



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft
für Augenheilkunde

Stellungnahme

**der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,
der Retinologischen Gesellschaft und
des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

**zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss
Therapeutische Strategien**

07.06.2012

1. Diagnostik und Indikationsstellung zur Primärtherapie des Makulaödems:

Eine Therapie ist indiziert, wenn es aufgrund eines Makulaödems nach retinalem Venenverschluss zu einer relevanten Visusverschlechterung kommt, wobei die Indikation auch bei einer Sehschärfe von 1,0 gegeben sein kann. Injektionen bei einer Sehschärfe unter 0,05 sollten nur erfolgen, wenn aufgrund des morphologischen Befundes noch berechnete Aussicht auf eine Visusverbesserung durch die Therapie auf über 0,05 besteht.

Bei der erstmaligen Indikationsstellung sind folgende Untersuchungen erforderlich: Bestimmung des bestkorrigierten Visus, binokulare Ophthalmoskopie in Mydriasis, Augeninnendruckmessung und SD-OCT Untersuchung. Eine Fluoreszeinangiographie ist frühzeitig erforderlich, um das Ausmaß der ischämischen Areale zu ermitteln. Vor jeder Indikationsstellung zur intravitrealen Injektion müssen aktive retinale Proliferationen ausgeschlossen werden.

2. Behandlungsstrategie:

- a. Bei der intravitrealen Injektion von Ranibizumab oder Bevacizumab erfolgt eine initiale Behandlung mit drei intravitrealen Injektionen in monatlichen Abständen. Danach ist bei reduziertem, aber noch relevantem Makulaödem oder, wenn nach einer Therapiepause ein Makulaödem erneut eintritt oder zunimmt, eine individualisierte Therapie mit Injektionen nach einem PRN-Schema (pro-re-nata) sinnvoll, wobei der Abstand zwischen 2 Injektionen mindestens 4 Wochen betragen muss. Nach Abschluss einer Injektionsserie sollten zumindest in den ersten 6 Monaten monatliche Kontrollen erfolgen. Ranibizumab ist für diese Therapie zugelassen. Bevacizumab ist zwar nicht für den Einsatz am Auge zugelassen, die Anwendung hat sich im klinischen Alltag aber durchgesetzt und es kann alternativ eingesetzt werden.
- b. Bei der intravitrealen Steroid-Therapie (Dexamethason-Implantat oder Triamcinolon) erfolgt eine initiale Behandlung mit einer intravitrealen Implantation (Dexamethason) oder Injektion (Triamcinolon). Aufgrund der schwierigeren Reproduzierbarkeit der Dosierung von Triamcinolon, ist das Dexamethasonimplantat dem off-label-Präparat Triamcinolon vorzuziehen. Im Anschluss an die initiale Behandlung ist bei reduziertem, aber noch relevantem Makulaödem oder, wenn nach einer Therapiepause ein Makulaödem erneut eintritt oder zunimmt, eine individualisierte Therapie mit Injektionen nach einem PRN-Schema (pro-re-nata) sinnvoll. Nachteile der intravitrealen Steroidtherapie sind vor allem die Kataraktentwicklung und Augeninnendrucksteigerung. Der Einsatz von intravitrealen Steroiden sollte in folgenden Situationen zurückhaltend gestellt werden: junge Patienten, Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, bekannte Steroidresponse, fortgeschrittenes Glaukom, klare Linse. Es gibt keine belastbaren Daten zum Mindestabstand zweier Implantationen/ Injektionen, die Indikation für eine erneute intravitreale Steroidtherapie innerhalb von 4 Monaten

- sollte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen zurückhaltend gestellt werden. Zusätzlich zur Nachkontrolle ca. 2-5 Tage nach jeder Injektion (u.a. zum Endophthalmitisausschluss) sollte bei beiden Substanzen wegen des möglichen Steroidglaukoms eine weitere Kontrolle ca. 2 und ca. 6 Wochen später erfolgen. Ab 3 bis 4 Monate nach der Injektion/Implantation sollten monatliche postoperative Kontrollen zur Erkennung einer erneuten Behandlungsnotwendigkeit zumindest in den ersten 6 Monaten durchgeführt werden. Beim Venenastverschluss war der Effekt von Triamcinolon in einer prospektiven Studie den Ergebnissen der Kontrollgruppe nicht überlegen, weshalb Triamcinolon beim Venenastverschluss nicht mehr eingesetzt werden sollte.
- c. Der Vorteil einer Kombinationstherapie mit VEGF-Inhibitoren und Steroiden wurde bisher nicht nachgewiesen, weshalb davon abzuraten ist.
 - d. Die GRID-Laserkoagulation beim Makulaödem nach Venenastverschluss hat innerhalb der ersten 12 Monate einen deutlich geringeren Effekt als die Therapie mit VEGF-Inhibitoren und führt auch als zusätzliche Therapie in diesem Zeitraum weder zu besseren Visusergebnissen, noch kann die Anzahl notwendiger Injektionen im Vergleich zu einer alleinigen Anti-VEGF-Therapie reduziert werden. Sie ist wegen eines Makulaödems zwar weiterhin möglich, allerdings nicht mehr zwingend anzuwenden.

