeigte sich eine deutliche Zunahme der Gesamtzahl der verabreichten IVOM. Während die Anzahl der IVOM, die in ophthalmologischen Kliniken durchgeführt wurden, auf 31 % abnahm, stieg der Anteil der durch niedergelassene Ophthalmologen verabreichten IVOM auf 69 % an (Wenzel et al. 2017).

In den deutschen ophthalmologischen Kliniken wurden bis zum Jahr 2012 noch deutlich mehr Kataraktoperationen durchgeführt als IVOM (Wenzel et al. 2013). Die allgemeine Bedeutungszunahme der IVOM zeigte sich für den klinischen Bereich insbesondere im Jahr 2013. Mit einem Verhältnis von 1:0,7 wurden erstmals mehr IVOM als Kataraktoperationen in den ophthalmochirurgischen Abteilungen durchgeführt (Wenzel et al. 2014). Im Jahr 2017 betrug das Verhältnis zwischen IVOM und Kataraktoperationen 1:0,8 bei weiterhin steigender Tendenz (Wenzel et al. 2018).

Die bundesweit erhobenen Daten aus der Umfrage der DGII, DOG, BVA und des BDOC spiegeln sich ebenso in den erhobenen Zahlen der Universitätsaugenklinik Göttingen wider. Zwischen den Jahren 2010 und 2018 zeigte sich ein Zuwachs der Zahl intravitrealer Medikamentenapplikationen von 77 %. Wurden im Jahr 2010 noch 1504 intravitreale Medikamentenapplikationen durchgeführt, waren es im Jahr 2018 bereits 6667 Eingriffe dieser Art. Der Vergleich der Anzahl der durchgeführten IVOM an der Universitätsaugenklinik mit der Anzahl der IVOM in den Umfrageergebnissen der DGII, BVA und des BDOC verdeutlicht die wirtschaftliche Bedeutung der IVOM für die Universitätsaugenklinik sowie deren großen Stellenwert im klinischen Alltag. Andere ophthalmologische Kliniken führten im Jahr 2017 im Median mit ca. 2612 IVOM weit weniger IVOM durch (Wenzel et al. 2018).

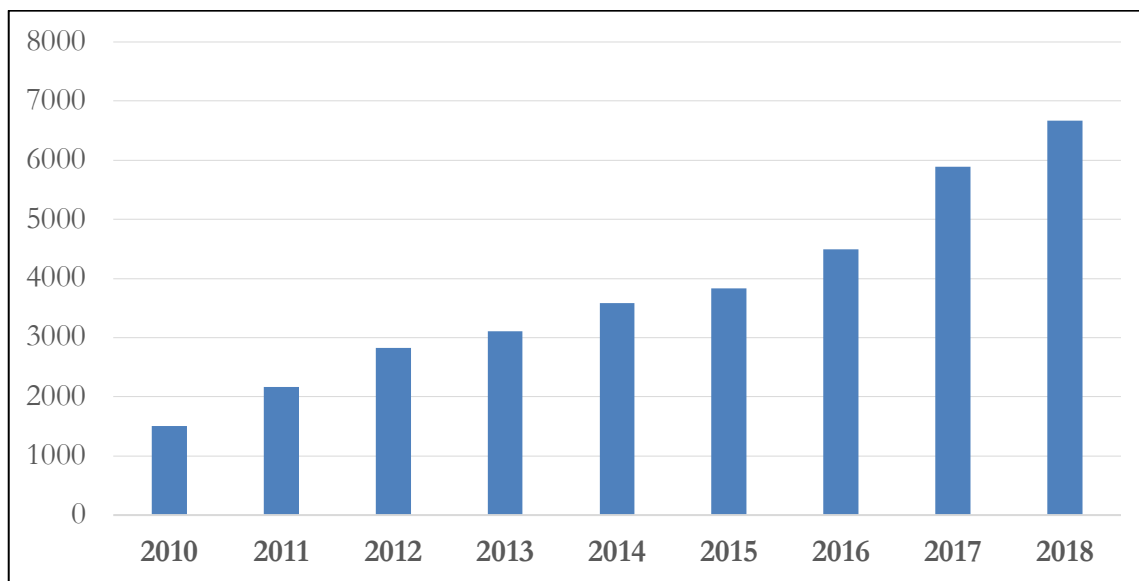


Abbildung 4: Gesamtzahl der verabreichten IVOM in den Jahren 2010 bis 2018 an der Universitätsaugenklinik Göttingen (klinikinterne Daten, freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. med. D. Bahlmann)

1.3 Studienlage

1.3.1 Ergebnisse der Zulassungsstudien

Die steigenden Behandlungszahlen in der Therapie mit intravitrealen Medikamentenapplikationen sind unter anderem durch die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudien der vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitoren Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®) für die Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) in den letzten Jahren zu erklären. Die Substanzen ermöglichen eine Behandlung der neovaskulären Verlaufsform der AMD, die bis 2005 im Grunde als nicht-behandelbar galt und in vielen Fällen zur Erblindung im gesetzlichen Sinn geführt hat. Vergleichbare Daten existieren für die Behandlung des Diabetischen Makulaödems und des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss, wobei an dieser Stelle die Daten für die Behandlung der AMD stellvertretend besprochen werden sollen.

Die 2009 veröffentlichten Ergebnisse der **ANCHOR** (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration study) und der **MARINA**-Studie (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) zeigten zunächst eine deutliche Verbesserung der Visuswerte unter monatlicher Therapie mit VEGF-Inhibitoren im Vergleich zum Spontanverlauf (Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2009). Ein Jahr nach Behandlungsbeginn konnte bei Patienten der MARINA-Studie ($n = 716$) eine Verbesserung des Ausgangsvisus um 7,2 Buchstaben und bei Patienten der ANCHOR-Studie ($n = 416$) eine Verbesserung des Visus von $11,3 \pm 14,6$ Buchstaben dokumentiert werden (Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2009). In der Gruppe der Patienten, die Injektionen mit einem Placebo erhielten, zeigte sich in der MARINA-Studie eine Visusverschlechterung von 10,4 Buchstaben (Rosenfeld et al. 2006).

Die Wirksamkeit von Aflibercept wurde mit den **VIEW-Studien** (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet age-related Macular Degeneration) belegt. Finanziert durch die Bayer HealthCare Pharmaceuticals AG wurden in dieser multizentrischen Phase III-Studie sowohl in den USA und Kanada (VIEW 1) als auch in Europa, dem mittleren Osten, Asien, Südostasien und Lateinamerika (VIEW 2) 2419 Patienten mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt (Heier et al. 2012; Schmidt-Erfurth et al. 2014).

In allen Gruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Visus zwischen 8,3 und 9,3 Buchstaben nach 52 Wochen und zwischen 6,6 und 8,9 Buchstaben nach 96 Wochen sowie eine nachweisbare Abnahme retinaler Flüssigkeit in der optischen Kohärenztomographie (OCT) (Schmidt-Erfurth et al. 2014). Die Effektivität von Aflibercept in der Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration war damit nachgewiesen (Heier et al. 2012; Schmidt-Erfurth et al. 2014). In der Zusammenschau der Studienergebnisse zeigte sich, dass die Gabe von Aflibercept im Abstand von zwei Monaten den Vorteil bot, dass Patienten im Gegensatz zur monatlichen Gabe von Ranibizumab insgesamt weniger Injektionen erhielten und somit das Risiko für Infektionen reduziert werden konnte. Außerdem erforderte die zulassungskonforme Therapie mit Aflibercept weit weniger Compliance von Seiten der Patienten, da weniger Termine in Klinik oder Praxis für die Behandlung nötig waren (Heier et al. 2012).

Im Unterschied zu Ranibizumab und Aflibercept wurde Bevacizumab (Avastin®) bis dato nicht offiziell zugelassen für die intravitreale Therapie der Altersabhängigen Makuladegeneration. Die off-label Nutzung des VEGF-Inhibitors Bevacizumab in der Ophthalmologie erfolgt dennoch seit 2005 routinemäßig im klinischen Alltag, nachdem Michels et al. davon berichteten, dass sich nach systemischer Anwendung des Präparats, welches 2004 zur systemischen Therapie des kolorektalen Karzinoms zugelassen wurde, eine Verbesserung des Visus bei AMD-Patienten erreichen ließ (Michels et al. 2005). Im Verlauf erfolgte die Umstellung der Therapie von der systemischen Gabe auf die intravitrealen Injektionen. Dies geschah zum einen zur Reduzierung von systemischen Nebenwirkungen und zum anderen vor dem Hintergrund, dass durch eine Minimierung der verabreichten Menge Bevacizumab bei gleicher Effektivität eine deutliche Reduzierung der Therapiekosten erreicht werden konnte (Avery et al. 2006; Rosenfeld 2006; Spaide et al. 2006).

Die industrieunabhängigen **IVAN-** (n = 610 Patienten) und **CATT-**Studien (n = 1107 Patienten) verglichen daraufhin die Wirksamkeit von Ranibizumab mit der von Bevacizumab sowie die monatliche Gabe mit der Gabe bei Bedarf („pro re nata“ (PRN)-Schema). Ergebnisse der britischen IVAN-Studie (Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation) zeigten eine vergleichbare Wirkung von Ranibizumab und Bevacizumab sowohl bei kontinuierlicher monatlicher Gabe als auch bei diskontinuierlicher Gabe nach Bedarf (Chakravarthy et al. 2013). Ähnliche Ergebnisse lieferte die amerikanische CATT-Studie (Comparison of AMD Treatment Trial) (Martin et al. 2012). Lediglich die Gabe nach PRN-Schema zeigte über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren eine etwas schlechtere Wirksamkeit.

1.3.2 Studien zur realen Versorgungssituation

Die Behandlung der neovaskulären Verlaufsform der AMD sowie des Makulaödems im Rahmen der Diabetischen Retinopathie und bei Retinalen Venenverschlüssen (RVV) mit intravitrealen Medikamentenapplikationen ist im klinischen Alltag sowohl für Patienten als auch für Ärzte eine zeitintensive, weil repetitive Therapieform. Die monatliche intravitreale Gabe von VEGF-Inhibitoren, die postoperativen Kontrollen sowie die verpflichtend monatlichen Kontrolltermine erfordern eine hohe Compliance auf Seiten der häufig multimorbiden, älteren Patienten und stellen eine große Belastung für die Angehörigen dar, da die Patienten zu den Behandlungen und Kontrollterminen nicht mit dem eigenen Fahrzeug anreisen dürfen.

Ebenso notwendig für einen erfolgversprechenden Therapieverlauf ist eine gute Koordination aller Abläufe im klinischen Alltag der ophthalmologischen Praxen und Kliniken.

Dieser Sachverhalt lieferte in den vergangenen Jahren die Grundlage für zahlreiche Studien, die sich mit der Versorgungssituation von Patienten im regulären klinischen Praxisalltag beschäftigten. Es zeigte sich, dass die beeindruckenden Ergebnisse aus den klinischen Zulassungsstudien im klinischen Alltag in keinsten Weise erreicht werden (Ziemssen et al. 2015).

Die retrospektive, multizentrische **AURA-Studie** (Study to assess the effectiveness of existing anti-vascular endothelial growth factor in patients with wet age-related macular degeneration) bildete die klinische Versorgungssituation der Therapie mit VEGF-Inhibitoren zwischen Januar 2009 und August 2011 ab. Hierzu wurde, finanziert durch die Bayer HealthCare Pharmaceuticals AG, der Behandlungsalltag sowohl in nationalen als auch in internationalen Studienzentren untersucht (Holz et al. 2015). Die in der ANCHOR- und in der MARINA-Studie beschriebene Visusverbesserung konnte in der AURA-Studie nur für die ersten 90 Tage reproduziert werden (Holz et al. 2015; Ziemssen et al. 2015). Mit einer mittleren Visusverbesserung von + 2,4 Buchstaben nach einem Jahr und + 0,6 Buchstaben im zweiten Studienjahr lag der Effekt der VEGF-Inhibitor-Therapie deutlich hinter den Ergebnissen der zuvor publizierten Studien (Holz et al. 2015). Die Ursache hierfür sahen die Autoren aus Deutschland in einer zu geringen Injektionsfrequenz, unregelmäßigen Kontrollvisiten sowie in Problemen verbunden mit der Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen (Ziemssen et al. 2015).

Bezogen sich die bisher veröffentlichten Daten hauptsächlich auf die VEGF-Inhibitor-Therapie im Rahmen der Altersabhängigen Makuladegeneration, zeigten die 2018 veröffentlichten Daten der **POLARIS-Studie** (A noninterventional study to monitor patients with diabetic macular oedema starting treatment with ranibizumab), dass das funktionelle Ergebnis einer Therapie mit Ranibizumab bei Patienten mit Diabetischem Makulaödem ebenfalls schlechter ausfiel als in den klinischen Studien (Stefanickova et al. 2018). In der nicht-interventionellen, multizentrischen Studie wurde mit Unterstützung der Bayer HealthCare Pharmaceuticals AG in acht europäischen Ländern zwischen September 2012 und Januar 2015 Behandlungsdaten von 564 Diabetes mellitus-Patienten analysiert. Es zeigte sich, dass der maximale Visusgewinn 90 Tage nach Beginn der Therapie mit einer mittleren Visusverbesserung von + 4,2 Buchstaben erreicht war. Im weiteren Therapieverlauf konnte diese Visusverbesserung nur noch stabilisiert werden, sodass sich nach zwölf Monaten eine mittlere

Verbesserung des Visus auf + 4,4 Buchstaben dokumentieren ließ (Stefanickova et al. 2018). Einen Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse von klinischen Studien und im klinischen Alltag sahen die Autoren insbesondere in der Individualisierung der VEGF-Inhibitor-Therapie. Da in der POLARIS-Studie im Gegenteil zu den klinischen Studien kein zuvor festgelegtes Studienprotokoll existierte, wurde beispielsweise deutlich häufiger im Behandlungsverlauf ein Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor vollzogen. Einen weiteren möglichen Grund sahen die Autoren in der geringeren Anzahl der verabreichten Injektionen. Im Mittel erhielten die Patientin in der POLARIS-Studie 4,9 Injektionen innerhalb von zwölf Monaten (Stefanickova et al. 2018).

Mit der von der Novartis Pharma GmbH unterstützten **OCEAN-Studie** (Observation of treatment patterns with LuCentis and real-life ophthalmic monitoring, including optional OCT in Approved iNdications) wurde zwischen Dezember 2011 und Juni 2014 die bisher größte deutsche, nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Versorgungsstudie durchgeführt (Ziemssen et al. 2016a). Zuvor publizierte Studien ließen darauf schließen, dass insbesondere ein zeitnahe Beginn der Injektionstherapie nach Indikationsstellung entscheidend für den Erfolg einer Therapie mit VEGF-Inhibitoren sei (Muether et al. 2013). Ein besonderer Fokus der OCEAN-Studie wurde daher auf die Auswirkungen und möglichen Gründe einer Verzögerung des Behandlungsbeginns gelegt (Ziemssen et al. 2016a). Im Beobachtungszeitraum der OCEAN-Studie erhielten 47 % der Patienten innerhalb von zwei Wochen nach Indikationsstellung die erste intravitreale Injektion von Ranibizumab. Für diese Patientengruppe konnte der größte Visusgewinn dokumentiert werden (Ziemssen et al. 2016a).

Des Weiteren zeigten die Ergebnisse der Studie, dass sich eine Verzögerung zwischen Erstkonsultation und erster Injektion insbesondere dann ergab, wenn Patienten für die Erstkonsultation einen konservativ tätigen Augenarzt aufsuchten oder für die Anfertigung einer Fluoreszeinangiographie an einen spezialisierten Ophthalmologen überwiesen werden mussten (Ziemssen et al. 2016a). Hinzu kamen regionale Unterschiede in der Patientenversorgung. Patienten in Schleswig-Holstein warteten mit durchschnittlich $8,9 \pm 9,4$ Tagen zwischen erster Visusbestimmung und erster Injektion verhältnismäßig kurz auf den Behandlungsbeginn, während Patienten in Hessen deutlich längere Wartezeiten auf sich nehmen mussten ($29,4 \pm 19,9$ Tage [MW \pm SD]) (Ziemssen et al. 2016b).

