

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam

DISSERTATION

**Einfluss der initialen Therapiestrategie zur Behandlung des  
Makulaödems bei retinalen venösen Gefäßverschlüssen auf die  
Ergebnisse – Vergleich von intravitrealen Anti-VEGF-Präparaten  
mit einem intravitrealen Dexamethason-Implantat unter  
Alltagsbedingungen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Barbara Anna Trojan  
aus Bytom

Datum der Promotion: 04.06.2021

## **Meinen Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>10</b>
<b>1 Zusammenfassung deutsch.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Zusammenfassung englisch.....</b>	<b>14</b>
<b>3 Einleitung.....</b>	<b>15</b>
3.1 Einteilung.....	15
3.2 Symptomatik.....	16
3.3 Risikofaktoren.....	17
A3.4 Pathomechanismus .....	17
3.4.1 Pathogenese des Makulaödems.....	18
3.4.2 Pathogenese der Visusverschlechterung .....	19
3.5 Prognose .....	20
3.6 Diagnostik.....	22
3.6.1 Allgemeine Diagnostik .....	22
3.6.2 Ophthalmologische Diagnostik.....	23
3.6.2.1 Optische Kohärenztomographie .....	23
3.6.2.2 Fluoreszenzangiographie .....	24
3.7 Therapie .....	25
3.7.1 Antikoagulation und Hämodilution .....	25
3.7.2 Behandlung der intraokulären Komplikationen.....	26
3.7.2.1 Behandlungsstrategie eines Makulaödem.....	26
3.7.2.2 Zulassungsstudien.....	29
<b>4 Zielsetzung .....</b>	<b>34</b>
<b>5 Material und Methoden.....</b>	<b>35</b>
5.1 Studiendesign.....	35
5.2 Fragebogen .....	38
5.3 Intravitreale Injektion .....	40
5.4 Medikamente .....	40
5.5 Optische Kohärenztomographie .....	41
5.6 Statistik .....	42

<b>6</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
6.1	Klinische Charakteristik der Gruppen .....	43
6.2	Therapieverlauf und funktionelle Ergebnisse .....	44
6.3	Subgruppenanalyse .....	48
6.3.1	Einfluss der Verschlussart auf Effektivität der Therapie .....	48
6.3.2	Einfluss der initialen Sehschärfe auf Effektivität der Therapie .....	52
6.3.3	Einfluss der Dauer der Symptome zu Beginn der Therapie auf ihre Effektivität .....	55
6.3.4	Einfluss der einmaligen Vorbehandlung mit Bevacizumab auf die Ergebnisse der Ozurdex®-Therapie.....	58
6.4	Komplikationen .....	60
6.5	Therapie- und Beobachtungsdauer .....	62
6.6	Therapiewechsel .....	63
6.7	Wirksamkeit eines Therapiewechsels .....	65
6.8	Therapieaufwand .....	67
6.8.1	Anzahl der Injektionen.....	67
6.8.2	Anzahl der Visiten .....	68
6.9	Intensität der Therapiestrategie und visuelle Ergebnisse.....	69
6.9.1	Korrelation der Häufigkeit der Visiten und Letter Score im ersten Jahr .....	69
6.9.2	Korrelation der Häufigkeit der Injektionen und dem Letter Score im ersten Jahr.....	71
6.10	Subjektive Belastung der Patienten .....	72
<b>7</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>76</b>
7.1	Klinische Charakteristik der Gruppen .....	77
7.1.1	Ausgangsehschärfe .....	77
7.1.2	Symptombdauer .....	78
7.1.3	Netzhautperfusion .....	78
7.2	Funktionelle und anatomische Ergebnisse der Therapie .....	79
7.2.1	Visusergebnisse in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “ .....	79
7.2.2	Visusergebnisse in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “ .....	81
7.2.3	Anatomische Ergebnisse .....	85
7.2.4	Subgruppenanalyse .....	86
7.2.4.1	Einfluss der Verschlussart auf funktionelle und anatomische Ergebnisse.....	86
7.2.4.2	Einfluss initialer Sehschärfe auf funktionelle und anatomische Ergebnisse.....	87

---

7.2.4.3	Einfluss der Dauer der Symptome zu Beginn der Therapie auf funktionelle und anatomische Ergebnisse .....	88
7.2.4.4	Einfluss der einmaligen Vorbehandlung mit Bevacizumab auf Ergebnisse der Ozurdex®-Therapie .....	88
7.3	Verlauf der Therapie .....	89
7.3.1	Therapieaufwand und dessen Einfluss auf die funktionellen Ergebnisse .....	89
7.3.2	Therapiewechsel .....	90
7.3.3	Komplikationen.....	91
7.3.4	Therapiedauer und -adhärenz.....	92
7.3.5	Subjektiv empfundene Belastung der Patienten .....	93
7.4	Fazit .....	95
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>97</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>107</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>110</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>111</b>

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>Abb. 1</b> Darstellung der Formen eines RVV. V. l. n. r.: Zentralvenenverschluss, hemiretinärer Venenverschluss, Astvenenverschluss. ....	16
<b>Abb. 2</b> Darstellung eines Makulaödems und seiner zeitlichen Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie. Spectralis® OCT, Fa. Heidelberg Engineering. ....	24
<b>Abb. 3</b> ZVV in der FAG mit Fluoreszein. ....	25
<b>Abb. 4</b> Behandlungsempfehlungen des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss für den intravitrealen Einsatz der VEGF Inhibitoren und Steroide, Stellungnahme der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des BVA vom 24.04.2018. ....	29
<b>Abb. 5</b> Fragebogen .....	39
<b>Abb. 6</b> Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in den ersten 12 Behandlungsmonaten in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “ .....	47
<b>Abb. 7</b> Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in den ersten 12 Behandlungsmonaten in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “ .....	47
<b>Abb. 8</b> Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in den ersten 12 Behandlungsmonaten in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “ .....	47
<b>Abb. 9</b> Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in den ersten 12 Behandlungsmonaten in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “ .....	47
<b>Abb. 10</b> Anwendung von Ozurdex®, Anti-VEGF und Kontrollen in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “ im Verlauf der Therapie. ....	47
<b>Abb. 11</b> Anwendung von Ozurdex®, Anti-VEGF und Kontrollen in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “. Die erste Ozurdex®-Implantation fand im ersten oder zweiten Monat der Therapie statt. Über 50 % der Patienten hatten initial eine Avastin®-Injektion erhalten. ....	47
<b>Abb. 14</b> Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Verschlussart in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “ .....	51
<b>Abb. 15</b> Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Verschlussart in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “ .....	51
<b>Abb. 16</b> Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “ .....	54
<b>Abb. 17</b> Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “ .....	54
<b>Abb. 18</b> Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “ .....	55

<b>Abb. 19</b>	Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “.....	55
<b>Abb. 20</b>	Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “.....	57
<b>Abb. 21</b>	Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “.....	57
<b>Tab. 16</b>	CRT Veränderungen in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “.....	57
<b>Abb. 22</b>	Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “.....	58
<b>Abb. 23</b>	Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “.....	58
<b>Abb. 24</b>	Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “. Subgruppen mit und ohne Vorbehandlung mit Bevacizumab.....	60
<b>Abb. 25</b>	Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “. Subgruppen mit und ohne Vorbehandlung mit Bevacizumab.....	60
<b>Abb. 26</b>	Kaplan-Meyer-Darstellung der Therapiedauer.....	62
<b>Abb. 27</b>	Gründe für die Therapiebeendigung.....	63
<b>Abb. 28</b>	Kaplan-Meyer-Darstellung der Primärtherapiedauer, bis zum Therapiewechsel. Die Ausfälle stellen die Patienten dar, bei welchen die Therapie ohne einen Therapiewechsel beendet wurde.....	64
<b>Abb. 29</b>	Letter Score nach einem Therapiewechsel von Anti-VEGF zu Ozurdex®.....	66
<b>Abb. 30</b>	Letter Score nach einem Therapiewechsel von Ozurdex® zu Anti-VEGF.....	67
<b>Abb. 31</b>	Anzahl der Injektionen pro Patient im Verlauf der gesamten Therapie.....	68
<b>Abb. 32</b>	Anzahl der Visiten pro Patient im Verlauf der gesamten Therapie.....	69
<b>Abb. 33</b>	Häufigkeit der Visiten im Monat pro Fall im ersten Behandlungsjahr.....	70
<b>Abb. 34</b>	Einfluss der Häufigkeit der Visiten auf den erreichten Letter Score.....	70
<b>Abb. 35</b>	Häufigkeit der Injektionen pro Monat im ersten Behandlungsjahr.....	71
<b>Abb. 36</b>	Einfluss der Häufigkeit der Injektionen auf den nach dem ersten Jahr erreichten Letter Score.....	72
<b>Abb. 37</b>	Abhängigkeit der Patienten von der Hilfe im Alltagsleben.....	73
<b>Abb. 38</b>	Therapiebedingte subjektive Belastung.....	73

---

<b>Abb. 39</b>	Therapiebedingte Steigerung der Abhängigkeit von externen Hilfe .....	74
<b>Abb. 40</b>	Belastung durch die selbstgetragene Kosten der Therapie .....	74
<b>Abb. 41</b>	Subjektive Auswahl der Therapie.....	75
<b>Tab. 1</b>	Klinische Charakteristik der Gruppen .....	44
<b>Tab. 2</b>	Letter Score bei beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf. ....	46
<b>Tab. 3:</b>	Veränderungen der CRT bei beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf .....	46
<b>Tab. 4</b>	Signifikanztests für die Letter Scores der Behandlungsgruppen gegenüber der Baseline (Wilcoxon Tests) und für Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U Tests).....	48
<b>Tab. 5</b>	Signifikanztests für die CRT-Veränderungen der Behandlungsgruppen gegenüber der Baseline (Wilcoxon Tests) und für Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U Tests).....	48
<b>Tab. 6</b>	Letter Score bei VAV Patienten. ....	49
<b>Tab. 7</b>	Letter Score bei ZVV Patienten.....	50
<b>Abb. 12</b>	Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Verschlussart in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “ .....	50
<b>Abb. 13</b>	Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Verschlussart in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup></i> “ .....	50
<b>Tab. 8</b>	Veränderung der CRT bei VAV-Patienten.....	51
<b>Tab. 9</b>	Veränderung der CRT bei ZVV-Patienten. ....	51
<b>Tab. 10</b>	Letter Score in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti VEGF</i> “.....	53
<b>Tab. 11</b>	Letter Score in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup></i> “ .....	53
<b>Tab. 12</b>	Veränderungen der CRT in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti VEGF</i> “ .....	54
<b>Tab. 13</b>	Veränderungen der CRT in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup></i> “ .....	54
<b>Tab. 14</b>	Letter Score in Abhängigkeit von der Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “ .....	56
<b>Tab. 15</b>	Letter Score in Abhängigkeit von der Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „ <i>Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup></i> “ .....	57



---

<b>Tab. 17</b>	CRT Veränderungen in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“ .....	58
<b>Tab. 18</b>	Letter Score in der Gruppe "Beginn mit Ozurdex®" mit und ohne initiale Bevacizumab-Injektion.....	59
<b>Tab. 19</b>	CRT-Veränderungen in der Gruppe " <i>Beginn mit Ozurdex®</i> " mit und ohne initiale Bevacizumab Injektion. ....	60
<b>Tab. 21</b>	Test für Statistik – Chi-Quadrat mit Cramers-V-Kontingenzkoeffizient .....	63
<b>Tab. 22</b>	Häufigkeit des Therapiewechsels. ....	64
<b>Tab. 23</b>	Tests für Statistik – Chi-Quadrat-Test, zweiseitiger Fischer Test – Signifikanz der Unterschiede in der Häufigkeit eines Therapiewechsels. ....	64
<b>Tab. 24</b>	Test für Statistik – Log Rank Test (Cox Mantel) – Signifikanz der Unterschiede in der Zeit bis zum Therapiewechsel. ....	64
<b>Tab. 25</b>	Ergebnisse des Wilcoxon Tests – statistische Signifikanz der Visusbesserung nach einem Therapiewechsel von Anti-VEGF zu Ozurdex® .....	66
<b>Tab. 26</b>	Ergebnisse des Wilcoxon Tests – statistische Signifikanz der Visusbesserung nach einem Therapiewechsel von Ozurdex® zu Anti-VEGF. ....	67
<b>Tab. 27</b>	Test für Statistik – U-Test (Mann-Whitney) .....	68
<b>Tab. 28</b>	Test für Statistik – U-Test (Mann-Whitney) .....	69
<b>Tab. 31</b>	Test für Statistik – U-Test (Mann-Whitney) .....	71
<b>Tab. 32</b>	Test für Statistik – Spearman-Rangkorrelation .....	72

## Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
BCVA	best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BRS	Blut-Retina-Schranke
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
CRT	central retinal thickness, zentrale Netzhautdicke
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung
ELM	External Limiting Membrane, äußere Gliagrenzschicht, Membrana limitans externa
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ERG	Elektroretinogramm
FAG	Fluoreszenzangiographie
ILM	Internal Limiting Membrane, innere Grenzmembran, Membrana limitans interna
M	Mittelwert
NMH	niedermolekuläre Heparin
OCT	optische Kohärenztomographie
PEX	Pseudoexfoliatio lentis
PGF	Placental Growth Factor
POWG	Primäres Offenwinkelglaukom
PRN	Pro re nata (lat.: bei Bedarf)
(PR)-OCTA	Projection-Resolved-Optische-Kohärenztomographie-Angiographie
RAPD	relativer afferenter Pupillendefekt
RPE	Retinales Pigmentepithel
RVV	retinaler venöser Gefäßverschluss
SD	standard deviation, Standardabweichung

SD-OCT	Spectral-Domain-optische-Kohärenztomographie
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZVV	Zentralvenenverschluss

# 1 Zusammenfassung deutsch

**Hintergrund.** Das Makulaödem gehört zu den wichtigsten Komplikationen retinaler Venenverschlüsse (RVV). VEGF-Inhibitoren – Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®) und Bevacizumab (Avastin®, „off-label“) – sowie ein Dexamethason-Implantat (Ozurdex®) werden in Deutschland zur Behandlung des Makulaödems angewendet.

**Ziel der Studie** war es, den Einfluss der initialen Wahl des Behandlungspräparates auf den Therapieverlauf, die Therapiewirksamkeit und die therapiebezogene Belastung der Patienten zu untersuchen.

**Methoden.** Nach einer retrospektiven Datenauswertung von allen konsekutiven Patienten, die von Juni 2010 bis Dezember 2016 wegen eines MÖ nach RVV in unserer Klinik behandelt wurden, wurden 2 Behandlungsgruppen definiert: „*Anti-VEGF*“ (initial 3 Anti-VEGF-Injektionen, n = 39 Patienten) sowie „*Ozurdex*“ (initial eine Ozurdex®-Implantation, n = 21 Patienten). Ausschlusskriterien: RVV als Nebendiagnose und eine vorausgegangene Behandlung des Makulaödems. Ein Präparatwechsel im Verlauf der Therapie war zugelassen. Primäre Endpunkte: Letter Scores in den ersten 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte: Reduktion der zentralen Netzhautdicke (CRT) in den ersten 12 Monaten, Therapiedauer, Therapiewechselrate, Zeit zum Therapiewechsel, Zahl der Injektionen und Visiten, Häufigkeit der Injektionen und Visiten im ersten Jahr und subjektive Belastung der Patienten.

**Ergebnisse.** Die Zunahme des Letter Score war signifikant in ersten 12 Monaten in der „*Anti-VEGF*“-Gruppe, in ersten 3 Monaten in der „*Ozurdex*“-Gruppe und im Gruppenvergleich größer in Monaten 3 und 4 in der „*Anti-VEGF*“-Gruppe. Die CRT-Abnahme war in beiden Gruppen signifikant in ersten 12 Monaten (Ausnahme: Monat 4 in der Gruppe „*Ozurdex*“), und im Gruppenvergleich größer in der „*Anti-VEGF*“-Gruppe in Monat 4. Ein Vergleich der „*Anti-VEGF*“- und „*Ozurdex*“-Gruppe ergab: Therapiedauer 9,0 vs. 8,0 Monate ( $p = 0,28$ ), Therapiewechselrate 28 % vs. 43 % ( $p = 0,27$ ), Zeit zum Therapiewechsel 20,0 vs. 14,0 Monate ( $p = 0,05$ ), Therapieabbruchrate 33 % vs. 38 % ( $p = 0,52$ ). Der Median der gesamten Zahl der Injektionen in der „*Anti-VEGF*“- vs. „*Ozurdex*“-Gruppe war 5,0 vs. 3,0 ( $p < 0,001$ ) und der Klinikbesuche 9,0 vs. 7,0 ( $p = 0,11$ ), mit 0,6 vs. 0,4 Injektionen/Monat ( $p < 0,001$ ) und 1,0 vs. 1,0 Klinikbesuche/Monat ( $p = 0,03$ ) im ersten Jahr. In Maßstab von 0 bis 100 % lag die therapiebezogene Belastung bei 10 % in der „*Anti-VEGF*“-Gruppe und bei 13 % in der „*Ozurdex*“-Gruppe ( $p = 0,35$ ).

**Diskussion.** Die funktionellen Ergebnisse der „*Anti-VEGF*“-Gruppe waren besser als der „*Ozurdex*“-Gruppe. Trotz der häufigeren Klinikbesuche und Behandlungen war die Therapieabbruchquote in

der Gruppe „*Anti-VEGF*“ nicht höher als in der Gruppe „*Ozurdex*“. Die Therapie wurde in der „*Ozurdex*“-Gruppe früher gewechselt. Die Belastung der Patienten der „*Anti-VEGF*“-Gruppe war subjektiv nicht stärker als die der „*Ozurdex*“-Gruppe.

## 2 Zusammenfassung englisch

**Background.** Macular edema is a major complication of retinal venous occlusion (RVO). VEGF inhibitors – ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®), bevacizumab (Avastin®, off-label) – and a dexamethasone implant (Ozurdex®) are used in Germany to treat macular edema from RVO.

**Aim.** The aim of the study was to investigate the effect of the initial drug choice on the course, efficacy, and patient’s burden of treatment.

**Methods.** The data of all patients diagnosed with RVO in our clinic between June 2010 and December 2016 were analyzed retrospectively. Two groups were defined: “*anti-VEGF*” (initially 3 anti-VEGF injections, n = 39) and “*Ozurdex*” (initially an Ozurdex® implant, n = 21). Exclusion criteria: RVO as secondary diagnosis, previous treatment of ME. Crossover to another treatment was allowed. Primary endpoints: letter scores in the first 12 months. Secondary endpoints: reduction of central retinal thickness (CRT) in the first 12 months, treatment duration, crossover rate, time to crossover, total number and mean frequency of injections and visits in the first year, and subjective burden of treatment.

**Results.** The letter score was significant in the first 12 months in the “*anti-VEGF*” group, in the first 3 months in “*Ozurdex*” group, and, if comparing both groups, significantly higher in months 3 and 4 in the “*anti-VEGF*” group. CTR decrease was significant in the first 12 months in both groups (except month 4 in the “*Ozurdex*” group) and significantly higher in the “*anti-VEGF*” group in month 4. The comparison of groups showed: treatment duration 9.0 vs. 8.0 months (p = 0.28), crossover rate 28 % vs. 43 % (p = 0.27), time to crossover 20.0 vs. 14.0 months (p = 0.05), discontinuation rate 33 % vs. 38 % (p = 0.52) in the “*anti-VEGF*” and “*Ozurdex*” group respectively. The median total injections were 5.0 vs. 3.0, (p < 0.001); and visits 9.0 vs. 7.0 (p = 0.11), with an average of 0.6 vs. 0.4 injections/month/1<sup>st</sup> year, (p < 0,001) and 1.0 vs. 1.0 visits/month/1<sup>st</sup> year, (p = 0.03) respectively in the “*anti-VEGF*” and “*Ozurdex*” group. The burden of treatment on a scale of 0–100% was 10 % in the “*anti-VEGF*” and 13 % in the “*Ozurdex*” group (p = 0.35).

**Discussion.** The outcomes were better for “*anti-VEGF*” than for “*Ozurdex*” group. Despite more frequent injections and visits, discontinuation rate was not greater for “*anti-VEGF*” than “*Ozurdex*” group. Treatment was switched earlier in the “*Ozurdex*” group. The burden of treatment was not greater for “*anti-VEGF*” than “*Ozurdex*” group.

### 3 Einleitung

Der retinale Venenverschluss (RVV) wurde zum ersten Mal im Jahr 1855 von Richard Liebreich beschrieben<sup>1</sup>. 1875 postulierte von Michel, dass das beschriebene Erscheinungsbild einem retinalen Venenverschluss zuzuordnen sei<sup>2</sup>. Heutzutage ist die Erkrankung trotz der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste vaskuläre Ursache für eine häufig irreversible und schwere Sehschärfeminderung. Die globale Prävalenz beträgt 0,52 %. Weltweit sind geschätzte 16,4 Millionen Menschen betroffen, 2,5 Millionen von einem Zentralvenenverschluss und 13,9 von einem Venenastverschluss. Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter und beträgt > 5 % der Population über 80 Jahren<sup>3</sup>.

#### 3.1 Einteilung

Die RVV teilen sich, in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation, ein in:

- Zentralvenenverschluss (ZVV). Dieser entsteht im Optikusnerv posterior der Lamina cribrosa; charakterisiert sich durch eine Erweiterung und Tortuositas vasorum aller Äste der Zentralvene, Netzhautverdickung, tiefe und oberflächliche Netzhautblutungen, Cotton-wool-Herde. Häufig treten ein Makula- sowie Papillenödem auf<sup>4 5 6</sup>.
- Hemiretinaler Venenverschluss. Eine selten auftretende Variante des ZVV; entsteht durch einen Verschluss der superioren oder inferioren Hauptäste der Zentralvene auf der Höhe der Papille und betrifft die gesamte superiore oder inferiore Hemisphäre.
- Venenastverschluss (VAV). Entsteht an einer arteriovenösen Kreuzung, wo die Arterie anterior der Vene verläuft. Abhängig von der Lokalisation wird zwischen Verschlüssen der Venenhauptäste, der kleineren Makulaäste und der peripheren Venenäste unterschieden. Ein VAV ist charakterisiert durch die Erweiterung der Gefäße, Tortuositas vasorum sowie tiefe und oberflächliche Netzhautblutungen, die sich peripher der Verschlussstelle im Drainagebereich der verschlossenen Vene befinden. Wenn sich die Makula innerhalb des Drainagebereiches befindet, kann es zu einem Makulaödem kommen.

Die Formen der RVV sind in Abbildung 1 dargestellt.



**Abb. 1** Darstellung der Formen eines RVV. V. l. n. r.: Zentralvenenverschluss, hemiretinale Venenverschluss, Astvenenverschluss (Quelle: eigene Patienten).

Mehrere Jahrzehnte teilte man Venenverschlüsse je nach Ausdehnung des kapillaren Nichtperfusionsbereichs in der Fluoreszenzangiographie (FAG) in nicht-ischämische und ischämische ein. Die Zentralvenenverschlüsse galten als ischämisch, wenn die Fläche der nicht perfundierten Gebiete  $> 10$  Papillendurchmesser in der 7-Feld-FAG war, die Astvenenverschlüsse bei einer Fläche  $> 5$  Papillendurchmesser<sup>7</sup>. Diese Grenze zwischen den beiden Verschlussformen ist bisher weit in der Literatur verbreitet und wird aufgrund des Nichtvorhandenseins einer aktuelleren Definition<sup>8</sup> in der vorliegenden Studie mehrmals erwähnt. Die aktuellen Weit- und Ultraweitwinkelangiographie-Instrumente lassen eine bessere Einsicht in die Perfusion der peripheren Netzhaut zu, so dass man die Fläche der non-Perfusion besser bestimmen kann und die traditionelle Einteilung eine geringere Rolle spielt. Aufgrund dessen neigen heutzutage viele Autoren dazu, eher vom Ausmaß der retinalen Ischämie zu sprechen.

### 3.2 Symptomatik

Ein typisches Symptom ist die schmerzlose Sehverschlechterung. Die Verschlechterung wird zunächst durch die Perfusionsstörung selbst und im Verlauf zusätzlich durch ein darauffolgendes Netzhautödem verursacht und weist häufig eine tageszeit-bedingte Schwankung auf. Durch eine während der Liegephase auftretende Flüssigkeitsverschiebung in die obere Körperhälfte kann sich das retinale Ödem verstärken, was mit einer morgendlichen Visusabnahme einhergeht, die sich im Laufe des Tages verbessert<sup>9</sup>. Das Ausmaß der Sehverschlechterung hängt von der Lokalisation des Gefäßverschlusses, dem Ischämiegrad und der Makulabeteiligung ab. Astvenenverschlüsse, welche außerhalb der Makula auftreten, können asymptomatisch verlaufen. Ein Makulaödem verursacht häufig Metamorphopsien; eine ausgeprägte Ischämie der Netzhaut führt zu einem relativen afferenten Pupillendefekt (RAPD) sowie einer Reduktion der b-Welle im Elektroretinogramm (ERG)<sup>10</sup>.



### 3.3 Risikofaktoren

Die mit RVV assoziierten Begleiterkrankungen unterstützen die These seines arteriellen Ursprungs. Am häufigsten treten jene Erkrankungen auf, welche gleichzeitig das Risiko der Arteriosklerose erhöhen, seltener solche Krankheiten, die eine erhöhte Blutviskosität oder einen verlangsamten Blutfluss in den retinalen Gefäßen verursachen<sup>11</sup>. Die arterielle Hypertonie wird als der wichtigste Risikofaktor betrachtet<sup>12</sup> und bei bis zu 70 % der betroffenen Patienten festgestellt. Darauf folgen die koronare Herzerkrankung (22-50 %), Hyperlipidämie (30-60 %), Diabetes mellitus (14-34 %)<sup>12</sup>, Nikotinabusus und Übergewicht. Ein abgelaufener Apoplex<sup>13</sup> und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit<sup>13</sup> erhöhen das Risiko einer RVV-Entstehung. Gerinnungsstörungen wie die Faktor-V-Leiden-, die F2G20210A- oder die Prothrombinmutation<sup>14</sup>, die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz)<sup>15</sup>, Antiphospholipidantikörper (APL-AK)<sup>16</sup> sowie der Mangel eines der folgenden Gerinnungsfaktoren –Faktor XII<sup>17</sup>, Protein C<sup>16</sup>, Heparin-Kofaktor II<sup>18</sup> –stellen seltene Ursachen vor allem bei jungen Patienten dar<sup>16</sup>. Eine erhöhte RVV-Prävalenz wird in der Literatur selten in Verbindung mit Bluterkrankungen wie Leukämie, Myelom, Waldenströms Makroglobulinämie, Myelofibrose sowie mit systemischen entzündlichen Erkrankungen wie Behcet Krankheit, Polyarteritis nodosa, Wegener'sche Granulomatose, Sarkoidose und Goodpasture Syndrom gesetzt<sup>11</sup>. Eine erhöhte Prävalenz von typischen Risikofaktoren für systemische Thrombosen, wie Immobilisation, frühere Operationen, orale Kontrazeptiva, Krebserkrankung, Schwangerschaft bzw. Hormonersatztherapie, konnte bei RVV- Patienten dagegen nicht nachgewiesen werden<sup>11</sup>.

Der wichtigste primär okuläre Risikofaktor ist das Glaukom<sup>12</sup>. Es liegt bei zu 70 % der betroffenen Patienten vor<sup>19</sup>. Ein Verschluss kann durch eine kurze Augenlänge begünstigt werden<sup>11</sup>. Zu den selteneren lokalen Ursachen gehört eine externe Bulbuskompression, welche im Rahmen einer orbitalen Raumforderung oder einer endokrinen Orbitopathie entsteht<sup>11</sup>.

### 3.4 Pathomechanismus

Der Pathomechanismus des retinalen Venenverschlusses wurde in mehreren histopathologischen und anatomischen Studien untersucht, ist aber weiterhin nicht abschließend geklärt. Ein RVV entwickelt sich durch eine Kompression einer der retinalen Venen, was zur Entstehung einer Thrombose führt<sup>20 21 22</sup>.

Der Auslöser ist in den überwiegenden Fällen eine arterielle Gefäßerkrankung wie Arteriosklerose oder Hypertension<sup>23</sup>, welche eine Rigiditätserhöhung der retinalen Arterien verursacht. An Stellen, an denen sich die Arterien mit Venen gemeinsame Adventitia teilen, kommt es dadurch zu einer Kompression der dünnen Venenwände<sup>24 25</sup>. Dies führt zur Erhöhung des in den Venen herrschenden Flusswiderstandes. Ein hämodynamischer Stress führt zu degenerativen Veränderungen in den venösen Gefäßwänden und Veränderungen des Blutflusses, welche zur Bildung eines Thrombus prädisponieren.

Die Prädilektionsstelle für die Entstehung eines ZVV ist der Zentralkanal des Optikusnervs, posterior der Lamina cribrosa. Es wird vermutet, dass die arterielle Hypertonie und daraus resultierende intrakranielle Hypertension zu einer Erhöhung des Abflusswiderstandes auf der Höhe der Lamina cribrosa führen<sup>26 27</sup>. Erhöhter Abflusswiderstand kann ebenfalls durch eine aus einem Glaukom resultierende morphologische Veränderung der Lamina cribrosa verursacht werden<sup>28</sup>. In seltenen Fällen wird die Obstruktion extern durch eine Bulbuskompression bei retrobulbärer Raumforderung oder endokriner Orbitopathie verursacht<sup>11</sup>.

Die Venenastverschlüsse entstehen an den Kreuzungsstellen, wo die Arterie anterior der Vene verläuft und diese direkt komprimieren kann<sup>29 30</sup>. Diese Kompression erhöht sich im Fall einer arteriellen Hypertonie oder aber einer Arteriosklerose und verursacht konsekutiv eine Erhöhung des Abflusswiderstandes in der betroffenen Vene<sup>31</sup>.

### **3.4.1 Pathogenese des Makulaödems**

Unter physiologischen Bedingungen sind Netzhaut und Makula relativ dehydriert, was für eine gute Gewebetransparenz sorgt und eine gute Lichttransmission bis zur Rezeptorenschicht ermöglicht<sup>32</sup>. Um diesen Zustand einer konstanten Dehydration aufrechtzuerhalten und einen freien Eintritt von Flüssigkeit und Molekülen aus dem Blutkreislauf zu verhindern, entwickelte sich ein komplexes System – die sogenannte Blut-Retina-Schranke (BRS). Diese besteht einerseits aus dicht miteinander verbundenen Zellschichten, die eine passive Barriere gegen eine unkontrollierte Zirkulation zwischen den Blutgefäßen und der Retina verhindern, andererseits aus einem aktiven und passiven Drainagesystem, das einen gezielten und bedarfsgesteuerten Austausch von Flüssigkeit und Molekülen ermöglicht<sup>32 33</sup>. Die innere BRS besteht aus Tight Junctions zwischen den Endothelzellen der aus dem zentralen retinalen Gefäßbaum stammenden Arterien und Venen und grenzt diese Gefäße von den inneren Netzhautschichten ab. Die äußere BRS besteht aus Tight

Junctions zwischen den RPE-Zellen und trennt die chorioidalen Gefäße von den äußeren Netzhautschichten ab. Die Membrana limitans externa und interna unterstützen die Funktion der Blut-Retina-Schranken<sup>32</sup>.

Nach einem retinalen Venenverschluss kommt es zu einer Hypoxie und infolge dieser zu einer Zerstörung der Bauelemente der inneren- und äußeren BRS. Darüber hinaus kommt es im Verlauf zu einer Ischämie-getriggerten Expression von Wachstumsproteinen und Entzündungsmediatoren: VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF-AA (platelet derived growth factor), IL-1 beta (interleukin-1 beta), IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-23, TGF beta (transforming growth factor beta), bFGF (basic fibroblast growth factor), sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule 1), CCL2 (chemokine ligand 2), IP10 (interferon gamma - induced protein 10), sVEGFR-2 (soluble vascular endothelial growth factor receptor 2), SAA (serum amyloid 2)<sup>32</sup>. Diese Faktoren, unter welchen die VEGF die wichtigste Rolle spielt, erhöhen die transzelluläre Permeabilität, verändern die Funktion von Proteinkomplexen, die Zellverbindungen bilden, und führen infolge dessen zu einem Zusammenbruch der BRS. Es kommt zu einem unkontrollierten Einstrom von Wasser und Molekülen in die Retina, zur Veränderung der Ionen- und Proteingradienten und konsekutiv zu einer Störung der Drainagefunktion<sup>32 34</sup>.

### 3.4.2 Pathogenese der Visusverschlechterung

Der Pathomechanismus einer Sehverschlechterung nach retinalem Venenverschluss hängt im Wesentlichen vom Grad der zentralen Ischämie und von der Höhe des Makulaödems ab<sup>35</sup>. Die Wachstumsproteine und Entzündungsmediatoren, die zur Entstehung des Makulaödems führen, können sowohl aus dem Makulabereich als auch aus der peripheren Netzhaut stammen<sup>32</sup>. Ist die zentrale Ischämie eher gering, so stehen ein durch die periphere Ischämie getriggertes Makulaödem sowie dessen physikalische und morphologische Folgen im Vordergrund der Sehverschlechterung. Bei ausgeprägter zentraler Ischämie kommt es zusätzlich, bereits zu Beginn der Erkrankung, zu einer irreversiblen Zerstörung der makulären Ganglienzellen. Das Makulaödem ist in solchen Fällen eher zweitrangig und die Visusprognose schlecht<sup>35</sup>.

Eine hauptsächlich ödembedingte Visusverschlechterung wird ebenfalls durch mehrere, teils reversible und teils irreversible Phänomene verursacht. Eine Verdickung der Makula beeinflusst negativ ihre Lichtdurchlässigkeit und verändert den Brechungsindex der Gewebe. Die Veränderungen im Ionengradienten und die intraretinale Akkumulation von Proteinmolekülen erhöhen die Lichtbeugung. Diese physikalischen, reversiblen Mechanismen der Sehverschlechterung treten nach der Resorption des Makulaödems zurück<sup>32</sup>.

Zu den irreversiblen Folgen des Makulaödems gehört die Zerstörung der Blutversorgungsstrukturen, vor allem des tiefen Gefäßplexus<sup>36</sup>, der Ganglienzellen<sup>35</sup> und der Photorezeptoren<sup>37</sup>. Weiterhin können die Desintegration der inneren Netzhautschichten<sup>38</sup> sowie gliale Reaktionen<sup>39</sup> auftreten. Die irreversiblen Schäden verstärken sich proportional zur Dauer des Makulaödems.

### 3.5 Prognose

Ein retinaler Venenverschluss ist meistens ein einmaliges Ereignis, in dessen Folge körpereigene Reparatur- sowie Kompensationsmechanismen, wie Reperfusion oder Kollateralisation der betroffenen Netzhautareale, eingeschaltet werden. Infolge solcher Mechanismen kann es im Laufe der Erkrankung in vielen Fällen zu einer Stabilisierung oder sogar zu einer spontanen Besserung des morphologischen Befundes mit Rückbildung der Netzhautödeme kommen. Dieselben Mechanismen können zur Entstehung von irreversiblen Schaden führen, wie Zerstörung der Makulastuktur, neovaskularisationsbedingte Glaskörperhämorrhagien, Netzhautablösungen oder rubeotische Glaukome, die in einem dauerhaften Funktionsverlust resultieren<sup>4</sup>. Die initiale Konstellation der Befunde ist entscheidend für die weitere Prognose.

Zu den wichtigsten Faktoren die über die weitere Entwicklung der Sehfunktion nach einem RVV bestimmen gehören: initiale Sehschärfe<sup>40 41</sup>, die vom Grad der zentralen Ischämie und der Höhe des Makulaödems abhängt<sup>42</sup>, die Art des Verschlusses (ZVV, VAV)<sup>40 41</sup> sowie das generelle Ausmaß der retinalen Ischämie<sup>40 41</sup>. Hohes Alter sowie das männliche Geschlecht sind verbunden mit einer schlechteren Prognose<sup>43</sup>.

Die initiale Sehschärfe liefert einen wichtigen Hinweis über den Grad der irreversiblen Strukturenzerstörung im Makulabereich sowie über das Ausmaß der VEGF-Expression und somit indirekt über die Wahrscheinlichkeit einer Reperfusion oder einer Entwicklung von Neovaskularisationen<sup>35</sup>. Sollte eine Reperfusion eintreten, kann es sogar zu einer spontanen Besserung des Befundes mit Resorption des Makulaödems kommen.

Der Verlauf eines retinalen Venenverschlusses wurde in großen Kohortenstudien durch die Central Vein Occlusion Study Group sowie die Branch Vein Occlusion Study Group untersucht<sup>40 41</sup>.

Die Prognose eines ZVV ist im Vergleich zum VAV wesentlich schlechter. Direkt nach dem Auftreten eines ZVV liegt die angulare Sehschärfe bei der Mehrheit der Patienten bei mehr als 2 Winkelminuten, welches einem Visus von 0,5 oder weniger auf der Dezimalskala entspricht. Der Mittelwert (M) beträgt 0,3 bei nicht-ischämischen und 0,1 bei ischämischen Verschlüssen. Nur ca.

2 % der Patienten mit überwiegend ischämischen ZVV erreichen eine Sehschärfe  $> 0,1$ . Bei einer Sehschärfe  $\leq 0,05$  ist der Verschluss mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % ischämisch <sup>44</sup>.