3. **Diagnostik im Verlauf:**

Um ein persistierendes oder erneut auftretendes Makulaödem zu erfassen, ist eine Bestimmung des bestkorrigierten Visus, eine Fundusuntersuchung in Mydriasis, sowie eine SD-OCT Untersuchung in monatlichen Abständen für mindestens 6 Monate vorzunehmen. Diese Untersuchungen sollten bei der Anwendung von VEGF-Inhibitoren bereits 4 Wochen nach der letzten Injektion beginnen, bei der Anwendung von Steroiden sind diese Untersuchungen ab dem 3. – 4. Monat nach der Implantation/ Injektion zu empfehlen. Eine weitere Fluoreszeinangiographie ist sinnvoll, wenn der morphologische Befund den Visus nicht erklärt, bzw. zum Ausschluss einer zwischenzeitlich eingetretenen Ischämie erforderlich wird. Da nicht-ischämische Verschlüsse in eine ischämische Verlaufsform übergehen können, sind bei retinalen Venenverschlüssen dauerhaft regelmäßige Kontrollen der gesamten Netzhaut in Mydriasis erforderlich.

4. **Kriterien für eine Wiederbehandlung:**

Da die Funktion sowohl durch das Ausmaß des Makulaödems, als auch durch strukturelle intraretinale Veränderungen (z.B. retinale Blutungen, Defekte in der IS/OS Linie in der SD-OCT) sowie eine retinale Ischämie beeinflusst wird, ist eine alleinige Visusbestimmung als Grundlage für ein PRN-Wiederbehandlungsschema nicht ausreichend. In prospektiven Fallserien konnte belegt werden, dass morphologische Veränderungen - ähnlich wie bei der AMD - einer funktionellen Verschlechterung meist vorausgehen. Die SD-OCT-Bildgebung ermöglicht hierbei eine sichere Lokalisation und Vergleichbarkeit der morphologischen Merkmale im Verlauf

und ist einer TD-OCT-Bildgebung vorzuziehen. Die Zulassungsstudien beinhalten zudem die Erhebung eines speziellen ETDRS-Visus, weswegen der Wert eines unter Alltagsbedingungen erhobenen Visus als Kriterium für eine Behandlungsempfehlung erst noch als effektiv belegt werden muss.

5. Therapiewechsel

Ein Therapiewechsel kann dann versucht werden, wenn bei der Kontrolle zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung (2 Wochen nach 3-maliger Injektion von VEGF-Inhibitoren und 60 Tage nach Implantation von Dexamethason) weder ein Rückgang der Netzhautdicke noch ein Visusanstieg zu beobachten ist. Ein Therapiewechsel ist auch dann sinnvoll, wenn die Nebenwirkungen der Behandlungen gegen die Fortführung der initialen Therapie sprechen.

6. Therapieende oder Therapieabbruch:

Bei der Mehrzahl der Patienten muss die Therapie mit VEGF-Inhibitoren nach der initialen Dreierserie fortgesetzt oder nach einem inaktiven Intervall aufgrund eines Rezidivs des Makulaödems wieder aufgenommen werden. Ebenso verhält es sich nach einer Implantation/ Injektion von Dexamethason/ Triamcinolon. Die Therapie sollte beendet werden,

- a. wenn bei Entwicklung irreversibler zentraler Makulaveränderungen wie Atrophie oder Fibrosierung, Veränderungen im Bereich der äußeren Netzhautschichten oder durch RPE-Veränderungen durch eine weitere Therapie kein relevanter positiver Einfluss auf die Funktion mehr zu erwarten ist.
- b. wenn bei der Kontrolle 4 Wochen nach der 3. Injektion einer VEGF-Inhibitoren-Serie bzw. 3 Monate nach Implantation von Ozurdex trotz Rückgangs des Makulaödems in der OCT kein Visusanstieg zu beobachten ist,
- c. bei fehlendem positiven Einfluss der Therapie auf das Makulaödem und den Visus.

1. Einleitung

Die Empfehlung zur Behandlung des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss durch eine intravitreale Medikamenteninjektion hat sich seit der letzten Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaft bezüglich der Einschätzung der Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen nicht grundsätzlich geändert. Beim Vergleich der Ergebnisse von verschiedenen Zulassungsstudien, besteht aber prinzipiell das Problem, dass diese Studien im Aufbau nicht identisch sind, weshalb ein Wirkunterschied der verwendeten Substanzen anhand der Daten nur geschätzt und nicht bewiesen werden kann. Um diese Informationslücke zu schließen, wurden mittlerweile randomisierte Studien initiiert, in denen die Wirksamkeit der beiden zugelassenen Substanzen Ranibizumab und Dexamethason direkt verglichen wird (head-to-head Studien). Mit ersten Ergebnissen dieser Vergleichsstudien ist Anfang 2013 zu rechnen.

Generell hat sich als initiale Therapie eine Serie von drei Injektionen der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab in jeweils monatlichen Abständen bewährt. Alternativ kann eine zunächst einmalige Implantation von Dexamethason oder die Injektion von Triamcinolon erfolgen. Bei der Wiederbehandlungsstrategie sind morphologische Kriterien gegenüber funktionellen Kriterien sensitiver („Morphologie vor Funktion“), die Einschätzung einer Wiederbehandlung beinhaltet aber sowohl morphologische als auch funktionelle Parameter.