In den Diskussionen um die Therapien mit intravitrealen Injektionen wurde auch besprochen, ob der Versicherungsstatus einen Einfluss auf die Versorgung von ophthalmologischen Patienten hat (Ziemssen et al. 2016a). Nach einer Studie der Universitätsaugenklinik Münster, in der retrospektiv Patientendaten mit den Diagnosen AMD und RVV ausgewertet wurden, hat der Versicherungsstatus bisher keinen signifikanten Einfluss auf die Injektionshäufigkeit oder die Anzahl stattgehabter Visiten ($p > 0,05$) (Treder et al. 2018).

Dass der Versicherungsstatus aber durchaus einen Einfluss haben kann, zeigte sich in einer Studie der amerikanischen Akademie für Ophthalmologie (**IRIS**® Registry). In dieser retrospektiven Studie analysierten die Autoren zur Darstellung der IVOM-Versorgungsrealität in Nordamerika die Daten von 13.859 AMD-Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 2013 und September 2016 für mindestens ein Jahr eine Monotherapie mit Bevacizumab, Ranibizumab oder Aflibercept erhielten. Unter anderem zeigte sich, dass sowohl Patienten, die über eine öffentlich staatliche Krankenversicherung versichert waren, als auch Patienten mit einer privaten Krankenversicherung, signifikant häufiger mit dem zugelassenen Medikament Aflibercept als mit dem off-label Präparat Bevacizumab behandelt wurden ($p < 0,0001$) (Rao et al. 2018).

1.4 Selektivverträge in der Ophthalmologie

Während sich die Kosten für die offiziell zugelassenen Medikamente Ranibizumab und Aflibercept auf offiziell jeweils ca. 1200 Euro pro Dosis belaufen, betragen die Kosten für eine off-label Therapie mit Bevacizumab in etwa 50 Euro pro Dosis (Rosenfeld et al. 2018). In einer Studie zu den verursachten Therapiekosten der AMD zeigten Rosenfeld und Kollegen in ihren Hochrechnungen, dass die Nutzung der off-label Substanz Bevacizumab anstelle von Ranibizumab oder Aflibercept allein in der AMD-Therapie zwischen 2008 und 2015 für eine Kostenersparnis von 17,3 Milliarden US-Dollar innerhalb des nordamerikanischen Gesundheitssystems sorgte (Rosenfeld et al. 2018). Im Hinblick auf den demographischen Wandel in Deutschland und die damit verbundene steigende Prävalenz von Erkrankungen wie der AMD, der Diabetischen Retinopathie oder dem Retinalen Venenverschluss ist es daher sinnvoll, bei der Planung zukünftiger Therapieschemata die Kostendifferenzen von Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab zugunsten kostengünstigerer Behandlungen zu beachten, solange diese medizinisch als gleichwertig erachtet werden (Martin et al. 2012).

Nicht zuletzt auf Grund der kostenintensiven Behandlung mit IVOM erlangten Selektivverträge in Deutschland eine besondere Bedeutung in der AMD-, DMÖ- und RVV-Behandlung.

Bis zum 01. Oktober 2014 war die Therapie mittels intravitrealer Medikamentenapplikationen nicht Teil des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der gesetzlichen Krankenkassen (Korzilius 2014). Daher bedeutete eine Therapie mit intravitreal zu applizierenden Medikamenten für die Patienten oftmals eine große finanzielle Belastung. Die Medikamentenkosten wurden zwar von den Kassen übernommen, die Übernahme musste aber vorher beantragt werden. Dies führte zu einem hohen bürokratischen Aufwand für Ärzte und Krankenkassen und zu einer erheblichen Zeitverzögerung in der Behandlung (Ziemssen et al. 2016a).

Um die bürokratische Belastung zu reduzieren und ohne Zeitverzögerung mit der Behandlung zu beginnen, können Ophthalmologen mit den gesetzlichen Krankenkassen unter Umgehung der Kassenärztlichen Vereinigung direkte Versorgungsverträge abschließen. Seitdem existieren sowohl für die Behandlung der Katarakt als auch für die Therapie mittels intravitrealer Medikamentenapplikation sowohl bundes- als auch landesweite Selektivverträge zwischen Vertragsärzten und gesetzlichen Krankenkassen (Amelung et al. 2012).

Diese ermöglichen durch direkte Vergütungsverhandlungen zwischen Krankenkassen und Vertragsärzten ein Umgehen von komplexen Kostenerstattungsverfahren, indem beide Vertragspartner einem detaillierten, zuvor festgelegten Behandlungspfad zustimmen. Vorteile eines solchen Vertragsabschlusses ergeben sich dabei sowohl für Vertragsärzte, Patienten als auch für die gesetzlichen Krankenkassen (GKV). Während die Ophthalmologen direkt mit den gesetzlichen Krankenkassen abrechnen können, bieten die Selektivverträge für die Krankenkassen den Vorteil, dass durch einen vor Behandlungsbeginn festgelegten Behandlungsplan Kosten eingespart werden können. Das heißt, die Leistungen werden vom Arzt bedarfsorientiert erbracht und beispielsweise Mehrfachuntersuchungen vermieden. Zudem müssen keine Indikationsprüfungen während der Behandlung erfolgen, so dass auch Personalkosten auf Kassenseite eingespart werden. Ein weiterer Vorteil besteht für die Krankenkassen darin, dass sie mit einer besseren Grundversorgung im retinologischen Bereich werben können.

Als Vorreiter im Abschluss von Selektivverträgen soll an dieser Stelle der Bundesverband Deutscher Ophthalmochirurgen e.V. (BDOC) genannt werden (BDOC 2013). Der BDOC ist ein Zusammenschluss von mittlerweile ca. 900 deutschen Ophthalmochirurgen. Seine Aufgaben umfassen „z.B. regionale und bundesweite Vertragsabschlüsse mit Kostenträgern, Beratung von Entscheidungsträgern in der ärztlichen Selbstverwaltung und [außerdem ist der Verein ein] gefragter Gesprächspartner für Entscheider in der Gesundheitspolitik bei ophthalmochirurgischen Fragen.“ (BDOC 2013).

Im Folgenden sollen zwei Beispiele für Selektivverträge, die mit Beteiligung des BDOC geschlossen wurden, genannt werden. Im Jahr 2008 kam es zum Vertragsabschluss zwischen dem Bundesverband Deutscher Ophthalmochirurgen e.V. (BDOC) und dem Verband der Ersatzkassen e.V. (vdek). An diesem Selektivvertrag nahmen ca. 440 bundesweit operierende Ophthalmochirurgen teil, die ambulant intravitreale Injektionen verabreichten (BDOC 2013). Die Besonderheit dieses Vertragsabschlusses lag darin, dass die kostenintensive IVOM-Therapie bis 01. Oktober 2014 nicht Teil des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Krankenkassen war. Durch Abschluss des Selektivvertrages zwischen der BDOC und dem Verband der Ersatzkassen e.V. (vdek) war die Finanzierung der Therapie für Patienten teilnehmender Ärzte direkt mit Indikationsstellung gesichert (Amelung et al. 2012).

Ein weiteres Beispiel für einen durch die BDOC geschlossenen Selektivvertrag ist der Premiumlinsen Vertrag mit der VoA Nordrhein e.V. und der Techniker Krankenkasse. Patienten, die unter einer Katarakt litten, bekamen somit durch den 2010 geschlossenen Selektivvertrag die Möglichkeit, eine Versorgung mit Premiumlinsen zu wählen und ausschließlich die zuvor festgelegten Mehrkosten, verursacht durch aufwendigere Voruntersuchungen und die intensivere Nachsorge, zu bezahlen (Amelung et al. 2012).

Mit zunehmender Popularität der Selektivverträge entstanden Servicegesellschaften wie die BDOC Plus oder der Qualitätsverbund Integrierte Versorgung Ophthalmochirurgie (IVOC). Diese Gesellschaften dienen auch aktuell als Schnittstelle zwischen Ophthalmologen und den gesetzlichen Krankenkassen, in dem sie die Vorgaben zum Datenschutz, die Übermittlung und Aufbereitung von erbrachten Leistungsdaten sowie die Überprüfung von Qualitätsstandards übernehmen. Die IVOC ist dabei vor allem in Niedersachsen und Bremen tätig, wohingegen die BDOC Plus AG deutschlandweit agiert (BDOC Plus AG (a); IVOC Qualitätsverbund Augenheilkunde (a)).

1.4.1 Inhalt der Selektivverträge

Selektivverträge für die IVOM-Therapie legen alle Behandlungsschritte genau fest. Daher müssen die Behandlungsschritte sowohl für die Diagnostik und Beratung als auch für die Therapie und Nachsorge von den behandelnden Ophthalmologen auf speziellen Dokumentationsbögen erfasst werden. Diese dienen zur Abrechnung der entstandenen Kosten mit den Krankenkassen (BDOC Plus AG (b); IVOC Qualitätsverbund Augenheilkunde (a)).

In den Selektivverträgen zur IVOM-Behandlung werden Details zur Diagnostik (inkl. OCT), zu den intravitrealen Injektionen, zur Nachsorge und zur Verwendung der einzelnen Medikamente festgehalten (Hering 2015). Um eine qualitativ hochwertige und effiziente Behandlung von Patienten zu gewährleisten, müssen teilnehmende Vertragsärzte außerdem bestimmte Qualitätskriterien erfüllen. Dazu gehört beispielsweise der Nachweis einer vorgeschriebenen Anzahl an Operationen pro Jahr. Außerdem müssen Auflagen für den Operationssaal und die Hygiene eingehalten werden (IVOC Qualitätsverbund Augenheilkunde (b)).

1.5 Behandlungsablauf im klinischen Alltag

Beispielhaft soll im Folgenden der Behandlungspfad vom ersten Symptom bis zum eigentlichen Behandlungsbeginn unter Berücksichtigung des Versicherungsstatus der Patienten dargestellt werden:

Patienten, die unter einer chorioidalen Neovaskularisation im Rahmen einer AMD, einem DMÖ oder einem Makulaödem nach RVV leiden, klagen oftmals über Symptome wie verzerrtes, unscharfes Sehen und Kontrastminderungen. Zur Abklärung der Symptomatik stellen sich die Patienten in der Regel zunächst beim niedergelassenen (konservativ tätigen) Ophthalmologen vor. Zur vollständigen Indikationsstellung erfolgt obligat neben der Bestimmung des bestkorrigierten Visus, eine binokulare Ophthalmoskopie, eine Fluoreszeinangiographie sowie eine Spectral Domain (SD)-OCT-Untersuchung (DOG et al. 2017). Anhand dieser Untersuchungen kann die Notwendigkeit für eine IVOM-Behandlung gestellt werden. In der Regel behandelt der konservativ tätige Ophthalmologe nicht selbst, sondern überweist

Patienten mit verdächtigen Befunden zum Ophthalmochirurgen. Dort erfolgt eine erneute und spezialisierte Untersuchung, erst im Anschluss wird dann eine IVOM-Behandlung begonnen. Nach den Voruntersuchungen, der Indikationsstellung und der Aufklärung über den geplanten Eingriff können Patienten mittlerweile direkt die erste intravitreale Injektion erhalten.

Anders war es bis 01. Oktober 2014 bei gesetzlich versicherten Patienten, deren Krankenkasse keinen Selektivvertrag mit einem Ophthalmochirurgen abgeschlossen hatte. In diesem Fall mussten Patienten nach Aufklärung durch den Arzt zunächst bestätigen, dass sie die Behandlungskosten an jedem Injektionstermin selbst tragen (ca. 320 Euro pro Injektion). Der Antrag auf Kostenübernahme an die jeweilige Krankenkasse wurde daraufhin vom Ophthalmologen ausgestellt. Diesen Antrag konnten die Patienten gemeinsam mit den vom Arzt ausgestellten Rechnungen bei der Krankenkasse einreichen. Wurde die (Teil-) Kostenübernahme bewilligt, erfolgte im Anschluss die erste intravitreale Injektion.

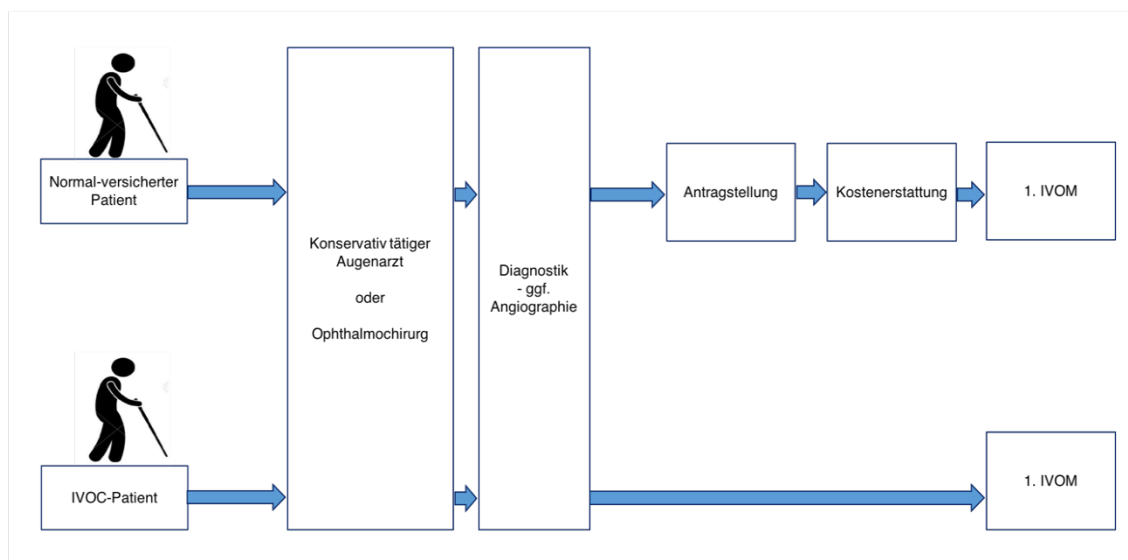


Abbildung 5: Behandlungspfad von den ersten Symptomen bis zur ersten IVOM (nach Ziemssen et al. 2016a)

1.6 Zielsetzung

Die bisherigen industriefinanzierten großen Versorgungsstudien AURA, POLARIS und OCEAN zeigen, dass die Visusverbesserung nach Behandlung mit VEGF-Inhibitoren von AMD-, DMÖ- und RVV-Patienten im klinischen Alltag weniger ausgeprägt ist, als in den klinischen Zulassungsstudien von Ranibizumab und Aflibercept (Holz et al. 2015; Ziemssen et al. 2016a; Stefanickova et al. 2018). Die Autoren der bisher veröffentlichten Studien sehen hier vor allem eine zu geringe Injektionsfrequenz sowie einen verzögerten Behandlungsbeginn nach Indikationsstellung als Hauptursachen für die schlechteren Ergebnisse. Hinzu kommen unregelmäßige Kontrollvisiten oder der Wechsel auf andere Präparate während des Behandlungszyklus.

Bislang existieren zur Evaluation der Versorgungssituation vor allem multizentrische, industriefinanzierte Auftragsstudien. Durch die Ermittlung der Daten in nationalen und internationale Studienzentren ist von ungleichen Umgebungsparametern auch im Hinblick auf Unterschiede in den jeweiligen Gesundheitssystemen, Kliniken und Praxen auszugehen.

In Anlehnung an die großen multizentrischen Studien soll mit der vorliegenden retrospektiven Analyse nun eine monozentrische Studie zur Evaluation der Versorgungssituation von AMD-, DMÖ- und RVV-Patienten an der Universitätsaugenklinik Göttingen folgen. Hierzu wurden die Behandlungsdaten von Patienten ausgewertet, die in einem definierten Zeitraum mittels intravitrealer Injektionen behandelt wurden. Zur umfassenden Darstellung der alltäglichen Versorgungssituation in der Göttinger Klinik sollen zahlreiche Faktoren dienen, die bereits in den multizentrischen Studien als mögliche Ursachen für ein schlechteres Behandlungsergebnis ermittelt wurden.