Die Sehschärfe verschlechtert sich im weiteren Verlauf der Erkrankung im Mittel um 0–1 Zeile innerhalb eines Jahres. Bei ca. 13–17 % der Patienten verbessert sich der Visus durch Reperfusion um 3 oder mehr Zeilen <sup>40 45</sup>. Ca. 29 % der Patienten haben eine initiale Sehschärfe  $> 0,5$  weitere ca. 43 % eine Sehschärfe von 0,4 bis 0,1; bei ca. 28 % der Patienten ist die Sehschärfe  $< 0,1$ .

Die Patienten mit einem ZVV bei initialer Sehschärfe  $> 0,5$  haben die günstigste Prognose. Ca. 65 % der Patienten dieser Gruppe können in den nächsten 3 Jahren den Visus in diesem guten Bereich erhalten.

Die Prognose in der Gruppe mit mäßigem Ausgangsvisus (0,4–0,1) ist schlechter. Bei ca. 19 % dieser Patienten zeigt sich eine spontane Visusbesserung, bei ca. 37 % der Patienten sinkt die Sehschärfe im Verlauf der Erkrankung allerdings weiter.

In der Gruppe mit initial schlechtestem Ausgangsvisus  $< 0,1$  ist nur bei ca. 20 % der Fälle mit einer spontanen Besserung zu rechnen <sup>9</sup>.

Zwischen 25 % und 35 % der ZVV sind nach den bisherigen Kriterien initial ischämisch. Weitere ca. 34 % der nicht-ischämischen ZVV konvertieren in den 3 darauffolgenden Jahren zu einer ischämischen Form. Das Konversionsrisiko ist am höchsten in den ersten 4–6 Monaten <sup>46</sup>. Eine Rubeosis iridis und ein Neovaskularisationsglaukom entwickeln sich in ca. 16 % der Fälle.

Ein ZVV geht häufig mit einer Schädigung der Makulastrukturen einher und wird häufig durch ein Makulaödem begleitet, das maßgeblich zur Visusprognose beiträgt.

Das Makulaödem ist vergleichsweise stärker bei ischämischen als bei nicht-ischämischen ZVV ausgeprägt <sup>42</sup>. Während nur ca. 33 % der Patienten mit einem nicht-ischämischen Venenverschluss bei der initialen Diagnose ein klinisch relevantes Makulaödem zeigen, ist es bei ca. 87 % der Patienten mit einem ischämischen ZVV vorhanden. Ein schweres Makulaödem tritt bei ca. 9 % der Patienten mit einem nicht-ischämischen- und bei ca. 53 % der Patienten mit einem ischämischen ZVV auf. Die Rate der Spontanresorption bei den nicht-ischämischen Verschlüssen beträgt ca. 31 % in den ersten 12 und ca. 51 % in den ersten 24 Monaten der Erkrankung, bei den ischämischen Verschlüssen entsprechend ca. 21 % und ca. 39 % <sup>42</sup>.

Diese hohe Spontanresorptionsrate muss bei kritischer Beurteilung der klinischen Studien berücksichtigt werden, denn eine Rückbildung des Makulaödems geht nicht zwangsläufig mit einem Visusanstieg einher, wenn die Zerstörung der Makulastrukturen bereits zu weit fortgeschritten ist.

Im Vergleich zum ZVV ist die Prognose eines VAV deutlich günstiger<sup>41 47 48</sup>. Die angulare Sehschärfe ist zu Beginn der Erkrankung bei der Mehrheit der Patienten schlechter als 2 Winkelminuten, welches einem Wert von 0,5 oder weniger auf der Dezimalskala entspricht ( $M = 0,3$ ). Die Sehschärfe verbessert sich bei 37–74 % der Patienten spontan um  $\geq 2$  Zeilen, eine Verschlechterung ist nur bei ca. 17 % der Patienten zu beobachten. Der mittlere Visusanstieg beträgt ca. 2,3 Zeilen<sup>49</sup>. 34–60 % der Patienten erreichen einen endgültigen Visus  $> 0,5$ . Bei ca. 23 % der Patienten liegt die Sehschärfe unter 0,1.

Ein Makulaödem entwickelt sich im ersten Jahr bei 5–15 % aller Patienten mit VAV und ist somit seltener als bei ZVV<sup>9</sup>. Patienten mit einem Verschluss einer der Hauptvenen entwickeln in ca. 50 % der Fälle ein klinisch relevantes Makulaödem (in ca. 18 % handelt es sich um ein schweres Ödem). Bei Patienten mit einem makulären VAV tritt ein relevantes Makulaödem seltener auf (ca. 29 % der Augen, bei ca. 6 % schwer)<sup>50</sup>. In ca. 30 % der Fälle wird es in den ersten 12 Erkrankungsmonaten spontan resorbieren, innerhalb von 24 Monaten resorbieren spontan über 50 % der Makulaödeme<sup>50</sup>. Wie bei ZVV ist eine Rückbildung des Makulaödems nicht zwangsläufig mit einem Visusanstieg verbunden.

## 3.6 Diagnostik

### 3.6.1 Allgemeine Diagnostik

Die retinalen Venenverschlüsse entstehen bei der Mehrheit der Patienten auf der Grundlage von arteriosklerotischen Veränderungen. Das Auftreten eines retinalen Venenverschlusses kann somit ein Erstsymptom von zugrunde liegenden Risikofaktoren sein, die zu weiteren kardiovaskulären Komplikationen prädisponieren. Die RVV-Patienten zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls oder aber einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und weisen insgesamt eine höhere Mortalität auf<sup>51</sup>. Die ersten Maßnahmen bei einem RVV sollen daher die systemischen Ursachen der Thrombose abklären und behandeln<sup>52</sup>. In erster Linie soll eine Diagnostik hinsichtlich arterieller Hypertonie, Arteriosklerose, Fettstoffwechselstörung<sup>12 53 54</sup> sowie einer erhöhten BSG, Erythrozytenaggregation und Plasmaviskosität<sup>55</sup> stattfinden. Anamnestisch ist auf einen Nikotinabusus sowie das Vorliegen von kardialen, autoimmunologischen sowie entzündlichen Vorerkrankungen zu achten. Manche Autoren empfehlen die Durchführung eines Thrombophiliescreenings bei Patienten unter dem 45. Lebensjahr, bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie bei Patienten mit positiver Eigen- bzw. Familienanamnese hinsichtlich thromboembolischen Ereignisse im jungen Alter<sup>56</sup>.

### 3.6.2 Ophthalmologische Diagnostik

Folgende diagnostische Maßnahmen sollen laut der aktuellen Leitlinien in der initialen Untersuchung erfasst werden: die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), Spaltlampenmikroskopie der vorderen Augenabschnitte inklusive Gonioskopie des Kammerwinkels zum Ausschluss eines Pseudoexfoliationssyndroms (PEX) und einer Rubeosis iridis, biomikroskopische Untersuchung der Netzhaut in Mydriasis sowie SD-OCT (spectral domain optical coherence tomography)<sup>57 11 58</sup>. Eine FAG soll ebenfalls durchgeführt werden, sobald die Rückbildung der intraretinalen Blutungen eine Beurteilung der Netzhautperfusion ermöglicht. Eine Fotodokumentation ist dabei hilfreich. Zum Ausschluss eines Glaukoms soll ein Tagestensioprofil erfolgen. Die Durchführung eines Swinging-Flashlight-Tests ist immer von Vorteil, da ein RAPD ein wichtiger Hinweis auf die ausgeprägte Ischämie mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Neovaskularisationen ist<sup>57 11</sup>.

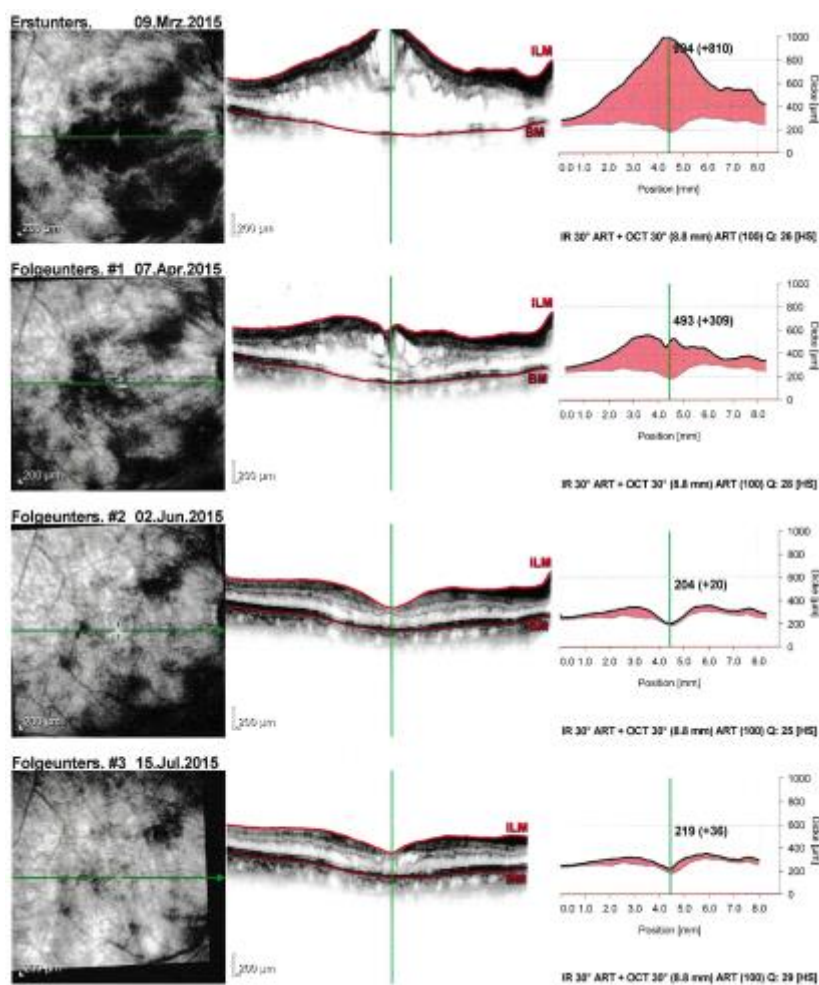
Während der Kontrolluntersuchung sind eine Visusprüfung, eine Tensiokontrolle, eine Funduskopie in Mydriasis sowie ein SD-OCT durchzuführen. Spaltlampenmikroskopie der vorderen Augenabschnitte inklusive Gonioskopie des Kammerwinkels wird ebenfalls empfohlen. Eine erneute FAG soll bei morphologisch nicht erklärbarem Visusabfall zum Ausschluss einer Zunahme der Ischämie erfolgen.

#### 3.6.2.1 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine berührungslose, auf optischer Reflexion basierte Untersuchung, welche eine Darstellung von Gewebe ermöglicht, die mit Dünnschnitten in der traditionellen Mikroskopie vergleichbar ist<sup>59</sup>. Bei den RVV wird die Untersuchung hauptsächlich zur Messung der zentralen Netzhautdicke (central retinal thickness, CRT) sowie zur Beurteilung der pathomorphologischen Veränderungen der Netzhautschichten angewendet. Die Quantifizierung der Makuladicke ermöglicht eine Kontrolle der Wirksamkeit der intravenösen medikamentösen Therapie<sup>60</sup>. Die Beurteilung der strukturellen Schäden wie der Zerstörung der Ganglienzellen<sup>35</sup> und der Photorezeptoren<sup>61</sup>, der Desintegration der inneren Netzhautschichten<sup>38</sup> oder sich entwickelnden glialen Reaktionen<sup>62</sup> hilft bei einer Einschätzung der visuellen Prognose<sup>63 64</sup>.

Eine der neuesten OCT-Techniken, die (PR) OCTA (projection-resolved optical coherence tomography angiography) ermöglicht eine detaillierte in vivo-Beurteilung der Blutversorgungsstrukturen im Makulabereich, vor allem des tiefen Gefäßplexus<sup>65</sup>. Dessen Zustand ist von großer Bedeutung für die Einschätzung der hypoxiebedingten irreversiblen Schäden und der Wahrscheinlichkeit

eines Rezidivs des Makulaödems <sup>66</sup>. Die (PR) OCTA wird derzeit noch nicht routinemäßig zur Diagnostik eingesetzt.



**Abb. 2** Darstellung eines Makulaödems und seiner zeitlichen Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie. Spectralis® OCT, Fa. Heidelberg Engineering (Quelle: eigene Patienten).

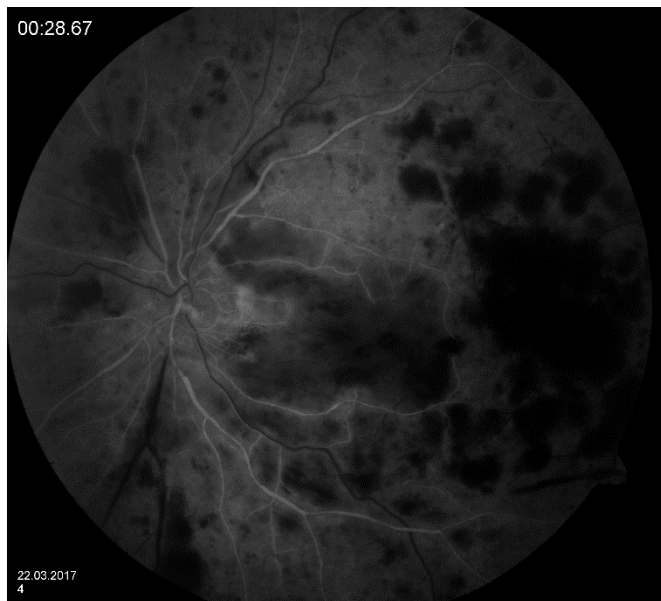
### 3.6.2.2 Fluoreszenzangiographie

Die FAG ist ein bildgebendes invasives Verfahren, das sich besonders gut zur Diagnostik von Erkrankungen der Netzhautgefäße eignet. Ein fluoreszierender Farbstoff wird intravenös verabreicht und verteilt sich über die Blutbahn im Körper, bis er nach wenigen Sekunden das Auge erreicht. Zur Diagnostik der RVV eignet sich besonders der Farbstoff Fluoreszein, da er die retinalen Gefäße zeigt und bei intaktem retinalen Pigmentepithel (RPE) die Aderhautgefäße ausblendet. Mit Hilfe eines Lichtblitzes von einer Wellenlänge, welche den Farbstoff zum Leuchten anregt (490 nm für Fluoreszein), können Gefäße hervorgehoben und somit die Blutzirkulation beurteilt werden. Die 7-Feld-FAG bleibt ein Goldstandard in der Diagnostik der RVV. Im frühen RVV imponieren hauptsächlich eine verzögerte arteriovenöse Transitzeit, Hyperpermeabilität, Schlingelung und Kaliberschwankungen der betroffenen Gefäße, Blockaden durch die retinale



Blutungen und eine Hyperfluoreszenz der Papille sowie des Makulabereichs bei vorliegendem Makulaödem. Flächige Blutungen, eine noch unvollständige Obliteration der betroffenen Gefäße sowie das Fortschreiten der Ischämie von der Peripherie zum hinteren Pol beeinträchtigen jedoch die Beurteilung einer retinalen Perfusionsstörung in der frühen Erkrankungsphase<sup>44</sup>.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung zeigt die Untersuchung das Ausmaß der ausgefallenen retinalen Mikrozirkulation sowie die Entstehung der Gefäßneubildungen und der arteriovenösen Shunts.



**Abb. 3** ZVV in der FAG mit Fluoreszein (Quelle: eigene Patienten)

## 3.7 Therapie

### 3.7.1 Antikoagulation und Hämodilution

Obwohl eine Hyperkoagulopathie eine entscheidende Rolle in der Genese eines RVV spielt, konnte in den bisherigen Metaanalysen nur eine geringfügige Verbesserung des RVV-Verlaufs unter der Anwendung von antithrombotischen Substanzen beobachtet werden. Aufgrund der niedrigen Evidenz wurden bisher keine eindeutigen Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie ausgesprochen<sup>52</sup>. Sollte eine blutverdünnende Therapie eingeleitet werden, darf diese erst nach Abwägung der vorhandenen Risikofaktoren erfolgen. Weder die Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure noch eine direkte orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten scheinen hinsichtlich der Rezidivprophylaxe nützlich zu sein<sup>67</sup>. Eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten soll nur ausnahmsweise bei Patienten mit Gerinnungsstörungen insbesondere mit dem Antiphospholipid-Syndrom erwogen werden<sup>52</sup>. Bisher fehlen Erfahrungen über die orale Antikoagulation, die nicht auf Vitamin-K-Antagonisten beruht, wie Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) und Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>)<sup>52</sup>. Wirksamer scheint die indirekte Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH). Eine Therapie mit NMH

kann daher in den ersten 6 Monaten der Erkrankung in Erwägung gezogen werden <sup>67</sup>. Niedrigdosierte fibrinolytische Behandlung mit rekombinantem gewebespezifischem Plasminogenaktivator (rt-PA, Alteplase) kann eine signifikante Visusverbesserung erzeugen. Aufgrund der potenziellen systemischen hämorrhagischen Nebenwirkungen ist diese Therapie ausschließlich für junge, gesunde Patienten als eine Option diskutiert worden <sup>52</sup>. Eine rheologische Behandlung mittels isovolämischer Hämodilution kann eine moderate Verbesserung der Sehschärfe bewirken. Die Entscheidung über die Durchführung einer Hämodilution soll immer nach einer internistischen Konsultation getroffen werden <sup>52</sup>.

### **3.7.2 Behandlung der intraokulären Komplikationen**

Eine sorgfältige Beurteilung des Ausmaßes der Ischämie sowie der Makulasituation ist nötig zur Auswahl der Behandlungsstrategie. Bei einem nicht-ischämischen RVV mit Visus > 0,5 und regelrechter Makula werden monatliche Kontrollen in den ersten 3 Monaten und danach Kontrollen im Abstand von 2 Monaten in den ersten 2 Jahren empfohlen <sup>68</sup>. Aufgrund der hohen Konversionsrate der nicht-ischämischen in ischämische Verschlüsse <sup>46</sup> ist die lange Beobachtungszeit von großer Bedeutung. Die Rückbildung des Venenverschlusses sowie die Entwicklung von Kollateralen ist ein gutes Ergebnis, weswegen auf die weiteren Kontrollen verzichtet werden kann <sup>11</sup>.

Bei einem ischämischen Verschluss ist eine Laserkoagulation der peripheren Netzhaut bisher die einzige Therapieoption, um die Entwicklung von Neovaskularisationen der Iris und der Retina aufzuhalten und damit eine Progression zum Neovaskularisationsglaukom sowie ein Auftreten von Glaskörperblutungen zu vermeiden. Solange gründliche monatliche Kontrollen der Netzhaut und des Kammerwinkels gewährleistet werden, kann eine Laserkoagulation erst nach dem Auftreten von Neovaskularisationen stattfinden. In den Studien wurde keine Überlegenheit einer prophylaktischen Laserkoagulation nachgewiesen <sup>40</sup>. In der Praxis hat sich jedoch eine frühzeitige Laserkoagulation insbesondere bei eingeschränkter Compliance beispielsweise multimorbider Patienten bewährt. Im Falle der Entwicklung von einem Neovaskularisationsglaukom werden bei Augen mit noch erhaltener Sehkraft zusätzlich zur Laserkoagulation eine adjuvante Therapie mit intravitrealen Anti-VEGF-Injektionen, sowie eine lokale drucksenkende Therapie und zyklodestruktive Verfahren empfohlen. Bei blinden Augen ist eine dermaßen intensive Therapie nicht zielführend. Eine pars plana Vitrektomie mit Endolaserkoagulation ist in solchen Fällen eine sinnvolle Option, um die VEGF-Last nachhaltig zu senken und damit eine dauerhafte Schmerzfreiheit zu erreichen.

#### **3.7.2.1 Behandlungsstrategie eines Makulaödems**

Die Entdeckung der entscheidenden Rolle der Wachstumsproteine und Entzündungsmediatoren, vor allem des Zytokins VEGF-A, bei der Entstehung des Makulaödems nach einem RVV führte

zur Entwicklung der intravitrealen medikamentösen Therapie mit Inhibitoren von VEGF oder entzündungshemmenden Steroiden <sup>47 69 70 71 72</sup>.

Zu Beginn der Studie in der vorliegenden Arbeit standen drei VEGF-Inhibitoren zur Verfügung: Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), Peptaganib (Macugen<sup>®</sup>) und Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>). Bevacizumab ist ein humanisierter und monoklonaler Antikörper, der selektiv an VEGF-A bindet und dessen Wirkung hemmt. Das Präparat wird, wegen der fehlenden Zulassung, als „off-label“ Medikation angewendet. Peptaganib ist ein RNA-Aptamer, das ebenfalls selektiv an den VEGF-A<sub>165</sub> bindet. Das Präparat hatte ebenfalls nie eine Zulassung zur Behandlung von RVV. Aufgrund der Überlegenheit der anderen Medikamente wurde es in Deutschland vom Markt genommen. Ranibizumab ist ein rekombinantes humanisiertes monoklonales Antikörperfragment mit vergleichbarer Wirkung wie Bevacizumab. Im Jahre 2011 wurde es als erstes Anti-VEGF-Präparat zur Behandlung vom RVV in Deutschland zugelassen. Im Jahre 2013 erfolgte eine weitere Zulassung: Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>) ist ein rekombinantes Fusionsprotein und bindet sowohl VEGF-A als auch PGF (Placental growth factor, Plazenta-Wachstumsfaktor), der synergistisch zum VEGF-A wirken kann.

Nach Fachinformationen können die Injektionen der Anti-VEGF-Präparate monatlich, nach einem PRN-Schema (lat.: pro re nata, bei Bedarf) <sup>71 73 74</sup>, nach einem sog. Treat-and-Extend-Schema <sup>75</sup> oder nach einem Observe-and-Plan-Schema <sup>76</sup> verabreicht werden. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), die Retinologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) empfahlen im Jahre 2012 eine Aufsättigung mit 3 Injektionen im monatlichen Abstand und eine bedarfsgesteuerte Therapie im weiteren Verlauf der Erkrankung. Diese Leitlinien wurden im Jahr 2018, nach dem Stichtag zur Identifikation der Fälle zur Auswertung für unsere Studie, aktualisiert. Aktuell wird empfohlen, mit einer Serie von 3 Injektionen im monatlichen Abstand zu beginnen und – falls der Bedarf weiter besteht – weitere Serien von jeweils 3 Injektionen zu verabreichen <sup>77</sup>. Um das Risiko einer Unterdosierung zu vermeiden, empfehlen die sonstigen neueren europäischen Leitlinien sogar eine intensivere Behandlungsstrategie mit 6 initialen Injektionen in monatlichen Abständen <sup>11</sup>.

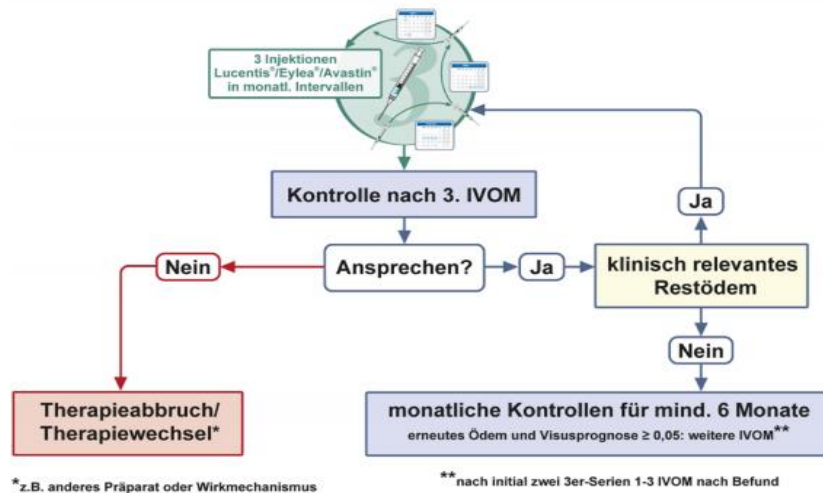
Eine Alternative zu Anti-VEGF-Präparaten ist die Verwendung von Steroiden. Die Wirkung von Steroiden ist pleiotrop. Sie reduzieren die Gefäßpermeabilität, stabilisieren die BRS, unterdrücken die Entstehung von mehreren Entzündungsmediatoren, darunter VEGF, IL-6, IL-8, ICAM-1, MCP-1 und TNF-alpha <sup>78</sup>. Bis vor einigen Jahren wurden zu diesem Zweck intravitreale Injektionen von dem Glukokortikoid Triamcinolon acetonid (Kenalog<sup>®</sup>, „off-label“) verwendet <sup>57</sup>. Das Präparat wird aufgrund seiner kurzzeitigen Effekte und einer hohen Nebenwirkungsrate in den

neueren europäischen Leitlinien nicht mehr zur Behandlung eines RVV empfohlen<sup>11</sup>. Die Einführung eines biodegradierbaren intravitrealen Implantates zur langsamen Freisetzung des vielfach stärkeren Steroids Dexamethason (Ozurdex<sup>®</sup>) hat die Anwendung von intravitrealen Steroiden praktikabel gemacht. Durch den Einsatz einer abbaubaren Matrix konnte die Wirkdauer von Dexamethason um das Vielfache verlängert werden, so dass es die Wirkdauer von allen verfügbaren Anti-VEGF-Präparaten deutlich übersteigt. Nach einer einmaligen Injektion ist die Wirkung laut Fachinformation<sup>79</sup> zwischen dem dreißigsten und neunzigsten Tag am stärksten, ein Wirkungsgipfel wird laut Fachinformation 60 Tage nach der Implantation erreicht. Nach der initialen Implantation kann die Therapie nach dem PRN-Schema fortgesetzt werden. Genaue Studien zur optimalen Wiederbehandlungszeit liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vor. Aufgrund eines im Vergleich zu VEGF-Inhibitoren ungünstigeren Nebenwirkungsprofils empfehlen jedoch die DOG, die Retinologische Gesellschaft sowie der BVA in den Leitlinien aus dem Jahr 2012 eine erneute Behandlung frühestens 4 Monate nach der ersten Implantation<sup>57</sup>. In den neuesten Leitlinien aus dem Jahr 2018 wird empfohlen, eine Wiederbehandlung möglichst bald nach dem Feststellen eines Rezidivs zu erwägen<sup>77</sup>. Zu den häufigsten Komplikationen einer intravitrealen Dexamethasontherapie zählen die Kataraktentwicklung und der Augeninnendruckanstieg bei Steroidresponse.

Die Empfehlungen zur Durchführung einer Therapie des Makulaödems infolge eines RVV zeigt Abbildung 4. Die Leitlinien, die bis zum Stichtag unserer Studie galten, haben eine freie Wahl zwischen Anti-VEGF-Präparaten und Steroid-Implantat als Primärtherapie gelassen und lediglich auf die Nebenwirkungen von Steroid-Implantat verwiesen. Die neuesten Leitlinien empfehlen, aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils die Behandlung mit einem der Anti-VEGF-Präparate zu beginnen und Steroide als eine nachrangige Option zu sehen. Alle Anti-VEGF-Präparate werden in den Leitlinien als gleichwertig wirksam betrachtet.

In den ersten Jahren nach der Zulassung von Ranibizumab, Aflibercept und des Dexamethason-Implantates zur Behandlung des Makulaödems infolge RVV waren in Berlin und Brandenburg Einzelanträge zur Kostenübernahme vor Therapiebeginn notwendig. Aufgrund der Verfügbarkeit im stationären Bereich und der Vorteile einer frühzeitigen Behandlung hat sich die initiale Bevacizumab-Injektion in der klinischen Routine in vielen Kliniken etabliert.

### Behandlungsbeginn: Makulaödem bei retinalem Venenverschluss



**Abb. 4** Behandlungsempfehlungen des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss für den intravitrealen Einsatz der VEGF Inhibitoren und Steroide, Stellungnahme der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des BVA vom 24.04.2018 (Quelle: [www.dog.org](http://www.dog.org))

Bei einem persistierendem Makulaödem infolge eines VAV kann eine Laserkoagulation als Sekundärmaßnahme erwogen werden<sup>80</sup>. Eine niedrigdosierte GRID-Lasertherapie der zentralen Netzhaut kann durch die Stimulation der Erneuerung des RPEs dessen Pumpfunktion verbessern. Leider zeigt diese Therapie keine Wirkung bei dem ZVV-bedingten Makulaödem. Demzufolge wird sie bei dieser Form des Verschlusses nicht empfohlen.

Eine gezielte fokale Laserkoagulation der mit Ischämie betroffenen peripheren Netzhautbereiche, eine sektorförmige oder eine panretinale Laserkoagulation können eine konsekutive Reduktion der VEGF-Expression und dadurch unter anderem eine Reduktion des Makulaödems erzielen. Zur Behandlung des Makulaödems stellen diese Therapien nur eine Option dar, wenn eine reguläre intravitreale Therapie nicht gewährleistet werden kann. Als Ergänzung der intravitrealen Injektionen bringen sie keinen zusätzlichen Nutzen<sup>81</sup>. Nichtsdestotrotz stellen diese Behandlungen weiterhin eine unabdingliche Therapiemaßnahme zur Prophylaxe und Behandlung von RVV-bedingten Neovaskularisationen<sup>77</sup>.

#### 3.7.2.2 Zulassungsstudien

##### Ranibizumab

Die Wirksamkeit von 0,3 mg sowie 0,5 mg Ranibizumab gegen ein Makulaödem infolge eines ZVV wurde in der CRUISE-Studie („A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion“) getestet<sup>69</sup>. CRUISE war eine prospektive randomisierte doppel-maskierte multizentrische Phase-III-Studie. 392 Patienten erhielten über einen Zeitraum von einem halben Jahr monatlich eine Injektion von

0,3 mg oder aber 0,5 mg Ranibizumab beziehungsweise eine Sham-Injektion. Im darauffolgenden halben Jahr wurden die Injektionen nur bei Vorliegen der festgelegten Nachbehandlungskriterien verabreicht. Nach einer 6-monatigen Behandlung zeigte sich eine mittlere Verbesserung von jeweils 12,7; 14,9 und 0,8 Buchstaben in der 0,3 mg-; 0,5 mg- und Sham-Gruppe. Die Visusbestimmung erfolgte anhand der ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Tafeln. Nach 12 Monaten betrug der Letter Score entsprechend 13,9; 13,9 und 7,3 ETDRS-Buchstaben.

Der Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn  $\geq 15$  Buchstaben lag bei entsprechend 46%; 48% und 17% nach 6 Monaten und sowie bei 47%, 51% und 33% nach 12 Monaten in den jeweiligen Gruppen.

Die Wirksamkeit vom Ranibizumab zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines VAV wurde in der BRAVO-Studie („A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion“) getestet<sup>47</sup>. Die Einschlusskriterien und das Studiendesign glichen denen der CRUISE-Studie. Es wurden 397 Patienten eingeschlossen. Nach der 6-monatigen Therapie zeigte sich eine mittlere Verbesserung von 16,6; 18,3 und 7,3 Buchstaben in der 0,3 mg-; 0,5 mg- und Sham-Gruppe. Nach weiteren 6 Monaten betrug der Letter Score entsprechend 16,4; 18,3 und 12,1 Buchstaben.

Der Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn  $\geq 15$  Buchstaben lag nach 6 Monaten bei jeweils 55%; 61% und 29% und nach 12 Monaten bei jeweils 56%, 60% und 44% der Patienten in der 0,3 mg-; 0,5 mg- und Sham-Gruppe.

### **Aflibercept**

Die Wirksamkeit von Aflibercept zur Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV wurde in den Studien COPERNICUS („Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion“) und GALLILEO („Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion“) getestet.

COPERNICUS<sup>82</sup> war eine prospektive, randomisierte, doppel-maskierte Phase-III-Studie. 187 Patienten wurden in zwei Gruppen geteilt und erhielten alle 4 Wochen eine intravitreale Injektion von 2 mg Aflibercept, oder eine Sham-Injektion. Ab der 24. Woche wurden die Patienten beider Gruppen mit Aflibercept-Injektionen nach einem PRN-Regime behandelt. Die Endpunkte wurden nach 24, 52, sowie 100 Wochen evaluiert. Der Prozentsatz der Augen mit einem Visusgewinn  $> 15$  Buchstaben war zu allen Messpunkten signifikant höher in der „Aflibercept/Aflibercept“-Gruppe als in der „Sham/Crossover zu Aflibercept“-Gruppe (56,1% vs. 12,3% nach 24 Wochen; 55,3% vs. 30,1% nach 52 Wochen; 49,1% vs. 23,3% nach 100 Wochen). Zu allen Messpunkten wurde ebenfalls ein signifikant höherer Buchstabengewinn in der „Aflibercept/Aflibercept“-

Gruppe im Vergleich zu der „*Sham/Crossover zu Aflibercept*“-Gruppe gemessen (17,3 vs. 4,0 Buchstaben nach 24 Wochen, 16,2 vs. 3,8 Buchstaben nach 52 Wochen; 13,0 vs. 1,5 Buchstaben nach 100 Wochen). Die CRT nahm in den ersten 24 Wochen in der Gruppe „*Aflibercept/Aflibercept*“ im Vergleich zu Gruppe „*Sham/Crossover zu Aflibercept*“ stärker ab (-457,2  $\mu\text{m}$  vs. -144,8  $\mu\text{m}$  nach 24 Wochen). Sobald beide Gruppen mit Aflibercept-Injektionen nach PRN-Regime behandelt wurden, glichen sich die Werte der „*Sham/Crossover zu Aflibercept*“-Gruppe den Werten der „*Aflibercept/Aflibercept*“-Gruppe an, so dass in Woche 100 keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Abnahme der CRT mehr zu verzeichnen waren (-390,0  $\mu\text{m}$  vs. -343,3  $\mu\text{m}$  nach 100 Wochen,  $p = 0,37$ ). Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass trotz der guten anatomischen Resultate einer später eingeleiteten intravitrealen Therapie, die früher entstandenen strukturellen Schäden eine Visusrehabilitation verhindern können.

GALLILEO<sup>83 84</sup> war eine prospektive, randomisierte, doppel-maskierte Phase-III-Studie. 177 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 20 Wochen in 4-wöchigen Intervallen eine Injektion von 2 mg Aflibercept oder eine Sham-Injektion. Ab Woche 24 bis Woche 76 erhielten die Patienten weitere Injektionen nach einem PRN-Regime. In dieser Studie gab es keine Crossover-Patienten. Die Endpunkte wurden nach 24, 52, sowie 76 Wochen evaluiert. Der Prozentsatz der Augen mit einem Visusgewinn > 15 Buchstaben war zu allen Messpunkten signifikant höher in der „*Aflibercept*“- als in der „*Sham*“-Gruppe (60,2 % vs. 22,1 % nach 24 Wochen; 60,2 % vs. 32,4 % nach 52 Wochen; 57,3 % vs. 29,4 % nach 76 Wochen). Zu allen Messpunkten wurde ebenfalls ein signifikant höherer Buchstabengewinn in der „*Aflibercept*“-Gruppe im Vergleich zu der „*Sham*“-Gruppe gemessen (18,0 vs. 3,3 Buchstaben nach 24 Wochen; 16,9 vs. 3,8 Buchstaben nach 52 Wochen und 13,7 vs. 6,2 Buchstaben nach 76 Wochen). Die CRT nahm in den ersten 24 Wochen in der „*Aflibercept*“-Gruppe im Vergleich zu der „*Sham*“-Gruppe stärker ab (-448,6  $\mu\text{m}$  vs. -169,3  $\mu\text{m}$  nach 24 Wochen). Der Unterschied in der CRT zwischen den beiden Gruppen nahm im Laufe der Zeit ab, hauptsächlich wegen der spontanen Abnahme der CRT in der „*Sham*“-Gruppe (-423,5  $\mu\text{m}$  vs. -219,3  $\mu\text{m}$  nach 52 Wochen sowie -389,4  $\mu\text{m}$  vs. -306,4  $\mu\text{m}$  nach 76 Wochen). Die Verbesserung der Netzhautdicke in der „*Sham*“-Gruppe ging aber nicht mit einer zu der behandelten Gruppe vergleichbar starken Sehschärfesteigerung einher. Somit hat die GALLILEO-Studie ebenfalls die Bedeutung der zügigen Therapie des Makulaödems bestätigt.

Die Wirksamkeit von Aflibercept zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines VAV wurde in der VIBRANT- („Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion“) Studie untersucht – einer randomisierten, doppel-maskierten, aktive-kontrollierten Phase-III-Studie<sup>72</sup>. 183 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 20 Wochen entweder eine Injektion

mit 2 mg Aflibercept in vierwöchigen Intervallen oder zu Beginn der Behandlung eine Grid-Laserkoagulation und im weiteren Verlauf der Erkrankung nach Bedarf ergänzende Grid-Laserkoagulationen. Die Endpunkte wurden nach 24 sowie 52 Wochen evaluiert. Die Ergebnisse der „Aflibercept“-Gruppe waren in allen gemessenen Endpunkten der „Laser“-Gruppe überlegen. Der Prozentsatz der Augen mit einem Visusgewinn  $\geq 15$  Buchstaben betrug nach 24 Wochen 52,7 % vs. 26,7 % und nach 52 Wochen 57,1 % vs. 41,1 %. Der mittlere Visusgewinn betrug 17,0 vs. 6,9 Buchstaben nach 24 Wochen und 17,1 vs. 12,2 Buchstaben nach 52 Wochen. Es zeigte sich eine Reduktion der CRT von -280  $\mu\text{m}$  vs. -128  $\mu\text{m}$  nach 24 Wochen und -284  $\mu\text{m}$  vs. -249 nach 52 Wochen.