2. Diagnostik und Indikationsstellung

Als Basisdiagnostik ist die Erhebung der Anamnese mit besonderer Beachtung kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Erkrankungen, des bestkorrigierten Visus, des Augeninnendrucks, der Ophthalmoskopie in Mydriasis sowie einer Spectral-Domain (SD)-OCT Untersuchung unverzichtbar. Eine Therapie ist indiziert, wenn es bei einem retinalem Venenverschluss zu einem Makulaödem mit relevanter Visusverschlechterung kommt. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass bei einem retinalem Venenverschluss ohne Makulaödem zunächst keine intravitreale Injektionstherapie indiziert ist. Es gibt keine starre Visusgrenze, die gegen einen Behandlungsversuch spricht. Bei einer relevanten Visusreduktion kann die Indikation deshalb auch bei einer Sehschärfe von 1,0 gegeben sein. Injektionen bei einer Sehschärfe unter 0,05 sollten nur erfolgen, wenn aufgrund des morphologischen Befundes noch berechnete Hoffnung auf eine therapiebedingte Visusverbesserung auf über 0,05 besteht. Selbst der Nachweis einer prognostisch ungünstigen, verschlussbedingten makulären Ischämie spricht nicht gegen einen Behandlungsversuch, wenn gleichzeitig ein deutliches Ödem in der Fovea besteht. Keine Therapie sollte mehr erfolgen bei irreversiblen zentralen Makulaveränderungen durch Atrophie oder Fibrosierung, Veränderungen im Bereich der äußeren Netzhautschichten oder RPE-Veränderungen, bei deren Vorliegen durch eine weitere Therapie kein relevanter positiver Einfluss auf die Funktion mehr zu erwarten ist. Eine Besonderheit der Zulassungsstudien besteht darin, dass keine Patienten mit einer Sehschärfe unter 0,05, zum Teil auch nicht unter 0,1 eingeschlossen wurden, da diese als prognostisch ungünstig und komplikationsträchtig gelten. Die Wahrscheinlichkeit ischämischer Verläufe ist bei einer Sehschärfe unter 0,1 erhöht. Deshalb müssen in Abhängigkeit von Visus und Verschlussdauer vor jeder Wiederbehandlung aktive Proliferationen durch Funduskopie und bei nicht eindeutigem Befund durch Fluoreszeinangiographie ausgeschlossen werden, um eine therapieinduzierte Traktionsablatio zu vermeiden.

Eine Therapie sollte möglichst bald nach Indikationsstellung erfolgen. Die Zulassungsstudien für Ranibizumab und Dexamethason belegen klar, dass ein verzögerter Therapiebeginn zu einem schlechteren abschließenden Visusergebnis führt [5, 9, 25, 27, 73]. Obwohl ein klarer Zusammenhang zwischen Verschlussdauer und zu erreichendem Visusergebnis besteht, spricht ein länger zurückliegender Verschluss nicht gegen einen Behandlungsversuch, wenn noch ein durch ein

Makulaödem verursachter relevanter Visusverlust besteht. Ausnahmen bilden auch dann wieder irreversible zentrale Makulaveränderungen durch Atrophie oder Fibrosierung, Veränderungen im Bereich der äußeren Netzhautschichten oder RPE-Veränderungen, bei deren Vorliegen durch eine weitere Therapie kein relevanter positiver Einfluss auf die Funktion mehr zu erwarten ist.

Eine **Spectral-Domain (SD)-OCT** ist vor Therapiebeginn unerlässlich, da der Verlauf des OCT-Befundes neben dem Visus das wichtigste Kriterium für eine Wiederbehandlung darstellt. Die meisten bisher publizierten Studien wurden noch mit der Time-Domain OCT durchgeführt, die prinzipiell eine differenzierte Beurteilung der Netzhautschichten ermöglicht [19, 33, 47, 49, 50]. Dennoch ist die SD-OCT mittlerweile vorzuziehen, da sie eine genauere, hoch-differenzierte Beurteilung der Netzhaut und der subretinalen Strukturen gewährleistet [38, 39, 41, 42, 44, 65]. Ferner steht eine kontrollierte Aufnahmetechnik zur Wiedererkennung von Netzhautarealen zur Verfügung, die einen Vergleich identischer Netzhautschnitte an verschiedenen Untersuchungsterminen ermöglicht. Diese Fortschritte wurden auch bei anderen Diagnosen in zahlreichen Studien untersucht und nachgewiesen. Sie erlauben es nun, die SD-OCT als wichtiges und verlässliches Verfahren zur Verlaufsbeobachtung des Makulaödems bei retinalem Venenverschluss zu empfehlen, wenn folgende Faktoren beim Untersucher zwingend beachtet werden:

- Die Verlaufskontrolle einer begonnenen Therapie sollte mit dem gleichem SD-OCT-Gerätetyp erfolgen. Dies stellt die notwendige Vergleichbarkeit der diagnostischen Aufnahmen von Erst- und Folgeuntersuchungen sicher.
- Das Aufnahmeprotokoll muss eine entsprechend hohe räumliche Auflösung des SD-OCT Volumenscans der gesamten Makularegion sicherstellen. Die Scans sollten maximal 150µm voneinander entfernt sein. Eine hohe Bildqualität jedes einzelnen SD-OCT-Schnittbildes im Volumenscan ermöglicht die zuverlässige Detektion morphologischer Zeichen persistierender oder neuer Krankheitsaktivität.
- Es ist zu beachten, dass sich im Verlauf einer Therapie des Makulaödems üblicherweise eine Vielzahl von SD-OCT-Untersuchungen ansammeln. Diese sind nur dann für eine klinische Interpretation der gesamten Untersuchungsreihe geeignet, wenn eine hohe Messgenauigkeit von Untersuchung zu Untersuchung und ein standardisiertes Aufnahmeprotokoll des SD-OCT-Volumenscans verwendet werden.