Die Hypothese lautet, dass insbesondere der Versicherungsstatus ein wichtiger Faktor mit Einfluss auf das funktionelle Endergebnis einer Therapie mit intravitrealen Injektionen ist. Daher wird mit dieser Studie erstmals eine Einteilung der Patienten in zwei Behandlungsgruppen je nach Teilnahme ihrer jeweiligen gesetzlichen Krankenkasse an einem Selektivvertrag vorgenommen. Das Ziel dieser Studie ist es, einen möglichen neuen Einflussfaktor auf den Behandlungsverlauf von AMD-, DMÖ- und RVV-Patienten zu ermitteln.

2 Material und Methoden

2.1 Beobachtungszeitraum und Patientenkollektiv

In die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen, wurden Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 01.11.2014 in der Universitätsaugenklinik Göttingen eine Behandlung mit intravitrealen Medikamenteninjektionen auf Grund der Diagnose Altersabhängige Makuladegeneration (AMD), Diabetisches Makulaödem (DMÖ) oder Retinaler Venenverschluss erhielten.

Als primäres Auswahlkriterium galt der Zeitpunkt der ersten Medikamenteninjektion zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.11.2013. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens zwölf Monate nachbeobachtet wurden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien zu gewährleisten. Außerdem musste mindestens eine Injektion am Studienauge mit Angabe einer Antrags-ID erfolgt sein.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren erster Injektionstermin bereits vor dem 01.01.2013 oder nach dem 01.11.2013 lag. Des Weiteren erfolgte keine Berücksichtigung von Patienten, die Injektionen ohne Angabe einer Antrags-ID bzw. ohne einen Selektivvertrag erhielten. Eine Antrags-ID erhielten alle Patienten, für die kein Selektivvertrag zwischen gesetzlicher Krankenkasse und Klinik existierte. Es erfolgte für diese Patienten die Antragstellung auf Kostenübernahme durch den behandelnden Arzt.

2.2 Datenerfassung

Zu Beginn der Analyse wurden alle Patienten mit einer der oben genannten Diagnosen und erstem OP-Datum zwischen 01.01.2013 und 01.11.2013 im zentralen Datenmanagement der Universitätsaugenklinik Göttingen ermittelt. Für jeden Patienten erfolgte die Erfassung des Namens, des Geburtsdatums, des Geschlechtes und der jeweiligen Fallnummer. Außerdem wurden die ophthalmologische Diagnose sowie das betroffene Auge und die durchgeführten Eingriffe dokumentiert.

Da die komplette Digitalisierung der Patientenakten zu Beginn der Datenanalyse noch nicht abgeschlossen war, erfolgte zunächst die Übertragung sämtlicher Visuswerte der in Frage

kommenden Patienten aus den bis dato analog existierenden Patientenakten in die klinikeigene Dokumentationssoftware für intravitreale Injektionen (IVI-Manager).

Der IVI-Manager ist eine von der Universitätsaugenklinik Göttingen entwickelte Software, die während der Behandlung mit intravitrealen Injektionen zum einen als digitale Patientenakte zum anderen als Formulargenerator zur vereinfachten Antragsstellung dient. Wird eine Diagnose gestellt, die eine Behandlung mittels intravitrealer Injektionen erforderlich macht, werden sämtliche Stammdaten des Patienten, sowie die mit der Diagnose verbundenen Termine in der Klinik in den IVI-Manager übernommen. Die Ergebnisse nachfolgender Untersuchungen sowie Operationen werden durch das pflegerische oder ärztliche Personal der Augenklinik direkt im IVI-Manager dokumentiert, um Übertragungsfehler zu vermeiden. Im weiteren Behandlungsverlauf bietet der IVI-Manager unter anderem eine Übersicht über gestellte Diagnosen, betroffene Augen, Anträge bei Krankenkassen, durchgeführte Operationen, verwendete Medikamente sowie den aktuellen Visus und den Visusverlauf.

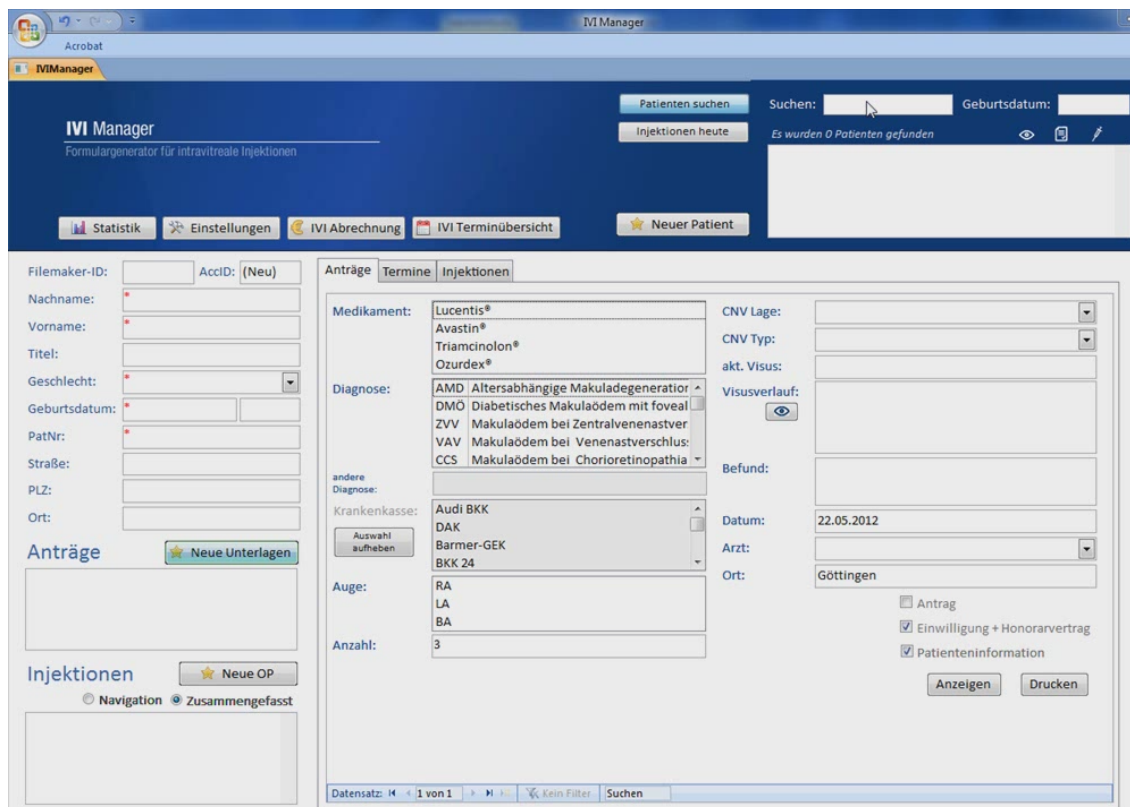


Abbildung 6: Startoberfläche des IVI-Managers (Kulanga et al. 2014)¹

Da die Krankenkassenzugehörigkeit der Patienten bis zum Analysebeginn nicht immer zuverlässig in den IVI-Manager übernommen wurde, wurde diese für jeden in Frage kommenden Patienten gesondert aus dem zur Abrechnung der erbrachten Leistungen dienenden SAP herausgesucht. Für jeden Patienten wurde die zugehörige Krankenkasse sowie die Teilnahme dieser am Programm des Qualitätsverbundes Integrierte Versorgung Ophthalmochirurgie (kurz IVOC) dokumentiert.

Alle Patienten, deren Krankenkasse im Beobachtungszeitraum am IVOC-Programm teilnahm, werden in den folgenden Abschnitten als „IVOC-versicherte Patienten“ bezeichnet. Alle weiteren Patienten werden im Folgenden als „normal versicherte Patienten“ bezeichnet.

¹ Diese Information verdanke ich Herrn Dr. med. Miroslav Kulanga, der mir freundlicherweise die Bilder aus seinem Vortrag „Vereinfachung der Dokumentation von intravitrealen Injektionen“ im Mai 2015 zur Verfügung gestellt hat. Kulanga M, Feltgen N, Hoerauf H (2014): Vortrag im Rahmen des „Research Day“ der Firma Novartis, München, 13.12.2014

2.3 Definition des Studienauges

Zur weiteren Auswertung der Daten wurde als Studienauge das Auge ausgewählt, welches im Beobachtungszeitraum die meisten Injektionen erhalten hat. Sollten rechtes und linkes Auge im Beobachtungszeitraum dieselbe Anzahl an Injektionen erhalten haben, so zählte das Auge als Studienauge, welches den längeren Abstand zwischen erster und letzter Injektion aufwies.

2.4 Auswertung

Primäres Zielkriterium bei der Auswertung der Daten war die Frage, ob der Versicherungsstatus der Patienten einen Einfluss auf den Behandlungsbeginn und -verlauf sowie das funktionelle Endergebnis einer Therapie mit intravitrealen Injektionen hat.

Je nach Krankenkassenzugehörigkeit erfolgte zunächst die Zuordnung der Patienten zur Gruppe der normal versicherten Patienten oder der IVOC-versicherten Patienten. Eine weitere Einteilung erfolgte anhand der drei Hauptdiagnosen. Um in Bezug auf das primäre Zielkriterium Unterschiede in der Behandlung von normal gesetzlich und IVOC-versicherten Patienten zu identifizieren, wurden drei Hauptparameter für die Auswertung der Daten festgelegt. Hierzu gehören der Behandlungsverlauf, die verwendeten Medikamente und die Visusentwicklung im Verlauf.

2.4.1 Behandlungsverlauf

Zunächst wurde der Abstand zwischen Indikationsstellung in der Klinik und der ersten IVOM für alle Versicherten ermittelt (Dauer bis zur ersten Injektion).

Die Behandlungsdauer ist definiert als Zeitraum von der ersten bis zur letzten Injektion am Studienauge im Dokumentationszeitraum. Die Beobachtungsdauer umfasst außerdem die Anzahl sämtlicher Untersuchungen, wie zum Beispiel Visusmessungen oder OCT-Untersuchungen, die nach erfolgter letzter Injektion am Studienauge durchgeführt wurden. Bei beiden Parametern wurde die Anzahl der Tage dokumentiert, die dieser Zeitraum umfasst.

Außerdem wurde für beide Versicherungsgruppen die Anzahl der Untersuchungen im Beobachtungszeitraum und die jeweilige Sehschärfe ermittelt. Es erfolgte eine Differenzierung

zwischen der Anzahl an Visusmessungen, die innerhalb von zwölf Monaten nach erster Injektion am Studienaue durchgeführt wurden und denen, die im gesamten Studienzeitraum zwischen Januar 2013 und Oktober 2014 erfolgten. Nach demselben Prinzip erfolgte die Ermittlung der Injektionsanzahl.

Um einen Überblick darüber zu gewinnen, ob Injektionen wie beantragt und geplant appliziert wurden, wurde ein Vergleich zwischen der Anzahl beantragter Injektionen und der Anzahl durchgeführter Injektionen für beide Versicherungsgruppen durchgeführt. Ebenso wurde die Injektionsanzahl eines Zyklus analysiert. Regulär umfasst ein Zyklus drei Injektionen. Die jeweiligen Daten wurden für den Erstantrag, alle Injektionen innerhalb eines Jahres nach erster Injektion am Studienaue und für den gesamten Beobachtungszeitraum ermittelt und miteinander verglichen.

2.4.2 Medikamente

Je nach Versicherungsstatus wurde die Häufigkeit der Verwendung von Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept, Dexamethason und Fluocinolonacetonid für den Studienzeitraum analysiert. Eine Übersicht über die Medikamente inklusive Handelsnamen und Hersteller bietet Tabelle 1.

Hierbei erfolgte im Speziellen die Dokumentation der verwendeten Medikamente für alle Injektionen, die im Rahmen des ersten Antrags intravitreal appliziert wurden, und für alle weiteren Injektionen im Beobachtungszeitraum. Außerdem wurde analysiert, ob im Verlauf der Behandlung ein Präparatewechsel (sog. Switching) stattfand.

Tabelle 1: Verwendete Medikamente im Analysezeitraum

Wirkstoff	Handelsname	Hersteller
Ranibizumab	Lucentis ®	Novartis Pharma
Bevacizumab	Avastin ®	Roche
Aflibercept	EYLEA ®	Bayer Healthcare
Dexamethason	Ozurdex ®	Allergan Pharmaceuticals
Fluocinolonacetonid	Iluvien ®	Alimera Sciences

2.4.3 Visus im Verlauf

Die Visuswerte aller Patienten wurden aus dem IVI-Manager extrahiert. Die während der Kontrolluntersuchungen als Dezimalwerte erhobenen traditionellen Visuswerte wurden für die Analyse in die studienübliche logarithmierte Skala ‚logMAR‘ umgerechnet und es wurde der Median ermittelt. Im weiteren Verlauf wurden die Werte dann in Bezug zum Versicherungsstatus der Patienten ausgewertet.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Sebastian Pfeiffer vom Referat ‚Klinische Studien Management‘ der Universitätsmedizin Göttingen. Für die Signifikanzberechnungen wurden der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, der parametrische t-Test, der exakte Test nach Fisher und die Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ vor Analyse definiert.

Alle Abbildungen und Tabellen wurden mit Microsoft® Excel 2017 sowie Microsoft® PowerPoint 2017 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden die Datensätze von 273 behandlungsnaiven Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 01.11.2014 in der Universitätsaugenklinik in Göttingen mittels intravitrealer Medikamentenapplikationen (IVOM) behandelt wurden. 167 Patienten konnten nicht in die weitere Auswertung miteinbezogen werden, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung trotz mehrmaliger Anfragen nicht auf alle Patientenakten innerhalb der Augenklinik zugegriffen werden konnte und sich so die Angaben im IVI-Manager nicht vervollständigen ließen. Die 106 übrigen Patienten erfüllten die Auswahlkriterien dieser retrospektiven Analyse.

Tabelle 2: Alter und Verteilung der Patienten (n = 106)

Parameter	Ergebnisse
Männliche Patienten	47 (44 %)
Weibliche Patienten	59 (56 %)
Männliches Patientenalter in Jahren [MW ± SD]	70 ± 11
Weibliches Patientenalter in Jahren [MW ± SD]	76 ± 8
Normal gesetzlich versicherte Patienten	65 (61 %)
IVOC versicherte Patienten	41 (39 %)

Die Differenzierung nach Diagnosen zeigte, dass unter den 65 normal Versicherten 45 Patienten an einer chorioidalen Neovaskularisation im Rahmen einer Altersabhängige Makuladegeneration litten. Bei 19 Patienten wurde ein Diabetisches Makulaödem oder ein Makulaödem nach retinalem Venenverschluss diagnostiziert und ein Patient litt an einer parapapillären chorioidalen Neovaskularisation. In der Gruppe der 41 IVOC-versicherten Patienten lautete die Diagnose bei 24 Patienten chorioidale Neovaskularisation im Rahmen einer Altersabhängige Makuladegeneration und bei 17 Patienten Diabetisches Makulaödem oder Retinaler Venenverschluss.

Mittels IVOM wurden 47 (44 %) männliche Patienten behandelt, wobei das mittlere Patientenalter 70 ± 11 Jahre umfasste. Bei den 59 (56 %) weiblichen Patienten betrug das mittlere Patientenalter 76 ± 8 Jahre. Von den 106 Patienten nahmen 41 (39 %) am IVOC-Programm teil. 65 (61 %) Patienten waren normal gesetzlich versichert.