### **Bevacizumab**

Als erstes Präparat wurde Bevacizumab wegen seiner Anti-VEGF-Wirkung aus der Onkologie in die Augenheilkunde übernommen, wurde für die Anwendung dort aber nicht zugelassen. Bis vor kurzem gab es keine kontrollierten randomisierten Studien, in welchen der Effekt von intravitrealen Bevacizumab-Injektionen untersucht wurde. Zunächst haben multiple retrospektive bzw. prospektive kleine Fallserien die Wirksamkeit des Medikaments bei der Behandlung des Makulaödems nach einem RVV nachgewiesen<sup>85 86 87 88 89</sup>. In letzten Jahren wurden Ergebnisse von größeren randomisierten prospektiven Studien publiziert, in denen Bevacizumab mit anderen Präparaten verglichen wurde<sup>90 91 71 92 93</sup>.

Die Studie SCORE2 („Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion“)<sup>90</sup> war die bisher größte prospektive, randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit von Bevacizumab und Aflibercept zur Behandlung des Makulaödems infolge eines RVV verglichen wurde. 362 Patienten mit einem ZVV erhielten alle 4 Wochen eine Injektion von 1,25 mg Bevacizumab oder eine Injektion von 2 mg Aflibercept. Der primäre Endpunkt war der Unterschied im mittleren Visusgewinn zwischen den beiden Gruppen, die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde auf 5 ETDRS-Buchstaben festgelegt. Nach einer 6-monatigen Behandlung zeigte sich eine mittlere Verbesserung von jeweils 18,6 und 18,9 ETDRS-Buchstaben in der „Bevacizumab“- und „Aflibercept“-Gruppe ( $p = 0,001$  für Nichtunterlegenheit).

Die bisher größten Nichtunterlegenheitsstudien, in welchen Bevacizumab mit Ranibizumab verglichen wurden, waren MARVEL („A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion“) und CRAVE („Bevacizumab Versus Ranibizumab in the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion“).



MARVEL<sup>71</sup> war eine prospektive, randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie. 75 Patienten mit einem VAV erhielten über einen Zeitraum von einem halben Jahr entweder Injektionen von Bevacizumab oder Ranibizumab in einem PRN-Regime. Nach einer 6-monatigen Behandlung fand sich eine mittlere Verbesserung von jeweils 15,6 und 18,1 ETDRS-Buchstaben in der „Bevacizumab“- und „Ranibizumab“-Gruppe ( $p < 0,0001$  in den beiden Gruppen). Es wurde kein signifikanter Unterschied in dem mittleren Letter Score zwischen den beiden Gruppen festgestellt ( $p = 0,48$ ). Die CRT nahmen signifikant um  $166 \mu\text{m}$  („Bevacizumab“) bzw.  $177 \mu\text{m}$  („Ranibizumab“) ab ( $p < 0,0001$ ). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Abnahme der CRT zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,48$ ).

CRAVE<sup>91</sup> war eine randomisierte, multizentrische Vergleichsstudie. 98 Patienten erhielten in einmonatigen Intervallen eine Injektion von Bevacizumab oder Ranibizumab. Nach einer 6-monatigen Behandlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der CRT-Abnahme zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,72$ ). Die CRT nahmen signifikant um  $213 \mu\text{m}$  („Bevacizumab“) bzw.  $244 \mu\text{m}$  („Ranibizumab“) ab. Die Evaluation der mittleren Visuszunahme ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ( $0,33 \text{ logMAR}$  in der „Bevacizumab“- vs.  $0,34 \text{ logMAR}$  in der „Ranibizumab“-Gruppe;  $p = 0,38$ )

### **Dexamethason-Implantat**

Die Wirksamkeit eines slow-release Dexamethason-Implantates zur Behandlung eines Makulaödems infolge sowohl eines ZVV als auch eines VAV wurde in der Studie GENEVA („Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion“) untersucht<sup>70</sup>. 830 Patienten erhielten ein Dexamethason-Implantat ( $0,35 \text{ mg}$  bzw.  $0,7 \text{ mg}$ ) eingesetzt oder eine Scheininjektion. Nach 6 Monaten erhielten Patienten aller Gruppen, die die Kriterien für die Wiederbehandlung erfüllten, ein intravitreales  $0,7\text{-mg}$ -Dexamethason-Implantat injiziert. Alle Patienten standen anschließend weitere 6 Monate unter Beobachtung. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit zum Erreichen eines Visusanstiegs  $> 15$  ETDRS-Buchstaben. Sekundäre Endpunkte waren die Prozentzahl der Augen, welche einen Visusgewinn  $> 15$  Buchstaben zwischen dem 30. und 90. Tag der Behandlung erreicht haben, BCVA, CRT und Sicherheit. Die Ergebnisse wurden ebenfalls nach 180 Tagen mit der „Sham“-Gruppe verglichen. Die Zeit zum Erreichen eines Visusgewinns  $\geq 15$  Buchstaben war signifikant kürzer und das Anteil der Augen, die eine solche Verbesserung zwischen dem Tag 30 und 90 erreicht haben, signifikant höher in den beiden Dexamethason-Gruppen als in der „Sham“-Gruppe. In den beiden Dexamethason-Gruppen wurde bei allen Messpunkten ein signifikant höherer Visusanstieg als in der „Sham“-Gruppe gemessen.

## 4 Zielsetzung

Die intravitreale Therapie des Makulaödems nach venösen Gefäßverschlüssen mit VEGF-Inhibitoren und Ozurdex<sup>®</sup>-Implantat erfordert ein hohes Engagement der Patienten, welche sich regelmäßig den intravitrealen Injektionen und Kontrollen unterziehen müssen. Die Behandlungsstrategien in der alltäglichen Routine weichen vom konsequenten Regime der prospektiven interventionellen Studien ab: häufig wird der Patient während mehrmonatiger Behandlung in derselben Klinik durch mehrere Ärzte untersucht, die Rezidive des Makulaödems werden aus Kapazitätsgründen oft verzögert entdeckt und therapiert, außerdem wird die Therapie bei Rezidiven nicht selten gewechselt.

Die unterschiedlich lange Wirkungsdauer der Präparaten sowie das unterschiedliche Spektrum der potenziellen Nebenwirkungen führen dazu, dass sich der Verlauf der Therapie im Ganzen, je nach Wahl des Präparates im Hinblick auf Häufigkeit der Kontrollen und Behandlungen sehr unterschiedlich gestaltet und unterschiedlich die Patienten belastet. Das kann sich auf die Therapiecompliance und -adhärenz auswirken.

Da die körpereigene Reparaturaktivität nach dem Auftreten eines RVV in den ersten Erkrankungsmonaten am höchsten ist und danach langsam abklingt ist anzunehmen, dass die Wahl der initialen Behandlungsstrategie die Resultate auf eine Art beeinflusst, die über die Wirksamkeit des gewählten Präparates weit hinausreicht.

Das Ziel dieser Studie war es, die Ergebnisse der in unserer Klinik angewendeten aktuellen Therapiestrategien zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines RVV unter „Real-Life-Bedingungen“ retrospektiv auszuwerten. Der Schwerpunkt lag auf der Frage, inwieweit der Beginn der ambulanten Therapie mit einem Anti-VEGF-Upload bzw. mit einer Implantation eines Dexamethason-Implantates das Gesamtergebnis und den Therapieverlauf beeinflusst.

Als Effekt der Therapie wurde die objektive Verbesserung der Funktion und Morphologie betrachtet: die Verbesserung der Sehschärfe und die Abnahme der CRT.

Als Merkmale des Therapieverlaufs galten: Dauer der Therapie und Gründe für eine Therapiebeendigung bzw. ein Therapieabbruch, Häufigkeit eines Therapiewechsels, dessen Zeitpunkt und Effektivität, Komplikationen, totale Anzahl der verabreichten Injektionen und deren Frequenz im ersten Behandlungsjahr sowie totale Zahl der Klinikbesuche und der Frequenz im ersten Behandlungsjahr. Ferner sollte die subjektiv empfundene Belastung durch verschiedene Therapieaspekte ermittelt werden.

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Studiendesign

Die Studie wurde an der Augenklinik des Klinikum Ernst von Bergmann in Potsdam durchgeführt. Sie wurde von der zuständigen Ethikkommission bewilligt (Antragsnummer: EA4/054/14). Es erfolgte eine retrospektive Auswertung von allen Akten der Patienten, welche mit einer Diagnose eines RVV stationär und ambulant behandelt wurden. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip. In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum zwischen Juni 2010 bis Dezember 2016 aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV, primär mit intravitrealen Injektionen von Anti-VEGF-Präparaten oder Implantationen eines Dexamethason-Implantates (Ozurdex<sup>®</sup>) behandelt wurden. Ausschlusskriterien waren: ein alter Verschluss, welcher nur als Nebendiagnose galt und in der Vergangenheit bereits behandelt wurde, BCVA > 0,8 und eine CRT ≤ 200 µm. Anhand der Patientenakten wurden folgende Angaben über den Krankheitsverlauf gesammelt: Diagnose, Alter, Geschlecht, Zeitpunkt des Beginns der Symptome, Zeitpunkt und Art der angewendeten Therapie sowie der erfolgten Kontrollen, BCVA im Verlauf der Therapie, CRT im Verlauf der Therapie, Intraokulardruck initial sowie im Verlauf, die Gründe für einen Therapieabbruch sowie die Komplikationen.

Während der Erstvorstellung und einer meistens anschließenden stationären Ursachenabklärung erfolgten in der Regel die Untersuchungen zur Indikationsstellung der intravitrealen Therapie: eine Sehschärfebestimmung gemessen mit Snellen-Zifferntafeln, eine Augeninnendruckmessung mit Applanationstonometer nach Goldmann, eine spaltlampenmikroskopische Untersuchung in Miosis und Mydriasis sowie eine OCT-Aufnahme zunächst mit dem Stratus<sup>™</sup> OCT-Gerät (Carl Zeiss Meditec AG) und später mit dem Spectralis<sup>®</sup> HRA + OCT-Gerät (Heidelberg Engineering). Bei Patienten mit länger bestehenden Verschlüssen wurde eine FAG zunächst mit der FF450 Funduskamera (Carl Zeiss Meditec AG) und später mit dem Spectralis<sup>®</sup> HRA + OCT-Gerät (Heidelberg Engineering) durchgeführt, bei denen mit einem frischen Verschluss wurde diese nach Ablauf von 6 Wochen ambulant geplant.

Ein Großteil der Patienten mit nachgewiesenem verschlussbedingtem Makulaödem, erhielt im Rahmen einer stationären Ursachenabklärung initial eine Bevacizumab-Injektion. Anschließend erfolgte bei diesen Patienten ambulant eine Aufsättigungstherapie mit Anti-VEGF (in den meisten Fällen 3 Injektionen von Ranibizumab oder Aflibercept, selten 3 Injektionen von Bevacizumab) oder eine Ozurdex<sup>®</sup>-Injektion. Nur 17 % Patienten in unserer Klinik erhielten direkt eine Aufsät-

tigungstherapie mit 3 Injektionen von Ranibizumab oder Aflibercept bzw. eine Ozurdex<sup>®</sup>-Injektion. Vor der Entlassung aus der Klinik wurden die Termine für weitere Injektionen und sonstige notwendige Eingriffe, wie Katarakt-Operationen und Argon-Laser-Behandlungen, vereinbart. Somit wurde die intravitreale Therapie meistens ohne unnötige Zeitverzögerung weitergeführt. Der Absicht war, bei allen Patienten mit Makulaödem die weitere Therapie und Kontrollen in unserer Klinik durchzuführen. Dies war jedoch aus abrechnungstechnischen Gründen nicht immer möglich. Daher wurden aus der Studie 23 Patienten ausgeschlossen, welche nach der initialen Bevacizumab-Injektion keine weiteren intravitrealen Injektionen in unserer Klinik erhielten. Wenige Patienten, bei welchen bereits ein weiterer Anti-VEGF-Upload oder eine Ozurdex<sup>®</sup>-Injektion geplant waren, zeigten nach einer einmaligen Bevacizumab-Injektion einen dauerhaften Rückgang des Makulaödems, sodass von den geplanten Folgeinjektionen abgesehen wurde. Da wir uns auf die alltäglichen klinischen Aspekte einer wiederholten intravitrealen Therapie konzentrierten, wurden diese Patienten ebenfalls ausgeschlossen.

Die weiteren ambulanten Kontrollen erfolgten zu Beginn der Therapie in der Regel monatlich. Je nach Verlauf und Dauer der Erkrankung wurden die Abstände zwischen den Kontrollen ausgedehnt. Die Entscheidung darüber wurde für jeden Patienten individuell nach Ermessen des behandelnden Arztes getroffen. Während der Kontrollen wurde meistens eine Visusprüfung, Augeninnendruckmessung, spaltlampenmikroskopische Untersuchung des vorderen Augenabschnittes und der Netzhaut sowie eine OCT durchgeführt. FAG wurde nur bei unklarer Sehverschlechterung oder aber bei Verdacht auf Neovaskularisationen durchgeführt und diente hauptsächlich zur Indikation einer Laserkoagulation.

Eine Sehverschlechterung mitsamt einer Zunahme der Netzhautdicke zum Vorbefund, die Zunahme der Anzahl oder Größe von intraretinalen Zysten oder die Zunahme von subretinaler Flüssigkeit war eine Indikation für eine IVOM-Folgeserie von 1–3 Injektionen von Anti-VEGF-Präparat oder eine Ozurdex<sup>®</sup>-Injektion.

Über ein Therapiewechsel wurde individuell entschieden, meistens bei unzureichendem Ansprechen auf das bisherige Präparat oder schwerwiegenden Komplikationen. Ein Therapiewechsel von Anti-VEGF-Präparaten auf Ozurdex<sup>®</sup> wurde ebenfalls erwogen, um die Therapielast im Verlauf der Erkrankung zu minimieren.

Solange eine Verbesserung der Funktion zu erwarten war, wurde die Therapie weitergeführt. Sahen wir anhand des Verlaufs keinen weiteren Vorteil der Therapie, beispielsweise beim Auftreten von fortgeschrittener Fibrose, nicht Ansprechen oder einer Zunahme der Ischämie bis in die Fovea,

wurde die Therapie beendet. Solche Patienten haben wir bei der Auswertung des Grunds für die Therapiebeendigung der Gruppe „rechtzeitig beendet“ zugeteilt, unabhängig davon, ob die Therapie zu einem stabilen Rückgang des Makulaödems geführt hat oder aufgrund der morphologischen Veränderungen keine Verbesserung des Behandlungsergebnisses möglich war. Die Dauer des follow-up nach der letzten Injektion wurde bei jedem Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes individuell festgelegt und orientierte sich an den bisherigen Injektionsintervallen und allgemeinem Erkrankungsverlauf.

Als Patienten, welche die Therapie frühzeitig beendet haben, galten hingegen diejenigen, die entweder zu der nächsten geplanten Kontrolle bzw. Injektion nicht erschienen sind oder die sich entgegen unserer Empfehlung keine weiteren Injektionen gewünscht haben. Dieser Gruppe ordneten wir ebenfalls Patienten zu, bei denen die Therapie aus abrechnungstechnischen Gründen – wie der Entzug der Zulassung der Kassenärztlichen Vereinigung – nicht mehr in unserer Klinik möglich war. Ist ein Patient zu einem geplanten Termin nicht erschienen, wurde in der Regel versucht, ihn telefonisch zu erreichen.

Um eine Verzerrung hin zu irrtümlich besseren Behandlungsergebnissen auszuschließen, haben wir uns bei der Dokumentation der Ergebnisse gegen die in den meisten Studien verwendete „last-observation-carried-forward“-Methode entschieden. Somit wurden die Messwerte des letzten vorhandenen Messzeitpunkts nicht auf die Monate nach dem Beenden der Therapie übertragen.

Es wurden 2 Behandlungsgruppen nach dem Intention-to-treat-Prinzip definiert:

- In die Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ wurden diejenigen Patienten eingeteilt, welche die Behandlung des Makulaödems nach RVV mit einer Serie von mindestens 3 Anti-VEGF-Injektionen begonnen haben. Die darauffolgende Therapie erfolgte nach dem PRN-Regime, gemäß der Leitlinien der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des BVA aus dem Jahr 2012<sup>57</sup>. Ein Therapiewechsel im Verlauf der Behandlung war zugelassen. Basierend auf den aktuellen Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Anti-VEGF-Präparaten zur Behandlung von RVV, in denen die gleichwertige Wirksamkeit von allen Anti-VEGF-Substanzen bestätigt wurde<sup>93 90 91 71 92</sup>, haben wir alle initial mit Anti-VEGF behandelten Patienten in eine Gruppe eingeteilt, unabhängig davon, welche Präparate der Patient im Rahmen der initialen Behandlung erhalten hatte.
- In die Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ wurden diejenigen Patienten eingeteilt, welche die Behandlung des Makulaödems mit einem Dexamethason-Implantat begonnen haben. In diese Gruppe wurden ebenfalls die Patienten eingeschlossen, welche vor dem Beginn der Ozurdex<sup>®</sup>-

Therapie eine einmalige Bevacizumab-Injektion im Rahmen einer stationären Ursachenabklärung erhielten. Die darauf folgende Therapie erfolgte wie in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ nach dem PRN-Regime, ein Therapiewechsel im Verlauf der Behandlung war zugelassen.

Die primären klinischen Endpunkte waren die Gewinne an BCVA in den ersten 12 Monaten nach Beginn der Therapie. Sekundäre Endpunkte waren die Reduktion der CRT in den ersten 12 Monaten nach Beginn der Therapie, Therapiedauer, Zeit bis zum Therapiewechsel, Häufigkeit des Therapiewechsels, totale Zahl der Injektionen, totale Zahl der Visiten, mittlere Häufigkeit der Injektionen und Visiten im ersten Jahr, Verhältnis der Häufigkeit der Injektionen und Visiten im ersten Jahr zum erreichten Visusgewinn sowie subjektive Belastung der Patienten.

## 5.2 Fragebogen

Alle in die Gruppen „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ eingeschlossenen Patienten wurden schriftlich um die Teilnahme an der Studie gebeten. Die Teilnahme erfolgte durch Ausfüllen des für die Studie erarbeiteten Fragebogens (Abbildung 5). In die Auswertung dieses Fragebogens willigten die Patienten im Rahmen einer schriftlichen Einverständniserklärung ein.

Das Ziel der Befragung war, die therapiebedingte sozioökonomische Belastung zu beurteilen.

Die Fragen 1–3 betrafen die gesundheitlich-soziale Ausgangssituation des Patienten. Die Fragen 4–6 befassten sich mit dem Einfluss der Therapie auf diese Situation. Das Ziel von Frage 7 war, zu bestimmen, für welche Therapie sich die Patienten selbst entscheiden würden. Die Antworten auf die Fragen 3–6 wurden im Maßstab a–e erfasst, wobei „a“ einer 0-prozentigen und „e“ einer 100-prozentigen Belastung entsprachen.

**1. Wie würden Sie Ihre eigene Gesundheit einschätzen, in einem Maßstab von 0 bis 10, wobei 0 für extrem schlecht und 10 für bestmöglich steht?**

schlecht    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    gut

**2. Leben Sie alleine?**

a.) ja  
b.) nein

**3. Waren Sie bis zum Auftreten des Netzhautvenenverschlusses aufgrund Ihrer gesundheitlichen Situation stark von anderen Menschen (Familie, Nachbarn, Betreuer etc.) abhängig? Wie häufig haben Sie Hilfe gebraucht?**

a.) nie  
b.) selten, nur bei komplizierten Aufgaben, z.B. Visiten beim Arzt, Bank, Amt  
c.) einmal – zweimal pro Woche  
d.) täglich, ich konnte mich aber selbst waschen, anziehen, etc.  
e.) Ich war vollständig auf die Hilfe der anderen Menschen angewiesen.

**4. Wie belastend waren die therapiebezogenen ärztlichen Kontrollen, sowie Visiten in der Klinik während der Therapie?**

a.) wenig  
b.) bemerkbar, ich habe sie aber gut ertragen.  
c.) deutlich, ich war sehr müde aufgrund der Therapie.  
d.) stark, ich habe in Erwägung gezogen, nicht mehr zur nächsten Kontrolle zu gehen  
e.) unerträglich, ich bin zu der nächsten vorgesehenen Kontrolle nicht mehr gegangen.

**5. Haben die therapiebezogenen Visiten beim Augenarzt/ Klinik für Augenheilkunde Ihre Abhängigkeit von anderen Menschen (Familie, Freunde etc.) verstärkt?**

a.) nein  
b.) wenig  
c.) ziemlich  
d.) sehr  
e.) unerträglich

**6. Wie stark belasteten die therapiebezogenen Kosten Ihren Haushalt?**

a.) unbemerkbar  
b.) wenig  
c.) ziemlich  
d.) sehr  
e.) unerträglich, ich musste die Therapie unterbrechen.

**7. Vorausgesetzt, es gäbe eine in der Wirkung vergleichbare Therapie, die deutlich billiger und weniger zeitaufwändig, dafür aber mit größerem Komplikationsrisiko verbunden (5%-10% Risiko einer Entwicklung eines grauen bzw. grünen Star) wäre. Würden Sie sich für eine solche Therapie entscheiden?**

a.)ja  
b.)nein

Abb. 5 Fragebogen

### 5.3 Intravitreale Injektion

Die Durchführung der intravitrealen Injektionen erfolgte gemäß den Empfehlungen der DOG, der Deutschen Retinologischen Gesellschaft und des BVA vom Juli 2007. Der Eingriff erfolgte unter sterilen Bedingungen im Operationssaal. Zunächst wurde eine medikamentöse Mydriasis mit der Anwendung von Phenylephrin-Augentropfen aus der Klinikapotheke erzeugt. Anschließend wurde ein lokales Anästhetikum verwendet (2%iges Xylocain-Gel). Die Desinfektion wurde mit dem Waschen der periokulären Region mit einer 10%igen Povidon-Jod-Lösung (Braunol®) und Spülung der Bindehaut mit einer 5%igen Povidon-Jod-Lösung durchgeführt. Das Operationsgebiet wurde steril abgedeckt und ein Lidspekulum wurde eingesetzt. Die Bindehaut wurde verschoben und das Medikament wurde über die pars plana in 3,5 mm Limbusabstand in den Glaskörper injiziert. Die Injektion von Anti-VEGF-Medikamenten erfolgte durch einen getunnelten Einstich, das Ozurdex®-Implantat wurde mit einem Einmal-Injektor durch einen Tunnelzugang eingebracht. Beim Herausziehen der Nadel wurde die Einstichstelle mit einem Tupfer komprimiert, um einen Glaskörperreflux zu vermeiden. Anschließend wurde die Konjunktiva zurückgeschoben. Am Ende des Eingriffs wurde eine orientierende Visusprüfung (Fingerzählen) durchgeführt. Bei negativer Antwort auf die Visusprüfung und bei Patienten, bei welchen aufgrund der Anamnese ein visusbedrohender Augeninnendruckanstieg zu befürchten war, wurde eine drucksenkende Parazentese durchgeführt. Im Falle der Ozurdex®-Implantation erfolgte eine topische Verabreichung von Azythromycin-Augentropfen (Azyter®) für die darauffolgenden 3 Tage. Nach Anti-VEGF-Injektion wurden keine topischen Antibiotika gegeben. Eine postoperative Kontrolle erfolgte in unserer Ambulanz am darauffolgenden Tag.

### 5.4 Medikamente

#### Ranibizumab

Das zur Behandlung der retinalen Krankheiten zugelassene Ranibizumab-Präparat wird unter dem Handelsnamen Lucentis® von der Firma Novartis vertrieben. Das Präparat wurde nach seiner Zulassung zunächst in einer Durchstechflasche mit 2,3 mg in 0,23 ml Lösung in unsere Klinikapotheke geliefert. Das Präparat wurde dort unter sterilen Bedingungen ohne weitere Verdünnung in eine in der Verpackung beigelegte Spritze umgefüllt, sodass sich in der Spritze 0,05 ml Lösung (0,5 mg Ranibizumab) befand. Diese sterile Spritze wurde in unseren OP-Saal geliefert und anschließend in den Glaskörper gespritzt. Neuerdings wird das Präparat in einer 0,165 ml Fertigspritze (10 mg/ml Injektionslösung – eine Spritze enthält 1,65 mg Ranibizumab) geliefert, sodass kein Umfüllen in der Apotheke nötig ist.



### **Bevacizumab**

Das Bevacizumab-Präparat Avastin<sup>®</sup> wird von der Fa. Roche produziert. Das Präparat ist zur Behandlung von verschiedenen Tumoren vorgesehen und ist daher nur in einer 100 mg/4 ml Flasche verfügbar. Das Präparat wurde in unserer Apotheke unter sterilen Bedingungen in die Spritzen ausgeeinzelt; jede Spritze enthielt 0,05 ml Injektionslösung (1,25 mg Bevacizumab). Die sterilen Spritzen wurden in unseren OP-Saal geliefert und anschließend in den Glaskörperraum injiziert.

### **Aflibercept**

Das Aflibercept-Präparat wird von der Fa. Bayer unter dem Handelsnamen Eylea<sup>®</sup> (sog. VEGF Trap-eye) produziert. Das Präparat wurde nach seiner Zulassung zunächst in einer Durchstechflasche mit 40 mg/ml Injektionslösung in unsere Klinikapotheke geliefert. Das Präparat wurde dort unter sterilen Bedingungen ohne weitere Verdünnung in eine Spritze umgefüllt, sodass sich in der Spritze 0,05 ml Lösung (2,0 mg Aflibercept) befand. Diese sterile Spritze wurde in unseren OP-Saal geliefert und anschließend in den Glaskörper gespritzt. Neuerdings wird das Präparat in einer Fertigspritze geliefert, sodass kein Umfüllen notwendig ist. Jede Fertigspritze enthält 0,09 ml Lösung (3,6 mg Aflibercept). Die empfohlene Dosis beträgt 2,0 mg (0,05 ml).

### **Dexamethason-Implantat**

Das Dexamethason-Implantat wird unter dem Handelsnamen Ozurdex<sup>®</sup> von der Fa. Pharm Allergan hergestellt. Das stäbchenförmige Implantat besteht aus einer abbaubaren Matrix aus Milchsäure-Glykolsäure-Copolymer und enthält 0,7 mg Dexamethason. Das Implantat wird in einem Einweg-Injektionsgerät geliefert.

## **5.5 Optische Kohärenztomographie**

Die Untersuchung fand in einem abgedunkelten Raum statt. Nach medikamentöser Pupillenerweiterung mit Phenylnephrin-Augentropfen aus der Klinikapotheke wurden die Patienten gebeten, einen Fixierpunkt anzuschauen. Mit dem Stratus<sup>TM</sup>-Gerät wurden entweder 4 radiale Scans im Winkel von jeweils 45° oder 5 parallele Raster-6-mm-Scans in einem Abstand von jeweils 0,25 mm angefertigt. Mit dem später verwendeten Spectralis<sup>®</sup>-Gerät wurden in einem High-speed-Modus entweder 12 radiale Scans im Winkel von jeweils 20° oder 49 parallele Scans im Winkel von 20° und in einem Abstand von jeweils 120 µm gemacht.

## 5.6 Statistik

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit einer Excel Tabellenkalkulation und der Software IBM® SPSS® Statistics, Version 24.0. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als Signifikanzschwelle angenommen. Die in der Dezimalskala erhobenen Sehschärfenwerte wurden in logMAR-Werte umgerechnet, um die statistische Auswertung zu ermöglichen, und anschließend in die Buchstaben der ETDRS-Skala übertragen, um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können. Die niedrigen Sehschärfen wurden wie folgend umgerechnet: Lichtprojektion in 0,00125 in Dezimalskala (2,9 logMAR), Handbewegung in 0,005 in Dezimalskala (2,3 logMAR) und Fingerzählen in 0,014 in Dezimalskala (1,85 logMAR)<sup>94 95</sup>.

Die Unterschiede in den klinischen Merkmalen zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Chi-Quadrat-Test oder mit einem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben untersucht.

Die Signifikanz der Änderung der Sehschärfe (sog. Letter Score) sowie der CRT innerhalb der Gruppen wurde mittels des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben für jeden Behandlungsmonat separat geprüft. Obwohl in der Studie kontinuierliche, verbundene Messwerte über mehrere Monate erhoben wurden, haben wir uns wegen einer stets sinkenden Patientenzahl und inhomogener Messbedingungen innerhalb der Gruppen (aufgrund der PRN-Therapiestrategie gab es keine einheitlichen Behandlungstermine) gegen eine Datenauswertung mittels der ANOVA-Analyse entschieden.

Zum Zweck des Vergleichs der Ergebnisse der beiden Gruppen wurden in jeder Gruppe für jeden Behandlungsmonat zunächst die Medianwerte für den Letter Score und die Abnahme der CRT berechnet. Die Signifikanz der Unterschiede im Letter Score sowie in der Abnahme der CRT zwischen den Gruppen wurden für jeden Behandlungsmonat mit dem Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben getestet.

Der Mann-Whitney-Test wurde ebenfalls zum Vergleich der Zahl der Visiten, der Zahl der Injektionen sowie der Unterschiede in der subjektiven therapiebezogenen Belastung verwendet. Um die Signifikanz der Unterschiede in der Therapiedauer und der Zeit zum Therapiewechsel zu bestimmen, wurde eine Survivalanalyse mittels des Log-Rank-Tests durchgeführt. Die Signifikanz der Unterschiede in der Häufigkeit eines Therapiewechsels wurde mit dem exakten Fischer-Test geprüft. Der Zusammenhang zwischen der Therapieart und den Ursachen einer Therapiebeendigung wurde mittels eines Chi-Quadrat-Tests untersucht; zur Bestimmung des Zusammenhangsmaßes wurde ein Cramers-V-Kontingenzkoeffizient berechnet.

Zur Beurteilung der Korrelationen zwischen dem Letter Score nach dem ersten Jahr und der Frequenz der Klinikbesuche sowie der Frequenz der Injektionen wurde für jeden Patienten zunächst die Häufigkeit der Visiten bzw. der Injektionen pro Monat im ersten Jahr ermittelt. Bei Patienten mit einer Therapiedauer unter einem Jahr wurden zu diesem Zweck die Anzahl der Visiten bzw. der Injektionen durch die Anzahl der Behandlungsmonate geteilt. Korrelationskoeffizienten wurden mittels der Spearman-Rangkorrelationsanalyse berechnet.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Klinische Charakteristik der Gruppen

Die Aktenanalyse ergab eine Gruppe von 83 Patienten, die im Zeitraum zwischen Juni 2010 und Dezember 2016 aufgrund eines verschlussbedingten Makulaödems intravitreale Injektionen in unserer Klinik bekamen. 23 Patienten erhielten nur eine einmalige Injektion. Bei 15 davon erfolgten die Folgebehandlungen bei niedergelassenen Kollegen. Bei weiteren 8 Patienten zeigte sich nach der einmaligen Injektion ein stabiler Rückgang des Makulaödems, sodass von geplanten Folgeinjektionen abgesehen wurde. Diese Patienten wurden nach einer Follow-up-Zeit von 2,5 Monaten (Median) aus unserer Behandlung entlassen. Der Visusgewinn betrug in dieser kleinen Untergruppe bei der letzten follow-up Kontrolle 8,8 ETDRS-Buchstaben (Median).

60 Patienten haben die Einschlusskriterien erfüllt. Die Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ enthielt 39 Patienten (24 ZVV und 15 VAV) mit einem mittleren Alter von 68,3 Jahren (Median) und einem Visus von 0,2 (Median, entspricht 0,7 logMAR oder 50 ETDRS-Buchstaben).

Die Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ enthielt 21 Patienten (15 mit ZVV und 6 mit VAV), mit einem Alter von 74,5 Jahren und Visus 0,1 (entspricht 1,0 logMAR oder 35 ETDRS-Buchstaben). Tabelle 1 zeigt die wichtigsten klinischen Merkmale und prognostischen Faktoren der beiden Gruppen.

Ein Vergleich der beiden Gruppen ergab signifikante Unterschiede hinsichtlich der Dauer der Symptome zu Beginn der intravitrealen Therapie. Der Median der Dauer der Symptome in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ war signifikant kürzer als in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ ( $p = 0,01$ ).

Die Analyse der Ausgangssehschärfe zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,23$ ). Der Anteil der Patienten mit einer Ausgangssehschärfe  $\leq 0,1$  betrug 33 % in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ (13 Patienten) und 52 % in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“ (11 Patienten).

**Tab. 1** Klinische Charakteristik der Gruppen

	<i>„Beginn mit Anti-VEGF“</i> n = 39	<i>„Beginn mit Ozurdex®“</i> n = 21	P
<b>Weiblich</b>	17 (44 %)	12 (57 %)	0,42
<b>Männlich</b>	22 (56 %)	9 (43 %)	
<b>Alter (Jahre)</b>	68,3 (43,4–88,1)	74,5 (45,0–83,1)	0,14
<b>VAV</b>	15 (39 %)	6 (29 %)	0,57
<b>ZVV</b>	24 (62 %)	15 (71 %)	
<b>Baseline BCVA (logMAR)</b>	0,7 (0,0–2,3)	1,0 (0,2–1,9)	0,23
<b>Baseline CRT (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	461,5 (180,0–1220,0)	572,0 (164,0–1300,0)	0,08
<b>Intervall zw. Symptombeginn und der ersten Injektion (Tage)</b>	24 (1–597)	58 (2–636)	0,01

34 (87 %) Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ bekamen initial stationär Bevacizumab. Die ambulante Anti-VEGF-Upload-Therapie begann 1,2 Monate (Median) nach der Bevacizumab-Injektion. Die übrigen 5 Patienten haben direkt mit einer Ranibizumab-Serie begonnen.

12 (57 %) Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“ bekamen ebenfalls initial eine Bevacizumab-Injektion, 9 Patienten erhielten direkt ein Ozurdex®-Implantat. Die ambulante Implantation eines Ozurdex®-Implantates erfolgte 1,0 Monat (Median) nach der Bevacizumab-Injektion.

## 6.2 Therapieverlauf und funktionelle Ergebnisse

In der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ kam es infolge der initialen Aufsättigungsdosis zu einer stabilen Visuszunahme. Die Sehschärfeentwicklung ist in Tabelle 2 ersichtlich: der Median der Visuszunahme stieg in den ersten Monaten kontinuierlich an. Es zeigte sich 3 Monate nach Beginn der Therapie ein Gewinn von 19,0 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. Nach dem Wechsel zu einem PRN-Schema wurde eine leichte aber stetige Abnahme des erreichten Letter Score beobachtet, eine statistisch signifikante Verbesserung wurde dennoch in den 11 ersten Beobachtungsmonaten gemessen (Tabelle 4). 12 Monate nach Beginn der Therapie betrug der Median des Visusgewinns immer noch 7,5 Buchstaben zum Ausgangswert. Abbildung 10 zeigt, welcher Anteil der Patienten der „*Beginn mit Anti-VEGF*“-Gruppe in jedem Monat aktiv mit Medikamentengabe beziehungsweise passiv mit Kontrolle behandelt wurde. Es ist zu beobachten, dass die Zahl

der sowohl aktiv als auch passiv behandelten Patienten über den Beobachtungszeitraum abnahm. Die Gründe für die Therapiebeendigung werden in Abschnitt 6.5 besprochen.

Der Vergleich der Abbildungen 10 und 6 lässt erkennen, dass jede Erhöhung des Anteils der aktiv behandelten Patienten – beispielsweise in den Monaten 5 und 9 – mit einer zeitlich verzögerten Steigerung des Letter Score gekoppelt war (Anstieg in den Monaten 6 und 10–11).

In den ersten Monaten der Therapie kam es zu einer stetigen Abnahme der CRT (Tabelle 3). Die mittlere Abnahme betrug in den ersten 12 Monaten der Therapie zwischen 192,0  $\mu\text{m}$  und 325,5  $\mu\text{m}$ . Der Vergleich der Abbildungen 8 und 6 lässt erkennen, wie der Rückgang der Netzhautdicke mit einer proportionalen Zunahme der Sehschärfe einherging. Nach dem Wechsel zum PRN-Schema kam es bei 49 % der Patienten zu einem Rezidiv des Makulaödems (Abbildung 8), welches mit dem leichten Verlust des Letter Score der gesamten Gruppe einherging. Diese Korrelation des Letter Score und der CRT war in den ersten Monaten der Behandlung am stärksten und verringerte sich in den weiteren Monaten.

Abbildung 10 zeigt, dass die Therapie im ersten Behandlungsjahr mehrheitlich mit VEGF-Inhibitoren weitergeführt wurde. Nur ein geringer Anteil der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ erhielt eine Ozurdex<sup>®</sup>-Injektion im ersten Jahr. Die Häufigkeit und Ergebnisse des Therapiewechsels werden in den Abschnitten 6.6 und 6.7 besprochen.