Eine **Fluoreszeinangiographie** sollte frühzeitig nach dem Verschlussereignis durchgeführt werden, um das Ausmaß der ischämischen Areale zu ermitteln. Bei sehr ausgedehnten retinalen Blutungen muss die Angiographie eventuell auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden, bis eine sinnvolle Beurteilung des retinalen Kapillarnetzes im betroffenen Drainageareal möglich ist. Nach den Kriterien der Central Retinal Vein Occlusion Studie (CVOS) und der Branch Retinal Vein Occlusion Studie (BVOS) gilt ein Verschluss als ischämisch, wenn ein Areal von 5 (VAV) bzw. 10 (ZVV) Papillenflächen betroffen ist [7, 14].

3. Medikamente

Das Prinzip der Therapie mit den verschiedenen Substanzen sowie deren Aufbau [Ranibizumab (Lucentis®), Bevacizumab (Avastin®), Dexamethason (Ozurdex®) und Triamcinolon] wurde in der Stellungnahme 2010 zur Behandlung des retinalen Venenverschlusses ausführlich dargestellt [1, 2]. Mittlerweile stehen weitere Daten zur Verfügung: es wurden die Ergebnisse nach dem ersten Behandlungsjahr mit Ranibizumab oder Dexamethason publiziert, zudem auch die Daten zur Wirkung von Ranibizumab innerhalb der ersten 2 Jahre. Außerdem gibt es für Bevacizumab 2 Jahresergebnisse

und eine randomisierte Studie für ZVV-Patienten, sowie Vergleichsstudien mit Triamcinolon. Als neue Substanz muss nun auch das VEGF-Trap Eye erwähnt werden, für das die ersten 6-Monatsergebnisse der Zulassungsstudie publiziert sind [4].

Ranibizumab

Nach Abschluss der ersten 6 Monate in den Zulassungsstudien BRAVO (VAV) und CRUISE (ZVV), wurden den Patienten Beobachtungsstudien angeboten, bei denen eine Behandlung nach Bedarf (pro-re-nata/ PRN) möglich war. Eine erneute Injektion konnte erfolgen wenn die Sehschärfe $\leq 0,5$ oder die zentrale Netzhautdicke $\geq 250\mu\text{m}$ betrug. Patienten, die initial mit Ranibizumab 0,5mg oder 0,3mg behandelt wurden, erhielten die gleiche Dosierung auch im PRN-Schema, während die Patienten der Beobachtungsgruppen nun einheitlich mit 0,5mg Ranibizumab behandelt wurden. In der BRAVO Studie (VAV) nahmen 376 (95%) Patienten an der Beobachtungsstudie teil, 356 (90%) schlossen die Studie nach einem Jahr ab. In der CRUISE Studie (ZVV) waren es 363 (91%) der Patienten nach 6 Monaten und 349 (89%) nach 12 Monaten.

In der **BRAVO Studie** [5] blieb die Sehschärfe in den bereits behandelten Gruppen stabil. In der Gruppe, die mit 0,5mg Ranibizumab behandelt wurde, betrug der mittlere Visusgewinn nach 6 und nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangsbefund jeweils 18,3 Buchstaben. Die Gruppe, die mit 0,3mg behandelt wurde, hatte nach 6 Monaten einen mittleren Visusgewinn von 16,6 Buchstaben und nach 12 Monaten von 16,4 Buchstaben. Die Gruppe der zunächst nicht behandelten Patienten hatte bereits innerhalb der ersten 6 Monate eine Visusverbesserung um 7,3 Buchstaben. Nach Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab verbesserte sich die Sehschärfe nochmals und der Visusgewinn betrug schließlich 12,1 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangsbefund. Nach 12 Monaten hatten 56% (0,3mg Gruppe), 60% (0,5 mg Gruppe) und 44% (Beobachtung/ 0,5 mg Gruppe) einen signifikanten Visusanstieg ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und der Beobachtungsgruppe war signifikant. Die Anzahl der Injektionen in den Behandlungsgruppen betrug im ersten Jahr 8,5 (0,3mg/ 0,3mg Gruppe) bzw. 8,4 (0,5mg/ 0,5mg Gruppe). Mit Hilfe der OCT konnte in den Behandlungsgruppen innerhalb der ersten 6 Monate eine rasche und konstante Reduktion der Netzhautdicke in der zentralen Fovea nachgewiesen werden. Dieser Parameter reagierte deutlich schneller, als Änderungen der Sehschärfe und belegt dadurch, dass morphologische Änderungen vor funktionellen Änderungen nachweisbar sind. Auch bei Behandlung nach dem PRN-Schema im 7.-12. Monat blieb die Netzhautdicke konstant erniedrigt. Im Vergleich zum Ausgangsbefund betrug die Reduktion nach 12 Monaten in der 0,3mg/ 0,3mg Gruppe $314\mu\text{m}$ und in der 0,5mg/ 0,5mg Gruppe $347\mu\text{m}$. In der Beobachtungsgruppe war die zentrale Netzhautdicke nach 6 Monaten um $157\mu\text{m}$ verringert und nach Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab in der zweiten Jahreshälfte (PRN-Schema) schließlich nach 12 Monaten um $274\mu\text{m}$ reduziert. Die Aussagekraft der BRAVO Studie wird dadurch eingeschränkt, dass als zusätzliche Maßnahme eine zentrale Laserkoagulation der foveanahen Netzhaut durchgeführt werden konnte. Die Lasertherapie wurde während der ersten 6 Monate in der Beobachtungsgruppe deutlich häufiger (58%) eingesetzt als in der 0,3mg Gruppe (20%) oder in der 0,5mg Gruppe (21%). In den Monaten 7-12 wurde trotz Injektionsbehandlung in 24% (Beobachtung/ 0,5mg Gruppe), 31% (0,3mg/ 0,3mg Gruppe) bzw. 28% (0,5mg/ 0,5mg Gruppe) eine fokale Laserkoagulation durchgeführt. Zudem muss einschränkend festgestellt werden, dass auch Patienten mit Hemizentralvenenverschluss in die Studie eingeschlossen wurden (zwischen 12 und 13,2% in den einzelnen Gruppen). Die Daten der BRAVO Studie bilden demnach nicht die Ergebnisse nach reiner Injektionstherapie bei Makulaödem nach retinalem Venenastverschluss ab.