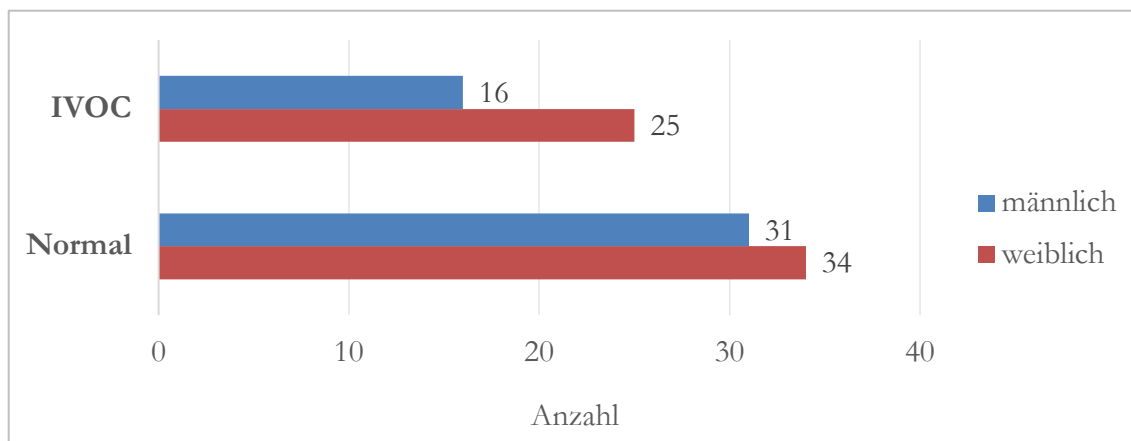


Abbildung 7: Geschlechterverteilung nach Versicherungsstatus

(Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert, IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert)

Eine genauere Analyse der Geschlechterverteilung im Hinblick auf den Versicherungsstatus ergab, dass 25 (61 %) der IVOC-Versicherten weiblich waren und 16 (39 %) männlich. 34 (52 %) weibliche Patienten und 31 (48 %) männliche Patienten waren normal gesetzlich versichert.

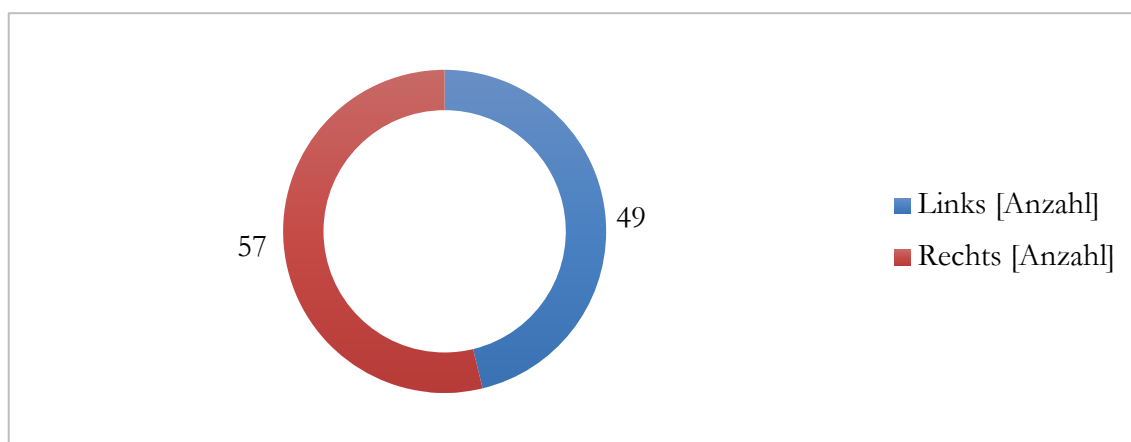


Abbildung 8: Studienauge

Bei 57 (54 %) Patienten wurde das rechte Auge als Studienauge ermittelt, bei 49 (46 %) Patienten das linke Auge.

3.2 Behandlungsverlauf

3.2.1 Zeit von der Antragstellung bis zur Behandlung

Die folgenden Tabellen zeigen, wie viele Tage zwischen Antragstellung und erster Injektion am Studienauge beim ersten Antrag und bei allen weiteren gestellten Anträgen im Beobachtungszeitraum lagen.

Tabelle 3: Tage von der Antragstellung bis zur ersten Injektion – erster Antrag

Antragsart	Tage [MW \pm SD]	Median
Normal	24 \pm 19	19
IVOC	17 \pm 11	15

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Bei beiden Gruppen zeigte sich zunächst eine Verzögerung des Behandlungsbeginns. Normal versicherte Patienten erhielten im Median 19 Tage nach Antragstellung ihre erste Injektion in das Studienauge. Bei IVOC-versicherten Patienten erfolgte die erste Injektion im Median 15 Tage nach Erstvorstellung in der Klinik.

Tabelle 4: Tage von der Antragstellung bis zur ersten Injektion – alle Anträge im Beobachtungszeitraum

Antragsart	Tage [MW \pm SD]	Median
Normal	27 \pm 21	21
IVOC	17 \pm 21	14

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Für alle Anträge, die im Beobachtungszeitraum gestellt wurden, betrug der Zeitraum zwischen Antragstellung und erster Injektion für normal gesetzlich versicherte Patienten 21 Tage. Bei IVOC-Versicherten kam es zu einer Verzögerung des Behandlungsbeginns um 14 Tage. Stellt man diese Ergebnisse denen des ersten Antrages gegenüber, vergrößert sich der Unterschied im Behandlungsbeginn von vier auf sieben Tage im Median während des gesamten Beobachtungszeitraumes.

Die Signifikanzberechnung der p-Werte in den Tabellen 5 und 6 erfolgte mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Tabelle 5: Berechnung des p-Wertes für beide Versicherungsgruppen – Erstantrag

Antragsart	Tage [Median]	p-Wert
Normal	19	0,0108*
IVOC	15	

* statistisch signifikant

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Im Rahmen des Erstantrages wurden IVOC-Patienten statistisch signifikant schneller behandelt als normal gesetzlich versicherte Patienten ($p = 0,0108$).

Tabelle 6: Berechnung des p-Wertes für beide Versicherungsgruppen – alle Anträge

Antragsart	Tage [Median]	p-Wert
Normal	21	< 0,0001*
IVOC	14	

* statistisch signifikant

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Die Betrachtung aller Anträge zeigte einen statistisch hoch signifikanten Unterschied in Bezug auf den Abstand zwischen Erstvorstellung in der Klinik und Behandlungsbeginn ($p < 0,0001$).

3.2.2 Behandlungs-/Beobachtungsdauer

Die Behandlungsdauer von der ersten bis zur letzten Injektion betrug im gesamten Beobachtungszeitraum bei normal gesetzlich Versicherten durchschnittlich 406 Tage, wohingegen IVOC-Versicherte durchschnittlich 402 Tage behandelt wurden. Vergleicht man die mittleren Werte dieser beiden Versicherungsgruppen, ergibt sich eine Differenz von zehn Tagen zwischen normal gesetzlich und IVOC-versicherten Patienten.

Tabelle 7 zeigt, dass dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist ($p = 0,8978$). Die Signifikanzberechnung des p-Wertes erfolgte sowohl in Tabelle 7 als auch in Tabelle 8 mit dem parametrischen t-Test.

Tabelle 7: Behandlungsdauer (erste bis letzte Injektion) – gesamter Beobachtungszeitraum

Antragsart	Tage [MW \pm SD]	Median	p-Wert
Normal	406 \pm 157	415	0,8978
IVOC	402 \pm 154	425	

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Der Zeitraum zwischen erster Injektion und letzter Untersuchung ergab eine Beobachtungsdauer von durchschnittlich 492 Tagen bei normal gesetzlich und 469 Tagen bei IVOC-versicherten Patienten. Beim Vergleich der normal Versicherten und der IVOC-Versicherten beträgt die Differenz des mittleren Wertes 40 Tage. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,1638$).

Tabelle 8: Beobachtungsdauer (erste Injektion bis letzte Untersuchung) – gesamter Beobachtungszeitraum

Antragsart	Tage [MW \pm SD]	Median	p-Wert
Normal	492 \pm 84	487	0,1638
IVOC	469 \pm 81	447	

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

3.2.3 Untersuchungsanzahl (Visusmessungen)

Innerhalb eines Jahres nach erster Injektion am Studienauge wurden bei normal gesetzlich versicherten Patienten im Median neun Visusmessungen am Studienauge durchgeführt. Bei IVOC-versicherten Patienten erfolgten im Median acht Visusmessungen.

Tabelle 9: Untersuchungsanzahl (Visusmessungen) am Studienauge – ein Jahr nach erster Injektion

Antragsart	Untersuchungen [MW ± SD]	Median
Normal	8,5 ± 3,3	9
IVOC	8,7 ± 3,8	8

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Im gesamten Beobachtungszeitraum erhöhte sich die Zahl der durchgeführten Untersuchungen in beiden Versicherungsgruppen. Normal gesetzlich versicherte Patienten erhielten im Median zwölf Visusmessungen am Studienauge. Bei IVOC-versicherten Patienten waren es im Median elf Untersuchungen.

Tabelle 10: Untersuchungsanzahl (Visusmessungen) am Studienauge – gesamter Beobachtungszeitraum

Antragsart	Untersuchungen [MW ± SD]	Median
Normal	11,8 ± 4,7	12
IVOC	11,2 ± 5,3	11

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

3.2.4 Injektionsanzahl

Die in Tabelle 11 dargestellten Injektionszahlen innerhalb eines Jahres nach erster Injektion am Studienauge verdeutlichen, dass sich sowohl bei normal gesetzlich als auch bei IVOC-versicherten Patienten kein Unterschied in der verabreichten Anzahl an Injektionen nachweisen ließ. Beide Versicherungsgruppen erhielten innerhalb eines Jahres im Median sechs Injektionen.

Tabelle 11: Injektionsanzahl des Studienauges – ein Jahr nach erster Injektion

Antragsart	Injektionen [MW ± SD]	Median
Normal	5,9 ± 2,1	6
IVOC	6,2 ± 2,4	6

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Im gesamten Beobachtungszeitraum erhielten normal gesetzlich versicherte Patienten im Median acht Injektionen und IVOC-versicherte Patienten sieben Injektionen.

Tabelle 12: Injektionsanzahl des Studienauges – gesamter Beobachtungszeitraum

Antragsart	Injektionen [MW ± SD]	Median
Normal	7,7 ± 3,0	8
IVOC	7,9 ± 3,4	7

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

3.2.5 Vergleich beantragter und durchgeführter Injektionen

Eine Analyse von beantragten und tatsächlich durchgeführten Injektionen erfolgte für den Erstantrag (s. Tbl. 13), für alle Anträge innerhalb eines Jahres nach erster Injektion (s. Tbl. 14) und für alle Anträge des gesamten Beobachtungszeitraumes (s. Tbl. 15). Im Behandlungsverlauf nahm die Zahl der Injektionen, die wie beantragt appliziert wurden, sowohl für normal gesetzlich als auch für IVOC-versicherte Patienten ab. Im Rahmen des Erstantrags erhielten 86 % der normal versicherten Patienten ihre Injektionen wie beantragt. Bezogen auf alle Anträge im gesamten Beobachtungszeitraum erhielten 80 % der normal gesetzlich Versicherten genauso viele Injektionen wie beantragt. Eine ähnliche Entwicklung zeigte sich bei den IVOC-Patienten. Während in der Upload-Phase (Erstantrag) 100 % der Patienten ihre Injektionen wie zuvor geplant erhielten, waren es im gesamten Beobachtungszeitraum 79 % der Patienten.

Tabelle 13: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführter Injektionen – Erstanträge

Antragsart	Wie beantragt	Mehr als beantragt	Weniger als beantragt	Total
Normal	56 (86,2 %)	4 (6,2 %)	5 (7,7 %)	65
IVOC	41 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	41
Total	97	4	5	106

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Tabelle 14: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführter Injektionen – alle Anträge innerhalb von zwölf Monaten nach erster Injektion

Antragsart	Wie beantragt	Mehr als beantragt	Weniger als beantragt	Total
Normal	121 (88,3 %)	8 (5,8 %)	8 (5,8 %)	137
IVOC	92 (90,2 %)	1 (1 %)	9 (8,8 %)	102
Total	213	9	17	239

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Tabelle 15: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführter Injektionen – alle Anträge innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes

Antragsart	Wie beantragt	Mehr als beantragt	Weniger als beantragt	Total
Normal	142 (79,8 %)	10 (5,6 %)	26 (14,6 %)	178
IVOC	102 (78,5 %)	3 (2,3 %)	25 (19,2 %)	130
Total	244	13	51	308

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Während beim Erstantrag nur acht Prozent der normal gesetzlich versicherten Patienten weniger Injektionen als beantragt erhielten, waren es unter Betrachtung aller Anträge des Beobachtungszeitraumes 14 % der Patienten. Ebenso erhielten 19 % der IVOC-Patienten weniger Injektionen als ursprünglich geplant. Die Anzahl der normal versicherten Patienten, die mehr als die beantragten Injektionen erhielten, blieb beim Erstantrag als auch bei der Betrachtung aller Anträge konstant bei sechs Prozent.

3.2.6 Zykluslänge

Um die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Ergebnisse genauer zu analysieren, wurden im Anschluss die genauen Injektionszahlen pro Zyklus (Zykluslänge) ermittelt. Die Tabellen 16, 17 und 18 beziehen sich erneut auf die Erstanträge, die Anträge, die innerhalb eines Jahres nach erster Injektion am Studienauge gestellt wurden, sowie alle Anträge des gesamten Beobachtungszeitraumes.

Tabelle 16: Injektionen im ersten Zyklus (regulär drei Injektionen) – Erstantrag

Injektionen im ersten Zyklus					
Antragsart	1	2	3	4	Total
Normal	1 (1,5 %)	6 (9,2 %)	57 (87,7 %)	1 (1,5 %)	65
IVOC	2 (4,9 %)	1 (2,4 %)	37 (90,2 %)	1 (2,4 %)	41
Total	3	7	94	2	106

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Tabelle 17: Injektionen pro Zyklus – alle Anträge innerhalb von zwölf Monaten nach erster Injektion

Injektionen pro Zyklus						
Antragsart	1	2	3	4	5	Total
Normal	14 (10,2 %)	26 (19 %)	94 (68,6 %)	2 (1,5 %)	1 (0,7 %)	137
IVOC	14 (13,7 %)	19 (18,6 %)	68 (66,7 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	102
Total	28	45	162	3	1	239

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Tabelle 18: Injektionen pro Zyklus – alle Anträge innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes

Injektionen pro Zyklus						
Antragsart	1	2	3	4	5	Total
Normal	17 (9,6 %)	31 (17,4 %)	127 (71,3 %)	2 (1,1 %)	1 (0,6 %)	178
IVOC	21 (16,2 %)	17 (13,1 %)	90 (69,2 %)	2 (1,5 %)	0 (0 %)	130
Total	38	48	217	4	1	308

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Demnach erhielten in allen Zeiträumen sowohl normal gesetzlich versicherte als auch IVOC-versicherte Patienten am häufigsten drei Injektionen pro Zyklus, was dem üblichen Vorgehen entspricht. Auffällig ist die Veränderung zwischen Erstantrag und allen Anträgen im Beobachtungszeitraum. Während beim Erstantrag 88 % der normal versicherten Patienten drei Injektionen pro Zyklus erhielten, waren es im gesamten Beobachtungszeitraum 71 %. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei den IVOC-versicherten Patienten. Sie erhielten im Rahmen der Upload-Phase (Erstantrag) zu 90 % drei Injektionen, wohingegen es im gesamten Beobachtungszeitraum 69 % waren.

Ein genauerer Blick auf die Zykluslängen unter Vernachlässigung des Versicherungsstatus der Patienten zeigte außerdem, dass im Vergleich die Anzahl der Zyklen, die nur eine

Injektion oder zwei Injektionen umfassten, stetig zunahm. Wie Tabelle 16 veranschaulicht, wurde im Rahmen der Erstanträge in drei Fällen eine Injektion und in sieben Fällen zwei Injektionen verabreicht. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von neun Prozent (10/106 Injektionen). Im weiteren Behandlungsverlauf nahm dieser Anteil auf 28 % zu (86/308 Injektionen) (s. Tbl. 18). Gleichzeitig nahm der Anteil der Zyklen, die drei Injektionen umfassen, ab (vgl. Tbl. 16-18).