In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*“ kam es infolge der initialen Therapie ebenfalls zu einer Visuszunahme, die allerdings geringer als in der „*Beginn mit Anti-VEGF*“-Gruppe war. Die Entwicklung des Letter Score ist in Tabelle 2 ersichtlich: der maximale Letter Score mit einem Median von 10,0 Buchstaben wurde ab dem ersten bis zum zweiten Monat nach Therapiebeginn beobachtet. In den darauffolgenden Monaten kam es zu einer Rückbildung des erreichten Effektes, sodass im vierten Monat nach Beginn der Therapie der Median wieder auf das ursprüngliche Niveau zurückgegangen und bei 50 % der Patienten sogar ein Visusverlust von bis zu 20 ETDRS-Buchstaben zu verzeichnen waren.

Abbildung 11 zeigt, dass bei einem bemerkenswerten Anteil der Patienten die Therapie ab dem vierten Monat gewechselt wurde und ein weiterer Anteil der Patienten eine erneute Ozurdex<sup>®</sup>-Injektion erhielt. Der Vergleich der Abbildungen 11 und 7 zeigt, dass die Erhöhung der Zahl der Injektionen mit einem zeitlich verzögerten erneuten Anstieg des Letter Score einherging, dessen Median allerdings geringer als derjenige des primär erreichten Score war und der eine größere Spannweite hatte. Ab dem siebten Therapiemonat kam es zu einer erneuten Reduktion der Injektionszahl und kurz darauf zum erneuten Verlust des erreichten Effekts. In den weiteren Monaten

variierten die gemessenen Visuswerte um das Ausgangsniveau. Der Anstieg des Letter Score war in den ersten 2 Therapiemonaten statistisch signifikant (Tabelle 4).

Die Akten der Patienten, die sich nach dem achten Monat noch in Behandlung befanden, wurden weitergehend analysiert, um die Gründe für den geringen Letter Score zu eruieren. Es handelte sich zum einen um rezidivbedingte Visusverluste und zum anderen um Patienten mit einem guten Ausgangsvisus, bei welchen die maximale Sehschärfe nach Visusanstieg von nur wenigen Buchstaben erreicht wurde (sog. Ceiling-Effekt).

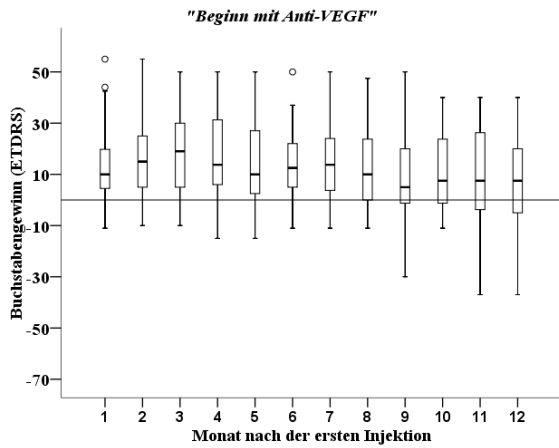
Die CRT, welche in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ ursprünglich höher als in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ war, hat infolge der ersten Monate der Behandlung stärker in der ersten abgenommen. Tabelle 3 zeigt die Entwicklung der CRT im zeitlichen Verlauf. Nach dem zweiten Behandlungsmonat verringerte sich die CRT um 324,5  $\mu\text{m}$  (Median). Nach dem vierten Monat der Therapie kam es bei 57 % der Patienten zu einem Rezidiv des Makulaödems. Eine Intensivierung der Therapie, welche in Abbildung 11 dargestellt ist, erbrachte erneut eine Abnahme der CRT. Die Abbildungen 9 und 7 lassen jedoch erkennen, dass diese erneute Abnahme der Netzhautdicke eine geringere Zunahme der Sehschärfe in den weiteren Therapiemonaten bewirkte.

**Tab. 2** Letter Score bei beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf.

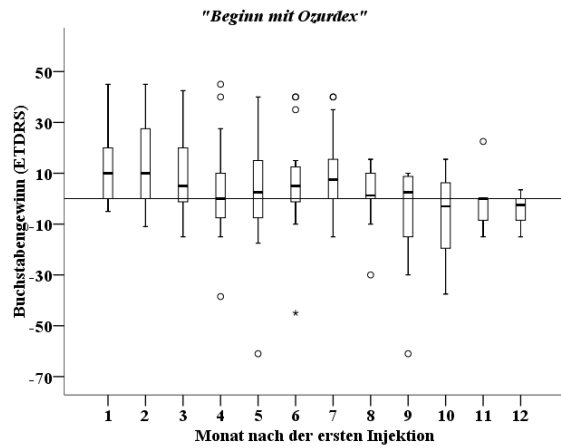
Messzeitpunkt	Letter Score							
	Beginn mit Anti-VEGF				Beginn mit Ozurdex			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	39	10,0	-11,0	55,0	21	10,0	-5,0	45,0
Monat 2	38	15,0	-10,0	55,0	21	10,0	-11,0	45,0
Monat 3	37	19,0	-10,0	50,0	20	5,0	-15,0	42,5
Monat 4	36	13,6	-15,0	50,0	19	0,0	-38,5	45,0
Monat 5	32	10,0	-15,0	50,0	18	2,5	-61,0	40,0
Monat 6	29	12,5	-11,0	50,0	15	5,0	-45,0	40,0
Monat 7	28	13,8	-11,0	50,0	13	7,5	-15,0	40,0
Monat 8	23	10,0	-11,0	47,5	10	1,3	-30,0	15,5
Monat 9	23	5,0	-30,0	50,0	8	2,5	-61,0	10,0
Monat 10	20	7,5	-11,0	40,0	7	-3,0	-37,5	15,5
Monat 11	20	7,5	-37,0	40,0	6	0,0	-15,0	22,5
Monat 12	20	7,5	-37,0	40,0	5	-2,5	-15,0	3,5

**Tab. 3:** Veränderungen der CRT bei beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf

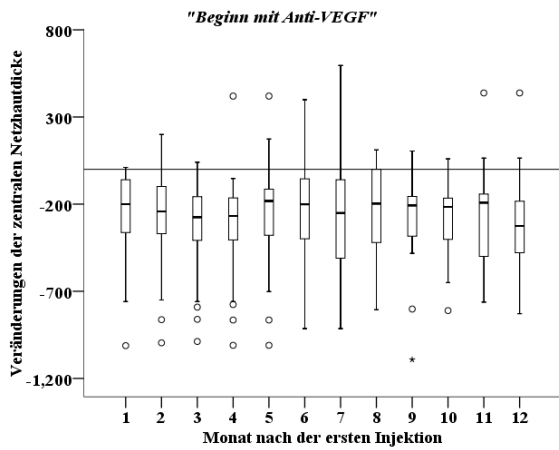
Messzeitpunkt	CRT							
	Beginn mit Anti-VEGF				Beginn mit Ozurdex			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	37	-200,0	-1012,0	11,0	18	-270,5	-922,0	216,0
Monat 2	35	-242,0	-996,0	200,0	18	-324,5	-1092,0	157,0
Monat 3	36	-275,0	-988,0	40,0	17	-231,0	-1092,0	271,0
Monat 4	35	-268,0	-1010,0	420,0	17	-38,0	-1041,0	641,0
Monat 5	31	-182,0	-1010,0	420,0	15	-208,0	-751,0	521,0
Monat 6	28	-201,0	-914,0	399,0	13	-194,0	-1090,0	160,0
Monat 7	25	-251,0	-914,0	596,0	13	-236,0	-1090,0	271,0
Monat 8	22	-197,0	-806,0	111,0	10	-395,5	-1090,0	67,0
Monat 9	21	-207,0	-1092,0	105,0	9	-601,0	-1201,0	67,0
Monat 10	19	-216,0	-811,0	60,0	8	-552,0	-1201,0	75,0
Monat 11	18	-192,0	-762,0	438,0	9	-503,0	-901,0	252,0
Monat 12	18	-325,5	-829,0	438,0	7	-623,0	-901,0	67,0



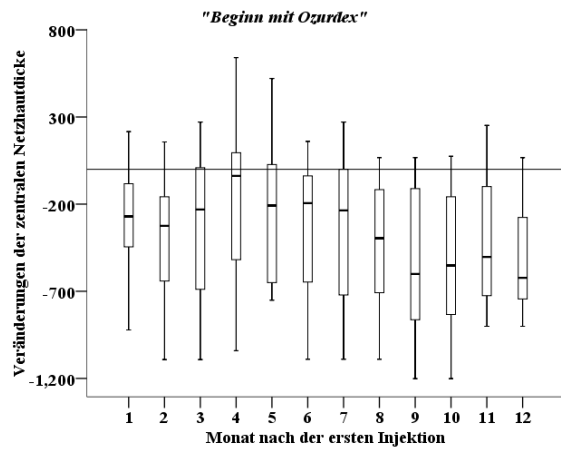
**Abb. 6** Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in den ersten 12 Behandlungsmonaten in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“



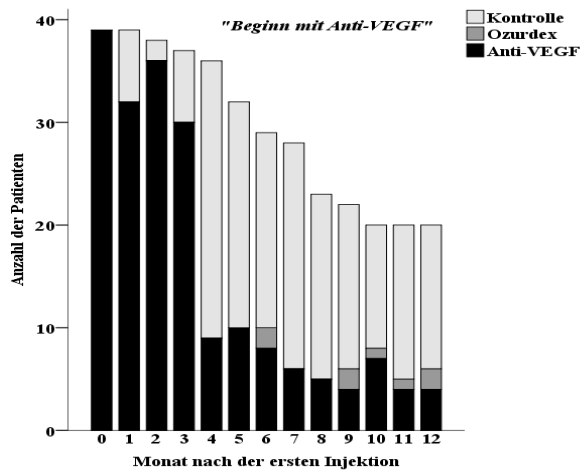
**Abb. 7** Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in den ersten 12 Behandlungsmonaten in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“



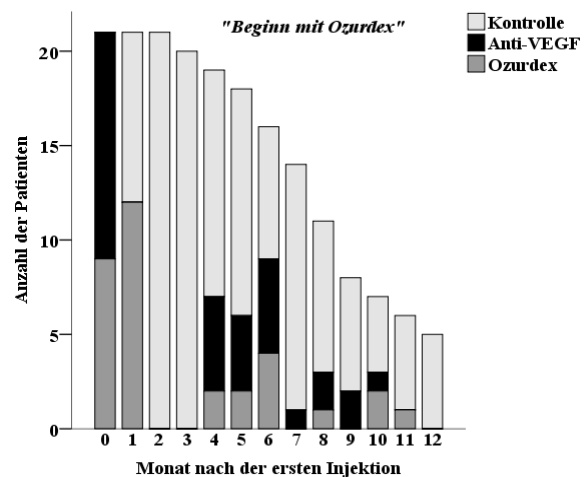
**Abb. 8** Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in den ersten 12 Behandlungsmonaten in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“



**Abb. 9** Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in den ersten 12 Behandlungsmonaten in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“



**Abb. 10** Anwendung von Ozurdex®, Anti-VEGF und Kontrollen in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ im Verlauf der Therapie.



**Abb. 11** Anwendung von Ozurdex®, Anti-VEGF und Kontrollen in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“. Die erste Ozurdex®-Implantation fand im ersten oder zweiten Monat der Therapie statt. Über 50 % der Patienten hatten initial eine Avastin®-Injektion erhalten.

Ein Vergleich der Letter Scores der beiden Gruppen ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ in den Monaten 3 und 4 sowie eine starke Tendenz in Monat 5 (Tabelle 4).

**Tab. 4** Signifikanztests für die Letter Scores der Behandlungsgruppen gegenüber der Baseline (Wilcoxon Tests) und für Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U Tests).

Gruppen	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6	Monat 7	Monat 8	Monat 9	Monat 10	Monat 11	Monat 12
<i>Beginn mit Anti-VEGF: p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003	0,046	0,011	0,045	0,083
<i>Beginn mit Ozurdex®: p</i>	0,002	0,003	0,062	0,649	0,452	0,101	0,142	0,553	0,916	0,398	1,000	0,273
<i>Vergleich zwischen den Gruppen: p</i>	0,768	0,546	0,021	0,002	0,076	0,269	0,369	0,107	0,278	0,049	0,199	0,134

Ein Vergleich der Veränderungen der CRT der beiden Gruppen ergab nur in Monat 4 eine statistisch signifikante Überlegenheit der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ im Vergleich zur Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ (Tabelle 5).

**Tab. 5** Signifikanztests für die CRT-Veränderungen der Behandlungsgruppen gegenüber der Baseline (Wilcoxon Tests) und für Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U Tests).

Gruppen	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6	Monat 7	Monat 8	Monat 9	Monat 10	Monat 11	Monat 12
<i>Beginn mit Anti-VEGF: p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	0,002	0,002
<i>Beginn mit Ozurdex®: p</i>	0,001	0,001	0,013	0,287	0,069	0,007	0,019	0,009	0,043	0,028	0,038	0,028
<i>Vergleich zwischen den Gruppen: p</i>	0,654	0,377	0,710	0,042	0,972	0,737	0,689	0,180	0,248	0,167	0,504	0,304

## 6.3 Subgruppenanalyse

### 6.3.1 Einfluss der Verschlussart auf Effektivität der Therapie

In der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ befanden sich 15 (38 %) Patienten mit VAV und 24 (62 %) Patienten mit ZVV. Beide Subgruppen erreichten in den ersten 3 Monaten Therapie eine ähnliche Visusverbesserung, mit maximalem Letter Score um die 19,0–20,0 ETDRS-Buchstaben im Monat 3. In den beiden Subgruppen kam es danach zu einem langsamen Verlust des erreichten Effekts, der allerdings deutlich stärker in der Subgruppe mit ZVV war. Nach 12 Monaten Therapie lag der Letter Score der Subgruppe mit VAV bei 10,0 Buchstaben. In der Subgruppe ZVV lag er mit 2,5 Buchstaben knapp über dem Ausgangswert (siehe Abbildung 12, Tabellen 6 und 7).

In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ betrug der Anteil der Patienten mit VAV 29 % (n = 6) und mit ZVV 71 % (n = 15). In der Subgruppe VAV kam es zu einem stetigen Anstieg des Letter Score, der im Monat 10 ein Maximum von 10,0 Buchstaben erreichte. Die Entwicklung des Letter



Score in der Subgruppe ZVV spiegelte den Verlauf der gesamten Gruppe wieder: nach dem initialen Anstieg wurde im zweiten Monat ein Maximum von 20,0 Buchstaben erreicht und im Monat 4 fiel auf den Ausgangswert. Kurz danach kam es zum erneuten, geringeren Anstieg, der sich in den darauffolgenden Monaten wieder komplett zurückgebildet hat (siehe Abbildung 13, Tabellen 6 und 7).

Die Visusentwicklung der VAV-Patienten unterschied sich somit zwischen den Gruppen „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ stark voneinander. Die Ergebnisse der ZVV-Patienten waren hingegen in den beiden Gruppen ähnlicher: es konnte ein ähnlicher maximaler Letter Score erreicht werden, nach 12 Monaten variierten die Werte allerdings wieder um den Ausgangswert.

Die Analyse der CRT-Veränderungen ergab, dass bei einer Mehrheit der VAV-Patienten in den beiden Gruppen trotz Schwankungen eine Verringerung der CRT gegenüber der Baseline über die ersten 12 Behandlungsmonate aufrechterhalten werden konnte (Tabelle 8). Derselbe Trend zeigte sich für die ZVV-Patienten der beiden Gruppen (Tabelle 9). Eine Ausnahme war der Monat 4 in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“, in dem es bei ZVV-Patienten zu einem kompletten Verlust des zuvor erreichten Effekts kam, sodass der CRT-Median fast wieder auf Baseline-Niveau anstieg. In den beiden Gruppen zeigte sich ein Trend zur stärkeren Abnahme der CRT gegenüber der Baseline bei ZVV-Patienten (Abbildungen 14 und 15). Diese CRT-Abnahme bei ZVV-Patienten war geringer in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“.

Wegen der sehr geringen Zahl an Patienten, insbesondere in den Subgruppen der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“, wurden keine statistischen Tests vorgenommen.

**Tab. 6** Letter Score bei VAV Patienten.

Letter Score VAV								
Messzeitpunkt	Beginn mit Anti-VEGF				Beginn mit Ozurdex			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	15	5,0	-1,0	42,5	6	1,3	-5,0	10,0
Monat 2	15	15,0	-1,0	47,5	6	2,5	-5,0	10,0
Monat 3	15	19,0	0,0	50,0	6	1,3	-15,0	10,0
Monat 4	14	11,3	0,0	50,0	5	5,0	-15,0	12,5
Monat 5	11	15,0	2,5	35,0	5	5,0	-15,0	15,0
Monat 6	10	15,0	5,0	37,0	3	5,0	5,0	10,0
Monat 7	9	12,5	-10,0	50,0	2	7,5	5,0	10,0
Monat 8	7	10,0	2,5	47,5	2	7,5	5,0	10,0
Monat 9	7	10,0	0,0	42,5	2	5,0	0,0	10,0
Monat 10	6	11,3	-2,5	40,0	1	10,0	10,0	10,0
Monat 11	6	11,3	-5,0	40,0	0	-	-	-
Monat 12	6	10,0	-5,0	40,0	0	-	-	-

Tab. 7 Letter Score bei ZVV Patienten.

Letter Score ZVV								
Messzeitpunkt	Beginn mit Anti-VEGF				Beginn mit Ozurdex			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	24	10,0	-11,0	55,0	15	14,0	-5,0	45,0
Monat 2	23	15,0	-10,0	55,0	15	20,0	-11,0	45,0
Monat 3	22	19,8	-10,0	50,0	14	9,8	-15,0	42,5
Monat 4	22	17,5	-15,0	50,0	14	0,0	-38,5	45,0
Monat 5	21	9,0	-15,0	50,0	13	0,0	-61,0	40,0
Monat 6	19	10,0	-11,0	50,0	12	6,3	-45,0	40,0
Monat 7	19	15,0	-11,0	50,0	11	7,5	-15,0	40,0
Monat 8	16	7,5	-11,0	35,0	8	0,0	-30,0	15,5
Monat 9	16	2,5	-30,0	50,0	6	2,5	-61,0	10,0
Monat 10	14	5,0	-11,0	35,0	6	-9,0	-37,5	15,5
Monat 11	14	5,0	-37,0	35,0	6	0,0	-15,0	22,5
Monat 12	14	2,5	-37,0	35,0	5	-2,5	-15,0	3,5

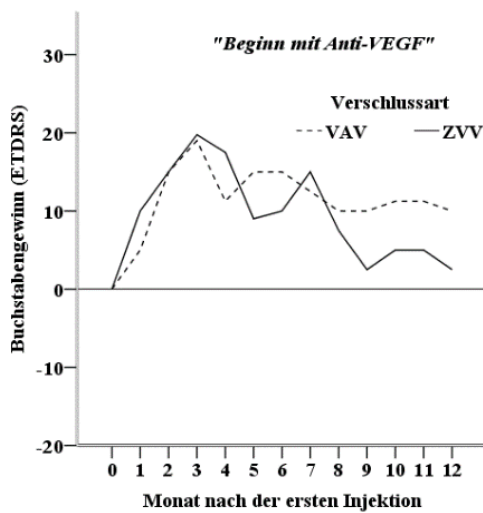


Abb. 12 Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Verschlussart in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“.

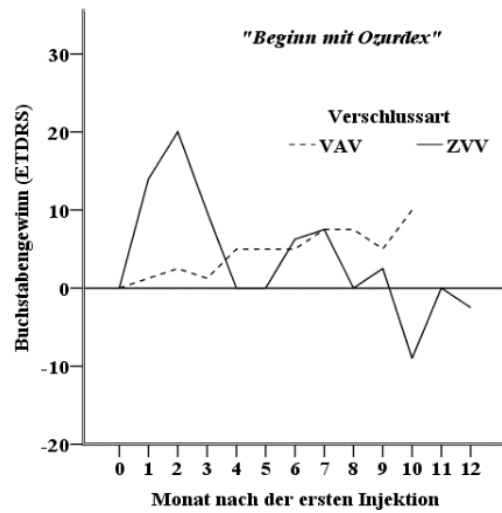


Abb. 13 Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Verschlussart in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“.

Tab. 8 Veränderung der CRT bei VAV-Patienten.

CRT VAV								
Messzeitpunkt	Beginn mit Anti-VEGF				Beginn mit Ozurdex			
	N	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	14	-155,5	-402,0	11,0	5	-83,0	-313,0	-10,0
Monat 2	14	-192,5	-863,0	-41,0	5	-218,0	-313,0	-10,0
Monat 3	14	-207,0	-861,0	-39,0	5	-218,0	-313,0	-10,0
Monat 4	13	-215,0	-865,0	-53,0	4	-161,5	-221,0	-10,0
Monat 5	10	-181,0	-865,0	174,0	4	-162,5	-218,0	10,0
Monat 6	9	-170,0	-865,0	399,0	3	-129,0	-194,0	-10,0
Monat 7	8	-101,0	-865,0	596,0	3	-123,0	-217,0	0,0
Monat 8	7	-192,0	-806,0	111,0	3	-117,0	-214,0	-2,0
Monat 9	6	-205,0	-420,0	88,0	3	-111,0	-210,0	-2,0
Monat 10	5	-216,0	-420,0	-142,0	2	-157,5	-210,0	-105,0
Monat 11	5	-165,0	-559,0	438,0	1	-99,0	-99,0	-99,0
Monat 12	4	-217,5	-829,0	438,0	1	-93,0	-93,0	-93,0

Tab. 9 Veränderung der CRT bei ZVV-Patienten.

CRT ZVV								
Messzeitpunkt	Beginn mit Anti-VEGF				Beginn mit Ozurdex			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	23	-250,0	-1012,0	0,0	13	-336,0	-922,0	216,0
Monat 2	21	-308,0	-996,0	200,0	13	-389,0	-1092,0	157,0
Monat 3	22	-310,5	-988,0	40,0	12	-410,0	-1092,0	271,0
Monat 4	22	-302,5	-1010,0	420,0	13	8,0	-1041,0	641,0
Monat 5	21	-182,0	-1010,0	420,0	11	-549,0	-751,0	521,0
Monat 6	19	-227,0	-914,0	65,0	10	-505,0	-1090,0	160,0
Monat 7	17	-308,0	-914,0	65,0	10	-593,5	-1090,0	271,0
Monat 8	15	-202,0	-701,0	105,0	7	-451,0	-1090,0	67,0
Monat 9	15	-234,0	-1092,0	105,0	6	-833,0	-1201,0	67,0
Monat 10	14	-216,5	-811,0	60,0	6	-702,0	-1201,0	75,0
Monat 11	13	-234,0	-762,0	64,0	8	-552,0	-901,0	252,0
Monat 12	14	-381,5	-807,0	64,0	6	-674,0	-901,0	67,0

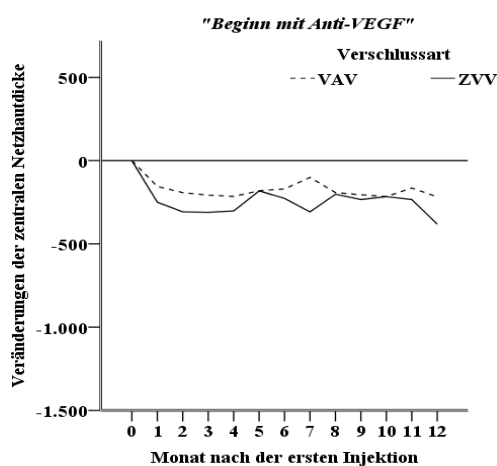


Abb. 14 Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Verschlussart in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“.

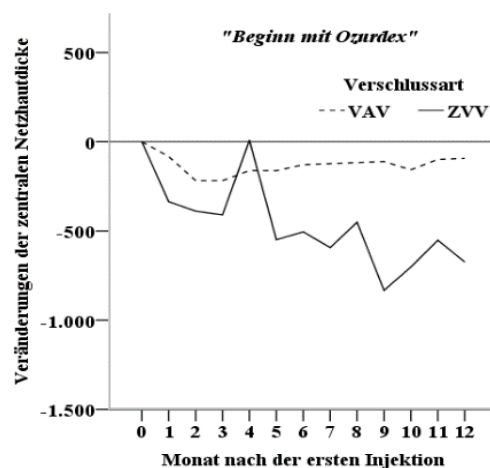


Abb. 15 Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Verschlussart in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“.

### 6.3.2 Einfluss der initialen Sehschärfe auf Effektivität der Therapie

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den Zulassungsstudien zu ermöglichen, haben wir die Patienten in 3 Subgruppen geteilt. Die erste Subgruppe bildeten die Patienten mit einer initialen Sehschärfe 0,05–0,5. Dieser Sehschärfenbereich entsprach den Einschlusskriterien der meisten Zulassungsstudien<sup>47 69 84 90 91 70</sup>. Die sonstigen 2 Subgruppen bildeten die Patienten, die aufgrund der zu guten bzw. zu schlechten Sehschärfe die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien nicht erfüllt hätten.

Die Patienten mit einer Sehschärfe von 0,05–0,5 dezimal machten den Großteil in beiden Gruppen aus (77 % der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und 86 % der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“), Patienten mit einer Sehschärfe < 0,05 hingegen nur einen kleinen Anteil (8 % der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und 5 % „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“). Die Sehschärfe > 0,5 dezimal wurde bei entsprechend 15 % und 10 % der Patienten der jeweiligen Gruppen beobachtet (Tabellen 10 und 11).

Der geringste Visusanstieg aber gleichzeitig meist stabile Effekt wurde in den beiden Gruppen bei Patienten mit der Ausgangssehstärke > 0,5 beobachtet. Der Letter Score schwankte in allen ersten 12 Therapiemonaten um den Ausgangswert.

Die Visuentwicklung in der Subgruppe mit Sehschärfen von 0,05–0,5 ähnelte der Entwicklung des gesamten Patientenkollektivs. Der Letter Score in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ erreichte im dritten Monat das Maximum von 20,0 Buchstaben, um danach konstant geringer zu werden, nach 12 Monaten betrug er immer noch 10,0 Buchstaben. Der Letter Score in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ stieg im Monat 2 bis zu seinem Maximum von 10,0 Buchstaben, um erneut im Monat 4 bis zum Ausgangsniveau abzufallen. Es folgte ein zweiter Anstieg, der allerdings geringer als der erste war und in den darauffolgenden Monaten wieder komplett verschwand. Bei Patienten mit dem schlechtesten Ausgangsvisus von < 0,05 dezimal der beiden Gruppen wurde der höchste Letter Score, aber auch die größte Schwankung beobachtet (siehe Abbildungen 16 und 17, Tabellen 10 und 11).

In den Subgruppen mit Sehschärfen von 0,05–0,5 sowie > 0,5 zeigte sich ein Trend zu besseren Ergebnissen in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ als in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“.

Die Entwicklung der CRT war analog zu den Entwicklungen des Letter Score (Tabellen 12–13 sowie Abbildungen 18–19).

In der Subgruppe mit der besten Ausgangssehstärke > 0,5 schwankten die CRT-Veränderungen der beiden Gruppen stets um das Ausgangsniveau.

In der Subgruppe mit Sehschärfen von 0,05–0,5 war die CRT-Abnahme vergleichsweise größer. In der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ variierte sie in allen ersten 12 Behandlungsmonaten zwischen 183,5–301,0  $\mu\text{m}$  (Medianwerte). In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ nahm die CRT bis zum dritten Monat ab, der Median der CRT-Veränderung gegenüber der Baseline betrug –336,0  $\mu\text{m}$  im Monat 3. Im Monat 4 kam es teilweise zur Rückbildung des erreichten Effekts, die CRT-Veränderung betrug dann nur –71,5  $\mu\text{m}$ . Ab dem Monat 5 kam es erneut zur konstanten Abnahme der CRT, die allerdings mit einer geringeren als der ursprünglichen Zunahme des Letter Score einherging.

In der kleinen Subgruppe mit Ausgangssehschärfe < 0,05 dezimal kam es in beiden Gruppen zur stärksten CRT-Abnahme (der Median betrug max. – 663,5  $\mu\text{m}$  in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und – 1088,0  $\mu\text{m}$  in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“), die allerdings die stärksten Schwankungen zeigte.

Aufgrund der sehr geringen Zahl der Patienten in meisten Subgruppen, sowie der sehr ungleichen Verteilung der Zahl der Patienten zwischen den Gruppen wurden keine statistischen Tests vorgenommen.

**Tab. 10** Letter Score in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „*Beginn mit Anti VEGF*“.

Letter Score „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “												
Messzeitpunkt	A (initiale BCVA < 0,05 Dezimal)				B (initiale BCVA: 0,05- 0,5 Dezimal)				C (initiale BCVA > 0,5 Dezimal)			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	3	4,0	-11,0	26,0	30	11,3	-7,5	55,0	6	3,8	-1,0	10,0
Monat 2	3	19,0	0,0	46,0	29	15,0	-10,0	55,0	6	5,0	-1,0	10,0
Monat 3	3	19,0	0,0	50,0	28	20,0	-10,0	50,0	6	0,0	0,0	10,0
Monat 4	3	9,0	4,0	50,0	28	20,0	-15,0	50,0	5	5,0	0,0	10,0
Monat 5	2	29,5	9,0	50,0	26	15,0	-15,0	5,0	4	5,6	2,5	10,0
Monat 6	2	19,5	-11,0	50,0	23	15,0	-10,0	37,0	4	7,5	-5,0	10,0
Monat 7	2	19,5	-11,0	50,0	22	15,0	-10,0	50,0	4	10,0	2,5	10,0
Monat 8	2	-5,5	-11,0	0,0	19	15,0	-10,0	47,5	2	5,0	2,5	7,5
Monat 9	2	-5,5	-11,0	0,0	19	10,0	-30,0	50,0	2	5,0	0,0	10,0
Monat 10	1	-11,0	-11,0	-11,0	18	11,3	-10,0	40,0	1	-2,5	-2,5	-2,5
Monat 11	1	-37,0	-37,0	-37,0	18	11,3	-10,0	40,0	1	-5,0	-5,0	-5,0
Monat 12	1	-37,0	-37,0	-37,0	18	10,0	-10,0	40,0	1	-5,0	-5,0	-5,0

**Tab. 11** Letter Score in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“.

Letter Score „ <i>Beginn mit Ozurdex</i> “												
Messzeitpunkt	A (initiale BCVA < 0,05 Dezimal)				B (initiale BCVA: 0,05-0,5 Dezimal)				C (initiale BCVA > 0,5 Dezimal)			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	1	27,5	27,5	27,5	18	11,3	-5,0	45,0	2	-2,5	-5,0	0,0
Monat 2	1	27,5	27,5	27,5	18	10,0	-11,0	45,0	2	-1,3	-2,5	0,0
Monat 3	1	30,0	30,0	30,0	17	7,5	-15,0	42,5	2	0,0	-2,5	2,5
Monat 4	1	27,5	27,5	27,5	16	0,0	-38,5	45,0	2	2,5	0,0	5,0
Monat 5	1	27,5	27,5	27,5	15	5,0	-61,0	40,0	2	-2,5	-5,0	0,0
Monat 6	1	7,5	7,5	7,5	12	7,5	-45,0	40,0	2	1,3	-2,5	5,0
Monat 7	1	15,5	15,5	15,5	10	8,8	-15,0	40,0	2	2,5	0,0	5,0
Monat 8	1	15,5	15,5	15,5	7	0,0	-30,0	12,5	2	3,8	2,5	5,0
Monat 9	1	7,5	7,5	7,5	5	0,0	-61,0	10,0	2	2,5	0,0	5,0
Monat 10	1	15,5	15,5	15,5	5	-15,0	-37,5	10,0	1	2,5	2,5	2,5
Monat 11	1	22,5	22,5	22,5	4	-4,3	-15,0	0,0	1	0,0	0,0	0,0
Monat 12	0	-	-	-	4	-5,5	-15,0	3,5	1	0,0	0,0	0,0

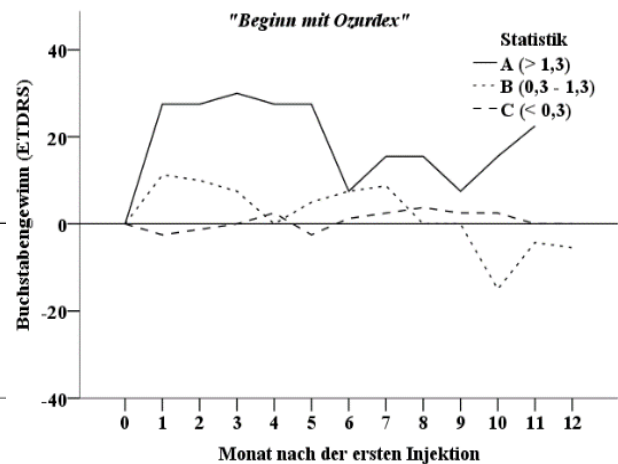
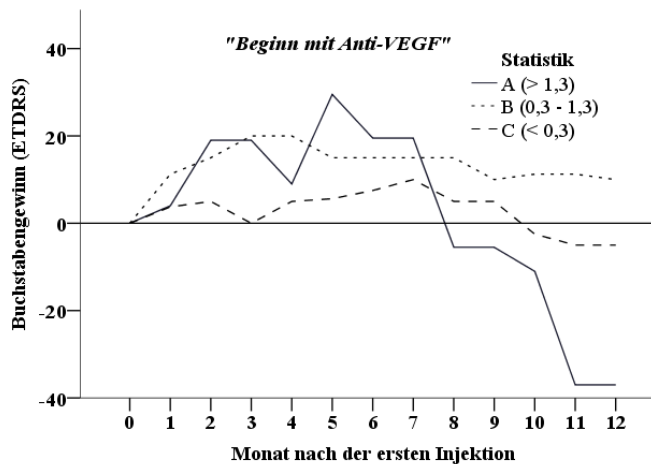


Abb. 16 Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“.

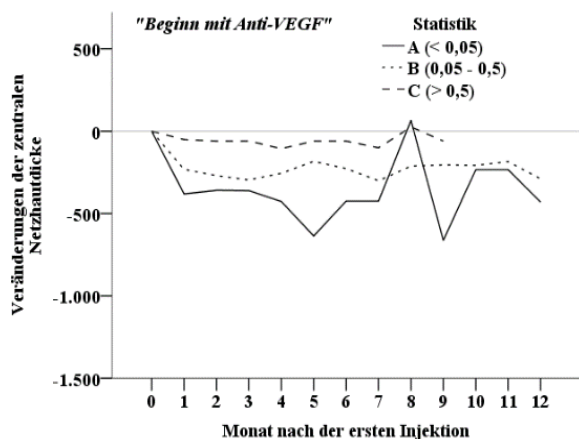
Abb. 17 Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“.

Tab. 12 Veränderungen der CRT in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „Beginn mit Anti VEGF“.

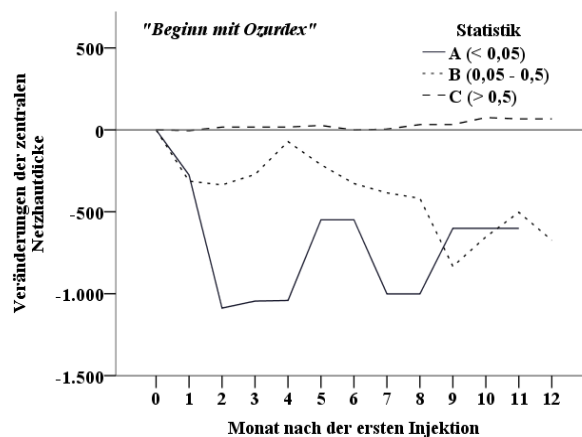
CRT „Beginn mit Anti-VEGF“												
Messzeitpunkt	A (initiale BCVA < 0,05 dezimal)			B (initiale BCVA: 0,05 – 0,5 dezimal)				C (initiale BCVA > 0,5 dezimal)				
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.
Monat 1	3	-381,0	-1012,0	11,0	29	-232,0	-759,0	0,0	5	-51,0	-363,0	-21,0
Monat 2	3	-359,0	-996,0	-239,0	27	-270,0	-863,0	200,0	5	-60,0	-323,0	-41,0
Monat 3	3	-361,0	-988,0	-266,0	28	-296,0	-861,0	40,0	5	-60,0	-304,0	-39,0
Monat 4	3	-427,0	-1010,0	-268,0	28	-255,5	-865,0	420,0	4	-106,0	-298,0	-53,0
Monat 5	2	-636,5	-1010,0	-263,0	26	-183,5	-865,0	420,0	3	-60,0	-149,0	-18,0
Monat 6	2	-424,5	-914,0	65,0	23	-227,0	-865,0	399,0	3	-60,0	-118,0	4,0
Monat 7	2	-424,5	-914,0	65,0	21	-301,0	-865,0	596,0	2	-101,0	-142,0	-60,0
Monat 8	1	65,0	65,0	65,0	19	-212,0	-806,0	105,0	2	25,5	-60,0	111,0
Monat 9	2	-663,0	-1092,0	-234,0	18	-205,0	-802,0	105,0	1	-60,0	-60,0	-60,0
Monat 10	1	-234,0	-234,0	-234,0	18	-207,5	-811,0	60,0	0	-	-	-
Monat 11	1	-234,0	-234,0	-234,0	17	-185,0	-762,0	438,0	0	-	-	-
Monat 12	1	-431,0	-431,0	-431,0	17	-290,0	-829,0	438,0	0	-	-	-

Tab. 13 Veränderungen der CRT in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“.