An der **CRUISE Studie** [9] hatten die ZVV-Patienten im Vergleich zum Ausgangsbefund nach 6 Monaten einen Visusanstieg von 12,7 (0,3mg Ranibizumab) und 14,9 Buchstaben (0,5mg Ranibizumab), während die Sehschärfe bei den unbehandelten Patienten nur um 0,8 Buchstaben anstieg. Auch bei den ZVV-Patienten konnte die verbesserte Sehschärfe mit Hilfe eines PRN-Schemas mit 0,5mg Ranibizumab in den folgenden 6 Monaten stabil gehalten werden. Der Visusanstieg nach

12 Monaten betrug jeweils 13,9 Buchstaben (0,3mg bzw. 0,5mg Gruppe), während die Sehschärfe der erst in den Monaten 7-12 mit 0,5 mg Ranibizumab (PRN-Schema) behandelten Patienten zwar anstieg (7,3 Buchstaben), allerdings deutlich unter dem Niveau der umgehend behandelten Gruppen blieb. Nach 12 Monaten konnte bei 47% (0,3mg/ 0,3mg), 51% (0,5mg/ 0,5mg) und 33% (Beobachtung/ 0,5mg) aller Patienten ein signifikanter Visusanstieg im Vergleich zum Ausgangsbefund dokumentiert werden.

Die Anzahl der Injektionen betrug im ersten Jahr 9,6 (0,3mg/ 0,3mg), 8,8 (0,5mg/ 0,5mg) bzw. 9,1 (Beobachtung/ 0,5mg). Die OCT-Parameter waren auch in der CRUISE Studie deutlich sensitiver für den Behandlungserfolg und die Wiederbehandlung als die Sehschärfeveränderung. Nach 12 Monaten betrug die Reduktion in der 0,3mg Gruppe im Vergleich zum Ausgangsbefund 452 μm und in der 0,5mg Gruppe 462 μm . In der Beobachtungsgruppe war die zentrale Netzhautdicke nach 6 Monaten um 168 μm verringert und nach Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab in den Monaten 7-12 nach dem PRN-Schema war die zentrale Netzhautdicke nach 12 Monaten schließlich um 427 μm reduziert. Obwohl damit die Reduktion der fovealen Netzhautdicke in der OCT das Niveau der beiden Gruppen mit der primären Behandlung erreichte, bestand ein signifikanter Unterschied in dem bestkorrigierten Visus. Das zeigt, dass ein späterer Behandlungsbeginn mit intravitrealer Applikation von VEGF-Inhibitoren trotz gleicher Reduktion der Netzhautdicke zu schlechteren Visusergebnissen führt.

An okulären Nebenwirkungen waren in beiden Studien zusammen innerhalb der ersten 12 Monate entzündliche Veränderungen des vorderen Augenabschnittes (1,5%), Katarakt (4-7%), Endophthalmitis (0,2%), Irisneovaskularisation (1,7%), Neovaskularisationsglaukom (0,2%), Netzhautablösung (0,2%), Netzhautforamen (0,6%) und Glaskörperblutung (4,4%) zu beobachten (siehe auch Tabelle 1). Schwerwiegende systemische Erkrankungen im Behandlungszeitraum waren Apoplex (0,6%), transitorisch-ischämische Attacke (0,4%), Herzinfarkt (0,4%), Angina pectoris (0,4%) und arterielle Hypertonie (1%). Ein Patient ist während des Untersuchungszeitraums verstorben (0,2%).

Der Anteil der Patienten, die nach monatlicher Injektion bzw. Beobachtung im ersten halben Jahr in den Monaten 7-12 keine (weiteren) Injektionen benötigten, betrug beim VAV 21% (0,3mg), 34% (0,5mg) und 13% (Beobachtung). Beim ZVV war der Unterschied geringer, insgesamt erhielten nach den ersten 6 Monaten 9% (0,3mg), 15% (0,5mg) und 15% (Beobachtungsgruppe) keine weiteren Injektionen. Diese Ergebnisse konnten auch in einer weiteren Studie bestätigt werden [37]. Zusätzlich wurde hierbei auch die Dauer ermittelt, innerhalb derer ein Rezidiv des Makulaödems zu beobachten ist. Diese betrug beim ZVV im Mittel 1,2 Monate und beim VAV 2,4 Monate.