3.2.7 Abstand zwischen den Injektionen

Im Beobachtungszeitraum von Januar 2013 bis November 2014 betrug der Abstand zwischen den einzelnen Injektionen eines Zyklus durchschnittlich 30 ± 5 Tage [MW \pm SD] für IVOC-Versicherte und 31 ± 16 Tage für normal gesetzlich versicherte Patienten mit einem Median von 28 Tagen für beide Versicherungsgruppen.

Wie Tabelle 19 veranschaulicht, erhielten 85 % der normal versicherten Patienten alle vier Wochen \pm eine Woche eine intravitreale Injektion. Bei einem Prozent der normal versicherten Patienten erfolgte innerhalb von drei Wochen nach intravitrealer Medikamentenapplikation die erneute Injektion eines Medikamentes. Im Abstand von mehr als fünf Wochen erhielten 14 % der normal gesetzlich Versicherten ihre Injektion.

Stellt man die Ergebnisse der normal versicherten Patienten, denen der IVOC-versicherten Patienten gegenüber, ergibt sich kein Unterschied im Behandlungsverlauf. Innerhalb von vier Wochen \pm einer Woche erhielten 83 % der IVOC-Versicherten eine erneute Injektion. Bei 17 % der IVOC-Versicherten erfolgte die nächste Injektion mit mehr als fünf Wochen Abstand. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurde lediglich eine Injektion mit weniger als dreiwöchigem Abstand appliziert.

Tabelle 19: Abstand zwischen zwei Injektionen (alle Anträge) – gesamter Beobachtungszeitraum

Injektion innerhalb von 4 Wochen \pm 1 Woche verabreicht?				
Antragsart	früher	ja	später	Total
Normal	2 (0,8 %)	253 (85,5 %)	41 (13,9 %)	296
IVOC	1 (0,5 %)	168 (82,8 %)	34 (16,7 %)	203
Total	3	421	75	499

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

3.3 Medikamente

3.3.1 Verwendete Medikamente

Bei den verwendeten Medikamenten zeigte sich ein Unterschied zwischen normal gesetzlich und IVOC-versicherten Patienten. Im Rahmen der Erstanträge erfolgte die Injektion von Ranibizumab ausschließlich bei normal gesetzlich Versicherten (50 Injektionen). Des Weiteren erfolgte in 14 Fällen die Injektion von Aflibercept. Dies betraf zwölf normal versicherte und zwei IVOC-versicherte Patienten. Eine Injektion von Bevacizumab wurde bei 39 IVOC-Versicherten und bei drei normal versicherten Patienten durchgeführt.

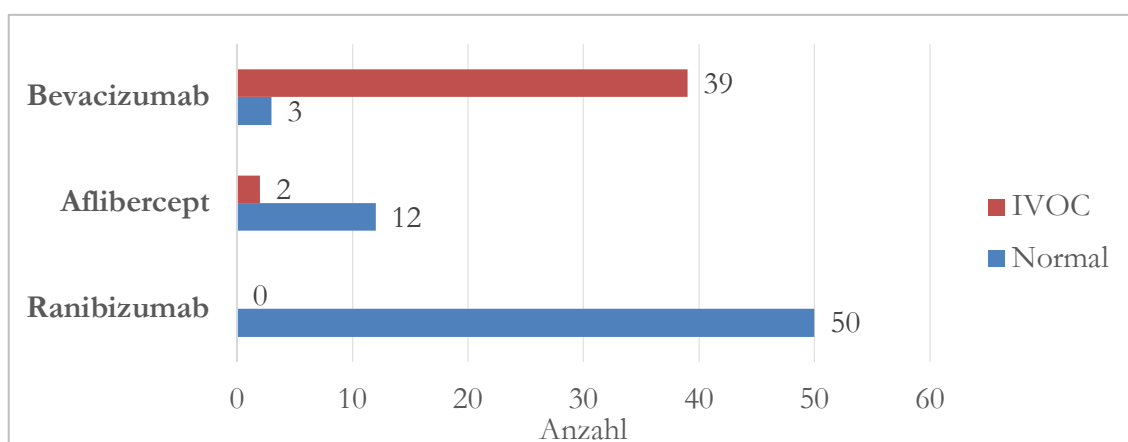


Abbildung 9: Verwendetes Medikament je nach Versicherungsstatus – Erstantrag

(Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert, IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert)

Anhand der graphischen Darstellung in Abbildung 9 lässt sich bereits erkennen, dass sich statistisch signifikante Unterschiede bei der Auswahl der Medikamente je nach Versicherungsgruppe zeigten. Für die Signifikanzberechnung der p-Werte wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Tabelle 20: Unterschiede in der Auswahl der Medikamente je nach Versicherungsstatus – Erstantrag

Medikamente	p-Wert
Ranibizumab vs. Bevacizumab	$p < 0,0001^*$
Ranibizumab vs. Aflibercept	$p = 0,0451^*$
Bevacizumab vs. Aflibercept	$p < 0,0001^*$

* statistisch signifikant

Die nachfolgende Abbildung zeigt den Anteil aller Medikamente, die im Beobachtungszeitraum verabreicht wurden.

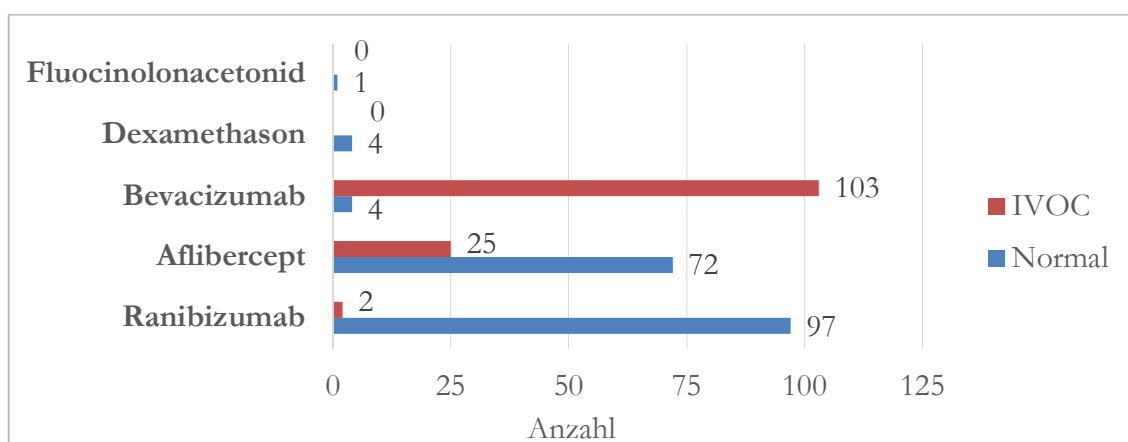


Abbildung 10: Verwendete Medikamente je nach Versicherungsstatus – alle Anträge (Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert, IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert)

Demnach war die Behandlung mit Ranibizumab nahezu ausschließlich normal versicherten Patienten (in 97 Fällen; dies entspricht 98 %) vorbehalten. Ebenso erfolgte die intravitreale Applikation von Dexamethason und Fluocinolonacetonid ausschließlich bei normal gesetzlich versicherten Patienten. Wobei Dexamethason viermalig und Fluocinolonacetonid

einmalig verwendet wurde. Hingegen wurden IVOC-versicherte Patienten häufiger mit Bevacizumab behandelt (103 Fälle; 96 %). Intravitreale Gaben von Aflibercept wurden 25 (26%) IVOC-Patienten und 72 (74 %) normal gesetzlich versicherten Patienten verabreicht.

3.3.2 Medikamentenwechsel

Wie Tabelle 21 zeigt, erhielten insgesamt 28 Patienten verschiedene Medikamente innerhalb eines Jahres nach erster Injektion am Studienauge, davon 23 normal gesetzlich versicherte Patienten und fünf IVOC-versicherte Patienten.

Tabelle 21: Unterschiedliche OP-Medikamente innerhalb eines Jahres nach erster Injektion am Studienauge

Antragsart	Switch	kein Switch	Total
Normal	23 (35,4 %)	42 (64,6 %)	65
IVOC	5 (12,2 %)	36 (87,8 %)	41
Total	28	78	106

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Bei den normal gesetzlich versicherten Patienten erhielten 23 (35,4 %) Patienten mindestens ein anderes Präparat als zu Beginn der Therapie. Bei den IVOC-Versicherten waren es fünf (12,2 %) Patienten. 78 Patienten erhielten während der gesamten Beobachtungszeit nur ein Präparat.

Tabelle 22: Wechselrate je nach Versicherungsstatus innerhalb eines Jahres nach erster Injektion am Studienauge

Antragsart	Wechselrate in %	p-Wert
Normal	35,4	0,0120*
IVOC	12,2	

* statistisch signifikant

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Ein Vergleich der Wechselraten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen normal gesetzlich versicherten und IVOC-versicherten Patienten ($p = 0,0120$). Für die Signifikanzberechnung des p-Wertes wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Eine genaue Auflistung zwischen welchen Medikamenten ein Wechsel stattfand, bietet die folgende Tabelle:

Tabelle 23: Reihenfolge der verwendeten OP-Medikamente bei Patienten innerhalb eines Jahres nach erster Injektion

Antragsart	Bev, Afl	Bev, Ran	Bev, Ran, Afl	Afl, Ran	Ran, Afl	Ran, Dex	Total
Normal	0 (0 %)	2 (9 %)	1 (4 %)	2 (9 %)	16 (70 %)	2 (9 %)	23
IVOC	5 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	5
Total	5	2	1	2	16	2	28

Bev = Bevacizumab, Afl = Aflibercept, Ran = Ranibizumab, Dex = Dexamethason

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Demnach erfolgte bei fünf IVOC-Patienten ein Wechsel von Bevacizumab auf Aflibercept. Bei den normal gesetzlich versicherten Patienten gab es in 23 Fällen einen Wechsel zwischen den Medikamenten, wobei dabei am häufigsten ein Wechsel von Ranibizumab auf Aflibercept vollzogen wurde.

3.4 Visusverlauf

Der Ausgangsvisus sowohl der normal gesetzlich versicherten als auch der IVOC-versicherten Patienten betrug zu Beginn der intravitrealen Injektionstherapie im Median 0,4 LogMAR am Studienauge.

3.4.1 Normal gesetzlich versicherte Patienten

Einen Monat nach erster Injektion am Studienauge zeigte sich bei normal gesetzlich versicherten Patienten eine Verbesserung des Visus um eine Zeile auf 0,3 LogMAR. Dies entsprach dem Maximalwert dieser Gruppe. Nach der zweiten Injektion verschlechterte sich der Visus im weiteren Verlauf der Therapie in der Gruppe der normal gesetzlich Versicherten bis zu zwei Zeilen auf einem Wert von 0,5 LogMAR vier Monate nach erster Injektion. Es trat zunächst eine Stabilisierung des Visus ein. Zwischen dem siebten und neunten Monat konnte bei den normal Versicherten eine erneute Visusverbesserung hin zum Ausgangswert von 0,4 LogMAR dokumentiert werden. Im weiteren Verlauf der Behandlung konnte dieser Wert jedoch nicht stabilisiert werden, sodass sich der Visus der normal gesetzlich versicherten Patienten zwölf Monate nach erster Injektion am Studienauge von 0,4 LogMAR auf 0,5 LogMAR und damit um eine Visuszeile verschlechtert hatte.

3.4.2 IVOC-versicherte Patienten

Der Visus der IVOC-versicherten Patienten verbesserte sich genau wie der Visus der normal versicherten Patienten zunächst um eine Visuszeile auf 0,3 LogMAR. Zwischen dem zweiten und fünften Monat nach erster Injektion am Studienauge schwankte der Visus der IVOC-versicherten Patienten zwischen 0,3 LogMAR und 0,4 LogMAR bevor sich zwischen dem fünften und achten Monat eine deutliche Besserung der Sehschärfe dokumentierten ließ. Acht Monate nach erster Injektion erreichten die Patienten dieser Versicherungsgruppe einen Maximalwert von 0,2 LogMAR. Nach zwölf Monaten Behandlungszeit ließ sich für die IVOC-versicherten Patienten eine Verbesserung des Visus auf 0,3 LogMAR und damit um eine Visuszeile im Vergleich zum Ausgangswert feststellen.

Eine graphische Darstellung des Visus im Verlauf bietet die folgende Abbildung:

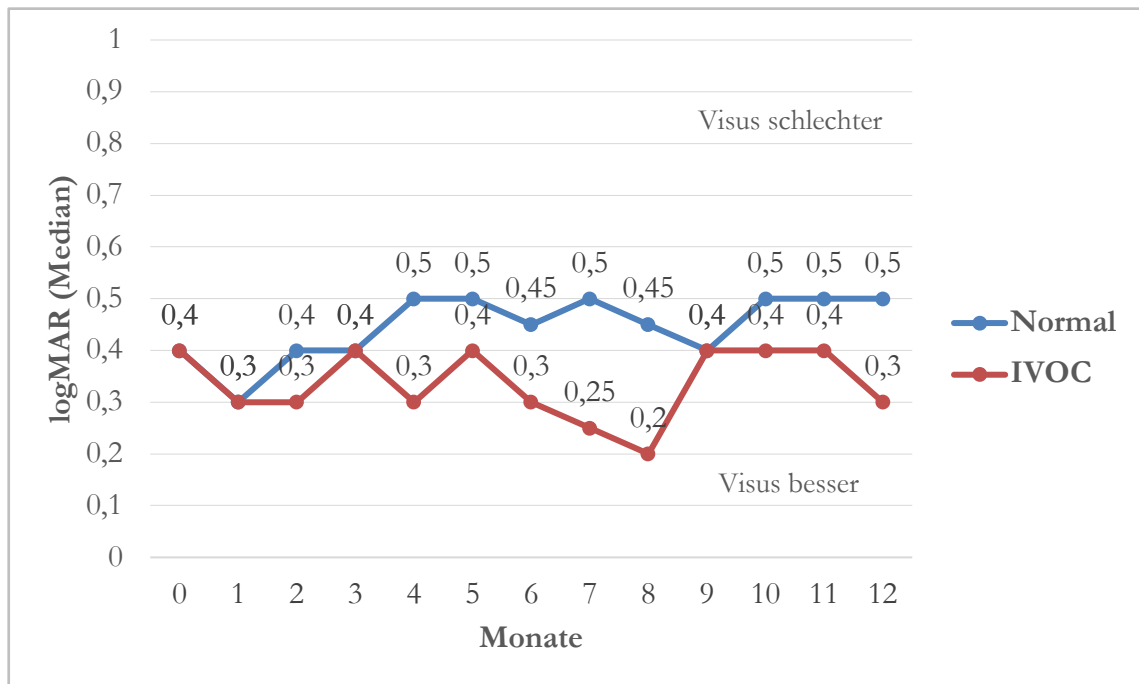


Abbildung 11: Entwicklung der Sehschärfe des Studienauges im Verlauf für alle Indikationen (Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert, IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert)

Tabelle 24: Berechnung der p-Werte für normal gesetzlich versicherte Patienten vs. IVOC-versicherte Patienten – Visus im Verlauf

Monat	Antragsart	Visus [Median in logMAR]	p-Wert
0	Normal	0,4	0,6282
	IVOC	0,4	
1	Normal	0,3	0,2118
	IVOC	0,3	
2	Normal	0,4	0,0164 *
	IVOC	0,3	
3	Normal	0,4	0,7166
	IVOC	0,4	
4	Normal	0,5	0,0406 *
	IVOC	0,4	
5	Normal	0,5	0,1011
	IVOC	0,4	
6	Normal	0,45	0,0895
	IVOC	0,3	
7	Normal	0,5	0,0017 *
	IVOC	0,25	
8	Normal	0,45	0,0172 *
	IVOC	0,2	
9	Normal	0,4	0,9119
	IVOC	0,4	
10	Normal	0,5	0,2035
	IVOC	0,4	
11	Normal	0,5	0,3128
	IVOC	0,4	
12	Normal	0,5	0,1736
	IVOC	0,3	

* statistisch signifikant

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

Für die Signifikanzberechnung der p-Werte wurde die Kovarianzanalyse (ANCOVA) genutzt.