CRT „Beginn mit Ozurdex“												
Messzeitpunkt	A (initiale BCVA < 0,05 dezimal)			B (initiale BCVA: 0,05 – 0,5 dezimal)				C (initiale BCVA > 0,5 dezimal)				
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.
Monat 1	1	-276,0	-276,0	-276,0	15	-313,0	-922,0	216,0	2	-5,0	-10,0	0,0
Monat 2	1	-1088,0	-1088,0	-1088,0	15	-336,0	-1092,0	157,0	2	17,0	-10,0	44,0
Monat 3	1	-1045,0	-1045,0	-1045,0	14	-272,0	-1092,0	271,0	2	17,0	-10,0	44,0
Monat 4	1	-1041,0	-1041,0	-1041,0	14	-71,5	-751,0	641,0	2	17,0	-10,0	44,0
Monat 5	1	-549,0	-549,0	-549,0	12	-213,0	-751,0	521,0	2	27,0	10,0	44,0
Monat 6	1	-549,0	-549,0	-549,0	10	-327,5	-1090,0	160,0	2	-0,5	-10,0	9,0
Monat 7	1	-1001,0	-1001,0	-1001,0	10	-384,5	-1090,0	271,0	2	4,5	0,0	9,0
Monat 8	1	-1001,0	-1001,0	-1001,0	7	-418,0	-1090,0	-117,0	2	32,5	-2,0	67,0
Monat 9	1	-601,0	-601,0	-601,0	6	-833,0	-1201,0	-111,0	2	32,5	-2,0	67,0
Monat 10	1	-601,0	-601,0	-601,0	6	-653,0	-1201,0	-105,0	1	75,0	75,0	75,0
Monat 11	1	-601,0	-601,0	-601,0	7	-503,0	-901,0	252,0	1	67,0	67,0	67,0
Monat 12	0	-	-	-	6	-674,0	-901,0	-93,0	1	67,0	67,0	67,0



**Abb. 18** Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“.



**Abb. 19** Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“.

### 6.3.3 Einfluss der Dauer der Symptome zu Beginn der Therapie auf ihre Effektivität

In beiden Behandlungsgruppen wurden mehrheitlich Patienten mit einer kurzen Dauer der Symptome vor der ersten Injektion behandelt. Die Anteile der Patienten mit einer Verschlussdauer  $< 183$  Tage betragen 87 % in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ und 71 % in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“ (Tabellen 14 und 15). Die Intervalle zwischen Symptombeginn und der ersten Injektion betragen 24,0 Tage in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ und 58,0 Tage in „Beginn mit Ozurdex®“ (Median) und waren statistisch signifikant unterschiedlich ( $p = 0,012$ ).

In der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ erreichten die Patienten mit einer Symptombdauer  $< 183$  Tage einen höheren Letter Score als die Patienten mit längerer Symptombdauer. Der maximale Therapieeffekt trat in einer vergleichsweise kürzeren Zeit ein. Der maximale Letter Score wurde nach 3 Monaten erreicht und betrug 20,0 Buchstaben. In der Subgruppe mit Symptombdauer  $\geq 183$  Tage baute sich der Effekt langsamer auf, der Gipfel von 15,0 Buchstaben zeigte sich im Monat 7. Nach Erreichen des Maximums zeigte sich in beiden Subgruppen – bei stets sinkender Patientenzahl – eine konstante Abnahme des erreichten Effekts, sodass sich die Letter Scores in der zweiten Jahreshälfte einander annäherten. Nach 12 Therapiemonaten betragen sie 7,5 bzw. 5,0 Buchstaben in den Subgruppen mit Symptombdauer  $< 183$  bzw.  $\geq 183$  Tagen (siehe Abbildung 20, Tabelle 14).

In der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“ kam es nach Beginn der Therapie in den beiden Subgruppen zu einem Visusanstieg. Der maximale Letter Score wurde zwischen dem zweiten und dritten Therapiemonat erreicht und war – anders als in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ – höher in der Subgruppe mit Symptombdauer  $\geq 183$  Tage (22,5 vs. 10,0 Buchstaben). Ebenfalls baute sich der Effekt bei Patienten mit längerer Symptombdauer langsamer auf. In beiden Subgruppen kam es im Monat 4 zur vollständigen Rückbildung des erreichten Effekts. In den folgenden Monaten kam es

in beiden Subgruppen zum erneuten Anstieg des Letter Score, der allerdings geringer als der erste war und sich zum Ende des ersten Behandlungsjahres wieder abbaute. In der zweiten Jahreshälfte variierten die gemessenen Werte um das Ausgangsniveau (Abbildung 21, Tabelle 15).

Bei Patienten mit initialer Symptombdauer < 183 Tage zeigte sich ein Trend zu besseren Ergebnissen, wenn die Therapie mit einem Anti-VEGF Upload und nicht mit Ozurdex® begonnen wurde. In der Subgruppe mit längerer Symptombdauer erreichten die Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ initial höhere Letter Scores, die Werte schwankten aber im weiteren Verlauf deutlich stärker als in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“.

In der Upload-Phase war die Verringerung der CRT in allen Subgruppen ähnlich (Abbildungen 22–23, Tabellen 16–17). Der erreichte Letter Score konnte im weiteren Therapieverlauf am besten bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 183 Tage und Therapiebeginn mit Anti-VEGF aufrechterhalten werden. Die CRT-Veränderung betrug in dieser Subgruppe nach 12 Monaten – 402,0 µm (Median). Die Patienten mit längerer Erkrankungsdauer der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ zeigten nach dem Übergang in die PRN-Strategie eine höhere Rezidivtendenz. Die CRT stieg im Monat 6 wieder an, sodass sie nur um 60,0 µm (Median) geringer als der Ausgangswert war. Weitere Monate brachten eine erneute Abnahme der CRT, im Monat 12 betrug sie – 252,0 µm (Median). Beide Subgruppen der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ zeigten einen rezidivbedingten Verlust des erreichten Effekts im Monat 4. Danach zeigte sich in der Subgruppe mit initialer Symptombdauer < 183 Tage eine immer stärkere CRT-Abnahme. In der Subgruppe mit längerer Symptombdauer zeigte sich ebenfalls eine geringe erneute CRT-Abnahme, die sich wieder abbaute. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den meisten Subgruppen wurden keine statistischen Tests vorgenommen.

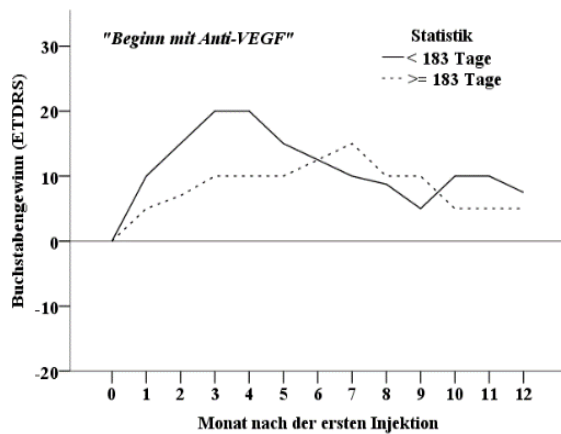
**Tab. 14** Letter Score in Abhängigkeit von der Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“.

Letter Score „ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “								
Messzeitpunkt	Symptombdauer < 183 Tage				Symptombdauer ≥ 183 Tage			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	34	10,0	-11,0	55,0	5	5,0	0,0	15,0
Monat 2	33	15,0	-10,0	55,0	5	7,0	0,0	22,0
Monat 3	32	20,0	-10,0	50,0	5	10,0	0,0	22,0
Monat 4	31	20,0	-15,0	50,0	5	10,0	2,5	22,0
Monat 5	27	15,0	-15,0	50,0	5	10,0	2,5	25,0
Monat 6	24	12,5	-11,0	50,0	5	12,5	5,0	22,0
Monat 7	23	10,0	-11,0	50,0	5	15,0	2,5	24,0
Monat 8	18	8,8	-11,0	47,5	5	10,0	2,5	34,0
Monat 9	18	5,0	-30,0	42,5	5	10,0	0,0	50,0
Monat 10	16	10,0	-11,0	40,0	4	5,0	-2,5	12,5
Monat 11	16	10,0	-37,0	40,0	4	5,0	-5,0	12,5
Monat 12	16	7,5	-37,0	40,0	4	5,0	-5,0	10,0

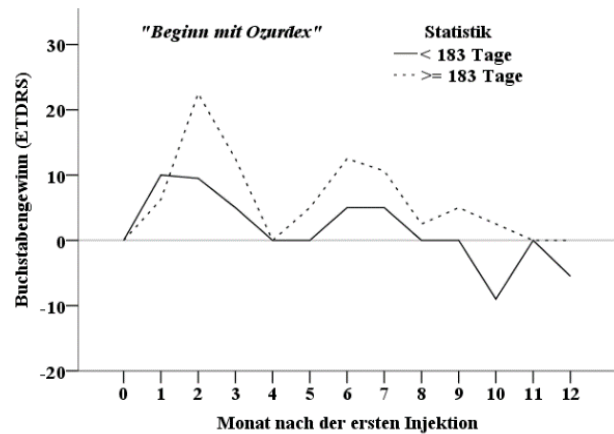


**Tab. 15** Letter Score in Abhängigkeit von der Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“.

„Beginn mit Ozurdex®“								
Messzeitpunkt	Symptombdauer < 183 Tage				Symptombdauer ≥ 183 Tage			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	15	10,0	-5,0	40,0	6	6,3	-5,0	45,0
Monat 2	15	9,5	-11,0	40,0	6	22,5	-5,0	45,0
Monat 3	14	5,0	-15,0	35,0	6	12,5	-15,0	42,5
Monat 4	13	0,0	-38,5	45,0	6	0,0	-15,0	40,0
Monat 5	13	0,0	-61,0	40,0	5	5,0	-5,0	40,0
Monat 6	11	5,0	-45,0	40,0	4	12,5	-2,5	40,0
Monat 7	9	5,0	-15,0	40,0	4	10,6	0,0	40,0
Monat 8	7	0,0	-30,0	15,5	3	2,5	0,0	12,5
Monat 9	7	0,0	-61,0	10,0	1	5,0	5,0	5,0
Monat 10	6	-9,0	-37,5	15,5	1	2,5	2,5	2,5
Monat 11	5	0,0	-15,0	22,5	1	0,0	0,0	0,0
Monat 12	4	-5,5	-15,0	3,5	1	0,0	0,0	0,0



**Abb. 20** Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von der Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“.



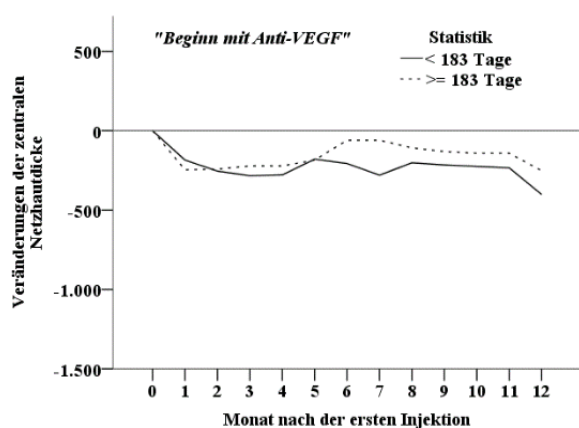
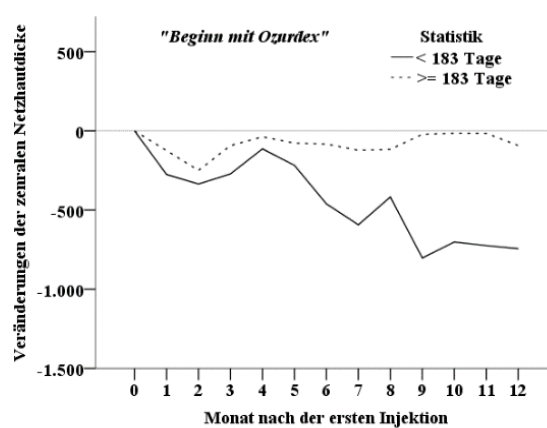
**Abb. 21** Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“.

**Tab. 16** CRT Veränderungen in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“.

CRT „Beginn mit Anti-VEGF“								
Messzeitpunkt	Symptombdauer < 183 Tage				Symptombdauer ≥ 183 Tage			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	32	-185,0	-1012,0	11,0	5	-246,0	-336,0	-60,0
Monat 2	30	-254,5	-996,0	200,0	5	-242,0	-355,0	-60,0
Monat 3	31	-284,0	-988,0	40,0	5	-222,0	-343,0	-60,0
Monat 4	30	-278,5	-1010,0	420,0	5	-222,0	-343,0	-60,0
Monat 5	26	-179,5	-1010,0	420,0	5	-185,0	-343,0	174,0
Monat 6	23	-207,0	-914,0	399,0	5	-60,0	-301,0	174,0
Monat 7	20	-280,0	-914,0	596,0	5	-60,0	-308,0	88,0
Monat 8	17	-202,0	-806,0	111,0	5	-108,0	-314,0	88,0
Monat 9	17	-216,0	-1092,0	105,0	4	-131,5	-314,0	88,0
Monat 10	16	-225,0	-811,0	60,0	3	-142,0	-259,0	29,0
Monat 11	15	-234,0	-762,0	438,0	3	-142,0	-183,0	39,0
Monat 12	15	-402,0	-829,0	438,0	3	-252,0	-361,0	-183,0

**Tab. 17** CRT Veränderungen in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“.

CRT „Beginn mit Ozurdex®“								
Messzeitpunkt	Symptombdauer < 183 Tage				Symptombdauer ≥ 183 Tage			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	13	-276,0	-922,0	216,0	5	-125,0	-445,0	0,0
Monat 2	13	-336,0	-1092,0	157,0	5	-250,0	-445,0	44,0
Monat 3	12	-272,0	-1092,0	204,0	5	-93,0	-445,0	271,0
Monat 4	12	-114,0	-1041,0	641,0	5	-38,0	-519,0	271,0
Monat 5	11	-218,0	-751,0	521,0	4	-77,5	-650,0	44,0
Monat 6	9	-461,0	-1090,0	160,0	4	-83,5	-774,0	9,0
Monat 7	8	-593,5	-1090,0	53,0	5	-123,0	-740,0	271,0
Monat 8	7	-418,0	-1090,0	-2,0	3	-117,0	-708,0	67,0
Monat 9	7	-803,0	-1201,0	-2,0	2	-22,0	-111,0	67,0
Monat 10	6	-702,0	-1201,0	-210,0	2	-15,0	-105,0	75,0
Monat 11	5	-725,0	-901,0	-503,0	4	-16,0	-177,0	252,0
Monat 12	4	-744,0	-901,0	-623,0	3	-93,0	-460,0	67,0

**Abb. 22** Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“.**Abb. 23** Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in Abhängigkeit von Symptombdauer vor der ersten Injektion in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“.

### 6.3.4 Einfluss der einmaligen Vorbehandlung mit Bevacizumab auf die Ergebnisse der Ozurdex®-Therapie

12 Patienten der Gruppe „Beginn mit Ozurdex“ (57 %, davon 3 Patienten mit VAV und 9 mit ZVV) erhielten im Rahmen der initialen stationären Risikoabklärung eine einmalige Bevacizumab-Injektion. Die initiale Sehschärfe dieser Subgruppe betrug 0,13, die CRT 933,0  $\mu\text{m}$ , die Symptombdauer bei der ersten Injektion 35 Tage. Die zweite Subgruppe erhielt direkt ein Ozurdex®- Implantat. In dieser Subgruppe fanden sich 9 Patienten (6 ZVV und 3 mit VAV), mit einem Visus 0,1 dezimal, CRT von 493,0  $\mu\text{m}$ , und Symptombdauer von 167 Tagen (Mediane).

Die mit Bevacizumab vorbehandelte Gruppe zeigte nach Therapiebeginn eine stetige Visuszunahme und Abnahme der CRT. Der maximale Letter Score wurde im Wirkungsgipfel des Ozurdex®-Implantates im Monat 3 erreicht und betrug 9,5 Buchstaben (Abbildung 24 und Tabelle 18). Die mittlere CRT-Abnahme betrug in diesem Monat 532,0  $\mu\text{m}$  (Abbildung 25 und Tabelle 19).

Danach zeigte sich allerdings, ungeachtet der weiteren Abnahme der CRT, eine schwankende aber stetige Abnahme des Letter Score. 12 Monate nach Therapiebeginn lag der Letter Score 5,5 Buchstaben unter dem Ausgangsniveau. Die Veränderung der CRT zur Baseline betrug zu diesem Zeitpunkt  $-725,0 \mu\text{m}$ .

Die Subgruppe ohne Bevacizumab-Vorbehandlung zeigte nach Therapiebeginn eine im Vergleich zur vorbehandelten Subgruppe geringere Abnahme der CRT (Abbildung 25 und Tabelle 19) und zugleich einen höheren Visusgewinn (Abbildung 24 und Tabelle 18). Der maximale Therapieeffekt wurde im Wirkungsgipfel des Ozurdex<sup>®</sup>-Implantates, 2 Monate nach Therapiebeginn erreicht. Der Letter Score betrug dann 20,0 Buchstaben (Median), die CRT-Veränderung  $-313,0 \mu\text{m}$  (Median). Im dritten Therapiemonat kam es zu einer Rückbildung des erreichten Effekts. Danach schwankte die CRT-Veränderung um den Ausgangswert. Der Letter Score stieg in den weiteren Therapiemonaten wieder, der erneute Anstieg war jedoch geringer als der primäre und baute sich vollständig wieder ab.

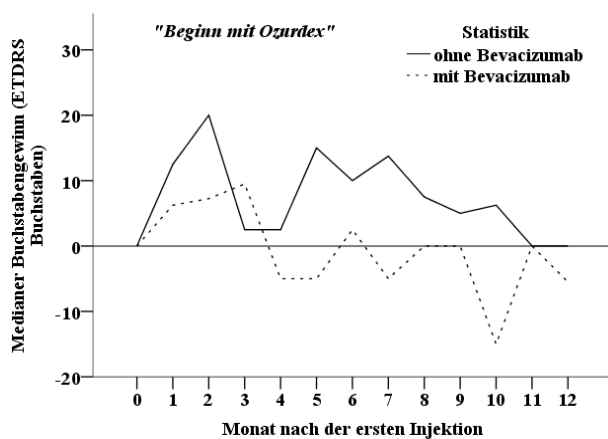
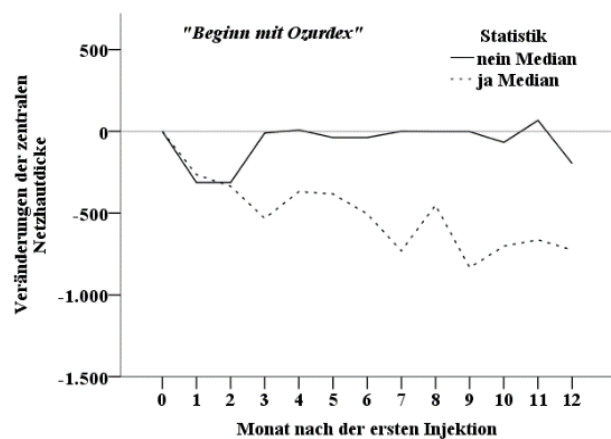
Aufgrund der geringen Patientenzahl in den Subgruppen wurden keine statistischen Tests vorgenommen.

**Tab. 18** Letter Score in der Gruppe "Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>" mit und ohne initiale Bevacizumab-Injektion.

Messzeitpunkt	Letter Score							
	nicht vorbehandelt				Vorbehandelt			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	9	12,5	-5,0	45,0	12	6,3	-5,0	40,0
Monat 2	9	20,0	-2,5	45,0	12	7,3	-11,0	40,0
Monat 3	9	2,5	-15,0	42,5	11	9,5	-15,0	30,0
Monat 4	8	2,5	-15,0	45,0	11	-5,0	-38,5	27,5
Monat 5	7	15,0	-5,0	40,0	11	-5,0	-61,0	27,5
Monat 6	7	10,0	-2,5	40,0	8	2,5	-45,0	15,0
Monat 7	7	13,8	0,0	40,0	6	-5,0	-15,0	15,5
Monat 8	4	7,5	2,5	12,5	6	0,0	-30,0	15,5
Monat 9	3	5,0	0,0	10,0	5	0,0	-61,0	10,0
Monat 10	2	6,3	2,5	10,0	5	-15,0	-37,5	15,5
Monat 11	1	0,0	0,0	0,0	5	0,0	-15,0	22,5
Monat 12	1	0,0	0,0	0,0	4	-5,5	-15,0	3,5

Tab. 19 CRT-Veränderungen in der Gruppe "Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>" mit und ohne initiale Bevacizumab Injektion.

Messzeitpunkt	CRT- Veränderungen							
	nicht vorbehandelt				Vorbehandelt			
	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum
Monat 1	7	-313,0	-572,0	0,00	11	-265,0	-922,0	216,0
Monat 2	7	-313,0	-641,0	44,0	11	-336,0	-1092,0	157,0
Monat 3	7	-10,0	-445,0	271,0	10	-532,0	-1092,0	204,0
Monat 4	7	8,0	-221,0	641,0	10	-368,5	-1041,0	343,0
Monat 5	5	-38,0	-650,0	44,0	10	-383,5	-751,0	521,0
Monat 6	5	-38,0	-647,0	9,0	8	-505,0	-1090,0	160,0
Monat 7	7	0,0	-654,0	271,0	6	-730,5	-1090,0	-123,0
Monat 8	3	-2,0	-214,0	67,0	7	-451,0	-1090,0	-117,0
Monat 9	3	-2,0	-210,0	67,0	6	-833,0	-1201,0	-111,0
Monat 10	2	-67,5	-210,0	75,0	6	-702,0	-1201,0	-105,0
Monat 11	3	67,0	-177,0	252,0	6	-663,0	-901,0	-99,0
Monat 12	2	-196,5	-460,0	67,0	5	-725,0	-901,0	-93,0

Abb. 24 Buchstabengewinn gegenüber der Baseline in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>“. Subgruppen mit und ohne Vorbehandlung mit Bevacizumab.Abb. 25 Veränderungen der CRT gegenüber der Baseline in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>“. Subgruppen mit und ohne Vorbehandlung mit Bevacizumab.

## 6.4 Komplikationen

Zu Beginn der Therapie waren 8 erkrankte Augen in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ bereits pseudophak (21 %). 5 weitere Augen (13 %) hatten eine fortgeschrittene Katarakt, sodass eine Katarakt-Operation direkt nach Therapiebeginn durchgeführt wurde. Unter den nicht voroperierten 26 Augen kam es bei 7 zu einer Progression der Linsentrübung im Laufe der Therapie (27 % der nicht voroperierten Augen). Bei 2 davon trat die Progression allerdings erst nach Therapiewechsel zum Dexamethason-Implantat auf, die Katarakte bei diesen Patienten nahmen die typische steroidbedingte posteriore subkapsuläre Form an. Zur Kataraktentwicklung im Laufe der Anti-VEGF-Therapie kam es somit bei 5 Patienten (13 % der gesamten Gruppe, 19 % der zuvor nicht operierten Augen). Die Katarakt-Operation wurde bei 4 Augen durchgeführt (10 % der gesamten Gruppe, 15 % der nicht voroperierten Augen).

In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ waren 5 erkrankte Augen (24 %) zu Therapiebeginn bereits pseudophak, 3 weitere Augen (14 %) wurden aufgrund einer Katarakt kurz nach Therapiebeginn operiert. Unter den übrigen 13 Patienten dieser Gruppe kam es in den 4 behandelten Augen im Laufe der Therapie zu einer Zunahme der Linsentrübung (31 % der nicht voroperierten Augen, 19 % der gesamten Gruppe). Bei 2 dieser Augen nahm die Katarakt eine typisch steroidbedingte Form an. Die Katarakt-Operation wurde bei 2 Patienten durchgeführt (15 % der nicht voroperierten Augen, 9 % der gesamten Gruppe).

18 Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ litten zu Beginn der Therapie bereits an einem primären Offenwinkelglaukom (POWG). Während der Therapie kam es bei 6 Patienten zu einem Tensioanstieg > 25 mmHg, bei 4 davon allerdings erst nach dem Therapiewechsel zu Ozurdex<sup>®</sup>. Alle Therapiewechsler, bei welchen es zu einem Tensioanstieg kam, litten davor an POWG. 3 Tensioanstiege waren medikamentös regulierbar. Bei den übrigen 3 Patienten, die zur Gruppe der Therapiewechsler gehörten, stieg der IOD auf über 35 mmHg und ließ sich medikamentös nicht regulieren, sodass operative Maßnahmen notwendig waren. Bei 2 Patienten erfolgte eine Zyklphotokoagulation, bei einem zusätzlich eine Ozurdex<sup>®</sup>-Explantation. Bei einem weiteren Patienten war das Vorgehen zum Stichtag noch nicht festgelegt worden.

In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ litten zu Beginn der Behandlung zwei 2 Patienten an POWG. Zum Tensioanstieg im Laufe der Therapie kam es bei 6 Patienten, keiner davon litt zuvor an POWG. Bei 5 Patienten war es ein Tensioanstieg nach Ozurdex<sup>®</sup>-Implantation. Bei 2 davon ließ sich der Augendruck medikamentös bis zum Abklingen der Wirkung des Implantates nicht regulieren. Aufgrund des Druckanstiegs erfolgte bei 4 Patienten ein Therapiewechsel zu einem Anti-VEGF-Präparat, bei einem Patienten war keine weitere Therapie notwendig. Beim sechsten Patienten war der Druckanstieg der Entwicklung von Neovaskularisationen geschuldet.

Zur Entwicklung von Neovaskularisationen kam es insgesamt bei jeweils 2 Patienten in den beiden Gruppen. In der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ kam es infolge dessen bei beiden Patienten zu einer Glaskörperhämorrhagie, in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ entwickelte sie sich bei einem Patienten. Bei dem zweiten Patienten dieser Gruppe kam es zu dem bereits beschriebenen rubeotischen Glaukom. Die Glaskörperhämorrhagien wurden mit einer pars plana Vitrektomie behandelt, das rubeotische Glaukom mit einer Kombination von Netzhaut-Kryokoagulation und Zyklkryokoagulation.

## 6.5 Therapie- und Beobachtungsdauer

Der Stichtag zur Identifikation der Fälle zur Auswertung war Anfang Dezember 2016. Zu diesem Zeitpunkt war nur bei einem Patienten der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten die Therapie nicht vollständig beendet. Die Therapiedaueranalyse zeigt Abbildung 26. Die Therapie dauerte im Mittel 8,0 Monate in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ und 9,0 Monate und in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ (Median). Die Dauer der Therapie unterschied sich jedoch zwischen den Gruppen nicht signifikant (Tabelle 20).

Tab. 20 Test für Statistik – Log Rank Test (Cox Mantel)

	Gruppe	N	Median	Mittelwert	Ereignisse beobachtet	Ereignisse erwartet	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
Therapiedauer	„ <i>Beginn mit Ozurdex®</i> “	21	8,0	9,9	21	17,4	1,2	1	0,28
	„ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “	39	9,0	12,6	38	41,6			

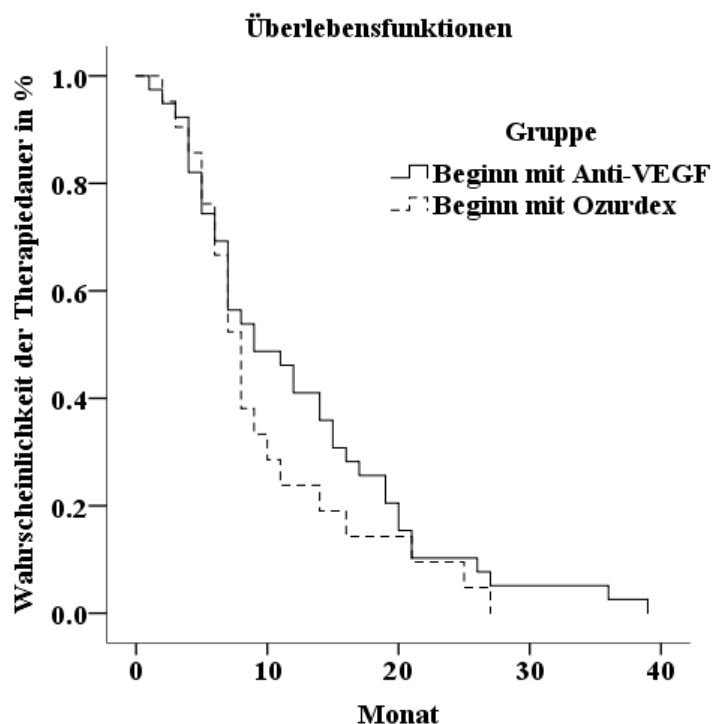


Abb. 26 Kaplan-Meier-Darstellung der Therapiedauer.

Die Follow-Up-Dauer nach der letzten Injektion betrug in beiden Behandlungsgruppen 2,0 Monate (Mediane).

Bei etwa 35 % aller Patienten wurde die Therapie vorzeitig beendet. Entweder sind die Patienten zu einer geplanten Kontrolle nicht erschienen oder haben keine weitere Therapie gewünscht. Hat sich ein Patient – nach einer Rücksprache – für die Fortführung der Therapie bei einem anderen Arzt entschieden, wurde dies während der Datenauswertung gesondert vermerkt. Abbildung 27

zeigt die Unterschiede der Gründe für die Therapiebeendigung zwischen den Gruppen. Die Therapie wurde in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ häufiger vorzeitig abgebrochen (38 % der Patienten). Nur 43 % der Patienten dieser Gruppe haben bis zum Stichtag eine Stabilisierung des Befundes erreicht und somit die Therapie beendet. In der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ konnte die Therapie häufiger vervollständigt werden (56 % der Gruppe). Auch in dieser Gruppe haben allerdings 33 % der Patienten die Therapie vorzeitig abgebrochen. Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 21).

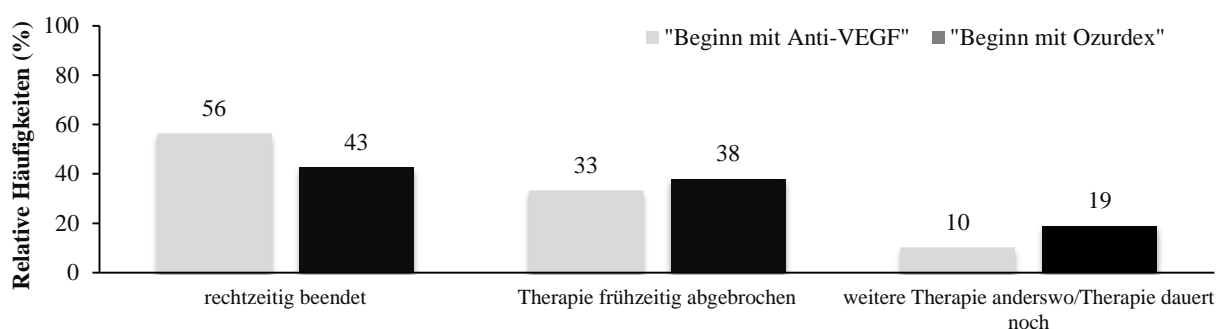


Abb. 27 Gründe für die Therapiebeendigung

Tab. 21 Test für Statistik – Chi-Quadrat mit Cramers-V-Kontingenzkoeffizient

	Gruppe	N	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Exakte Signifikanz	Cramers V	Exakte Signifikanz
Gründe für die Therapiebeendigung	„ <i>Beginn mit Anti-VEGF</i> “	39	1,36	2	0,52	0,15	0,52
	„ <i>Beginn mit Ozurdex</i> <sup>®</sup> “	21					

## 6.6 Therapiewechsel

67 % der Patienten erhielten bis zum Ende der Therapie die gleiche Behandlungsstrategie mit der gleichen Präparatgruppe – Anti-VEGF oder Dexamethason-Implantat (Tabelle 22). Bei 33 % der Patienten erfolgte ein Therapiewechsel. Eine Kreuzanalyse (Tabelle 23) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit eines Therapiewechsels zwischen den beiden Gruppen (43 % in der „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“-Gruppe vs. 28 % in der „*Beginn mit Anti-VEGF*“-Gruppe,  $p = 0,25$ ). Eine Survivalanalyse (Tabelle 24, Abbildung 28) ergab dagegen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunktes dieses Wechsels. In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ wurde die Therapie signifikant früher als in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ gewechselt (14,0 Monate vs. 20,0 Monate [Mediane] nach Therapiebeginn,  $p < 0,05$ ).

Tab. 22 Häufigkeit des Therapiewechsels.

Gruppe	Therapiewechsel		Gesamt
	nein	ja	
„Beginn mit Anti-VEGF“	28 (72 %)	11 (28 %)	39 (100 %)
„Beginn mit Ozurdex“	12 (57 %)	9 (43 %)	21 (100 %)
Gesamt	40 (67 %)	20 (33 %)	60 (100 %)

Tab. 23 Tests für Statistik – Chi-Quadrat-Test, zweiseitiger Fischer Test – Signifikanz der Unterschiede in der Häufigkeit eines Therapiewechsels.

	Gruppe	N	Chi-Quadrat	Freiheits-grade	P	Fishers exakter Test (zweiseitig):
Häufigkeit eines Therapiewechsels	„Beginn mit Anti-VEGF“	39	1,3	1	0,25	0,27
	„Beginn mit Ozurdex®“	21				

Tab. 24 Test für Statistik – Log Rank Test (Cox Mantel) – Signifikanz der Unterschiede in der Zeit bis zum Therapiewechsel.

	Gruppe	N	Median	Mittelwert	Ereignisse beobachtet	Ereignisse erwartet	Chi-Quadrat	Freiheits-grade	P
Zeit zum Therapiewechsel	„Beginn mit Anti-VEGF“	39	20,0	20,4	11	15,3	5,7	1	0,05
	„Beginn mit Ozurdex®“	21	14,0	12,3	9	4,7			

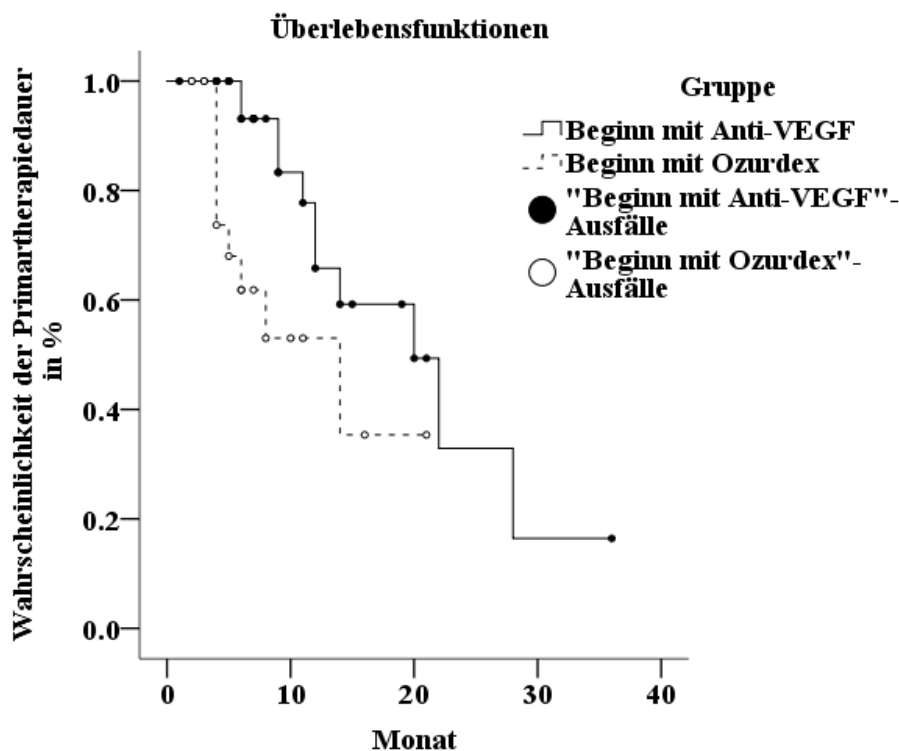


Abb. 28 Kaplan-Meier-Darstellung der Primärtherapiedauer, bis zum Therapiewechsel. Die Ausfälle stellen die Patienten dar, bei welchen die Therapie ohne einen Therapiewechsel beendet wurde.