Nach Abschluss der ersten 12 Monate in der BRAVO und CRUISE Studie konnten die Patienten in eine Extensionsstudie eingeschlossen werden (HORIZON). Innerhalb der weiteren 24 Monate (Jahr 2 und 3 nach Einschluss) wurde der Befund in mindestens 3 monatigen Intervallen kontrolliert. Weitere Injektionen durften verabreicht werden, wenn ein Makulaödem nachgewiesen werden konnte (zentrale Netzhautdicke $\geq 250\mu\text{m}$ oder Zeichen eines persistierenden Ödems bzw. erneuten Rezidivs). Alle Patienten erhielten jetzt 0,5mg Ranibizumab bei Bedarf. Bisher sind die 12 Monatsergebnisse der HORIZON Studie publiziert, also der Monate 13-24 [27]. Insgesamt nahmen deutlich weniger Patienten an dieser Extensionsstudie teil, als an den Zulassungsstudien BRAVO und CRUISE (205 (52%) VAV; 181 (46%) ZVV). Die Gründe hierfür sind nicht ausreichend erklärt. Das macht die Interpretation der Daten etwas schwieriger, da nicht nachvollziehbar ist, ob eine Patientenselektion stattgefunden hat. Die Anzahl der Injektionen in den Monaten 13-24 unterschied sich nicht innerhalb der 3 Gruppen bei gleicher Erkrankung und betrug bei Patienten mit VAV 2,0 (Beobachtung/0,5mg Gruppe), 2,4 (0,3mg/0,5mg) und 2,1 (0,5mg/0,5mg), während die ZVV Patienten 2,9 (Beobachtung/0,5mg Gruppe), 3,8 (0,3mg/0,5mg) und 3,5 (0,5mg/0,5mg) Injektionen erhielten. 18 der 205 VAV Patienten wurden nochmals fokal gelasert (9%). Die Sehschärfe blieb in der Gruppe der VAV Patienten mit dem 3 monatigen Kontrollintervall stabil (+0,9 Buchstaben in der

Beobachtung/0,5mg Gruppe; -2,3 Buchstaben in der 0,3mg/0,5mg Gruppe; -0,7 Buchstaben in der 0,5mg/0,5mg Gruppe), während es in der ZVV Gruppe trotz häufigerer Injektionen zu einem Visusverlust kam (-4,2 Buchstaben in der Beobachtung-/0,5mg Gruppe; -5,2 Buchstaben in der 0,3mg/0,5mg Gruppe; -4,1 Buchstaben in der 0,5mg/0,5mg Gruppe). Diese Ergebnisse decken sich auch mit einer Studie, bei der alle 2 Monate kontrolliert und über 24 Monate entsprechend injiziert wurde [10]. Die Anzahl der okulären oder systemischen Ereignisse während der Studienphase unterschieden sich nicht von der bei den Zulassungsstudien BRAVO und CRUISE (siehe oben).

Bevacizumab

In einer ersten mittlerweile publizierten randomisierten Studie wurde der Effekt von Bevacizumab gegen eine Beobachtungsgruppe beim ZVV untersucht [21]. In die Studie wurden Patienten mit einem ZVV ≤ 6 Monate, einem Visus zwischen 0,04 und 0,4 und einer zentralen Netzhautdicke $\geq 300\mu\text{m}$ eingeschlossen. Die Patienten erhielten während der ersten 6 Monate alle 6 Wochen eine Injektion mit 1,25 mg Bevacizumab oder eine Scheininjektion (Gruppengröße jeweils 30). Die mittlere Verschlussdauer betrug 2,1 Monate, der Ausgangsvisus lag im Mittel bei 0,16, die mittlere zentrale Netzhautdicke betrug in allen Gruppen zwischen 710 und 730 μm . Nach 6 Monaten war die Sehschärfe in der Behandlungsgruppe um 14,1 Buchstaben angestiegen, während sie in der Beobachtungsgruppe um 2 Buchstaben abgefallen war. Der Anteil der Patienten mit einer signifikanten Visusverbesserung (≥ 15 Buchstaben) betrug in der Bevacizumabgruppe 60%, in der Beobachtungsgruppe 20%. Auch in dieser Studie schnitten die früher behandelten Patienten besser ab. Die Netzhautdicke reagierte ebenfalls schneller als die Visusveränderungen und war in der Behandlungsgruppe bei Abschluss um 426 μm reduziert. Es wurden keine ernsthaften therapiebedingte okulären (Endophthalmitis, Amotio oder Netzhautloch) oder systemischen Ereignisse beobachtet, wobei die Gruppengröße mit 60 Patienten vergleichsweise gering war. Bei 5 Patienten der Beobachtungsgruppe (16,7%) traten innerhalb der ersten 6 Monate Neovaskularisationen auf, während diese in der Behandlungsgruppe nicht zu beobachten waren. Die Ergebnisse decken sich mit den Daten einer 24 monatigen retrospektiven multizentrischen Analyse der Pan American Collaborative Retina Study Group (PACORES), bei der VAV Patienten entweder 1,25mg oder 2,5 mg Bevacizumab intravitreal injiziert wurden [71]. Bei monatlichen Kontrollen wurde eine erneute Injektion im Mittel alle 3 Monate erforderlich, da die zentrale Netzhautdicke 250 μm überstieg. In der 1,25mg Gruppe wurden im Mittel 7,2 Injektionen, in der 2,5 mg Gruppe im Mittel 8,1 Injektionen durchgeführt. Die meisten Injektionen erfolgten innerhalb der ersten 8 Monate nach Therapiebeginn. Nach 24 Monaten hatten die Patienten mit der 1,25mg Dosis im Mittel +3,5 Visuszeilen (ca. 17 Buchstaben) gewonnen, die Patienten mit der 2,5mg Dosierung +2,7 Zeilen (ca. 12 Buchstaben), dieser Gruppenunterschied war nicht signifikant ($p=0,5$). Einen signifikanten Visusanstieg erfuhren sowohl in der 1,25mg Gruppe, als auch in der 2,5 mg Gruppe jeweils 57% der Patienten (≥ 15 Buchstaben). Es ergibt sich aus der Studie kein Hinweis darauf, dass eine höhere Dosierung als 1,25 mg Bevacizumab verwendet werden sollte.