Für den Visusverlauf im ersten Jahr nach erster Injektion am Studienauge zeigte sich, dass in den Monaten zwei, vier, sieben und acht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Visuswerten von normal gesetzlich und IVOC-versicherten Patienten bestand. In beiden Versicherungsgruppen zeigte sich zu Beginn der Analyse ein Ausgangsvisus von 0,4 Log-MAR im Median. Die Ausgangswerte sind somit miteinander vergleichbar. Tabelle 25 zeigt, dass neben der Antragsart auch der Ausgangsvisus eine statistisch signifikante Einflussgröße auf die Visuswerte im Verlauf war.

Tabelle 25: Berechnung der p-Werte: Einfluss von Antragsart und Ausgangsvisus – Visus im Verlauf

Monat	Effekt	p-Wert
0	Antragsart	0,6282
	Ausgangsvisus	-
1	Antragsart	0,2118
	Ausgangsvisus	< 0,0001 *
2	Antragsart	0,0164 *
	Ausgangsvisus	< 0,0001 *
3	Antragsart	0,7166
	Ausgangsvisus	< 0,0001 *
4	Antragsart	0,0406 *
	Ausgangsvisus	< 0,0001 *
5	Antragsart	0,1011
	Ausgangsvisus	< 0,0001*
6	Antragsart	0,0895
	Ausgangsvisus	< 0,0001*
7	Antragsart	0,0017 *
	Ausgangsvisus	< 0,0001 *
8	Antragsart	0,0172 *
	Ausgangsvisus	< 0,0001 *
9	Antragsart	0,9119
	Ausgangsvisus	< 0,0001 *
10	Antragsart	0,2035
	Ausgangsvisus	0,0018 *
11	Antragsart	0,3128
	Ausgangsvisus	< 0,0001 *
12	Antragsart	0,1736
	Ausgangsvisus	0,0002 *

* statistisch signifikant

Normal = Patient ist normal gesetzlich versichert

IVOC = Patient ist über einen Selektivvertrag versichert

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Behandlungsverlauf von Patienten, die im Zeitraum von Januar 2013 bis November 2014 mittels intravitrealer Injektionen an der Universitätsaugenklinik Göttingen aufgrund von Netzhauterkrankungen behandelt wurden. Neben der Evaluation der klinischen Versorgungssituation war es das Ziel dieser Studie, zu überprüfen, ob der Versicherungsstatus der Patienten einen Einfluss auf den Behandlungsverlauf und das Behandlungsergebnis hatte.

Zwischen Januar 2013 und November 2014 gab es weder Änderungen in den Empfehlungen zur Verabreichung der intravitrealen Injektionen noch Neuzulassungen von Medikamenten.

Von den 273 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2013 bis November 2014 erstmalig eine Therapie mittels intravitrealer Injektionen erhielten, erfüllten 106 Patienten die Kriterien dieser Studie. Im Literaturvergleich entspricht dies einer vergleichsweise kleinen Kohorte (Ziemssen et al. 2015; Reich et al. 2017; Ziemssen et al. 2017; Stefanickova et al. 2018). Hervorzuheben ist allerdings, dass es sich bei anderen Versorgungsstudien wie beispielsweise der AURA-, OCEAN- und POLARIS-Studie um multizentrische und industriefinanzierte Auftragsforschung handelte. Ein prinzipieller Vorteil dieser Studie und anderer monozentrischer Studien besteht in den konstanten Umgebungsparametern, so dass andere Antworten gefunden werden können, als bei umfassenderen multizentrischen Studien.

4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie waren die epidemiologischen Parameter repräsentativ für die jeweilige Indikation und vergleichbar mit den bereits publizierten Phase-IV-Studien (Ziemssen et al. 2017). In unserem Patientenkollektiv litten 69 (65 %) Patienten an einer AMD und 36 (35 %) Patienten an einem DMÖ oder einem RVV.

Das Geschlechterverhältnis war mit 56 % weiblichen Patientinnen und 44 % männlichen Patienten leicht zugunsten der Frauen verschoben. Die Altersverteilung lag im Mittel bei 73 ± 10 Jahren, wobei die Frauen bei Behandlungsbeginn im Mittel sechs Jahre älter waren als die männlichen Patienten (Frauen 76 ± 8 Jahre; Männer 70 ± 11 Jahre [MW \pm SD]). Eine

ähnliche Geschlechts- und Altersverteilung zeigte sich in den bisher publizierten Studien (Ziemssen et al. 2015; Wintergerst et al. 2017; Ziemssen et al. 2017).

Die Hypothese dieser Studie lautete, dass der Versicherungsstatus einen Einfluss auf die Behandlungsqualität hat. Daher liegt die Besonderheit der vorliegenden Studie in der Bildung zweier Patientengruppen, die nach dem jeweiligen Versicherungsstatus unterschieden wurden. 61 % der Patienten waren normal gesetzlich versichert. Bei 39 % der Patienten (IVOC) erfolgte die Behandlung über einen gesonderten Versorgungsvertrag zwischen Klinik und gesetzlicher Krankenkasse.

Beispielhaft für die Einteilung nach Versicherungsstatus in anderen Studien soll an dieser Stelle die retrospektive Analyse der im Rahmen der OCEAN-Studie erhobenen Daten von Ziemssen et al. genannt werden, in der 91 % der Patienten gesetzlich und 9 % der Patienten privat versichert waren (Ziemssen et al. 2016b). Bundesweit sind 11 % der deutschen Bevölkerung privat krankenversichert (Verband der Privaten Krankenversicherung e.V.: Rechengrößen der PKV und der Sozialversicherung 2016).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Behandlungsverzögerung durch Antragstellung

Einen wesentlichen Einflussfaktor auf das Behandlungsergebnis stellt der rasche Beginn der Therapie dar (Ziemssen et al. 2016a). Dies klingt selbstverständlich, ist in der Realität aber schwierig umzusetzen. Eine Studie von Wintergerst et al. beschrieb eine durchschnittliche Behandlungsverzögerung von 22 ± 28 Tagen [MW \pm SD] (Wintergerst et al. 2017). Ziemssen et al. berichteten von einer Verzögerung des Therapiebeginns von im Median 15 Tagen ($20,9 \pm 19,6$ Tage [MW \pm SD]) (Ziemssen et al. 2016a). In der hier vorliegenden Studie zeigte sich eine mittlere Wartezeit zwischen Erstuntersuchung und Erstbehandlung von $20,6 \pm 15$ Tagen [MW \pm SD]. Dieses Ergebnis entspricht exakt dem bundesweiten Durchschnitt von $20,0 \pm 18,5$ Tagen (Ziemssen et al. 2016b). Die Differenzierung zwischen normal gesetzlich versicherten Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie einen individuellen Antrag auf Kostenübernahme stellen mussten, und IVOC-versicherten Patienten, die dies auf Grund eines vorhandenen Versorgungsvertrages zwischen Klinik und Krankenkasse nicht benötigten, offenbarte einen signifikant zügigeren Therapiebeginn bei IVOC-Patienten. Im Rahmen des

Erstantrags erhielten IVOC-Patienten im Vergleich zu normal gesetzlich versicherten Patienten im Median vier Tage früher ihre erste Injektion (IVOC-Versicherte im Median 15 Tage, normal gesetzlich Versicherte im Median 19 Tage). Bei der Betrachtung aller weiteren Antragstellungen im Beobachtungszeitraum vergrößerte sich die Differenz auf sieben Tage (IVOC im Median 14 Tage, Normal 21 Tage). Sowohl für den Erstantrag als auch für alle weiteren Anträge konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Erstantrag: $p = 0,0108$; alle Anträge: $p < 0,0001$).

Die Tatsache, dass in den vorliegenden Daten, eine Woche zwischen dem Behandlungsbeginn von IVOC- und normal gesetzlich versicherten Patienten lag, lässt zunächst vermuten, dass die Antragstellung ein weiterer wichtiger Faktor mit Einfluss auf die Behandlungsverzögerung ist. Allerdings muss auch hervorgehoben werden, dass obwohl bei IVOC-Patienten keine Antragstellung nötig war, ein Behandlungsbeginn erst nach 14 Tagen [Median] erfolgte. Warum es zu dieser Verzögerung kam, lässt sich bei einer retrospektiven Studie nur spekulieren. Ein möglicher Grund könnte das hohe Patientenaufkommen in der Ambulanz der Universitätsaugenklinik sein und die damit einhergehende eingeschränkte Flexibilität, direkt am Untersuchungstag Injektionen zu verabreichen.

Korreliert man den Versichertenstatus mit dem funktionellen Ergebnis anhand der gemessenen Sehschärfe, muss man sowohl für kurzfristige als auch für langfristige Ergebnisse einen nachhaltigen Einfluss verneinen. Die Hypothese muss demnach verworfen werden. Es kann nur vermutet werden, dass ein noch früherer Therapiebeginn zu besseren Ergebnissen geführt hätte. Dass normal gesetzlich versicherte Patienten eine Woche länger auf den Behandlungsbeginn warten mussten als IVOC-Patienten, scheint aber keinen relevanten Einfluss auf das funktionelle Ergebnis zu haben.

4.2.2 Behandlungsverlauf

4.2.2.1 Behandlungsdauer

In der vorliegenden Studie betrug der Zeitraum zwischen erster und letzter Injektion im Median 415 Tage bei normal gesetzlich und 425 Tage bei IVOC-versicherten Patienten. Eine ähnliche Beobachtungszeit findet sich in der WAVE-Studie [Median 388 Tage] (Finger et al. 2013). Erstaunlicherweise zeigte sich ein Unterschied im Zeitraum zwischen letzter Injektion

und letzter Untersuchung. Die letzte Kontrolluntersuchung erfolgte bei IVOC-Patienten nach 447 Tagen, also 22 Tage nach letzter Injektion und bei normal gesetzlich versicherten Patienten nach 487 Tagen, also 72 Tage nach letzter Injektion. Eine Erklärung für diesen Unterschied ist, dass möglicherweise bei den normal versicherten Patienten nach letzter Injektion im Beobachtungszeitraum mehrere Kontrolluntersuchungen folgten. Ebenso geht aus den erhobenen Daten dieser Analyse nicht hervor, ob mit der Beendigung der Studienzeit die Injektionstherapie der Patienten endete. Es ist möglich, dass Patienten nach Ende der Studie weitere Injektionen erhalten haben und damit verbunden weitere Untersuchungen. Sowohl für die Behandlungs- als auch für die Beobachtungsdauer konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (Behandlungsdauer: $p = 0,8978$; Beobachtungsdauer: $p = 0,1638$).

4.2.2.2 Anzahl der Injektionen

Zahlreiche Studien in der Literatur belegen, dass für die Effektivität der VEGF-Inhibitor-Therapie eine ausreichende Anzahl an Injektionen nötig ist (Finger et al. 2013; Wolf und Kampik 2014; Ziemssen et al. 2015). Finger et al. berichten in ihrer retrospektiven Fallanalyse von durchschnittlich sechs Injektionen im ersten Behandlungsjahr (Finger et al. 2017), Wilke et al. von 5,7 Injektionen (Wilke et al. 2017a), Reich et al. von im Median fünf Injektionen (Reich et al. 2017) und Stefanickova et al. von 4,9 Injektionen im ersten Jahr (Stefanickova et al. 2018). Diese Daten decken sich mit der in dieser Studie ermittelten Injektionszahl. Demnach erhielten beide Patientengruppen im Median sechs intravitreale Injektionen innerhalb eines Jahres. Insgesamt erfolgten im Beobachtungszeitraum acht Injektionen bei normal gesetzlich versicherten Patienten und sieben Injektionen bei IVOC-versicherten Patienten. Damit liegt die Injektionsfrequenz zwar nicht im Korridor der bei prospektiven Phase-III-Studien ermittelten Daten, aber doch an der oberen Grenze oder sogar über dem Durchschnitt der Real-Life-Studien (Phase IV), was für eine ansprechende Behandlungsqualität spricht.

Der Vergleich zwischen beantragten Injektionen und durchgeführten Injektionen zeigte, dass in der Upload-Phase (Erstantrag) bei 86 % der normal gesetzlich versicherten Patienten die Injektionen wie beantragt verabreicht wurden. Da bei den IVOC-Patienten keine Antragstellung nötig war, erhielten zunächst alle Patienten, die Anzahl an Injektionen, wie

ursprünglich vom behandelnden Arzt empfohlen. Auf Grund dessen, dass der Injektionszyklus bei 88 % der normal gesetzlich versicherten und bei 90 % der IVOC-versicherten Patienten drei Injektionen umfasste, ist davon auszugehen, dass in beiden Versicherungsgruppen die initialen Injektionen der Upload-Phase wie von den Fachgesellschaften empfohlen verabreicht wurden.

Im Verlauf der Beobachtungszeit nahm die Zahl der Patienten zu, die weniger Injektionen als beantragt erhielten. Dieser Sachverhalt zeigte sich ebenfalls in der Analyse der Zykluslängen. Zwar bestand ein Injektionszyklus für alle Patienten unabhängig vom Versicherungsstatus in der Mehrzahl aus drei Injektionen, doch fällt bei der Betrachtung aller Anträge im Beobachtungszeitraum auf, dass die Injektionszyklen mit nur einer Injektion oder zwei verabreichten Injektionen im Behandlungsverlauf zunahmen. Erhielten in der Upload-Phase nur 1,5 % der normal gesetzlich versicherten und 5 % der IVOC-versicherten Patienten eine Injektion, waren es im gesamten Beobachtungszeitraum 10 % der normal und 16 % der IVOC-versicherten Patienten. Dies kann zum einen dadurch bedingt sein, dass Patienten auf Grund einer Stabilisierung der Visuswerte sowie der Läsionsaktivität keine weiteren Injektionen benötigten. Andererseits muss bedacht werden, dass es sich sowohl bei den normal als auch bei den IVOC-Versicherten um ältere und möglicherweise multimorbide Patienten gehandelt hat, was oftmals mit einer Einschränkung des Allgemeinzustandes oder einer eingeschränkten Mobilität einhergeht. Aufgrund des Studiendesigns wurde nicht erfasst, weshalb Patienten von den Anträgen abweichende Injektionen erhalten haben.

Die hier vorgestellten Daten zeigen, dass Injektionen sowohl bei normal gesetzlich als auch bei IVOC-versicherten Patienten im Median im Abstand von 28 Tagen appliziert wurden. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in Publikationen von Reich et al. sowie Wilke et al. (Reich et al. 2017; Wilke et al. 2017b). Johnston et al. berichten von einem Abstand zwischen 40,6 und 42,4 Tagen (Johnston et al. 2013). Eine weitere retrospektive Studie zeigte einen Abstand von $51 \pm 41,8$ Tagen zwischen Ranibizumab-Injektionen und 54 ± 36 Tagen zwischen Afibercept-Injektionen (Ferreira et al. 2015).

4.2.2.3 Anzahl der Visusmessungen

In dieser Studie wurden bei normal versicherten Patienten innerhalb des ersten Jahres nach erster Injektion am Studienauge im Median neun Visusmessungen durchgeführt. Bei IVOC-Patienten waren es im Median acht Visusmessungen. In der retrospektiven Studie von Holz

et al. fanden im ersten Jahr nach Therapiebeginn durchschnittlich 8,6 Untersuchungen statt. Bei sechs Kontrollterminen erfolgte eine Bestimmung des bestkorrigierten Visus (Holz et al. 2015). Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden bei den normal gesetzlich versicherten Patienten zwölf Visusmessungen und bei den IVOC-versicherten Patienten elf Visusmessungen durchgeführt. Eine ähnliche Anzahl zeigte sich in Zusammenschau aller Ergebnisse auch in der Studie von Holz et al. (Holz et al. 2015). Gillies et al. dokumentierten $9,6 \pm 3,0$ [MW \pm SD] Untersuchungstermine innerhalb eines Jahres für Patienten, die mit Ranibizumab therapiert wurden, und $9,5 \pm 3,1$ [MW \pm SD] Kontrolluntersuchungen für Patienten, die eine Behandlung mit Aflibercept erhielten (Gillies et al. 2016). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Garweg et al. (Garweg et al. 2017).