Die Gründe für einen Therapiewechsel waren in beiden Gruppen unterschiedlich. In der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ wurde die Therapie in allen Fällen wegen eines Rezidivs des Makulaödems geändert, davon fand sich bei 82 % der Patienten ein wiederholtes Rezidiv nach mehreren

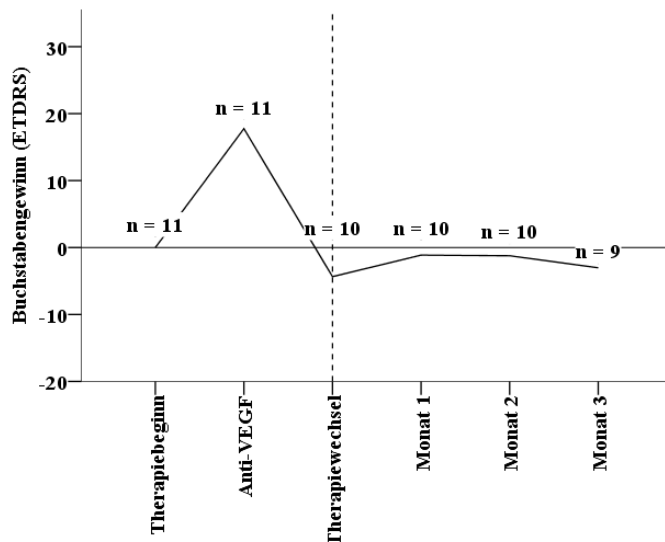


Monaten Behandlung. Auch in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ stellte das Rezidiv des Makulaödems mit 55 % die häufigste Ursache für ein Therapiewechsel dar. Bei 44 % der Patienten war es das erste Rezidiv nach einer einmaligen Ozurdex®-Behandlung, nur bei 11 % der Patienten wurde die Therapie nach mehreren Monaten und wiederholten Injektionen gewechselt. Eine weitere Ursache stellten die Komplikationen nach einer Ozurdex®-Injektion dar (33 % der Patienten): ein medikamentös nicht regulierbarer Augennendruckanstieg in 22 % und eine Katarakt-Entwicklung in 11 % der Fälle. Hier erfolgte eine Katarakt-Operation mit Bevacizumab-Injektion. Bei 11 % der Patienten war der Grund für ein Therapiewechsel in den Akten nicht nachvollziehbar.

## 6.7 Wirksamkeit eines Therapiewechsels

Für die Therapiewechler wurde zunächst der maximale Letter Score während der initialen Therapie ermittelt, um auszuschließen, dass es sich um Patienten handelt, welche auf keine Therapie ansprechen. Anschließend wurde der Letter Score zum Zeitpunkt des Therapiewechsels sowie in den 3 darauffolgenden Monaten erhoben. Die statistische Signifikanz wurde im Vergleich zum Zeitpunkt des Therapiewechsels berechnet.

Die Entwicklung des Letter Score der Patienten die vom Anti-VEGF-Präparat zu Ozurdex® gewechselt haben, zeigt Abbildung 29. Der maximale Visusgewinn unter der Anti-VEGF-Therapie betrug in Subgruppe der Therapiewechler 17,8 Buchstaben, entsprach also dem maximalen Visusgewinn der gesamten Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ (Mediane). Zum Zeitpunkt des Therapiewechsels lag der Visus 4,4 Buchstaben unterhalb des Ausgangsvisus. Infolge des Therapiewechsels kam es zu einem milden Visusanstieg, der allerdings das Ausgangsniveau nicht überschritten hat. Dieser Visusanstieg war statistisch signifikant im Monat 2 (Tabelle 25).

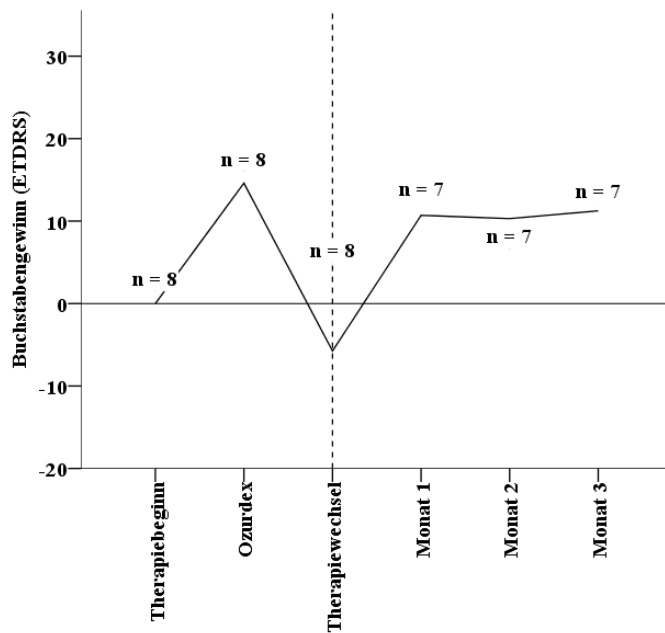


**Abb. 29** Letter Score nach einem Therapiewechsel von Anti-VEGF zu Ozurdex®

**Tab. 25** Ergebnisse des Wilcoxon Tests – statistische Signifikanz der Visusbesserung nach einem Therapiewechsel von Anti-VEGF zu Ozurdex®.

p	Monat 1	Monat 2	Monat 3
Unterschied zum Zeitpunkt des Therapiewechsels	0,11	0,03	0,5

Die Therapiewechsler der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ haben unter der initialen Therapie eine maximale Visusbesserung von 14,6 Buchstaben (Median) erreicht (Abbildung 30). Damit lag sie etwas über dem Durchschnitt der gesamten Gruppe. Bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels sank der Visus auf 5,8 Buchstaben unter dem Ausgangsniveau. Infolge des Therapiewechsels kam es zu einem signifikanten Visuanstieg in den Monaten 2 und 3 (Tabelle 26). Der Letter Score stieg auf max. 11,3 Buchstaben über den Ausgangsvisus.



**Abb. 30** Letter Score nach einem Therapiewechsel von Ozurdex® zu Anti-VEGF

**Tab. 26** Ergebnisse des Wilcoxon Tests – statistische Signifikanz der Visusbesserung nach einem Therapiewechsel von Ozurdex® zu Anti-VEGF.

p	Monat 1	Monat 2	Monat 3
Unterschied zum Zeitpunkt des Therapiewechsels	0,1	0,05	0,05

## 6.8 Therapieaufwand

### 6.8.1 Anzahl der Injektionen

Der Median der verabreichten Injektionen im Verlauf der gesamten Therapie lag in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ bei 5,0 Injektionen (Abbildung 31). Im ersten Therapiejahr betrug der Median 4,0 und zweiten Jahr 0,0 Injektionen. In der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“ lag der Median der insgesamt verabreichten Injektionen bei 3,0 (Abbildung 31), im ersten Jahr bei 3,0 und im zweiten Jahr bei 0,0. Die höchste Injektionszahl betrug 16 in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ und 11 in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“. Die Anzahl der Injektionen war statistisch signifikant höher in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ (Tabelle 27).

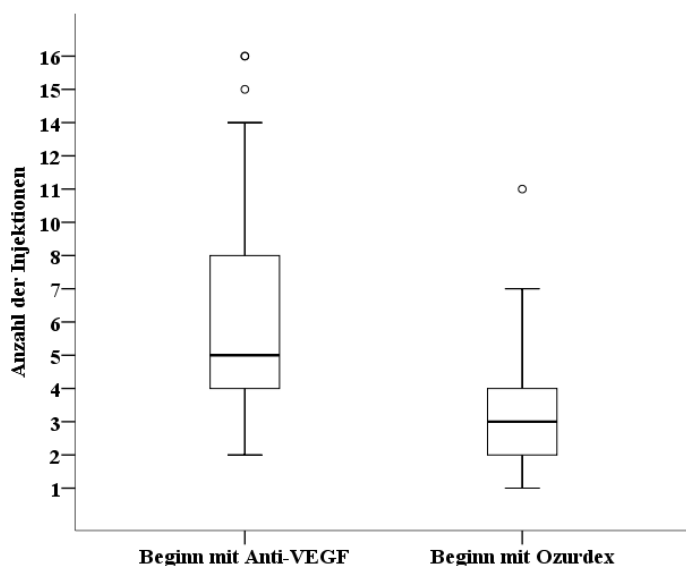


Abb. 31 Anzahl der Injektionen pro Patient im Verlauf der gesamten Therapie.

Tab. 27 Test für Statistik – U-Test (Mann-Whitney)

	Gruppe	N	Rangmittel	U	Z	P
Anzahl Injektionen	„Beginn mit Ozurdex®“	21	20,1	190	-3,4	< 0,001
	„Beginn mit Anti-VEGF“	39	36,3	629		

## 6.8.2 Anzahl der Visiten

Der Median der Klinikbesuche betrug bei Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ bis zum Therapieende 9,0 (Abbildung 32), im ersten Therapiejahr 8,0 und im zweiten 0,0. Bei Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ betrug der Median 7,0 Klinikbesuche im Verlauf der gesamten Therapie (Abbildung 32), im ersten Jahr 7,0 und im zweiten Jahr 0,0. Die maximale Zahl der Klinikbesuche im Verlauf der gesamten Therapie betrug 28 in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und 26 in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“. Obwohl die Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ tendenziell die Klinik häufiger besuchten, konnte eine statistische Signifikanz des Unterschieds nicht nachgewiesen werden (Tabelle 28).

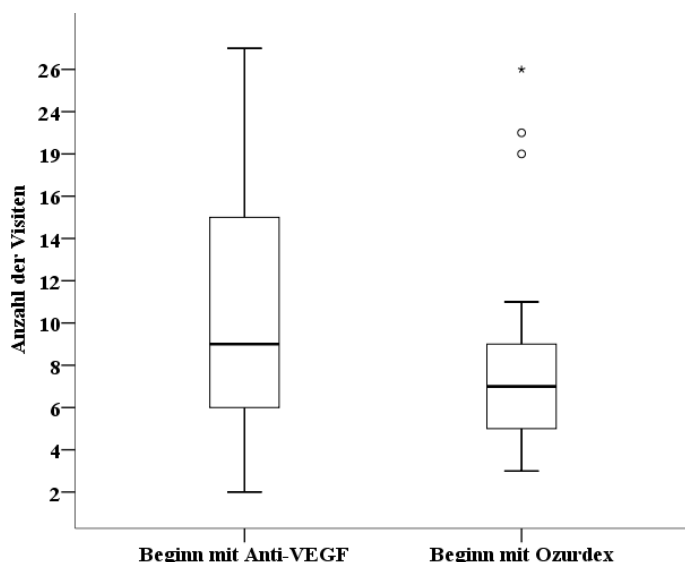


Abb. 32 Anzahl der Visiten pro Patient im Verlauf der gesamten Therapie.

Tab. 28 Test für Statistik – U-Test (Mann-Whitney)

	Gruppe	N	Rangmittel	U	Z	P
Anzahl Visiten	„Beginn mit Ozurdex®“	21	25,6	307,5	-1,6	0,11
	„Beginn mit Anti-VEGF“	39	33,1	511,5		

## 6.9 Intensität der Therapiestrategie und visuelle Ergebnisse

### 6.9.1 Korrelation der Häufigkeit der Visiten und Letter Score im ersten Jahr

Der Median der Häufigkeit der Klinikbesuche lag in den beiden Gruppen im ersten Therapiejahr bei 1,0 pro Monat (Abbildung 33). Ungeachtet des gleichen Medians besuchten die Patienten der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ im Laufe des ersten Jahres statistisch häufiger die Klinik als die Patienten der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“ ( $p = 0,03$ , Tabelle 29). Abbildung 34 stellt die Verhältnisse der Zahl der Klinikbesuche zu dem nach einem Jahr erreichten Letter Score dar. In der Spearman-Rang-Analyse zeigte sich für das gesamte Patientenkollektiv eine schwache, aber statistisch signifikante Korrelation ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,03$ ) zwischen der Häufigkeit der Kontrollen und dem Letter Score nach einem Jahr. Innerhalb der Gruppen war diese Korrelation nicht statistisch signifikant (Tabelle 30). Aufgrund der Behandlungsdauer von unter einem Jahr (Median) in unserem Patientenkollektiv wurden die statistischen Tests nur für das erste Therapiejahr vorgenommen.

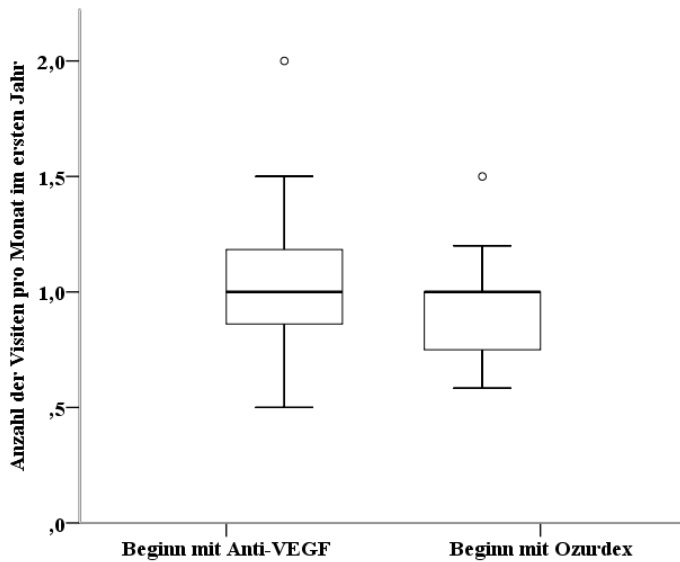


Abb. 33 Häufigkeit der Visiten im Monat pro Fall im ersten Behandlungsjahr.

Tab. 29 Test für Statistik –U-Test (Mann-Whitney)

	Gruppe	N	Rangmit- tel	U	Z	P
Anzahl Visiten pro Monat im ersten Jahr	„Beginn mit Anti-VEGF“	39	34,1	551	2,2	0,03
	„Beginn mit Ozurdex®“	21	23,8	268		

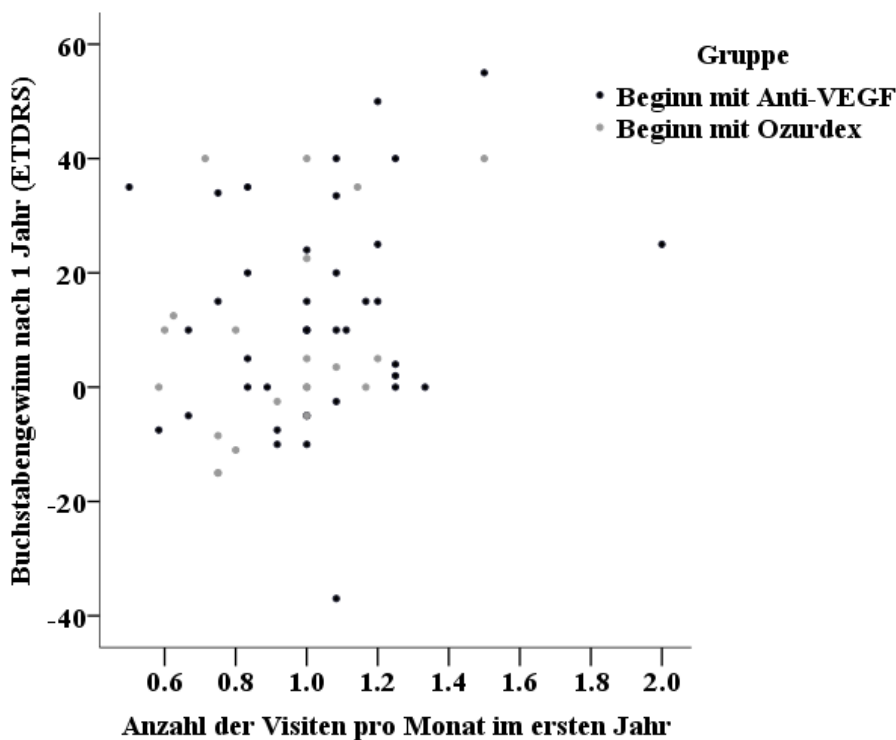


Abb. 34 Einfluss der Häufigkeit der Visiten auf den erreichten Letter Score.

Tab. 30 Test für Statistik – Spearman-Rangkorrelation

		N	Korrelationskoeffizient	zweiseitige Signifikanz
Korrelation zwischen Anzahl der Visiten pro Monat und Letter Score nach einem Jahr	„Beginn mit Anti-VEGF“	39	0,21	0,19
	„Beginn mit Ozurdex®“	21	0,24	0,29
	Gesamt	60	0,28	0,03

### 6.9.2 Korrelation der Häufigkeit der Injektionen und dem Letter Score im ersten Jahr

Der Median der Häufigkeit der Injektionen lag im ersten Behandlungsjahr bei 0,58 Injektionen pro Monat in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ und 0,38 Injektionen pro Monat der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“ (Abbildung 35). Die Frequenz war signifikant höher in der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ als in der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“ ( $p < 0,001$ ; Tabelle 31). Abbildung 36 zeigt den Buchstabengewinn in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Injektionen pro Monat im ersten Jahr. In der Spearman-Rang-Analyse zeigte sich für das gesamte Patientenkollektiv eine schwache, aber statistisch signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit der Injektionen und dem Letter Score nach einem Jahr ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,001$ ; Tabelle 32). Innerhalb der Gruppen war diese Korrelation nicht statistisch signifikant. Aufgrund der Behandlungsdauer von unter einem Jahr (Median) in unserem Patientenkollektiv wurden die statistischen Tests nur für das erste Therapiejahr vorgenommen.

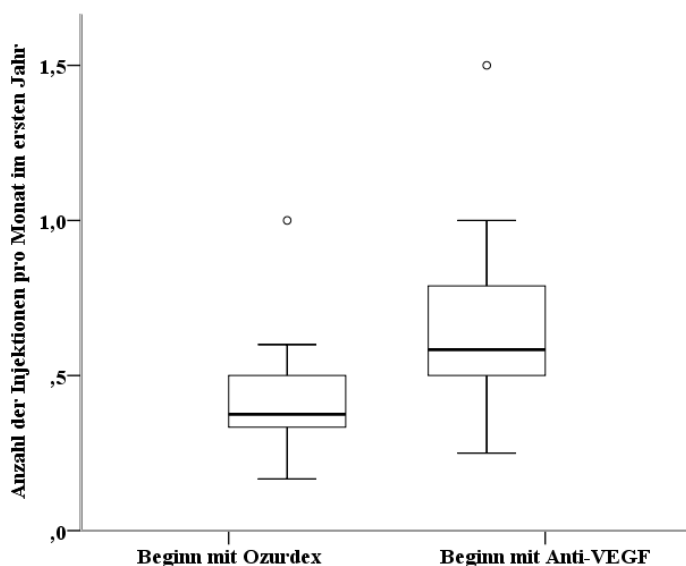


Abb. 35 Häufigkeit der Injektionen pro Monat im ersten Behandlungsjahr

Tab. 31 Test für Statistik –U-Test (Mann-Whitney)

	Gruppe	N	Rangmittel	U	Z	P
Anzahl Injektionen pro Monat im ersten Jahr	„Beginn mit Anti-VEGF“	39	36,4	639,5	-3,6	<0,001
	„Beginn mit Ozurdex®“	21	19,5	179,5		

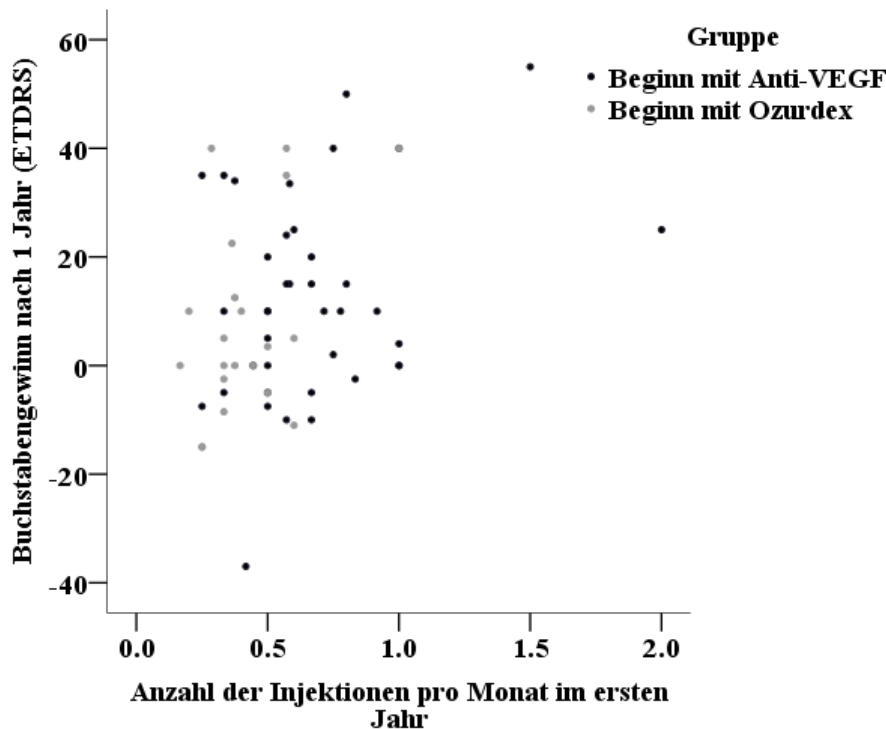


Abb. 36 Einfluss der Häufigkeit der Injektionen auf den nach dem ersten Jahr erreichten Letter Score.

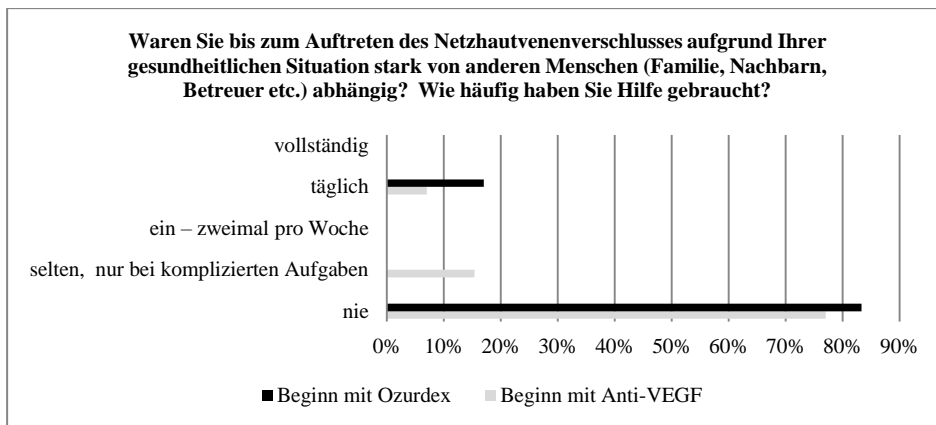
Tab. 32 Test für Statistik –Spearman-Rangkorrelation

		N	Korrelationskoeffizient	zweiseitige Signifikanz
Korrelation zwischen Anzahl der Injektionen pro Monat und Letter Score nach einem Jahr	„Beginn mit Anti-VEGF“	39	0,21	0,20
	„Beginn mit Ozurdex®“	21	0,31	0,18
	Gesamt	60	0,29	0,03

## 6.10 Subjektive Belastung der Patienten

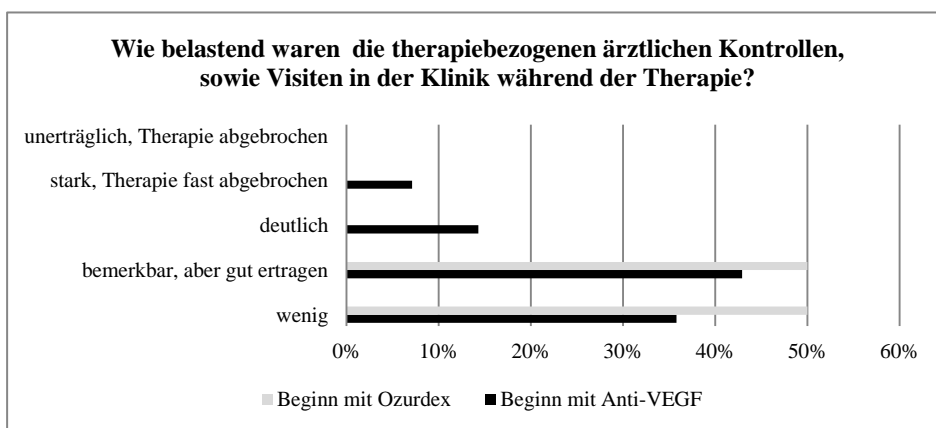
In einem Maßstab von 1 bis 10 haben die Patienten der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ die allgemeine Gesundheit auf 6,5 eingeschätzt und Patienten der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“ auf 6,7 ( $p = 0,93$ ). In der Gruppe „Beginn mit Anti-VEGF“ waren 46 % der Patienten alleinstehend, 92 % der Patienten waren nie oder nur selten aufgrund der gesundheitlichen Situation auf externe Hilfe angewiesen, 7 % der Patienten benötigten täglich Hilfe. In der Gruppe „Beginn mit Ozurdex®“ waren 17 % der Patienten alleinstehend, 83 % nie auf externe Hilfe angewiesen, 17 % der Patienten benötigten tägliche Hilfe (Abbildung 37).





**Abb. 37** Abhängigkeit der Patienten von der Hilfe im Alltagsleben

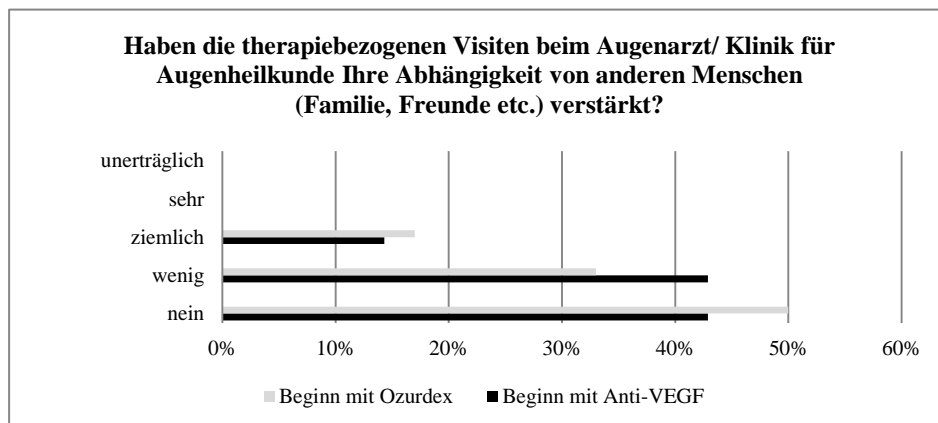
Unsere Therapie und die damit verbundenen Kontrolluntersuchungen empfanden 79 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und 100 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ wenig belastend oder gut verträglich. Jedoch empfanden 21 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ die Therapie als deutlich bis stark belastend“ (Abbildung 38). Bei einem Maßstab von 0 bis 100 % lag die mittlere Belastung bei 10 % (SD = 22 %) in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und bei 13 % (SD = 31 %) in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ (p = 0,35).



**Abb. 38** Therapiebedingte subjektive Belastung

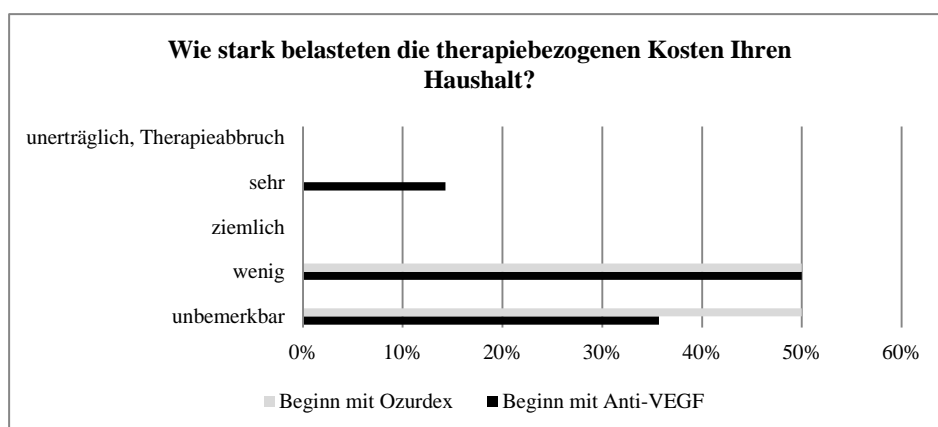
In der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ haben 86 % der Patienten angegeben, dass die therapiebezogenen Visiten in der Augenklinik keinen oder nur einen geringen Einfluss auf ihre Abhängigkeit von Verwandten oder anderen Menschen zur Folge hatten. In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ waren 83 % der Patienten dieser Meinung. Eine „ziemlich“ starke Steigerung eigener Abhängigkeit von anderen Menschen haben 14 % Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und 17 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ feststellen müssen (Abbildung 39). Bei einem Maßstab von 0 bis 100 % lag die mittlere Steigerung bei 18 % (SD = 18 %) in der

Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und bei 17 % (SD = 20 %) in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*“ (p = 0,86).



**Abb. 39** Therapiebedingte Steigerung der Abhängigkeit von externen Hilfe

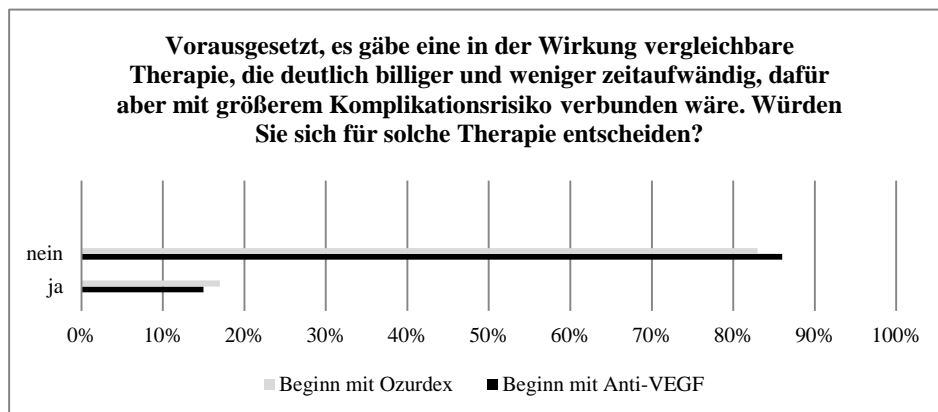
Die Kosten, welche während der Therapie selbst getragen werden mussten, zum Beispiel Transportkosten, haben 86 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und 100 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*“ als unbemerkt oder wenig belastend eingeschätzt. 14 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ empfanden diese Kosten als sehr stark belastend. Dieser Meinung war keiner der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*“ (Abbildung 40). Bei einem Maßstab von 0 bis 100 % lag die mittlere subjektive Kostenbelastung bei 23 % (SD = 25 %) in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und bei 13 % (SD = 14 %) in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*“ (p = 0,41).



**Abb. 40** Belastung durch die selbstgetragene Kosten der Therapie

15 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und 17 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*“ gaben an, dass sie sich für eine kostengünstigere und weniger zeitaufwendigere Therapie entscheiden würden, auch wenn sie mit einem höheren Risikoprofil verbunden wäre.

86 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und 83 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“ hätten sich eine solche Therapie nicht gewünscht (Abbildung 41).



**Abb. 41** Subjektive Auswahl der Therapie

## 7 Diskussion

Der retinale Venenverschluss ist weltweit die zweithäufigste vaskuläre Ursache für eine schwere und irreversible Sehverschlechterung<sup>3</sup>. Primäre Ursachen für die Sehverschlechterung bei den beiden Verschlussformen sind eine Ischämie im Makulabereich, ein Makulaödem, oder eine Kombination von beiden. Das Makulaödem entwickelt sich infolge eines Zusammenbruchs der BRS. Der ist die Folge der Einwirkung von zahlreichen Wachstumsproteinen sowie Entzündungsmediatoren, vor allem VEGF, die von den verschlussbedingt ischämischen Netzhautarealen stammen. Während die ischämische Komponente der Sehverschlechterung irreversibel ist, lässt sich das Makulaödem durch Binden von VEGF-Molekülen oder Unterdrückung der Freisetzung von Wachstumsproteinen und Entzündungsmediatoren reduzieren. Die Einführung von VEGF-Inhibitoren sowie des Dexamethason-Implantates hat deshalb die Behandlung des Makulaödems nach venösen Gefäßverschlüssen revolutioniert. Die Reparaturphase kann je nach Schweregrad der Erkrankung und Therapieverlauf sowohl mit einer spontanen kompletten Rehabilitation der Sehfunktion beendet werden, als auch zu einer Erblindung führen. Auch kleinere Venenastverschlüsse, die ansonsten kein Risiko für schwerwiegende Komplikationen mit sich bringen, können wegen einem nur wenige Monate persistierenden Makulaödem zu einem zentralen Skotom und einer starken irreversiblen Sehschärfeminderung führen.

Während der Dauer unserer Studie waren sowohl die VEGF-Inhibitoren als auch das Dexamethason-Implantat als First-Line-Therapie zur Behandlung der verschlussbedingten Makulaödeme empfohlen. Diese beiden Therapieformen gehen aber aufgrund der unterschiedlich langen Wirkungsdauer sowie Komplikationsspektrums mit sehr unterschiedlichen Behandlungsstrategien einher. Aus diesem Grund wollten wir untersuchen, welchen Einfluss die Wahl der anfänglichen Therapie auf den Verlauf der Erkrankung und die Ergebnisse hatte.

Wegen der geringen Patientenzahl stellt diese Studie sicherlich noch kein repräsentatives Bild dar. Dafür wäre eine multizentrische Studie notwendig. Die Studie weist auch die üblichen Schwächen retrospektiver Studien auf. Beispielsweise nimmt die Anzahl der Patienten während des follow-up stets ab, wodurch die zuverlässige Bewertung der Ergebnisse erschwert wird. Ein Herausarbeiten der Gruppen hinsichtlich der wichtigsten prognostischen Faktoren führte zu statistisch eingeschränkt aussagekräftigen Ergebnissen. Ferner waren trotz der im klinischen Alltag erlernten routinierten Parameterkontrollen sowie -dokumentation Uneinheitlichkeit bzw. Unvollständigkeit der Daten unvermeidbar.

Trotz der benannten Mängel wirft die vorliegende Studie, gerade durch ihre retrospektive sowie Outcome-orientierte Herangehensweise, ein Licht auf den Alltagsverlauf der häufig langwierigen intravitrealen Therapie, der sich erheblich von prospektiven Studienbedingungen unterscheidet. Bisherige retrospektive Studien präsentieren durch ihre relativ strengen Einschlusskriterien meistens ausgesuchte Patienten mit optimalen Ausgangsbedingungen wie Sehschärfe und Erkrankungsdauer, bzw. Patienten, welche über die gesamte Beobachtungszeit eine Monotherapie erhielten. Somit stellen diese Studien nur einen Teil des klinischen Alltags dar, zu dem jedoch auch eingeschränkt kooperative Patienten, die freie Möglichkeit eines Therapiewechsels sowie ein Wechsel der behandelnden Ärzte gehören. Obwohl ein Vergleich der reinen Wirksamkeit der Präparate bzw. der angewendeten Therapiestrategien in dieser Studie aufgrund der Inhomogenität der untersuchten Gruppen unmöglich war, gelang es unseres Erachtens, jene Probleme der aktuellen Therapiestrategien näher zu betrachten, die jenseits dieser Wirksamkeit der angewendeten Präparate liegen. Unter anderen gehören dazu das sinkende Kooperationswillen und die Therapieabbruchrate, die therapieerfolgsmindernde Rezidive des Makulaödems beim Verwenden der PRN-Strategie sowie die stark variierende Wirkungsdauer des Ozurdex-Implantates und die damit verbundene Unsicherheit hinsichtlich des Zeitpunktes einer Reinjektion. Diese Probleme werden im Folgenden diskutiert.

## **7.1 Klinische Charakteristik der Gruppen**

Im klinischen Verlauf wurden die Patienten mit venösen retinalen Gefäßverschlüssen nach der initialen Ursachenabklärung mit oder ohne Anti-VEGF-Injektion innerhalb der Anti-VEGF- oder der Ozurdex<sup>®</sup>-Gruppe weiterbehandelt. Es stellt sich zunächst die Frage, inwiefern das Bevorzugen von bestimmten Therapiestrategien bei bestimmten Gruppen von Patienten zu Unterschieden in der Zusammensetzung der beiden Studiengruppen geführt hat und ob hierbei Unterschiede in den wichtigsten prognostischen Faktoren zu erkennen waren. Es zeigten sich keine Präferenzen hinsichtlich der Verwendung von VEGF-Inhibitoren bzw. des Ozurdex<sup>®</sup>-Implantates in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, CRT oder Verschlussart.

### **7.1.1 Ausgangssehschärfe**

Die Ausgangssehschärfe unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten mit einer Ausgangssehschärfe  $\leq 0,1$  umfassten aber einen niedrigeren Anteil der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ als der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ (entsprechend 33 % und 52 % der Patienten). Die Analyse der absoluten Zahlen ergab, dass die Patienten mit der ge-

ringen Ausgangssehschärfe nicht bevorzugt mit Ozurdex<sup>®</sup> behandelt wurden (13 Patienten gegenüber 11 mit Anti-VEGF-Präparaten). Vielmehr neigte man offenbar dazu, bei den Patienten mit einer besseren Sehschärfe eine Anti-VEGF-Therapie zu verwenden. Die Wirksamkeit von Ozurdex<sup>®</sup> bei den Patienten mit schlechter Ausgangssehschärfe wurde in der Zulassungsstudie nicht belegt, die Patienten mit einer Sehschärfe  $< 0,1$  wurden aus der GENEVA-Studie ausgeschlossen<sup>70</sup>. Es besteht also kein wirksamkeitsbasierter Grund, bei diesen Patienten eine Therapie mit Ozurdex<sup>®</sup> zu bevorzugen.