Es gibt mittlerweile auch Arbeiten, die den Versuch unternommen haben, prognostische Faktoren zu identifizieren. Neben einem schlechten Ausgangsvisus, einem hohen Patientenalter, einer längeren Verschlussdauer wurde auch die makuläre Ischämie als prognostisch ungünstig beschrieben [15, 36]. Diese Informationen müssen beim Patientengespräch berücksichtigt werden, sollten aber nicht von einem Therapieversuch abhalten.

VEGF-Trap Eye

Erste Ergebnisse gibt es nun auch für die Behandlung des retinalen Zentralvenenverschlusses mit VEGF-trap eye (Wirkstoff: Aflibercept/ Handelsname: Eylea[®]), das aber in Europa noch nicht zugelassen ist. Die vorläufigen Ergebnisse aus den zwei Zulassungsstudien mit monatlicher Injektion

sind ermutigend [4]. Für die Einschätzung der Wirksamkeit von VEGF-trap Eye muss angemerkt werden, dass auf Grund der Publikationssituation (noch keine publizierten Studienergebnisse für den 1 Jahreszeitraum) keine abschließende Beurteilung nach den dieser Stellungnahme zugrundeliegenden Kriterien möglich ist. Wenn entsprechende Publikationen vorliegen, wird die vorliegende Stellungnahme aktualisiert werden.

Trotzdem sollen die 6 Monatsergebnisse an dieser Stelle vorgestellt werden, da diese für die Zulassung der Substanz zugrunde gelegt wurden [4]. In die COPERNICUS Studie konnten Patienten mit einem ZVV, einer Sehschärfe zwischen 0,0625 und 0,5 und einer maximalen Verschlussdauer von 9 Monaten eingeschlossen werden. Das mittlere Verschlussalter betrug zwischen 2 und 3 Monate. Insgesamt wurden 189 Patienten nach einem 3:2 Schema randomisiert. In der Behandlungsgruppe erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten alle 4 Wochen eine Injektion mit 2 mg VEGF-Trap eye. In der Kontrollgruppe wurden monatliche Scheininjektionen durchgeführt. Nach 6 Monaten betrug der Visusanstieg in der Behandlungsgruppe +17,3 Buchstaben, in der Kontrollgruppe -4 Buchstaben. Der mittlere Ausgangsvisus betrug 0,2 und die zentrale Netzhautdicke zwischen 660-670µm in allen Gruppen. Der Anteil der Patienten mit einem signifikanten Visusanstieg (≥ 15 Buchstaben) betrug in der Behandlungsgruppe 56,1% und in der Kontrollgruppe 12,3%. Die Netzhautdicke reagierte auch hier wieder schneller als der Visus und war nach 6 Monaten um 457µm (Behandlungsgruppe) bzw. 145µm (Kontrollgruppe) reduziert. Neovaskuläre Komplikationen traten nur in der Kontrollgruppe auf (7%). Ernsthaftes okuläre Ereignisse während der Studiendauer waren in der Behandlungsgruppe jeweils ein Patient mit arteriellem retinalem Gefäßverschluss (0,9%) bzw. Endophthalmitis (0,9%). Systemische Erkrankungen während der Studiendauer waren in der Behandlungsgruppe (5,3%) und in der Kontrollgruppe (8,1%) gleich. Am häufigsten waren dabei eine arterielle Hypertonie (n=10) und eine Atemwegsinfektion (n=6) zu beobachten.

Es darf an dieser Stelle nochmals betont werden, dass VEGF-Trap Eye bisher nur für den Einsatz bei Patienten mit ZVV getestet wurde. Zum VAV gibt es bislang keine Daten, eine Phase III Studie ist in Planung (<http://clinicaltrials.gov>; NCT01521559).

Dexamethason

Auch für das Dexamethason liegen mittlerweile publizierten Daten nach einem Behandlungsjahr vor [25]. Nach Abschluss der ersten 6 Monate in der Zulassungsstudie GENEVA, wurde den Patienten eine Extensionsstudie angeboten, bei der eine Behandlung nach Bedarf (PRN) möglich war. Eine erneute Injektion konnte erfolgen, wenn die Sehschärfe unter 1,0 lag oder die zentrale Netzhautdicke über 250µm betrug. Alle Patienten wurden nun einheitlich mit einem intravitrealen Implantat von 0,7 mg Dexamethason behandelt. Von den 1256 Patienten, die ursprünglich in die GENEVA Studie eingeschlossen wurden, haben 1196 (95%) Patienten bis zur Visite des primären Endpunkts nach 6 Monaten teilgenommen. Bei der Abschlussvisite nach 12 Monaten waren es noch 1131 (90%). In beiden Diagnosegruppen (VAV und ZVV) gab es entsprechend der 2 Implantationen von Dexamethason im Abstand von 6 Monaten einen zweigipfligen Verlauf der Visuskurve während des ersten Jahres. Nach einem Visusmaximum nach ca. 60 Tagen, fiel die Sehschärfe innerhalb der folgenden 4 Monate wieder kontinuierlich ab. Nach 60 Tagen hatten die **VAV Patienten** der 0,7mg Behandlungsgruppe einen mittleren Visusgewinn von 10 Buchstaben, nach 6 Monaten waren es noch 6 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangsbefund. Nach der 2. Injektion stieg der Visus wieder auf 10 Buchstaben an, fiel aber erneut auf 6 Buchstaben nach 12 Monaten ab. Die Patienten der Beobachtungsgruppe, die nach 6 Monaten mit Dexamethason behandelt werden durften, hatten nach 12 Monaten ebenfalls eine verbesserte Sehschärfe von 6 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangsbefund und damit einen vergleichbaren Effekt wie die sofort behandelte Gruppe. Die **ZVV Patienten** hatten nach Implantation von Dexamethason einen Visusgewinn von 10 Buchstaben, der nach 6 Monaten aber nicht mehr nachweisbar war. In der Kontrollgruppe hingegen kam es zu einem Visusverlust von 2 Buchstaben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Nach einer weiteren Implantation von 0,7mg Dexamethason kam es in beiden Gruppen zu einem Visusanstieg von 8