Die Ergebnisse der Injektionsanzahlen, der Untersuchungsanzahl, der Vergleich zwischen beantragten und durchgeführten Injektionen sowie die Zykluslängen und die Abstände zwischen den Injektionen zeigten keine Unterschiede zwischen den Versicherungsgruppen. Somit ist davon auszugehen, dass der unterschiedliche Versicherungsstatus keinen Einfluss auf den Behandlungsverlauf der Patienten hatte.

4.2.3 Medikamente

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Analyse der Versorgungssituation ist die Dokumentation der verwendeten Medikamente bei der Therapie der Patienten. In der vorliegenden Studie konnte ein Unterschied in der Medikamentenauswahl für normal gesetzlich und IVOC-versicherte Patienten nachgewiesen werden. Der VEGF-Inhibitor Ranibizumab wurde in der Upload-Phase (Erstantrag) ausschließlich normal versicherten Patienten (50 Fälle/100%) injiziert, wohingegen IVOC-versicherte Patienten überwiegend Bevacizumab erhielten (39 Fälle). In 14 Fällen erfolgte außerdem die Gabe von Aflibercept. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Auswertung aller Anträge. Eine Ausnahme bildeten die vier Gaben von Dexamethason und die einmalige Gabe von Fluocinolonacetonid, die ausschließlich normal versicherten Patienten injiziert wurden. Alles in allem zeigten sich statistisch hoch signifikante Unterschiede in der Auswahl der Medikamente für normal und IVOC-versicherte Patienten ($p = 0,0451$; $p < 0,0001$).

Im klinischen Alltag wird davon ausgegangen, dass die Effektivität einer Behandlung mit dem ‚off-label‘-Präparat Bevacizumab mit der ‚on-label‘-Behandlung mit Ranibizumab oder

Aflibercept vergleichbar ist. In der Literatur gibt es hierzu je nach Grunderkrankung unterschiedliche Ergebnisse.

Für die Alterabhängige Makuladegeneration zeigten die IVAN-, die CATT- und die LUCAS-Studie keinen signifikanten Unterschied im funktionellen Ergebnis nach der Gabe von Bevacizumab und Ranibizumab (Martin et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013; Berg et al. 2015). Nach einem Jahr Behandlung mit Ranibizumab zeigte sich in der LUCAS-Studie eine Visusverbesserung von + 8,2 Buchstaben und für Bevacizumab eine Visusverbesserung von + 7,9 Buchstaben ($p = 0,845$) (Berg et al. 2015). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich allerdings in der Injektionsanzahl ($p = 0,001$). Die Autoren wiesen darauf hin, dass dieser Unterschied vor allem durch die unterschiedlichen Injektionsfrequenzen beider Medikamente zu erklären ist. Wurde Bevacizumab alle vier Wochen injiziert, erfolgte die Gabe von Ranibizumab alle zwölf Wochen (Berg et al. 2015). Zu ähnlichen funktionellen Endergebnissen kamen auch andere Studien (Carneiro et al. 2012; Wu et al. 2014; Wang et al. 2015; Schauwvlieghe et al. 2016).

In der Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG zur intravitrealen Therapie des Makulaödems im Rahmen eines retinalen Venenverschlusses wiesen die Autoren ebenfalls auf die Gleichwertigkeit der ‚on-label‘- und ‚off-label‘- Behandlung in Bezug auf das funktionelle Endergebnis hin (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) et al. 2018). Eine 2015 im „New England Journal of Medicine“ veröffentlichte Studie von Wells und Kollegen zeigte, dass lediglich in der Behandlung des Diabetischen Makulaödems Aflibercept und Ranibizumab bei einem Visus von 0,4 logMAR oder schlechter Bevacizumab überlegen waren (Wells et al. 2015). Bei Visuswerten besser als 0,4 logMAR konnte kein Unterschied zwischen den verschiedenen VEGF-Inhibitoren nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit der VEGF-Inhibitoren hängt somit also vor allem vom Ausgangsvisus zu Therapiebeginn ab (Wells et al. 2015).

In der vorliegenden Studie offenbarte sich außerdem, dass Aflibercept als Alternative zu Ranibizumab insbesondere bei normal gesetzlich versicherten Patienten genutzt wurde. Möglicherweise geschah dies vor allem bei Patienten mit der Diagnose Diabetisches Makulaödem und einem Ausgangsvisus schlechter als 0,4 logMAR, da in der Literatur einige Autoren darauf hinwiesen, dass bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems Aflibercept eine bessere Wirksamkeit zeigte als Ranibizumab oder Bevacizumab (Wells et al. 2015; Virgili et al. 2017).

Andere Studien belegten auch, dass Ranibizumab und Aflibercept im klinischen Alltag häufig mit derselben Injektionsanzahl und nach demselben Injektionsschema verabreicht worden seien, obwohl dies nach Fachinformationen nicht vorgesehen ist (Johnston et al. 2013; Gillies et al. 2016). In Anbetracht dessen, dass in dieser Arbeit sowohl für normal gesetzlich als auch für IVOC-versicherte Patienten nahezu dieselben Injektionszahlen und -abstände ermittelt wurden, ist nicht auszuschließen, dass auch in dieser Studie alle dokumentierten Medikamente nach demselben Injektionsschema verabreicht wurden.

Den Wechsel eines Präparates während der laufenden Behandlung bezeichnet man als Medikamenten-Switching. Innerhalb eines Jahres nach erster Injektion wurde bei 23 (35,4 %) normal gesetzlich versicherten und bei fünf (12,2 %) IVOC-versicherten Patienten ein Medikamentenwechsel vollzogen. Ein Vergleich der beiden Versicherungsgruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied der Wechselraten ($p = 0,0120$).

Zahlreiche retrospektive Fallanalysen beschäftigten sich, mit dem Wechsel von Bevacizumab oder Ranibizumab auf Aflibercept (Bakall et al. 2013; Cho et al. 2013; Fassnacht-Riederle et al. 2014; Hall et al. 2014; Homer et al. 2015). Auch in dieser Studie erfolgte ein Wechsel in den meisten Fällen von Bevacizumab oder Ranibizumab auf Aflibercept. So fand im Verlauf der Behandlung bei fünf IVOC-Patienten ein Wechsel von Bevacizumab auf Aflibercept statt. Unter den 23 normal gesetzlich versicherten Patienten befanden sich 16 Patienten, bei denen ein Wechsel von Ranibizumab auf Aflibercept erfolgte. Die hier dokumentierten Medikamentenwechsel wurden auch in der Literatur untersucht. Während Waizel et al. die Auswirkungen eines Medikamentenwechsels von Bevacizumab auf Ranibizumab beziehungsweise Aflibercept untersuchten, beschäftigten sich Elwes et al. mit dem Wechsel von Ranibizumab auf Aflibercept (Waizel et al. 2017; Elwes et al. 2018). In beiden retrospektiven Studien zeigte sich, dass ein Medikamentenwechsel vor allem einen morphologischen Effekt hatte, aber nicht signifikant das funktionelle Ergebnis beeinflussen konnte.

Obwohl in der Literatur kein direkter Vergleich zwischen den genutzten Medikamenten für gesetzlich und privat/über einen Versorgungsvertrag-versicherte Patienten existierte, stimmen die in dieser Studie dokumentierten Medikamentenwechsel mit denen der Literatur überein. Ergänzend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen verwendetem Medikament und dem Versicherungsstatus der Patienten besteht. Dieser Zusammenhang ist dadurch zu erklären, dass Ranibizumab und Aflibercept eine Zulassung für die Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration

besaßen und somit die Voraussetzungen für eine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenkasse erfüllten. Die Nutzung von Bevacizumab erfolgte „off-label“, sodass eine Kostenerstattung durch die Kassen in der Regel nicht möglich war.

4.2.4 Visusverlauf

Sowohl für IVOC- als auch für normal gesetzlich versicherte Patienten betrug der Ausgangsvisus in dieser Studie im Median 0,4 LogMAR (entspricht in etwa 65 Buchstaben Letter Score). Ein Ausgangsvisus von $52,9 \pm 17,4$ Buchstaben (circa 0,64 LogMAR) konnte in der AURA-Studie ermittelt werden (Holz et al. 2015). In anderen retrospektiven Studien zeigten sich Ausgangswerte von 0,75 LogMAR (Wintergerst et al. 2017) und 0,52 LogMAR (Wilke et al. 2017a). Sodass in der vorliegenden Studie von einem Kollektiv mit verhältnismäßig gutem Ausgangsvisus ausgegangen werden kann.

Auffälligkeiten zwischen den beiden Versicherungsgruppen zeigten sich beim Verlauf der Visuswerte innerhalb der ersten zwölf Monate nach Behandlungsbeginn. Während der Visus von normal versicherten Patienten initial stabilisiert werden konnte, zeigte sich für IVOC-Patienten während der Upload-Phase eine Visusverbesserung. Interessanterweise verschlechterten sich die Visuswerte für normal gesetzlich versicherte Patienten zwischen dem dritten und vierten Monat nach Therapiebeginn. Bei den Werten der IVOC-Patienten kam es zwischen viertem und fünftem Behandlungsmonat zur einer Visusverschlechterung. Ähnliche Schwankungen konnten auch in einer anderen retrospektiven Fallstudie gezeigt werden (Wilke et al. 2017b). Am ehesten ist dies damit zu erklären, dass die Wirkungskontrolle nach drei Monaten erfolgte und dann ein neuer Behandlungsplan mit möglicher Verzögerung erstellt wurde. Insbesondere der Visusverlauf der IVOC-Patienten zeigte sechs Monate nach erster Injektion am Studienauge nochmals eine deutliche Besserung bis hin zu Maximalwerten von 0,2 LogMAR acht Monate nach erster Injektion. Im Gegensatz dazu berichten Holz et al. von einem Visusmaximum nach 120 Tagen (Holz et al. 2015), Wilke et al. von einem Maximum zwischen dem 42. und dem 56. Tag und einem kontinuierlichen Abfall des Visus im Verlauf (Wilke et al. 2017b).

Eine nochmalige Visusverbesserung im Verlauf des ersten Jahres trat bei normal gesetzlich versicherten Patienten einen Monat später als bei IVOC-versicherten Patienten auf. Diese Verzögerung könnte durch einen späteren Injektionsbeginn erklärbar sein, da für einen weiteren Injektionszyklus ein erneuter Antrag zu Kostenerstattung gestellt werden musste. Möglicherweise sprachen die Patienten auch unterschiedlich auf die VEGF-Inhibitor-

Therapie an. Alle Ergebnisse müssen aber mit der gebotenen Vorsicht interpretiert werden, da drei Indikationen gemeinsam ausgewertet wurden.

Eine Befragung von 332 AMD-Patienten zeigte außerdem, dass nur 16,6 % der betroffenen Patienten wusste, dass es sich bei der AMD um eine chronische Erkrankung und damit um eine langwierige Behandlung handelte (Müller et al. 2017). Die Autoren der Studie wiesen darauf hin, dass insbesondere die individuelle Kommunikation zwischen Arzt und Patient somit einen entscheidenden Beitrag zum Therapieverständnis leiste. Das die Compliance und die Adhärenz auch von der Grunderkrankung abhängt, konnten Weiss et al. belegen. Demnach zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Compliance und Adhärenz von AMD- und DMÖ-Patienten. Als Hauptgrund für einen Therapieabbruch bei DMÖ-Patienten ließ sich das Auftreten anderer Erkrankungen und damit verbundene Hospitalisierungen nachweisen (Weiss et al. 2018). Mit einem durchschnittlichen Aufwand von 4,5 Stunden pro Injektionstermin handelt sich bei der Therapie mit intravitrealen Injektionen außerdem um eine sehr zeitaufwendige Behandlungsform sowohl für den Patienten als auch für die jeweilige Begleitperson (Sivaprasad und Oyetunde 2016). 64,8 % der Patienten benötigen eine Begleitperson oder mindestens einen Fahrer am Injektionstag (Müller et al. 2017). Diese Gründe zeigten sich auch in einer weiteren Befragung von AMD-Patienten (Wintergerst et al. 2017). In dieser nannten die befragten Patienten als Hauptgründe für eine Therapieverzögerung oder einen Therapieabbruch den „Transport zur Klinik“, eine Verschlechterung des „Allgemeinen Gesundheitszustandes“ und die „Angst vor der Spritze“. Ob diese Gründe auch im Fall der hier betrachteten normal gesetzlich versicherten Patienten zutrafen und damit auch zu dem insgesamt schlechteren Visus geführt haben, lässt sich zu diesem Zeitpunkt allerdings nicht ermitteln.

Bei der Betrachtung der Sehschärfe zwölf Monate nach erster Injektion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen normal versicherten und IVOC-versicherten Patienten in den Monaten zwei, vier, sieben und acht. Ebenso zeigte sich, dass der Ausgangsvisus in allen Monaten einen signifikanten Einflussfaktor darstellte. In der Gruppe der IVOC-versicherten Patienten ließ sich trotz Schwankungen nach zwölf Monaten eine Verbesserung des Visus um insgesamt 0,1 LogMAR auf 0,3 LogMAR ermitteln. Ebenfalls einen Zuwachs von ca. 0,1 LogMAR (+ 6,1 Buchstaben Letter Score) im zeitlichen Verlauf der Therapie zeigte sich für privat versicherte Patienten in der AURA-Studie (Ziemssen et al. 2015).

In der AURA-Studie konnte für gesetzlich versicherte Patienten eine geringe Visusverbesserung von durchschnittlich 2,2 Buchstaben Letter Score (ca. 0,04 LogMAR) nach einem Jahr Behandlung ermittelt werden (Ziemssen et al. 2015). In der vorliegenden Studie verschlechterte sich die Gruppe der normal gesetzlich versicherten Patienten im Vergleich zum Ausgangsvisus um 0,1 LogMAR auf 0,5 LogMAR. Das Ergebnis korreliert demnach nicht mit Werten der AURA-Studie, sollte aber dennoch nicht überbewertet werden, da die funktionellen Ergebnisse sehr von dem Ausgangsbefund abhängen und die Patientenauswahl in der vorliegenden Studie sehr heterogen war.

4.3 Limitationen

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Studie sind einige Limitationen zu beachten. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Fallanalyse einer heterogenen Patientengruppe. Daher wurde in dieser Studie eine verhältnismäßig kleine Kohorte betrachtet. Außerdem wurden die Zielkriterien dieser Studie erst nach Erstellung der Patientenakten festgelegt.

An der Universitätsaugenklinik Göttingen wurden bis zum Beginn der Studie Patientendaten in unterschiedlicher Form dokumentiert. Es erfolgte sowohl die digitale Erfassung von Patientendaten als auch eine Dokumentation in analogen Patientenakten. Obwohl der IVI-Manager ein gewisses Protokoll für die Dokumentation vorgab, erfolgte diese im klinischen Alltag von unterschiedlichen Mitarbeitern und in unterschiedlichem Ausmaß. Es ist daher fraglich, ob alle relevanten Behandlungsschritte zu Studienbeginn richtig dokumentiert waren. Hinzu kommt, dass nicht alle analogen Patientenakten einsehbar waren und somit die Daten im IVI-Manager nicht vervollständigt werden konnten. Es konnten daher einige Patienten nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

5 Zusammenfassung

Die Bedeutung der augenärztlichen Versorgung hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Für eine flächendeckende, qualitativ hochwertige und kosteneffiziente Versorgung wurden in den letzten Jahren neben medizinischen und technischen Fortschritten neue Versorgungsstrategien geschaffen.