Um dem Effekt der fehlenden Randomisierung hinsichtlich der Sehschärfe auf die Ergebnisse entgegen zu wirken, haben wir daher unseren Fokus auf den Letter Score anstatt auf die erreichte Sehschärfe gelegt. Der Grund dafür war die Tatsache, dass ebenfalls bei Patienten mit schlechterem Ausgangsvisus unter intravitrealer Therapie Verbesserungen erreicht werden, obwohl die initiale Sehschärfe die Prognose eines retinalen Venenverschlusses maßgeblich beeinflusst<sup>35</sup> und solche Patienten eine geringere Chance haben, ihre Ursprungssehschärfe zu erreichen<sup>40 41</sup>.

### 7.1.2 Symptombdauer

Der Dauer der Symptome zu Beginn der intravitrealen Therapie war statistisch signifikant länger in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“. Die statistische Analyse der absoluten Zahlen ergab, dass man dazu tendierte, bei Patienten mit kürzerer Symptombdauer, die ambulante Behandlung mit Anti-VEGF-Präparaten zu beginnen und bei Patienten mit langer Symptombdauer eine Ozurdex<sup>®</sup>-Therapie öfter als im Gesamtkollektiv in Erwägung gezogen wurde. Während im Gesamtkollektiv doppelt so viele Patienten einen Anti-VEGF-Upload wie ein Ozurdex<sup>®</sup>-Implantat erhielten, war das Verhältnis bei den Patienten mit einer Symptombdauer  $< 180$  Tage über 2:1 zugunsten der VEGF-Inhibitoren und bei den Patienten mit Symptombdauer  $\geq 183$  Tage ungefähr 1:1. Diese Unterschiede ließen sich dadurch erklären, dass die multifaktorielle anti-inflammatorische Wirkung des Ozurdex<sup>®</sup> insbesondere im späteren, überwiegend inflammatorischen Stadium der Erkrankung von Nutzen ist. Die Wirksamkeit des Ozurdex<sup>®</sup>-Implantates bei länger bestehenden Verschlüssen wurde in der GENEVA-Studie gezeigt. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug dort 158 Tage<sup>70</sup>.

### 7.1.3 Netzhautperfusion

Die genaue Zuordnung der Verschlüsse in initial ischämische und nicht-ischämische und die Beurteilung des Grades der initialen zentralen Ischämie anhand der Akten war nur teilweise möglich, sodass sich diesbezüglich Unterschiede zwischen den Gruppen nicht feststellen ließen. Eine FAG liefert – insbesondere in der frühen Erkrankungsphase – nur begrenzte Informationen über das

Ausmaß der retinalen und makulären Ischämie. Studien zeigten, dass die häufig angewendete Unterteilung in ischämische und nicht-ischämische Verschlüsse je nach der Fläche der Non-Perfusion-Zone in der FAG zu vielen irrtümlichen Einschätzungen hinsichtlich des Risikos von Komplikationen führte<sup>44</sup>. Hinzu kommt, dass die FAG in unserer Klinik bei einigen Patienten erst nach Resorption maskierender flächiger Netzhautblutungen und bereits nach Beginn der Anti-VEGF-Therapie durchgeführt wurde, was den Grad der vorhandenen retinalen Ischämie maskieren kann<sup>96 97</sup>. Außerdem stand uns zum Studienzeitpunkt noch kein Weitwinkelangiographie-Gerät zu Verfügung und aus technischen Gründen waren retrospektiv nicht mehr alle Angiographien verfügbar.

Hohe diagnostische Sensivität und Spezifität in der frühen Erkrankungsphase kann nur in Kombination mit weiteren Untersuchungen erreicht werden. Hayreh et al. empfehlen eine Sehschärfebestimmung, Gesichtsfeld mit Goldmann Perimeter mit Isoptern I-2e, I-4e, and V-4e, Elektroretinographie und Swinging Flashlight Test mit Neutralfilter mit Dichte 0,3, 0,6, 0,9 und 1,2 logMAR zur Quantifizierung von RAPD<sup>98</sup>. Diese Tests werden allerdings nicht zur Routineabklärung empfohlen und wurden in unserer Klinik nicht standardmäßig durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit einer Sehschärfe  $\leq 0,05$  in beiden Gruppen (18 % in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ sowie 33 % in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“) lässt allerdings vermuten, dass in beide Gruppen mehrere Patienten mit ischämischen Venenverschluss eingeschlossen waren.

Die Wirksamkeit der intravitrealen Therapie bei Patienten mit ischämischen Verschlüssen wurde in den COPERNICUS- und GALILEO-Studien nachgewiesen<sup>82 83</sup> und lässt sich womöglich durch den Ursprung der verschlussbedingten Sehverschlechterung erklären. Bei dieser Form des Verschlusses überwiegt zwar die irreversible Komponente der Sehminderung. Die ischämische Zerstörung der Ganglienzellen trägt zum dauerhaften Visusverlust bei. Die physikalischen und optischen Effekte, die durch Makulaödeme zustande kommen und den reversiblen Anteil der Sehverschlechterung bewirken verschwinden nichtdestotrotz mit ihrer Rückbildung wieder<sup>35 32</sup>.

## 7.2 Funktionelle und anatomische Ergebnisse der Therapie

### 7.2.1 Visusergebnisse in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“

Der Visusgewinn zur Baseline war in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ statistisch signifikant in allen ersten 12 Therapiemonaten. Die Ergebnisse der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ zeigen, trotz der unterschiedlichen Therapiemodalitäten, am Anfang eine große Ähnlichkeit mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien und bestätigen, dass auch in einem inhomogenen Patientenkollektiv unter Alltagsbedingungen eine Anti-VEGF-Therapie wirksam ist. Die meisten prospektiven

Studien haben nur Patienten mit einer maximalen Symptombdauer von 9 bis 12 Monaten eingeschlossen. Die zugelassene initiale Sehschärfe betrug 0,05–0,5<sup>69 47 83 82</sup>. Unter den bei uns behandelten Patienten hatten nur 80 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ sowie 80 % des gesamten Patientenkollektivs diese Kriterien erfüllt. Nichtsdestotrotz kam es in den ersten 3 Therapiemonaten zu einem kontinuierlichen Anstieg des Letter Score, dessen maximale Werte den Werten aus den großen prospektiven Studien ähnelten.

Der erreichte Effekt, nahm im Vergleich zu den Zulassungsstudien stärker und schneller ab. Die Abnahme begann – wie in den Zulassungsstudien – mit dem Übergang in das PRN-Therapieschema. Dieser Übergang erfolgte in den meisten Studien nach dem sechsten Therapiemonat<sup>69 47 83 82 72</sup>, in unserer Klinik hingegen im Einklang mit damaligen Leitlinien in der Regel nach dem initialen Upload, also nach 3 bis 4 Monaten. Während es in den meisten Studien nach 12 Therapiemonaten zu einem Verlust von maximal 2 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum höchsten Letter Score kam<sup>99 100</sup>, haben wir in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ nach 12 Monaten einen Verlust des Letter Score von 11,5 Buchstaben in der gesamten Gruppe sowie von 11,5 Buchstaben in der VAV-Gruppe und 17,0 Buchstaben in der ZVV-Gruppe beobachtet.

Der im Vergleich zu den Zulassungsstudien schnellere Übergang in die bedarfsgesteuerte Therapie und der damit zeitlich einhergehende Verlust des Letter Score stützt den Verdacht auf eine Untertherapie zumindest eines Teils der leitlinienkonform behandelten Patienten. Jedes Rezidiv des Makulaödems führt potenziell zu progredienter Desorganisation der Makulastrukturen und zu weiterem Sehschärfeverlust<sup>101</sup>. Zu den Faktoren, die die Zeit zur Stabilisierung und die Rezidivrate des Makulaödems negativ beeinflussen, gehören unter anderen die lange Verschlussdauer vor Therapiebeginn, höheres Alter sowie ein hohes Ausmaß der retinalen Ischämie<sup>102 103</sup>. Der Anteil der Patienten mit einem BCVA  $\leq 0,05$  in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ (18 %) weist darauf hin, dass sich unter den von uns behandelten Patienten mehrere mit größerem Ausmaß der retinalen Ischämie befanden. Ob ein intensiviertes Therapieregime zu einem anderen Visusergebnis geführt hätte, kann hier nur spekuliert werden. Für diese Situation empfiehlt die Stellungnahme von DOG, RG und BVA von 2018 eine sehr strenge Indikationsstellung<sup>77</sup>.

Ein Vergleich der Letter Scores mit der durchschnittlichen Intensität der Therapie in den jeweiligen Monaten ergab, dass jede Erhöhung des Anteils der aktiv behandelten Patienten – beispielsweise in den Monaten 5 und 9 – sich mit entsprechender zeitlicher Verzögerung auf die Letter Scores der ganzen Gruppe positiv auswirkte. Das ließe sich ebenfalls durch das Anwenden des PRN-Therapieregimes erklären. Dieses Regime setzt voraus, die Patienten erst nach einem Rezidiv des Makulaödems wieder zu behandeln. Die Letter Scores der Gruppen in den jeweiligen Monaten



wurden also durch das Auftreten von Rezidiven des Makulaödems bei einem Anteil der Patienten gemindert. Je höher dieser Anteil war, desto größer war die Kluft zwischen dem potenziell erreichbaren und dem gemessenen Letter Score. Durch erneute Intensivierung der Behandlung ließ sich diese Lücke immer wieder verkleinern. Bei Patienten nach dem Rezidiv des Makulaödems war der Rückgang zum ursprünglich erreichten Letter Score aber nicht immer möglich, was zu der stetigen Abnahme des Medians des Letter Score beigetragen hat.

Eine weitere Ursache für die stärkere Abnahme des Letter Score als in den Zulassungsstudien könnte das Nichtverwenden der „last-observation-carried-forward“-Methode sein. Bei dieser Methode werden fehlende Datenpunkte, z. B. durch das Ausscheiden eines Patienten aus der Therapie, durch die letzte Beobachtung ersetzt. Das ist beispielsweise bei GALILEO der Fall, einer Studie mit einer langen Beobachtungszeit von 18 Monaten<sup>104</sup>. RVV sind jedoch chronische Erkrankungen, die nicht selten mit späten Rezidiven des Makulaödems und weiterem Sehverlust einhergehen. Soll die Therapie beendet oder sogar abgebrochen werden, bevor es zur kompletten Stabilisierung des Befundes kommt, resultiert eine weitere Visusabnahme, die nicht mehr im Ergebnis der gesamten Gruppe berücksichtigt wird. In den Real-Life-Studien über die intravitreale Therapie ist die Anwendung dieser Methode umso kritischer, weil die hohe *loss-to-follow-up*-Rate weiterhin einer der zentralen Probleme der intravitrealen Therapie darstellt<sup>105 106</sup>. In unserer Studie wurde das letzte Resultat eines Patienten, der aus der Studie ausgestiegen ist, nicht auf die folgenden Monate überschrieben. Aus diesem Grund aber sind die Resultate nur mit den Studien gut vergleichbar, die ebenfalls auf diese Methode verzichtet haben. Dies wird in den Studienberichten nicht immer eindeutig erkennbar.

### **7.2.2 Visusergebnisse in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“**

Der Visusgewinn in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“ war lediglich in den ersten 3 Monaten statistisch signifikant. In den Monaten 3 und 4 waren die Letter Scores der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“ signifikant schlechter als in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“. Trotz der Diskrepanz in den gemessenen Letter Scores konnten in den sonstigen Monaten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Das Nichtverwenden der „last-observation-carried-forward“-Methode hat sich vermutlich in der kleineren „*Beginn mit Ozurdex*®“-Gruppe deutlicher auf die Signifikanz der Effekte ausgewirkt.

Die Ergebnisse der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“ stimmten in den ersten 2 Monaten hinsichtlich des gemessenen Buchstabengewinns überein mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie<sup>70</sup>. Der maximale Letter Score betrug 10 ETDRS-Buchstaben, ähnelte somit dem Ergebnis der GENEVA-

Studie und war geringer als die in den Anti-VEGF-Zulassungsstudien erreichten Visusgewinne. Der Prozentsatz der Patienten, die einen Visusanstieg > 15 Buchstaben erreicht haben, war in unserer Patientengruppe in den ersten 2 Behandlungsmonaten sogar höher als in der GENEVA Gruppe (33 % und 42 % bei unseren Patienten vs. 21,3 % und 29,3 % in der GENEVA-Studie im jeweils ersten und zweiten Monat). Wie in der GENEVA-Studie kam es nach dem Wirksamkeitsgipfel zu einem Rückgang des erreichten Effektes.

Eine potenzielle Ursache für den initial geringeren als in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ maximalen Letter Score und seinen späteren Verlust in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ kann die initiale Selektion der Patienten hinsichtlich der Dauer der Symptome zu Beginn der Therapie gewesen sein. Infolge deren war die mittlere Symptombdauer zu Beginn der Therapie in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ (M = 133 Tage) ähnlich wie in der GENEVA-Studie (M = 158 Tage) aber signifikant länger als in der Gruppe „*Beginn mit Anti VEGF*“ (M = 71 Tage). Die mittlere Erkrankungsdauer in den Anti-VEGF-Zulassungsstudien betrug 43–110 Tage<sup>70 69 47 84 83 72</sup>. Die Dauer der Symptome könnte eine Erklärung für die Diskrepanz der initialen maximalen Letter Scores zwischen der Gruppe „*Beginn mit Anti VEGF*“, Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“, der GENEVA-Studie und den Anti-VEGF-Studien sein.

In der Studie von Hadjigoli, in der die Patienten mit einer maximalen Erkrankungsdauer von 3 Monaten entweder eine Lucentis- oder eine Ozurdex®-Therapie erhielten, zeigten sich in der mit Ozurdex® behandelten Gruppe gleiche (VAV) oder höhere (ZVV) Letter Scores als in der Lucentis-Gruppe<sup>107</sup>.

Im zweiten Teil der GENEVA-Studie wurde nach der erneuten Applikation eines Ozurdex®-Implantates im sechsten Monat der Therapie ein erneuter Visusanstieg beobachtet. Bei unseren Patienten kam es, trotz der im Vergleich zu der GENEVA Studie früheren Wiederbehandlung, nur zu einem geringen Visusanstieg und anschließend erneut zu einer Rückbildung des erreichten Effektes. Der Grund dafür kann der deutlich höhere Anteil der Patienten mit einem ZVV in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ als in der GENEVA-Studie sein (75 % vs. 31,9 %). Die Analyse der Ergebnisse der GENEVA-Studie in Bezug auf die Diagnose ergab, dass es in der ZVV-Gruppe zu einem kompletten Verlust des erreichten mittleren Letter Score nach 6 Monaten kam. In der VAV-Gruppe hingegen konnte der Letter Score sowohl in der behandelten als auch in der Sham-Gruppe teils erhalten bleiben<sup>70</sup>. Die Analyse der Subgruppen VAV und ZVV in unserer Studie zeigte einen ähnlichen Trend. Der im Vergleich mit der GENEVA-Studie höhere Anteil an den ZVV-Patienten in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ schlug sich somit in einem schlechteren Ergebnis nieder.

Außer der Patientenselektion stellt die Untertherapie eine weitere mögliche Ursache für den Verlust des ursprünglichen Letter Score und das insgesamt schlechteres Ergebnis der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ im Vergleich zur Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ dar. Bei beiden Gruppen wurde ein bedarfsorientiertes PRN-Schema verwendet, in dem eine erneute Injektion erst nach dem Rezidiv des Makulaödems stattfindet. Im Fall einer Dexamethason-Implantat-Therapie ist die Zeit zwischen dem erneuten Auftreten eines Ödems und einer Reinjektion aber potenziell länger als bei der Therapie mit VEGF-Inhibitoren. Gründe dafür sind einerseits die selteneren Verlaufskontrollen, andererseits das höhere Risiko einer Kumulation der Nebenwirkungen im Fall einer frühzeitigen Reinjektion. Die COPERNICUS<sup>82</sup>- und GALLILEO<sup>83</sup>-Studien sowie eine Interimsanalyse der OCEAN-Studie zur Behandlung eines Makulaödems mit Anti-VEGF haben gezeigt, dass die Visuswerte umso schlechter waren, je länger der Therapiebeginn hinausgezögert wurde<sup>108</sup>. Vermutlich betrifft diese Richtigkeit nicht nur den Therapieanfang; bei Verzögerung der Wiederbehandlung sind ebenfalls schlechtere Ergebnisse zu erwarten als bei sofortigem Beginn. Das Risiko einer Verzögerung der Folgetherapie ist zurzeit in Deutschland aus einem weiteren Grund besonders groß: eine OCT-Untersuchung, welche den wichtigsten Befund in der Verlaufskontrolle der Anti-VEGF-Therapie darstellt, wird bei der Diagnose eines RVV immer noch nicht im Rahmen von EBM (einheitlicher Bewertungsmaßstab) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vergütet. Dies führt dazu, dass immer mehr Zentren Sonderverträge mit den Krankenkassen abschließen. Im Rahmen dieser Verträge werden die Leistungen geregelt, welche in einem gewissen Zeitraum stattfinden können. Sollte in dem Vertrag nur eine einzige Ozurdex<sup>®</sup>-Injektion vorgesehen werden, wird keine weitere Injektion vergütet, unabhängig davon, ob der Patient die medizinischen Kriterien einer Wiederbehandlung erfüllt. In der Zulassung des Dexamethason-Implantates sind Implantationsabstände von 6 Monaten vorgesehen. Konsequenzen daraus sind unter anderem Verträge, in welchen nicht selten nur eine Injektion alle 6 Monate zugelassen wird.

Dabei zeigten die Analysen der Subgruppen ZVV und VAV der GENEVA-Studie, dass es 6 Monate nach Behandlungsbeginn keinen vorteilhaften Effekt im Vergleich zu den entsprechenden „Sham“-Gruppen mehr gab<sup>70</sup>. Angesichts der Ergebnisse der GENEVA-Studie scheint eine einmalige Injektion alle 6 Monate unzureichend.

Bis zum Jahr 2018, also während der Zeit unserer Studie wurde empfohlen, aufgrund der möglichen Nebenwirkungen bei erneutem Makulaödem eine Folgeinjektion frühestens nach 90 Tagen durchzuführen. Die Analyse unserer Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ zeigte allerdings, dass bei der sowohl mit Bevacizumab vorbehandelten als auch der nicht vorbehandelten Subgruppe die

erreichte maximale Sehschärfe bereits 8 Wochen nach der Ozurdex<sup>®</sup>-Implantation abzufallen begann. In allen analysierten Subgruppen der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ schien unabhängig von der initialen Situation der dritte Monat nach Ozurdex<sup>®</sup>-Implantation entscheidend hinsichtlich des Rezidivs des Makulaödems zu sein. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der GENEVA-Studie, in der es ebenfalls nach dem 60. Therapietag zu einem stetigen Verlust des Letter Score kam<sup>70</sup>. Die Rezidive eines Makulaödems und der damit verbundene Verlust des Letter Score nach einer Ozurdex<sup>®</sup>-Implantation wurden bereits in mehreren Studien beschrieben<sup>109 110</sup>. Da das Rezidiv des Makulaödems der Minderung der Sehschärfe noch ca. 2 Wochen vorausgeht<sup>111</sup>, ist davon auszugehen, dass es bei den ersten Patienten bereits nach 45 Tagen zu einem Rezidiv kam. Die bisher durchgeführten Studien zeigten, dass die Dauer der Wirkung des Steroidimplantates variiert und sich vollständig innerhalb von 3 bis 7 Monaten zurückbildet<sup>112 113 114</sup>. Es ist also davon auszugehen, dass aufgrund der damals geltenden Leitlinien viele Reimplantationen bei Patienten aus der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ mit einer zeitlichen Verzögerung nach Auftreten eines Rezidivs des Makulaödems durchgeführt wurden. Dies würde ebenfalls die hohe Rate der Therapieumstellungen auf die Anti-VEGF-Präparate erklären.

Die neuesten Leitlinien des BVA, der DOG und der Retinologischen Gesellschaft aus dem Jahr 2018 empfehlen, bereits nach 6 bis 8 Wochen nach einer Ozurdex<sup>®</sup>-Injektion eine erneute Therapieentscheidung zu treffen und im Fall eines Rezidivs abweichend von der Fachinformation eine möglichst frühzeitige IVOM zu erwägen. Da die Wirkungsdauer des Steroidimplantates stark variiert, schließt jedoch eine solch frühzeitige Kontrolle ein mögliches späteres Rezidiv des Makulaödems nicht aus. Um eine mögliche Verspätung der Wiederbehandlung zu vermeiden, wären engmaschige OCT-Kontrollen notwendig.

Eine Metaanalyse in den USA zeigte, dass im klinischen Alltag eine Reinjektion nach durchschnittlich 5,6 Monaten erfolgt<sup>115</sup>. In Deutschland betrug laut einer Studie von Augustin die Zeit bis zu einer Reinjektion 5,5 Monate für VAV und 4,5 Monate für ZVV<sup>116</sup>. Diese Injektionsfrequenz führte zu keiner stärkeren Steigerung der Nebenwirkungen als in der GENEVA-Studie. Eine solche mittlere Häufigkeit der Injektionen war aber offenbar im Rahmen einer Monotherapie mit einem Dexamethason-Implantat unzureichend, da dieses Implantat in vielen Fällen in Kombination mit den Anti-VEGF-Medikamenten angewendet wurde<sup>115 116</sup>.

In den letzten Jahren kam den präventiven Therapiestrategien wie Treat-and-Extend immer größere Bedeutung zu. Eine präventive Strategie für die Ozurdex<sup>®</sup>-Implantate hat sich bisher nicht etabliert. Angesichts der möglichen Kumulation der Komplikationen wäre eine kombinierte Ozur-

dex<sup>®</sup>-Anti-VEGF-Strategie denkbar. In einer prospektiven konsekutiven Fallserie hat die Arbeitsgruppe um Singer gezeigt, dass die regelmäßige kombinierte Anwendung von Bevacizumab und Ozurdex zu stabilen Ergebnissen führt<sup>117</sup>.

Der schnelle Verzicht auf die Ozurdex<sup>®</sup>-Therapie stellt nämlich eine weitere potenzielle Ursache für den Verlust des erreichten Effekts in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ dar. Bei mehr als 50 % der Patienten dieser Gruppe wurde die Therapie bereits innerhalb der ersten 8 Monate gewechselt. Ein Therapiewechsel führte zwar zu einem erneuten Visusanstieg, ein schneller Verzicht auf die Dexamethason-Therapie könnte allerdings den potentiell vorteilhaften Effekt einer Aufsättigungstherapie auf die Stabilität des Resultates nivelliert haben. Hadjilgoli berichtet in ihrer Studie über positive Effekte einer Monotherapie nach dem PRN-Schema mit einem Ozurdex<sup>®</sup>-Implantat. Der initiale Visusgewinn blieb auch hier nicht erhalten; nach 6 Monaten Therapie betrug der Letter Score allerdings immer noch jeweils 8,6 und 8,9 Buchstaben in der VAV- und ZVV-Gruppe<sup>107</sup>. Offen bleibt, ob die guten Effekte mehr der konsequenten Monotherapie oder einer günstigen Patientenselektion zu verdanken waren.

Der sinkende Kooperationswille der behandelten Patienten sowie der Einfluss der Komplikationen auf die funktionellen Ergebnisse werden in den weiteren Abschnitten diskutiert.

### 7.2.3 Anatomische Ergebnisse

Die Visuszunahme der ersten Monate nach Beginn der Therapie wurde in beiden Behandlungsgruppen durch eine Abnahme der CRT ermöglicht. Die Abnahme der CRT ging zunächst proportional mit einer Zunahme der Sehschärfe einher, wobei diese Proportionalität im Therapieverlauf nachließ. Besonders stark war dies in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ zu beobachten. Bei 49 % der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ sowie bei 57 % der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ kam es nach dem vierten Monat zu einem Rezidiv des Makulaödems. Nach der erneuten Zunahme der CRT im vierten Therapiemonat gelang es zwar, durch eine Therapieintensivierung die Netzhautdicke wieder zu verringern. Die daraus folgende Visuszunahme war jedoch geringer als in den ersten Therapiemonaten. Die Reduktion der CRT gegenüber der Baseline war in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ statistisch signifikant in allen ersten 12 Behandlungsmonaten und in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ statistisch signifikant in den Monaten 0–3 sowie 6–12.

Im vorherigen Abschnitt wurde der Einfluss eines Makulaödemrezidivs auf den Verlust des Letter Score besprochen. Die Messungen der Netzhautdicke weisen darauf hin, dass die strukturellen Schäden der Netzhaut nach jedem Rezidiv des Makulaödems mehr in den Vordergrund rücken

und eine wichtigere Rolle als die CRT alleine spielen. Diese Erkenntnis spricht gegen die Anwendung einer bedarfsgesteuerten Therapie. Der negative Einfluss von Photorezeptorschäden auf die Prognose eines RVV wurde bereits in anderen Studien beschrieben<sup>63 64</sup>.

## 7.2.4 Subgruppenanalyse

In Anbetracht der geringen Patientenzahl wurden in den Subgruppen keine statistischen Tests durchgeführt und es lassen sich aus dieser Analyse nur begrenzt aussagekräftige Schlussfolgerungen ziehen. Es haben sich jedoch gewisse Trends gezeigt, die nachfolgend diskutiert werden.

### 7.2.4.1 Einfluss der Verschlussart auf funktionelle und anatomische Ergebnisse

Die Analyse der Ergebnisse der VAV- und ZVV-Patienten zeigte, dass alle Subgruppen – unabhängig von Verschlussart und der initialen Therapiestrategie – initial einen ähnlichen Letter Score nach ähnlicher Zeit erreichten. Eine Ausnahme war hier die VAV-Subgruppe der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“, die zwar einen anderen initialen Verlauf zeigte, aufgrund der geringen Patientenzahl nicht als repräsentativ betrachtet werden kann. Abgesehen davon war das Visussteigerungspotenzial bei allen sonstigen Subgruppen ähnlich.

Bei VAV-Patienten der beiden Gruppen war der erreichte Letter Score stabiler. In der ZVV-Gruppe kam es im weiteren Therapieverlauf, unabhängig von der initialen Therapiestrategie, zu seinem stetigen Verlust. Der Verlauf des Letter Score bei den ZVV-Patienten in beiden Gruppen zeigte noch einmal, dass der Schwachpunkt der Ozurdex<sup>®</sup>-Therapie die Therapiemonate 3 und 4 nach der Wirkungsabschwächung des Implantates ist. Zu diesem Zeitpunkt kam es in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ zu einem kompletten Verlust des Letter Score, während er in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ zum Teil noch erhalten werden konnte. In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ kam es im Monat 4 deutlich häufiger zu einem Therapiewechsel. Die Letter Scores verliefen ab diesem Zeitpunkt in den beiden Gruppen ähnlich steil nach unten.

Das ähnliche initiale Visussteigerungspotenzial bei den VAV- und ZVV-Patienten lässt sich durch die Pathogenese der verschlussbedingten Sehverschlechterung erklären. Primäre Ursachen für die Sehverschlechterung sind bei beiden Verschlussformen die Veränderungen, die sich im zentralen Netzhautbereich abspielen<sup>35</sup> und somit vielmehr von der Lokalisation als von der Verschlussart abhängen. Die reversible Komponente der Visusminderung – das VEGF-getriggerte Makulaödem lässt sich bei beiden Verschlussformen gleichsam durch die Verwendung von Anti-VEGF-Präparaten oder Steroid-Implantaten positiv beeinflussen. Die größere Visusstabilität bei VAV-Patienten im weiteren Erkrankungsverlauf steht im Einklang mit der Literatur<sup>41 40 70</sup>. Durch die größere Verschlussfläche ist die makulaödemtriggernde Expression von VEGF bei ZVV-Patienten

höher und Makulaödemrezidive vorstellbar. Dazu kommt noch visuslimitierender Effekt der Komplikationen wie Neovaskularisation, Blutungen oder Sekundärglaukom, die bei ZVV öfter als bei VAV auftreten<sup>41 40</sup>.

#### 7.2.4.2 Einfluss initialer Sehschärfe auf funktionelle und anatomische Ergebnisse

Die Analyse der Subgruppen, die in Abhängigkeit von der initialen Sehschärfe gebildet wurden ergab, dass die meisten Patienten eine BCVA zwischen 0,05 und 0,5 hatten. In die meisten Zulassungsstudien wurden nur die Patienten eingeschlossen, deren Sehschärfe in diesem Bereich lag<sup>47 69 84 90 91 70</sup>. Dadurch wurde also eine Mehrheit der Patienten mit ischämischem Verschluss ausgeschlossen, auch wenn dies nicht explizit in den Zulassungskriterien festgelegt wurde. Der Vergleich der Patienten mit dieser initialen Sehschärfe zeigte, dass die Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ nach Therapiebeginn einen höheren maximalen Letter Score erreichten als die Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ (20 vs. 12,5 ETDRS Buchstaben). Dies stimmte mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien gut überein<sup>70 47 69 100</sup>.

Bei nur wenigen behandelten Patienten lag die initiale Sehschärfe unter 0,05. Diese Patienten zeigten trotz des vermutlich hohen Grades der retinalen Ischämie im Mittel eine gute Antwort auf sowohl die Anti-VEGF- als auch die Ozurdex<sup>®</sup>-Behandlung. Gemessen in ETDRS-Buchstaben zeigten sie die höchsten Letter Scores. Die hohen Schwankungen des Letter Score in dieser Subgruppe sind zum einen auf die sehr geringe Patientenzahl und zum anderen auf das hohe Rezidivpotenzial zurückzuführen. Die besonders hohen Letter Scores sind durch die Eigenschaften der Sehschärfebestimmungssysteme erklärbar, weil die Visusveränderungen bei der schlechten Sehschärfe zu einem höheren Letter Score führen als die Veränderungen im Bereich der höheren Sehschärfewerten. In der Literatur gibt es ähnliche Berichte über die Ergebnisse der intravitrealen Therapie bei Patienten mit geringer initialer Sehschärfe<sup>118 119</sup>.

Fast ebenso gering war in den beiden Gruppen die Zahl der Patienten mit dem BCVA > 0,5. Diese Patienten erreichten in den beiden Gruppen die geringsten, dafür aber die stabilsten Letter Scores. Diese Ergebnisse waren ebenfalls konform mit der verfügbaren Literatur<sup>118 119</sup>. Das Potenzial an Visusgewinn war in dieser Subgruppe durch den Ceiling-Effekt und die geringste initiale Netzhautdicke begrenzt.

Die Ergebnisse der Subgruppen erklären, warum die meisten Zulassungsstudien sich auf Patienten mit der initialen Sehschärfe 0,05–0,5 dezimal beschränkten. Unter den betroffenen Patienten ist dies die Gruppe, in der sich die Medikamentenwirkung am besten entfalten kann. Es lassen sich größere Letter Scores als bei Patienten mit höherer initialer Sehschärfe messen. Gleichzeitig ist

das Rezidivpotenzial bei diesen Patienten geringer als bei Patienten mit schlechterer initialer Sehschärfe. Leider wird durch solche Zulassungskriterien ein großer Teil des gesamten Patientenkollektivs ausgeschlossen.

#### **7.2.4.3 Einfluss der Dauer der Symptome zu Beginn der Therapie auf funktionelle und anatomische Ergebnisse**

Bei Patienten mit Symptombdauer < 183 Tage zeigte sich unter der Anti-VEGF-Therapie ein Trend zu höheren und stabileren Letter Scores als bei der Verwendung des Steroid-Implantates. Die erreichte CRT-Minderung schien ebenfalls stabiler. Bei den Patienten mit Symptombdauer  $\geq 183$  gab es anfangs einen Trend zu besseren Ergebnissen unter Steroid-Wirkung, unter welcher die Patienten einen höheren Letter Score in einer kürzeren Zeit erreichten. Der negative Einfluss der Übergangsphase zwischen dem ersten Therapiezyklus und bedarfsorientierten Therapie war jedoch unabhängig von der Verschlussdauer stärker bei den mit Ozurdex<sup>®</sup> als bei den mit VEGF-Inhibitoren behandelten Patienten. Die Analyse der CRT-Veränderungen ergab einen Trend zu häufigeren Ödemrezidiven bei Patienten mit Symptombdauer  $\geq 183$  Tage, was im Einklang mit der Literatur steht <sup>103 102</sup>.

#### **7.2.4.4 Einfluss der einmaligen Vorbehandlung mit Bevacizumab auf Ergebnisse der Ozurdex<sup>®</sup>-Therapie**

Um den Therapiebeginn zu beschleunigen, erhielten 57 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ eine Bevacizumab-Injektion. Die unterschiedliche Ausgangssituation der mit und ohne Bevacizumab behandelten Patienten erschwert die Beurteilung darüber, ob es eine synergistische Wirkung einer Bevacizumab-Ozurdex<sup>®</sup>-Kombination gegenüber einer direkten Ozurdex<sup>®</sup>-Implantation gab. Es zeigte sich kein derartiger Trend. Zu der mit Bevacizumab vorbehandelten Subgruppe gehörten allerdings mehrheitlich Patienten, die sich aufgrund des hohen Makulaödems relativ zügig nach Beginn der Symptome in der Klinik gemeldet haben. Diese Gruppe enthielt einen höheren Anteil an ZVV-Patienten. Die Subgruppe ohne Bevacizumab-Vorbehandlung hatte ein höherer Anteil der Patienten in der späteren Erkrankungsphase mit geringerem Makulaödem, sowie ein höherer Anteil an VAV-Patienten.

Bei direkt mit Ozurdex<sup>®</sup> behandelten Patienten wurde ein höherer Visusgewinn bei gleichzeitig geringerer CRT-Abnahme beobachtet, was jedoch zum Teil auf die initiale Patientenselektion zurückzuführen ist. Der Rückgang des Makulaödems war stabiler in der vorbehandelten Gruppe, dies ist allerdings ebenfalls durch eine kürzere Erkrankungsdauer bei den vorbehandelten Patienten zu erklären.



Die Zulassungsstudien haben gezeigt, dass ein unverzüglicher Therapiebeginn zu einem höheren Visusgewinn führt<sup>82</sup>. Die Beschleunigung des Therapiebeginns hat sich bei unseren Patienten vermutlich positiv auf die Ergebnisse beider Subgruppen ausgewirkt.

Es gibt keine prospektiven, randomisierten Studien über den Effekt einer kombinierten Bevacizumab-Ozurdex®-Therapie. In einer offenen interventionellen Fallserie führte die Anwendung einer Bevacizumab-Ozurdex®-Kombination im 2-wochigen- Abstand, die über mehrere Behandlungszyklen verabreicht wurde, zu statistisch signifikanten funktionellen und anatomischen Ergebnissen sowie zu einer guter Vorhersagbarkeit der Wirkungsdauer der Behandlungsserien<sup>117</sup>. In einer weiteren prospektiven Fallserie wurde eine Kombination von Bevacizumab-Upload gefolgt von Ozurdex®-Injektionen mit einer Ozurdex®-Monotherapie verglichen. Die VAV-Patienten zeigten bessere funktionelle und anatomische Ergebnisse nach einer Ozurdex®-Monotherapie. Bei ZVV konnte keine Überlegenheit einer der Therapiestrategien nachgewiesen werden<sup>120</sup>.

### **7.3 Verlauf der Therapie**

Die längere Wirkungsdauer ist ein klarer Vorteil des Dexamethason-Implantates gegenüber den Anti-VEGF-Präparaten. Die reduzierte Zahl der Injektionen geht mit einer geringeren Zahl der Klinikbesuche und somit einer reduzierten subjektiven Belastung einher, was potenziell die Compliance erhöhen kann. Diese Vorteile überwiegen oft, insbesondere bei Patienten, die aufgrund des Wohnortes oder des Allgemeinzustandes stärker auf externe Hilfe angewiesen sind, die Nachteile des Präparates, die mit seinem vergleichbar ungünstigeren Nebenwirkungsprofil und eventuell geringerer Wirksamkeit einhergehen. Sollte es im Laufe der Therapie zu Komplikationen kommen oder soll ein Therapiewechsel auf Anti-VEGF-Präparate notwendig sein, erhöht sich die Zahl der Visiten und Interventionen und die Vorteile der Therapie gehen verloren.

#### **7.3.1 Therapieaufwand und dessen Einfluss auf die funktionellen Ergebnisse**

In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ war die Gesamtzahl der Injektionen signifikant geringer als in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“. Die Vorteile der initialen Therapie haben sich also diesbezüglich trotz der hohen Rate der Therapiewechsel, auf die gesamte Therapiebilanz ausgewirkt. Trotz der insgesamt geringeren Zahl der Injektionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Zahl der Klinikbesuche zwischen den Gruppen. Die meisten Injektionen und Klinikbesuche erfolgten im ersten Behandlungsjahr, welches durch die Dynamik der Erkrankung erklärbar ist.

Die mittlere Häufigkeit der Klinikbesuche und Injektionen pro Monat im ersten Jahr waren erwartungsgemäß signifikant höher in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“. Die statistische Analyse ergab für das ganze Patientenkollektiv eine positive Korrelation zwischen sowohl der Häufigkeit der Klinikbesuche als auch der Anzahl der Injektionen pro Monat im ersten Jahr und dem nach dem ersten Jahr erreichten Letter Score. Solche positive Korrelation zwischen der Dichte der Behandlungen und Therapieergebnissen ist bereits aus den Studien über die Therapie der altersbedingten Makuladegeneration bekannt <sup>121</sup>.