Bis zur Einführung einer EBM-Ziffer für die ophthalmologische Leistung der intravitrealen Medikamentenapplikation am 01.10.2014 und die damit einhergehende Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen, war die Behandlung von normal gesetzlich versicherten Patienten durch umständliche Kostenerstattungsverfahren geprägt. Mit der Einführung der Selektivverträge nach § 140 SGB V im Jahr 2013 wurde vom Gesetzgeber eine Möglichkeit geschaffen, umständliche Kostenerstattungsverfahren zu umgehen. Seitdem können Patienten in der Augenheilkunde durch die direkte Kooperation von Krankenkassen und Vertragsärzten ohne größeren bürokratischen Aufwand und ohne Selbstbeteiligung behandelt werden. Hieraus ergab sich die Frage, ob aus den vereinfachten Behandlungsmöglichkeiten ein besseres Behandlungsergebnis resultiert.

Mit dieser retrospektiven Studie sollte erstmals der Einfluss des Versicherungsstatus der Patienten auf den Behandlungsverlauf und das funktionelle Ergebnis analysiert werden. Dazu erfolgte die Auswertung der Patientendaten von 106 Patienten, die zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.11.2014 an der Universitätsaugenklinik Göttingen auf Grund der Diagnose Altersabhängige Makuladegeneration, Diabetisches Makulaödem oder Retinaler Venenverschluss mit intravitrealen Injektionen behandelt wurden.

Ein statistisch signifikanter Einfluss des Versicherungsstatus zeigte sich im früheren Therapiebeginn der IVOC-Patienten und bei der Auswahl der Medikamente. Zwischen dem Therapiebeginn von normal gesetzlich versicherten Patienten und Patienten, deren Krankenkasse einen Selektivvertrag mit der Augenklinik abgeschlossen hatte, lag circa eine Woche. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die IVOC-Patienten nicht mit Indikationsstellung ihre erste Injektion erhielten, sondern erst nach 14 Tagen behandelt wurden, obwohl in dieser Patientengruppe keine weitere Antragsstellung nötig war. Es kam also ebenfalls zu einer relevanten zeitlichen Verzögerung trotz der anderen Vertragsform. Ebenso erfolgte die off-

label Nutzung von Bevacizumab häufiger bei IVOC-Patienten. Ein Medikamentenwechsel wurde dagegen häufiger bei normal gesetzlich versicherten Patienten durchgeführt. Überraschenderweise führte die verzögerte Antragsstellung im Vergleich der beiden Versicherungsgruppen nicht zu einem Unterschied im funktionellen Ergebnis.

Für den Großteil der untersuchten Parameter, die Einfluss auf den Behandlungsverlauf nehmen können, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Versicherungsgruppen nachgewiesen werden. Sowohl Injektions- als auch Untersuchungsanzahl sowie die Zykluslängen und der Abstand zwischen den Injektionen war für beide Versicherungsgruppen nahezu gleich. Im Vergleich mit anderen Real-Life-Studien kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung gesetzlich versicherter Patienten an der Universitätsaugenklinik Göttingen auch außerhalb integrierter Versorgungsverträge überdurchschnittlich erfolgt. Es bleibt allerdings erwähnenswert, dass selbst mit vereinfachter Antragsstellung, keine relevante Verkürzung des Intervalls von Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn erreicht werden konnte. Die zeitlichen Unterschiede waren zwar signifikant, spiegelten sich aber nicht im Visus wider. Vergleicht man die erhobenen Daten mit den Ergebnissen der deutschlandweiten, multizentrischen OCEAN-Studie, so scheint eine relevante Behandlungsgrenze unter 14 Tagen zu liegen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Versicherungsstatus der Patienten nach den in dieser Studie erhobenen Daten vor allem auf den Behandlungsbeginn und die Medikamentenauswahl einen Einfluss hat. Da in der Vergangenheit bereits zahlreiche Studien belegt haben, dass ein rascher Therapiebeginn mit intravitrealen Injektionen nach Diagnosestellung entscheidend für die Beeinflussung des Progresses der Erkrankungen sowie für das funktionelle Endergebnis ist, sollte weiterhin daran gearbeitet werden, Patienten möglichst frühzeitig eine Behandlung zu ermöglichen. Mit der Aufnahme der intravitrealen Injektionen als ophthalmologische Leistung in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen und dem damit einhergehenden Wegfall umständlicher Kostenerstattungsverfahren, ist bereits ein erster wichtiger Schritt in diese Richtung erfolgt.

6 Literaturverzeichnis

Amelung VE, Bucholtz N, Brümmer A, Krauth C: Sehen im Alter: Versorgungsstrukturen und -herausforderungen in der Augenheilkunde. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin 2012

Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ (2006): Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113, 363-372.e5

Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, Mahajan VB (2013): Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 156, 15-22.e1

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

BVA (Berufsverband der Augenärzte e.V.) (Hrsg.) (Düsseldorf o.J.): Klarheit schaffen: Weichen stellen für die Zukunft der Augenheilkunde in Deutschland. http://cms.augeninfo.de/fileadmin/PDF/BVA_Eigendarstellung.pdf; abgerufen am 12.03.2018

BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.), DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft), RG (Retinologische Gesellschaft e. V.) (2018): Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss. *Ophthalmologie* 115, 842–854

Beske F (2015): Häufigkeit ausgewählter überwiegend chronischer Krankheiten als Beispiel für Probleme der Gesundheitsversorgung von morgen. *Public Health Forum* 18, 21–23

Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, Jonas JB, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. (2013): Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 1, e339-349

Bourne RRA, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Parodi MB, Pesudovs K, Price H, White RA, et al. (2014): Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 98, 629–638

Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, ANCHOR Study Group (2009): Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116, 57-65.e5

Bundesärztekammer (2016): <http://www.bundesaerztekammer.de/ueberuns/aerztestatistik/aerztestatistik-2016/>; abgerufen am 13.03.2018

- BDOC (Bundesverband Deutscher OphthalmoChirurgen e.V.) (2013): <http://bdoc.info/dl/bdoc-pressemitteilungen.pdf>; abgerufen am 01.12.2018
- BDOC Plus AG (a): <http://bdocplus.de/>; abgerufen am 01.12.2018
- BDOC Plus AG (b): <https://www.ivom-portal.de/>; abgerufen am 23.03.2018
- Carneiro AM, Mendonça LS, Falcão MS, Fonseca SL, Brandão EM, Falcão-Reis FM (2012): Comparative study of 1+PRN ranibizumab versus bevacizumab in the clinical setting. *Clin Ophthalmol* 6, 1149–1157
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC, IVAN study investigators (2013): Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 382, 1258–1267
- Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS (2013): Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 97, 1032–1035
- DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft), BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.), RG (Retinologische Gesellschaft e.V.) (2017): Zentrale Aspekte zur Durchführung und Indikationsstellung der IVOM. *Ophthalmologie* 114, 767–768
- Elwes F, Borooah S, Aspinall P, Sim PY, Loo CY, Armbrecht A-M, Dhillon B, Cackett P (2018): Clinical outcomes of switching to aflibercept using a pro re nata treatment regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration who incompletely responded to ranibizumab. *BMC Ophthalmol* 18, 20
- Evans BJW, Rowlands G (2004): Correctable visual impairment in older people: a major unmet need. *Ophthalmic Physiol Opt* 24, 161–180
- Fassnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, Michels S (2014): Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252, 1705–1709
- Ferreira A, Sagkriotis A, Olson M, Lu J, Makin C, Milnes F (2015): Treatment Frequency and Dosing Interval of Ranibizumab and Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in the USA. *PLoS ONE* 10(8), e0136515
- Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG (2013): Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 91, 540–546
- Finger RP, Wecker T, Stahl A, Grüb M, Holz FG, Sachs HG, Wilke R (2017): Real-Life-Evidenz zur Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration in Deutschland. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234, 1515–1518

- Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, et al. (2017): Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 5, e1221–e1234
- Garweg JG, Gerhardt C, Kodjikian L, Pfister IB (2017): Real-Life Experience with Aflibercept and Ranibizumab in the Treatment of Newly Diagnosed Neovascular Age-Related Macular Degeneration over 24 Months. *J Ocul Pharmacol Ther* 33, 567–572
- Gillies MC, Nguyen V, Daien V, Arnold JJ, Morlet N, Barthelmes D (2016): Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology* 123, 2545–2553
- Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J: Barmer Arztreport 2017 (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse); Asgard Verlagsservice, Siegburg 2017
- Hall LB, Zebardast N, Huang JJ, Adelman RA (2014): Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in previously treated patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 30, 346–352
- Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, 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
- Hering A (2015): Rechtliche und kassenrechtliche Aspekte, Vertragslandschaft. http://s0cc854caf9a1798a.jimcontent.com/download/version/1437647689/module/12178938924/name/Hering_AOK-NordWest_Kassenrechtliche-Aspekte_Vertragslandschaft.pdf; abgerufen am 15.10.2015
- Hoffmann W, van den Berg N, Stentzel U, Großjohann R, Jürgens C, Tost F (2014): Demografischer Wandel. *Ophthalmologie* 111, 428–437
- 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
- Homer N, Grewal DS, Mirza RG, Lyon AT, Gill MK (2015): Transitioning to intravitreal aflibercept following a previous treat-and-extend dosing regimen in neovascular age-related macular degeneration: 24-month results. *Eye (Lond)* 29, 1152–1155
- IVOC Qualitätsverbund Augenheilkunde (a): <http://www.ivoc.de/ivoc-netzwerk/ivoc-versorgungskonzepte/>; abgerufen am 23.03.2018
- IVOC Qualitätsverbund Augenheilkunde (b): <http://www.ivoc.de/ivoc-netzwerk/qualitaet-spolitik/>; abgerufen am 23.03.2018

Johnston SS, Wilson K, Huang A, Smith D, Varker H, Turpcu A (2013): Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration. *Adv Ther* 30, 1111–1127

Korzilius H (2014): Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM): EBM-Ziffer für Augenoperationen. *Dtsch Arztebl* 111, A-1678

Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, 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 Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. *Ophthalmology* 119, 1388–1398

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

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

Pauleikhoff D, Scheider A, Wiedmann P, Gelissen F, Scholl HPN, Roeder I, Mohr A, Zlateva G, Xu X (2009): Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration in Deutschland - Beeinträchtigung der Lebensqualität und ihre finanziellen Auswirkungen. *Ophthalmologie* 106, 242–251

Rao P, Lum F, Wood K, Salman C, Burugapalli B, Hall R, Singh S, Parke DW, Williams GA (2018): Real-World Vision in Age-Related Macular Degeneration Patients Treated with Single Anti-VEGF Drug Type for 1 Year in the IRIS Registry. *Ophthalmology* 125, 522–528

Reich O, Schmid MK, Rapold R, Bachmann LM, Blozik E (2017): Injections frequency and health care costs in patients treated with aflibercept compared to ranibizumab: new real-life evidence from Switzerland. *BMC Ophthalmol* 17, 234

Rosenfeld PJ (2006): Avastin in Ophthalmology: A Global Phenomenon. <https://www.aao.org/current-insight/avastin-in-ophthalmology-global-phenomenon>; abgerufen am 31.08.2018

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, MARINA Study Group (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

Schauwvlieghe AME, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MGW, Peto T, Vingerling JR, Schlingemann RO (2016): Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. *PLoS ONE* 11 (5), e0153052

Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, et al. (2014): Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 121, 193–201

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

Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ (2006): Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 26, 383–390

Statistisches Bundesamt (2015): Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierung der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/AktualisierungBevoelkerungsvorausberechnung.html>; abgerufen am 13.03.2018

Stefanickova J, Cunha-Vaz J, Ulbig M, Pearce I, Fernández-Vega Sanz A, Theodossiadis P, Kodjikian L, Izmailov A, Muston D, Vassilev Z, et al. (2018): A noninterventional study to monitor patients with diabetic macular oedema starting treatment with ranibizumab (POLARIS). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 96, e942–e949

Treder M, Gaber A, Rudloff B, Eter N (2018): Real-Life-Daten-Analyse der Therapiequalität bei Patienten mit exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) und venösen Gefäßverschlüssen an einer deutschen Universitätsaugenklinik. *Ophthalmologe* <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0746-5>; abgerufen am 06.08.2018

Verband der Privaten Krankenversicherung e.V.: Rechengrößen der PKV und der Sozialversicherung 2016. <https://www.pkv.de/service/zahlen-und-fakten/rechengroessen-der-pkv-und-der-sozialversicherung-2016/>; abgerufen am 19.04.2016

Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E (2017): Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD007419

- Waizel M, Todorova MG, Masyk M, Wolf K, Rickmann A, Helaiwa K, Blanke BR, Szurman P (2017): Switch to aflibercept or ranibizumab after initial treatment with bevacizumab in eyes with neovascular AMD. *BMC Ophthalmol* 17, 79
- Wang W-J, Chen J, Zhang X-L, Yao M, Liu X-Y, Zhou Q, Qu Y-X (2015): Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 8, 138–147
- Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, Kreutzer T, Schiefelbein J, Rottmann M, Priglinger S, KortUEm KU (2018): Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina* 38, 2293–2300
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, et al. (2015): Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 372, 1193–1203
- Wenzel M, Reinhard T, Kohnen T, Scharrer A, Schayan K, Klasen J (2011): Ambulante Intraokularchirurgie 2010. *Ophthalmo-Chirurgie* 23, 215 – 223
- Wenzel M, Kohnen T, Scharrer A, Schayan K, Klasen J, Reinhard T (2012): Ambulante Intraokularchirurgie 2011: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. *Ophthalmo-Chirurgie* 24, 205–214
- Wenzel M, Kohnen T, Scharrer A, Schayan K, Klasen J, Reinhard T (2013): Ambulante Intraokularchirurgie 2012: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. *Ophthalmo-Chirurgie* 25, 213–222
- Wenzel M, Kohnen T, Scharrer A, Schayan K, Reinhard T (2014): Ambulante Intraokularchirurgie 2013: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. *Ophthalmo-Chirurgie* 26, 171–182
- Wenzel M, Auffarth G, Scharrer A, Schayan-Araghi K, Reinhard T (2015): Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2014: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. *Ophthalmo-Chirurgie* 27, 155–166
- Wenzel M, Kohnen T, Scharrer A, Schayan-Araghi K, Reinhard T (2016): Ambulante Intraokularchirurgie 2015: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. *Ophthalmo-Chirurgie* 28, 193–200
- Wenzel M, Dick HB, Scharrer A, Schayan K, Reinhard T (2017): Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2016 - Ergebnisse der aktuellen Umfrage der DGII, DOG, BVA, und BDOC. *Ophthalmo-Chirurgie* 29, 185–194

Wenzel M, Dick HB, Scharrer A, Schayan K, Reinhard T (2018): Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2017 - Ergebnisse der aktuellen Umfrage der DGII, DOG, BVA, und BDOC. *Ophthalmol-Chirurgie* 30, 255 – 266

Wilke RGH, Finger RP, Sachs HG (2017a): Daten zur Behandlungsrealität des diabetischen Makulaödems mit Ranibizumab. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234, 1502–1507

Wilke RGH, Finger RP, Sachs HG (2017b): Der zeitliche Verlauf der Visusentwicklung nach einer Injektion von Aflibercept oder Ranibizumab bei der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration Analyse aggregierter Daten aus der Behandlungswirklichkeit im klinischen Alltag. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234, 1508–1514

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 A, Kampik A (2014): Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252, 647–655

Wolfram C, Pfeiffer N: Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, München 2012

Wu B, Wu H, Liu X, Lin H, Li J (2014): Ranibizumab versus bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS ONE* 9(7), e101253

Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, Holz FG, AURA-Studiengruppe (2015): Retrospektive Untersuchung der Anti-VEGF-Behandlungsrealität und Wirksamkeit bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) in Deutschland. *Ophthalmologie* 112, 246–254

Ziemssen F, Bertelmann T, Hufenbach U, Scheffler M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S (2016a): 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, Hufenbach U, Wiedon A, Scheffler M, Bertelmann T (2016b): Regionale Unterschiede in der Versorgung von Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration in einer nicht interventionellen Beobachtungsstudie (OCEAN). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 233, 1367–1377

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