### 7.3.2 Therapiewechsel

Die Datenanalyse ergab, dass in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ die Therapie signifikant konsequenter als in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ durchgeführt wurde. Die Häufigkeiten eines Therapiewechsels zeigen zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ wurde die Therapie allerdings signifikant schneller als in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ gewechselt. Beispielsweise 8 Monate nach Therapiebeginn hatten 50 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ die Therapie beendet oder gewechselt. Zu jenem Zeitpunkt bekamen über 90 % der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ immer noch die Primärtherapie.

Die Gründe für einen Therapiewechsel unterschieden sich zwischen den Gruppen. Während in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ die Therapie in allen Fällen wegen eines Rezidivs des Makulaödems geändert wurde, stellten die Nebenwirkungen eines Dexamethason-Implantates mit 33 % die zweithäufigste Ursache des Therapiewechsels in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ dar. Wurde die Therapie mit Anti-VEGF-Präparaten begonnen, hat man sie in den meisten Fällen erst nach mehrfachen Rezidiven geändert. Wurde die Therapie hingegen mit einer Ozurdex<sup>®</sup>-Implantation gestartet, wurde bereits nach einem frühen Rezidiv des Makulaödems zu einem Therapiewechsel tendiert. Ein solches Vorgehen stimmt mit den neuesten deutschen Leitlinien überein. Bei einem frühen Rezidiv des Makulaödems nach Implantation von Ozurdex<sup>®</sup> wird abweichend von der Fachinformation empfohlen, eine möglichst zeitnahe erneute Injektion durchzuführen <sup>77</sup>. Ein Wechsel auf ein Anti-VEGF-Präparat scheint in einem solchen Fall die beste Option zu sein, um das Nebenwirkungsrisiko nicht zu erhöhen.

Infolge des Therapiewechsels kam es in den beiden Gruppen zu einem statistisch signifikanten Visusanstieg, wobei der Anstieg nach dem Wechsel auf Anti-VEGF-Präparate > 15 Buchstaben betrug. Nach dem Wechsel auf Ozurdex<sup>®</sup> betrug der Visusanstieg < 5 Buchstaben. Der Zeitpunkt des Therapiewechsels hat in dem Fall vermutlich eine Schlüsselrolle gespielt.

Die konsequent durchgeführte Therapie in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ mit einer geringen Rate an Therapiewechslern im ersten Behandlungsjahr hat positive Effekte gezeigt. Der initial erreichte Letter Score konnte zu einem großen Teil erhalten bleiben. Diese Therapiestrategie war allerdings mit einer höheren Häufigkeit an Visiten und Behandlungen verbunden.

Die Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ hat trotz der positiven Ergebnisse der initialen Therapie sowie des Therapiewechsels insgesamt schlechter abgeschnitten als die Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“. Es zeigten sich stärkere Visusschwankungen und der ursprüngliche Letter Score konnte nicht erhalten bleiben. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass die initiale Wahl der Behandlungsstrategie bei RVV eine Schlüsselrolle spielt, auch wenn ein Therapiewechsel immer eine Option darstellt.

Es fehlen bisher größere randomisierte Studien, die eine andere Strategie für die Ozurdex<sup>®</sup>-Monotherapie testen würden. Inwieweit sich das Nebenwirkungsrisiko durch eine deutlich höhere Injektionsfrequenz erhöht, ist bisher unbekannt. Eine Treat-and-Extend-Strategie wäre dabei eine mögliche Alternative, um den negativen Einflusses eines Therapiewechsels zu vermeiden.

### 7.3.3 Komplikationen

Das Auftreten von Komplikationen wirkt sich nicht nur negativ auf die Therapieergebnisse aus, sondern kann auch zur starken Erhöhung der Zahl der notwendigen Klinikbesuche führen. Dies ist insbesondere in ländlichen Regionen wie Brandenburg zu beachten. Komplikationen erhöhen Angst vor Injektionen und Reduzieren Patientenkooperation<sup>122</sup>. Das Ozurdex<sup>®</sup>-Implantat hat im Vergleich zu den Anti-VEGF-Präparaten ein schlechteres Nebenwirkungsprofil mit höherer Inzidenz von steroidbedingten Katarakten und Tensioanstiegen. Daher soll dessen Anwendung bei phaken- und Glaukompatienten hinsichtlich Risiken und Nutzen erwogen werden.

Aus diesem Grund begann die Mehrheit von Patienten mit bekanntem POWG in unserer Klinik die Behandlung mit Anti-VEGF-Präparaten. Diese vorsichtige Herangehensweise ließ im Laufe der Behandlung nach, sodass bei einigen POWG-Patienten ein Therapiewechsel zu Ozurdex<sup>®</sup> vorgenommen wurde. Dies hatte Zuzolge, dass es bei den Therapiewechslern aus der primär mit Anti-VEGF behandelten Gruppe häufiger zu steroidbedingten medikamentös unkontrollierbaren Tensioanstiegen kam als in der primär mit Ozurdex<sup>®</sup> behandelten Gruppe (0,5 % vs. 0 %). Nichtsdestotrotz kam es bei Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ insgesamt seltener zu Druckerhöhungen über 25 mmHg als in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*<sup>®</sup>“ (15 % vs. 29 %).

Die Inzidenz der Kataraktprogression war geringer in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ als in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“ (19 % vs. 31 % der zuvor nicht operierten Augen). Der Therapiewechsel auf Ozurdex® bei einem Teil der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und das konsekutive Auftreten von steroidbedingten Katarakte erhöhte die gesamte Operationsinzidenz in dieser Gruppe. Eine Katarakt-Operation war schließlich in beiden Gruppen bei 15 % der zuvor nicht operierten Augen notwendig. Die initiale Wahl eines Steroid-Präparates hatte also in unserem Patientengut längerfristig nicht zu einer Steigerung der Operationsinzidenz und konsekutiv der Zahl der Arztbesuche geführt. Obwohl die notwendigen Katarakt-Operationen in unserer Klinik meistens ohne Verzögerungen während der laufenden intravitrealen Therapie durchgeführt wurden lässt sich vermuten, dass die damit verbundene Sehverschlechterung einen negativen Einfluss auf die während der Therapie gemessenen Letter Scores hatte.

#### **7.3.4 Therapiedauer und -adhärenz**

Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Therapiedauer zwischen den Gruppen. Der Median der Therapiedauer betrug 8 Monate in „*Beginn mit Anti-VEGF*“- und 9 Monate in der „*Beginn mit Ozurdex*®“-Gruppe. Die initiale Wahl des Präparates schien somit keine Auswirkung auf die Zeit bis zur Stabilisierung des Befundes gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Abbruchraten in den beiden Gruppen. 33 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und 38 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex*®“ haben die Therapie frühzeitig abgebrochen, bevor es zu einer Stabilisierung der Krankheit kam beziehungsweise alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden. Die hohe Abbruchrate zusammen mit dem Nichtverwenden des „last-observation-carried-forward“-Methode hatte einen starken Einfluss auf die Ergebnisse der beiden Gruppen.

Die Aktenanalyse ergab nur selten Hinweise auf mögliche Ursachen dieses Therapieabbruchs und darauf, ob und in welchem Ausmaß die weitere Behandlung bei einer niedergelassenen Kollegin bzw. einem niedergelassenen Kollegen erfolgte.

Es gibt nur wenige Studien, die ein großes Kollektiv an Patienten mit RVV retrospektiv auf die Therapieadhärenz untersucht haben. Eine dieser Studien ist die Datenanalyse der Augenklinik des Universitätsklinikum Freiburg aus dem Jahr 2017. In dieser Studie hatten 43 % der Patienten mit RVV die Therapie im ersten Jahr beendet und weitere 44 % im zweiten Jahr<sup>106</sup>. Die Daten umfassten fast ausschließlich Patienten, welche eine Anti-VEGF-Therapie erhielten und differenzierten nicht zwischen den Patienten, welche die Therapie ausgeschöpft hatten und solchen, die sie

vorfristig abgebrochen hatten. Im Vergleich dazu haben in unserer Klinik prozentual mehr Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ die Therapie im ersten Behandlungsjahr beendet (59 %) und prozentual weniger Patienten im zweiten Behandlungsjahr (31 %). In der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ war dieses Verhältnis noch stärker zu Gunsten des ersten Jahres verschoben: 71 % der Patienten haben im ersten und 19 % der Patienten im zweiten Behandlungsjahr die Therapie beendet.

Die hohe Intensität bleibt eines der wichtigsten Probleme der intravitrealen Therapie. Viele unserer Patienten wohnen in der ländlichen Umgebung von Potsdam, in großer Entfernung von der Klinik und mit eingeschränkten öffentlichen Transportmöglichkeiten. Diese Bedingungen verstärken die Probleme und können die hohen Abbruchraten erklären. In Abschnitt 7.3.5 werden die Therapieaspekte diskutiert, welche die Patienten subjektiv am meisten belasten.

Ein weiterer Grund für die Therapieabbrüche kann die Unzufriedenheit über die erreichten funktionellen Ergebnisse sein. Im klinischen Alltag werden viele Patienten mit schwerer Ausgangssituation und eingeschränkter Prognose behandelt. Eine Metaanalyse von Ehlken et al. zeigte, dass eine stark reduzierte Sehschärfe zu Beginn der Erkrankung sowie eine geringe funktionelle Verbesserung infolge der Therapie zu einer Reduktion der Therapiecompliance und Therapieadhärenz führen <sup>122</sup>. Die Ergebnisse der PONS-Studie zeigten, dass eine überwiegende Mehrheit der Patienten, welche sich einer intravitrealen Injektionstherapie unterziehen mussten, die Effektivität der Therapie für ihr wichtigstes Attribut hielten und gleichzeitig sich der chronischen Natur der Erkrankung und der limitierten Prognose unbewusst waren <sup>123</sup>. Realistische Einschätzung der Prognose und Aufklärung des Patienten spielen daher eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der Therapieadhärenz.

### **7.3.5 Subjektiv empfundene Belastung der Patienten**

Die Belastung durch die Therapie ist ein der potenziellen Ursachen für die Reduktion der Kooperation und der Therapieadhärenz. Die Metaanalyse von Ehlken et al. zeigte, dass eine hohe subjektiv empfundene Belastung durch die intravitreale Therapie in mehreren Studien festgestellt wurde <sup>122</sup>.

In unserer Studie haben alle Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex®*“ in der Umfrage das Therapieregime als gut erträglich eingestuft. Derselben Meinung waren 79 % der Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“. Weitere 21 % fanden das Regime „deutlich“ bis „stark“ belastend.

Bei einem Großteil der RVV-Patienten handelt es sich um ältere, multimorbide Menschen mit oft beidseitig eingeschränkter Sehfunktion. In unserer Umfrage in einem Maßstab von 1 bis 10, wobei 0 für extrem schlecht und 10 für bestmöglich stand, haben die Patienten der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ die eigene Gesundheit auf 6,5 eingeschätzt und Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ auf 6,7. Die Multianalyse von Ehlken et al. hat zwar keinen quantitativen Zusammenhang zwischen Morbidität und Reduktion der Compliance bzw. Adhärenz festgestellt, die Befragungen der Patienten ergaben aber diesen Zusammenhang in mehreren dort analysierten Studien <sup>122</sup>.

Die intravitreale Therapie, die durch wiederholte kleine chirurgische Eingriffe und postoperative Kontrollen kennengezeichnet ist, kann zu einer Steigerung der Abhängigkeit von Familienmitgliedern oder Bekannten führen. In der Studie von Prenner et al. berichteten 72 % Patienten, dass sie bei Transport zum Behandlungszentrum auf externe Hilfe angewiesen waren. In derselben Studie schätzten die Patienten die mittlere Zeit, die sie für eine Behandlung gebraucht haben, mit Vorbereitung und Transport auf 2,7 Stunden ein <sup>124</sup>. Mindestens so lange dauerte also die Zeit, in der die Begleitpersonen von den alltäglichen Verpflichtungen fernblieben.

Bei unseren Patienten lag die mittlere Steigerung von externen Hilfe laut der Umfrage bei 18 % in der Gruppe „*Beginn mit Anti-VEGF*“ und bei 17 % in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Das kann an der geringen Patientenzahl liegen, aber auch daran, dass die Zahl der Klinikbesuche im Laufe der Therapie zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war, obwohl die Zahl der Injektionen in der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ geringer war.

Vor allem in ländlichen Regionen verursacht ein Klinikbesuch oft hohe Kosten. Weite Entfernung des Wohnortes zum Behandlungszentrum und die Belastung durch die Therapiekosten wurden als Risikofaktoren für Noncompliance und reduzierte Adhärenz identifiziert <sup>122 125</sup>.

In unserer Umfrage haben alle Patienten der Gruppe „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“ die selbst getragenen Kosten als unbemerkt bzw. wenig belastend eingeschätzt. Dieser Meinung waren 76 % der Patienten aus der „*Beginn mit Anti-VEGF*“-Gruppe, 14 % der Patienten bewerteten die Kosten als sehr belastend.

Trotz der Belastungen, haben sich nur 14 % der „*Beginn mit Anti-VEGF*“- und 17 % der „*Beginn mit Ozurdex<sup>®</sup>*“-Patienten eine weniger intensive Therapie gewünscht. Das steht im Einklang mit der Literatur. In der PONS-Studie hielten die Patienten den Zeitbedarf der Therapie für weniger wichtig als ihre Effektivität <sup>123</sup>. In der Studie von Venneday et al. waren sich die Patienten mit der

Reduktion der Kontrollintervallen von 2-monatlich auf 4-monatlich unzufrieden, da sie dadurch eine Verzögerung der Wiederbehandlung im Fall eines Rezidivs fürchteten<sup>126</sup>. In der Studie von Müller et al. waren die Patienten bereit, eine hohe Therapiebelastung auf sich zu nehmen, um eine Verschlechterung der Sehfunktion zu vermeiden<sup>127</sup>.

## 7.4 Fazit

Die vorliegende Studie zeigt die Ergebnisse einer intravitrealen Therapie von Patienten mit einem Makulaödem nach einem retinalen Venenverschluss, wie sie unter normalen klinischen Bedingungen erzielt werden. Sie konzentriert sich darüber hinaus auf die praktischen Aspekte der Therapie, die den Therapieeffekt beeinflussen können.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien haben auf ein stärkeres Wirkungspotenzial der Anti-VEGF-Präparate im Vergleich zum Ozurdex<sup>®</sup>-Implantat hingedeutet. Nicht zu unterschätzen ist hier aber die unterschiedliche Zusammensetzung der getesteten Patientenkollektive. Die Anti-VEGF-Studien haben Patienten mit kürzerer Wirkungsdauer und somit geringerem Rezidivpotenzial eingeschlossen<sup>72 47 69 82 83</sup>. Die Ozurdex<sup>®</sup>-Studie hat gleichzeitig verschiedene Verschlussformen getestet und enthielt einen hohen Anteil an VAV-Patienten, die eine hohe spontane Makulaödem-resorptionsrate zeigen<sup>70</sup>. Insgesamt lassen sich die Zulassungsstudien dadurch schwer vergleichen. In den kleineren retrospektiven Vergleichsstudien scheint bei gleichen Einschlusskriterien die Wirksamkeit der Anti-VEGF-Präparate und des Ozurdex<sup>®</sup>-Implantates ähnlich zu sein<sup>107 128 129</sup>. Trotzdem kommen im Alltag noch weitere Aspekte hinzu, die das Gesamtergebnis beeinflussen.

Unsere Ergebnisse deuten an, dass bereits bei der Wahl der initialen Therapie eine Tendenz zur Auswahl von Anti-VEGF-Präparaten für Patienten mit einer besseren Prognose bestehen könnte. Im Verlauf der Behandlung wird das funktionelle Ergebnis auch durch die Strategie zur Behandlung eines chronischen Verschlusses mit dem Ozurdex<sup>®</sup>-Präparat beeinflusst. Die Zulassung empfiehlt derzeit eine Wiederbehandlung im Falle eines Rezidivs nach 6 Monaten, während auch unsere Daten zeigen, dass in vielen Fällen bereits nach 2 Monaten die Netzhautdicke wieder zu- und der Visus wieder abnimmt. Die neuesten Leitlinien empfehlen zwar die Injektionsintervalle bedarfsorientiert zu verkürzen, da die Wirkungsdauer des Implantates jedoch stark variiert, erschwert dies die Entscheidung über den optimalen Zeitpunkt einer Reinjektion. Daher sollten auch für die Therapie mit Ozurdex<sup>®</sup> kürzere Behandlungsintervalle und ein Treat-and-Extend-Schema im Gegensatz zum jetzt praktizierten PRN-Schema geprüft werden. Die Anwendungsstudien zeigen,

dass bereits fixe Abstände zwischen Injektionen und eventuell ein fest geplantes Kombinationsregime mit Anti-VEGF-Präparaten die Ergebnisse verbessern können <sup>117</sup>. Die Strategien der Behandlung mit Anti-VEGF-Präparaten haben sich in den letzten Jahren enorm entwickelt, mittlerweile werden präventive Therapiestrategien bevorzugt. Diese Entwicklung der Ozurdex<sup>®</sup>-Therapiestrategie bleibt etwas hinterher, zurzeit wird es in Deutschland nicht mehr als First-Line-Präparat empfohlen. Zur Überlegen bleibt, inwieweit die von uns besprochene Problematik die Erfahrungen der Kollegen mit dem Präparat negativ beeinflusst hat.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine Reduktion der Therapieintensität nicht zwangsläufig mit einer besseren Kooperation der Patienten einhergeht.

Gleichzeitig mit der erfahrungsbezogenen Optimierung der Behandlungsstrategien erfolgte seit Beginn der Studie eine deutliche Entwicklung der diagnostischen Technologien. Diese Technologien samt den neuesten Erkenntnissen im Hinblick auf den Pathomechanismus der Visusverschlechterung ermöglichen eine detailliertere Einschätzung des Zustandes der Makula nach einem retinalen Venenverschluss und helfen uns die Behandlungsstrategie genauer an die Ausgangssituation anzupassen.

Ist bei der Erstvorstellung die Sehschärfe bereits schlechter als 0,05, empfiehlt die Stellungnahme von BVA, DOG und der Retinologischen Gesellschaft eine Überprüfung des morphologischen Befundes der Makula <sup>77</sup>. Die intravitreale Therapie soll in diesem Fall nur dann stattfinden, wenn eine berechtigte Aussicht auf eine Verbesserung besteht. Liegen initial bereits eine hochgradige zentrale Ischämie und damit verbundene irreversible Zerstörung der Ganglienzellen, oder andere irreversiblen morphologischen Veränderungen vor, ist es davon auszugehen, dass eine intravitreale Therapie des vorliegenden Makulaödems nicht zielführend sein wird. Patienten mit einer gut erhaltenen Mikrozirkulation der zentralen Retina haben dagegen eine gute Prognose hinsichtlich ihrer Visusrehabilitation. Diese Patienten sollten daher – vor allem in der Anfangsphase und solange ihr Allgemeinzustand dies zulässt – eine Therapie erhalten, die intensiv genug ist, um Rezidive des Makulaödems und eine damit verbundene fortschreitende Zerstörung der Makulastrukturen zu vermeiden.



## 8 Literaturverzeichnis

1. Liebreich R. Ophthalmoskopische Notizen. *Archiv für Ophthalmologie*. 1855;2(2):333-356.
2. Michel J. Die spontane Thrombose der Vena centralis des Opticus. *Graefe's Arhiv für Ophthalmologie*. 1878;24(2):37-70.
3. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 117(2):313-319.
4. Kanski JJ. *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas*. 6th ed. Urban und Fischer; 2008.
5. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:371-422.
6. Spencer WH. *Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook*. W.B. Saunders; 1985.
7. Lang G, Lang S. Venöse und arterielle Gefäßverschlüsse der Netzhaut. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2012;229(01):73-92.
8. Blair K, Czyz CN. Central Retinal Vein Occlusion. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020.
9. Feltgen PDN, Pielen A. Retinaler Venenverschluss. *Ophthalmologe*. 2015;112(8):695-706.
10. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Kolder HE. Electroretinography in central retinal vein occlusion. Correlation of electroretinographic changes with pupillary abnormalities. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;227(6):549-561.
11. Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P, RVO Guideline Group. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions: Executive summary. *Eye*. 2015;29(12):1633-1638.
12. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(5):545-554.
13. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in Patients with Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2014;121(3):637-642.
14. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1021-1026.
15. Larsson J, Sellman A, Bauer B. Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(10):832-834.
16. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Lüchtenberg M, Hattenbach L-O. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):299-305.
17. Kuhli C, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C, Hattenbach L-O. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):459-464.

18. Hattenbach LO, Klais C, Scharrer I. Heparin cofactor II deficiency in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(6):758-759.
19. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2004;111(1):133-141.
20. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:371-422.
21. Spencer WH. *Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook.* W.B. Saunders; 1985.
22. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(7):1132-1140.
23. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, Cushman M, Wong TY. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: The multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(10):4297-4302.
24. Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1993;21(4):213-217.
25. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology.* 1993;100(3):423-428.
26. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, Wang H, Li B, Zhang X, Wang N. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: A prospective study. *Ophthalmology.* 2010;117(2):259-266.
27. Jonas JB, Harder B. Ophthalmodynamometric differences between ischemic vs nonischemic retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(1):112-116.
28. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(12):5189-5195.
29. Duker JS, Brown GC. Anterior Location of the Crossing Artery in Branch Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(7):998-1000.
30. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(3):298-302.
31. Rehak J, Rehak M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Curr Eye Res.* 2008;33(2):111-131.
32. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, Rothschild PR, Omri S, Gélizé E, Jonet L, Delaunay K, De Kozak Y, Berdugo M, Zhao M, Crisanti P, Behar-Cohen F. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res.* 2018;63:20-68.

33. Törnquist P, Alm A, Bill A. Permeability of ocular vessels and transport across the blood-retinal-barrier. *Eye (Lond)*. 1990;4 (Pt 2):303-309.
34. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*. 2013;34:19-48.
35. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural History of Visual Outcome in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118(1):119-133.e2.
36. Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, Khan MA, Ho AC, Hsu J. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Features and Visual Function in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016;166:76-83.
37. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *RETINA*. 2010;30(5):774.
38. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1309-1316.
39. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, Osborne NN, Reichenbach A. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(4):397-424.
40. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY. Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1113-1123.e15.
41. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY. Natural History of Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology*. 117(6):1094-1101.e5.
42. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2015;35(1):29-42.
43. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology*. 1996;103(4):551-560.
44. Hayreh SS. Central Retinal Vein Occlusion. *Eyegrounds.org*. Published online April 1, 2020. <https://eyegrounds.org/article/CRVO>
45. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(2):118-123.
46. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(4):429-441.

47. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: Six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-1112.e1.
48. Michels RG, Gass JD. The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1974;78(2):OP166-177.
49. BVOS-Group. Argon Laser Photocoagulation for Macular Edema in Branch Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 1984;98(3):271-282.
50. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2015;35(5):1016-1027.
51. Li M, Hu X, Huang J, Tan Y, Yang B, Tang Z. Impact of Retinal Vein Occlusion on Stroke Incidence: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12).
52. Seidel H, Stegemann E, Heiss C. Kardiovaskuläre und hämostaseologische Sicht retinaler Gefäßverschlüsse. *Der Ophthalmologe*. 2014;111(1):23-30.
53. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk Factors for Branch Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 1993;116(3):286-296.
54. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Seddon JM, Yannuzzi LA. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: Comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105(5):765-771.
55. Rehak M, Müller M, Scholz M, Wiercinska J, Niederwieser D, Wiedemann P. Antiphospholipid syndrome and retinal vein occlusion. Meta-analysis of Published Studies]. *Ophthalmologe*. 2009;106(5):427-434.
56. Kuhli-Hattenbach PD med D med habil C, Miesbach W, Scharrer I, Hattenbach L-O. Thrombophiliediagnostik und Abklärung systemischer Risikofaktoren bei Patienten mit venösen retinalen Gefäßverschlüssen. *Ophthalmologe*. 2011;108(2):104-110.
57. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. Published online June 7, 2012.
58. Mirshahi PDA, Lorenz K, Kramann C, Stoffelns B, Hattenbach L-O. Ophthalmologische Diagnostik und Bildgebung bei venösen retinalen Gefäßverschlüssen. *Ophthalmologe*. 2011;108(2):111-116.
59. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner F, Schuman J, Fujimoto J. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat med*. 2001;7(4):502-507.
60. Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T, Dithmar S. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(11):1567-1572.

61. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *RETINA*. 2010;30(5):774.
62. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, Osborne NN, Reichenbach A. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(4):397-424.
63. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, Rubio RG. Predictive Value in Retinal Vein Occlusions of Early Versus Late or Incomplete Ranibizumab Response Defined by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1057-1063.
64. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, Yamaike N, Sakamoto A, Kotera Y, Miyamoto K, Kita M, Yoshimura N. Foveal Photoreceptor Layer in Eyes with Persistent Cystoid Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(2):273-280.e1.
65. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, Huang D. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017;7.
66. Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, Khan MA, Ho AC, Hsu J. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Features and Visual Function in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016;166:76-83.
67. Tait C, Baglin T, Watson H, Makris M, Perry D, Keeling D; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol*. 2012;159(1):28-38.
68. Joussen AM. *Retinale Gefäßerkrankungen*. Springer Berlin Heidelberg; 2012.7
69. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-1133.e1.
70. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-1146.e3.
71. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH; MARVEL study group. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(7):954-959.
72. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Haller JA. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: The 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2015;122(3):538-544.

73. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, Sternberg G. Monthly Versus As-Needed Ranibizumab Injections in Patients with Retinal Vein Occlusion: The SHORE Study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2432-2442.
74. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Shoko K, Reiko M, Kimitaka T, Hideo O, Hirokuni K, Shoko S. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):195-199.
75. Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV, Ysasaga JE. Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(3):212-216.
76. Parvin P, Zola M, Dirani A, Ambresin A, Mantel I. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with Aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(11):2127-2134. 2
77. Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss. April 2018.
78. Nehmé A, Edelman J. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF-alpha-, and IL-1beta-induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):2030-2038.
79. Online GL. Fachinformation Ozurdex® 700 Mikrogramm, intravitreales Implantat in einem Applikator. *Gelbe Liste Online*.
80. Lam FC, Chia SN, Lee RMH. Macular grid laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD008732.
81. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Gekkieva M, Barnes E, Das Gupta A, Wenzel A, Pearce I; BRIGHTER Study Group. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1778-1787.
82. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vittori R, Berliner AJ, Kazmi H, Ma Y, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R, Haller JA. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1414-1420.e1.
83. Korobelnik J-F, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Lorenz K, Honda M, Vittori R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):202-208.
84. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, Vittori R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Beckmann K, Zeitz O, Sandbrink R. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase 3 GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):278-284.
85. Loukianou E, Brouzas D, Chatzistefanou K, Koutsandrea C. Clinical, anatomical, and electrophysiological assessments of the central retina following intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*. 2016;36(1):21-36.

86. Moradian S, Faghihi H, Sadeghi B, Piri N, Ahmadi H, Soheilian M, Dehghan MH, Azarmina M, Esfahani MR. Intravitreal bevacizumab vs. sham treatment in acute branch retinal vein occlusion with macular edema: Results at 3 months (Report 1). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;2(249):193-200.
87. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Polak K, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(4):452-456.
88. Zhang H, Liu Z-L, Sun P, Gu F. Intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: eighteen-month results of a prospective trial. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(6):615-621.
89. Epstein DLJ, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1184-1189.
90. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, Kunimoto DY, Marcus DM, Wroblewski JJ, King J; SCORE2 Investigator Group. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(20):2072-2087.
91. Rajagopal R, Shah GK, Blinder KJ, Altaweel M, Elliott D, Wee R, Cooper B, Walia H, Smith BT, Joseph DP. Bevacizumab Versus Ranibizumab in the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: 6-Month Results of the CRAVE Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(8):844-850.
92. Lotfy A, Solaiman KAM, Abdelrahman A, Samir A. Efficacy and frequency of intravitreal Aflibercept versus Bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018;38(9):1795-1800.
93. Sangroongruangsri S, Ratanapakorn T, Wu O, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U. Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(9):903-916.
94. Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg*. 1997;13(4):388-391.
95. Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, Hansen L, Bach M. Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(3):1236-1240.
96. Hahn P, Fekrat S. Best practices for treatment of retinal vein occlusion. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2012;23(3):175-181.
97. Glanville J, Patterson J, McCool R, Ferreira A, Gairy K, Pearce I. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:7.

98. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990;228(3):201-217.
99. Ho AC, Gray S, Rundle A, Li Z, Murahashi Y, Rubio R; for the BRAVO and CRUISE Investigators. Ranibizumab in Patients With Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of BRAVO and CRUISE. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(13):6452-6452.
100. Pielen A, Clark WL, Boyer DS, Ogura Y, Holz FG, Korobelnik JF, Stemper B, Asmus F, Rittenhouse KD; Ahlers C, Vittori R, Saroj N, Zeitz O, Haller JA, On behalf of the COPERNICUS and GALILEO study group. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies. *Clinical Ophthalmology* 2017; 11: 1533–1540.
101. Suzuki M, Nagai N, Minami S, Kurihara T, Kamoshita M, Sonobe H, Watanabe K, Shinoda H, Tsubota K, Ozawa Y. Predicting recurrences of macular edema due to branch retinal vein occlusion during anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2020;258.
102. Esmaili DD, Boyer DS. Recent advances in understanding and managing retinal vein occlusions. *F1000Res.* 2018 Apr 16;7:467.
103. Moon BG, Cho AR, Kim YN, Kim J-G. Predictors of refractory macular edema after branch retinal vein occlusion following intravitreal Bevacizumab. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2018;38(6):1166-1174.
104. Ogura Y, Roider J, Korobelnik J-F, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Vittori R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(5):1032-1038.
105. Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee AY, Nguyen V, Ozturk M, Barthelmes D, Gillies MC. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res.* 2018;65:127-146.
106. Wecker T, Ehlken C, Bühler A, Lange C, Agostini HJ, Böhringer D, Stahl A. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *British Journal of Ophthalmology.* Published online May 23, 2016:bjophthalmol-2016-308668.
107. Hadjigoli A. Vergleich von intravitrealem Dexamethason-Implantat mit intravitrealem Ranibizumab zur Behandlung des Makulaödems bei retinalen venösen Gefäßverschlüssen. Published online October 23, 2014. <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/17620/>
108. Ziemssen F, Bertelmann T, Hufenbach U, Scheffler M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S. Delayed treatment initiation of more than 2 weeks. Relevance for possible gain of visual acuity after anti-VEGF therapy under real life conditions (interim analysis of the prospective OCEAN study). *Ophthalmologie.* 2016;113(2):143-151.



109. Ferrini W, Ambresin A. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema after retinal vein occlusion in a clinical setting. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230(4):423-426.
110. Eckert A, Rehak M, vom Brocke G, Maier A, Jousen A, Winterhalter S. Behandlung des Makulaödems im klinischen Alltag: Eine Ranibizumab-Dexamethason-Vergleichsstudie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2015;232(S 01):KV45.
111. Fortoul V, Denis P, Kodjikian L. Anatomical and functional recurrence after dexamethasone intravitreal implants: a 6-month prospective study. *Eye.* 2015;29(6):769-775.
112. Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) in its treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:1257-1265.
113. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, Lightman S, Lindfield D, Liolios V, Menezo V, Shao E, Taylor SR. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *The British journal of ophthalmology.* 2013;97.
114. Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C, Mayer WJ, Bopp S, Scheuerle AF, Maier M, Sekundo W, Sandner D, Shirlaw A, Hattenbach LO. Retrospective, Observational Study in Patients Receiving a Dexamethasone Intravitreal Implant 0.7 mg for Macular Oedema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *OPH.* 2015;233(1):18-26.
115. Capone A, Singer MA, Dodwell DG, Dreyer RF, Oh KT, Roth DB, Walt JG, Scott LC, Hollander DA. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina (Philadelphia, Pa).* 2014;34(2):342-351.
116. Augustin A, Holz F, Haritoglou C, Meyer W, Lommatzsch A, Bopp S, Scheuerle A, Maier M, Sekundo W, Sandner D, Maltman J, Schirlaw A, Hattenbach LO. A retrospective data collection study in patients receiving two or more OZURDEX® injections for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica.* 2012;90:0-0.
117. Singer MA, Jansen ME, Tyler L, Woods P, Ansari F, Jain U, Singer J, Bell D, Krambeer C. Long-term results of combination therapy using anti-VEGF agents and dexamethasone intravitreal implant for retinal vein occlusion: an investigational case series. *Clin Ophthalmol.* 2016;11:31-38.
118. Callizo J, Ziemssen F, Bertelmann T, Feltgen N, Vögeler J, Koch M, Eter N, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G. Real-World Data: Ranibizumab Treatment For Retinal Vein Occlusion In The OCEAN Study. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:2167-2179.
119. Wai KM, Khan M, Srivastava S, Rachitskaya A, Silva FQ, Deasy R, Schachat AP, Babiuch A, Ehlers JP, Kaiser PK, Yuan A, Singh RP. Impact of initial visual acuity on anti-VEGF treatment outcomes in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusions in routine clinical practice. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):574-579.
120. Mayer WJ, Remy M, Wolf A, Kook D, Kampik A, Ulbig M, Reznicek L, Haritoglou C. Comparison of intravitreal bevacizumab upload followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema. *Ophthalmologica.* 2012;228(2):110-116.

121. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P, Staurenghi G, Wittrup-Jensen K, Altemark A, Nilsson J, Kim K, Sivaprasad S. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(12):1623-1628.
122. Ehlken C, Ziemssen F, Eter N, Lanzl I, Kaymak H, Lommatzsch A, Schuster AK. Systematic review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(10):2077-2090.
123. Ehlken C, Wilke T, Bauer-Steinhusen U, Agostini HT, Hasanbasic Z, Müller S. Treatment of neovascular age-related macular degeneration patients with vascular endothelial growth factor inhibitors in everyday practice: identification of Health Care Constraints in Germany-The PONS Study. *Retina* 2018 Jun;38(6):1134-1144.
124. Prenner JL, Halperin LS, Rycroft C, Hogue S, Williams Liu Z, Seibert R. Disease Burden in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Findings From a Time-and motion Study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):725-731.e1.
123. Ji K, Zhang Q, Tian M, Xing Y. Comparison of dexamethasone intravitreal implant with intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15798.
124. Hu Q, Li H, Xu W, Du Y, Ma C, He J. Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(11):1800-1809.
125. Boulanger-Scemama E, Querques G, About F, Puche N, Srour M, Mane V, Massamba N, Canoui-Poitrine F, Souied EH. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: A five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophthalmol*. 2015;38(7):620-627.
126. Vennedey V, Danner M, Evers SM, Fauser S, Stock S, Dirksen CD, Hiligsmann M. Using qualitative research to facilitate the interpretation of quantitative results from a discrete choice experiment: insights from a survey in elderly ophthalmologic patients. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:993-1002.
127. Mueller S, Agostini H, Ehlken C, Bauer-Steinhusen U, Hasanbasic Z, Wilke T. Patient Preferences in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Discrete Choice Experiment. *Ophthalmology*. 2016;123(4):876-883.
128. Ji K, Zhang Q, Tian M, Xing Y. Comparison of dexamethasone intravitreal implant with intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15798.
129. Hu Q, Li H, Xu W, Du Y, Ma C, He J. Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(11):1800-1809.

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## 10 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Barbara Trojan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der initialen Therapiestrategie zur Behandlung des Makulaödems bei retinalen venösen Gefäßverschlüssen auf die Ergebnisse – Vergleich von intravitrealen Anti-VEGF-Präparaten mit einem intravitrealen Dexamethason-Implantat unter Alltagsbedingungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

---

Datum

Unterschrift

## 11 Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei meiner Doktormutter und Direktorin der Klinik für Augenheilkunde des Klinikums Ernst von Bergmann in Potsdam, Frau Prof. Dr. habil. Anja Liekfeld, bedanken, in deren Klinik ich diese Promotionsarbeit anfertigen durfte. Ich danke ihr für Ihre Betreuung, anregende fachliche Beiträge sowie für Ihr außerordentliches Engagement jüngere Kolleginnen und Kollegen bei ihrer beruflichen Entwicklung stets zu unterstützen.

Meiner Betreuerin Frau Dr. med. Ameli Gabel-Pfisterer danke ich herzlichst für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit. Vor allem ihre beeindruckende Fachkompetenz war mir eine Hilfe von unschätzbarem Wert.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Augenklinik für Ihre Hilfe während der Datenerhebung.

Ferner bedanke ich mich bei meinen Freunden: Arne Riedel, Andrea Herrmann, Dr. med. Carsten Thannhäuser, Daniel Pally, Lara Müller-Wieland, Mia Bunge, Sarah Böttger, Dr. Sophie Mendez-Escobar, Stefan Sawatzki, Tom Herberger, Volkmar Stein sowie Wladislaw Sutyka für das Korrekturlesen meiner Arbeit. Danke ihnen für Ihre Hilfe und zahlreiche Denkanstöße, die ich dabei bekommen habe.

Frau Dipl. Math. Andrea Stroux danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Halina Kaszyńska-Tynior und Marek Tynior, die mich mein ganzes Leben lang gefördert und an mich immer geglaubt haben.

Meinem Ehemann Miłosz Trojan danke ich dafür, mich auf diesem Weg stets unterstützt zu haben.