Buchstaben (sofort behandelte Gruppe) bzw. 4 Buchstaben (Beobachtungsgruppe). In beiden Gruppen fiel die Sehschärfe bis zum Zeitpunkt 12 Monate wieder ab und betrug in der sofort behandelten Gruppe noch 2 Buchstaben Gewinn und in der verzögert behandelten Gruppe 1 Buchstabe Verlust im Vergleich zum Ausgangsbefund.

Von den Patienten, die initial mit 0,7mg Dexamethason behandelt wurden, erhielten 330 (86%) eine 2. Injektion nach 6 Monaten, während 313 (83%) der Beobachtungsgruppe nach 6 Monaten behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit einem signifikanten Visusanstieg (≥ 15 Buchstaben) betrug zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung nach 240 Tagen (entspricht 60 Tagen nach der 2. Implantation) 32% in der sofort behandelten Gruppe und 26% in der initialen Beobachtungsgruppe, die jetzt mit 0,7mg Dexamethason behandelt wurde. Nach 12 Monaten lagen diese Werte bei 24% (0,7mg/0,7mg) und 21% (Beobachtungsgruppe/0,7mg).

In der GENEVA Studie waren innerhalb der ersten 6 Monate in der Beobachtungsgruppe (10%) deutlich weniger therapiebedingte okuläre Nebenwirkungen zu beobachten als in den Behandlungsgruppen (0,35mg: 48%; 0,7mg: 53%). In der 2. Jahreshälfte stiegen diese Zahlen noch an. Nach der 2. Implantation waren in der Beobachtungsgruppe/0,7mg 50% okuläre Nebenwirkungen zu beobachten. In der 0,35/0,7mg Gruppe (62%) und in der 0,7/0,7mg Gruppe (63%) waren die Nebenwirkungen noch etwas höher als nach den ersten 6 Monaten. Die schwerwiegendste therapiebedingte okuläre Nebenwirkung war der Augeninnendruckanstieg (siehe auch Tabelle 1). Innerhalb der 12 Monate hatten insgesamt 33% aller Augen einen Druckanstieg von mindestens 10mmHg, zum Teil stieg der Druck über 35mmHg. Die kritische Phase war jeweils der Zeitpunkt der maximalen Wirkung 60 Tage nach Implantation. 25-28% aller Patienten benötigte eine drucksenkende Lokalthherapie nach der ersten Implantation, 10% nochmals nach der 2. Implantation. Leider bleibt die Publikation die Antwort schuldig, ob nach der Re-Injektion tatsächlich nur noch 10% drucksenkende Augentropfen benötigten, oder ob zusätzlich 10% aller injizierten Patienten noch eine weitere drucksenkende Therapie benötigte. Bei 14 Patienten (1,1%) wurde ein drucksenkender Eingriff erforderlich. Leider werden auch die Zahlen der Patienten nicht präsentiert, die aufgrund der Druckproblematik keine Re-Injektion erhalten haben. Die Zahlen der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen oder Sicherheitsbedenken keine Re-Injektion erhalten, bzw. die ersten 6 Monate nicht abgeschlossen haben sind hingegen bekannt (42/163; 26%). Es liegt die Vermutung nahe, dass es sich dabei um Patienten mit Druckentgleisungen handelt. Das bedeutet, dass bei jedem 4. Patient ohne Re-Injektion eine Druckentgleisung für die Therapieentscheidung verantwortlich war. Zusätzlich wurden hämorrhagische Bindehautveränderungen (22-25%) und Linsentrübung beschrieben (30% in der 0,7/0,7mg Gruppe; 20% in der 0,35/07mg Gruppe und 11% in der Beobachtungsgruppe). Eine Kataraktoperation erfolgte bei 1% aller Patienten innerhalb der ersten 12 Monate. Eine Endophthalmitis wurde bei keinem Patienten beobachtet. Über systemische Nebenwirkungen können keine Angaben gemacht werden. Obwohl sich die Extensionsstudie vor allem mit dem Thema Sicherheit befasst, wurden diese Daten nicht publiziert.

Die relevanten therapieinduzierten okulären Erkrankungen während der Studiendauer der prospektiv-randomisierten Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In der Tabelle wurden zusätzliche die unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen den in Fachinformationen und Aufklärungsgesprächen fest definierten Begriffen zugeordnet: sehr häufig: $\geq 10\%$; häufig: $\geq 1\%$ und $< 10\%$; gelegentlich: $\geq 0,1\%$ und $< 1\%$; selten: $\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$; sehr selten: $< 0,01\%$.

Wirkstoff	Studie/ n	Anzahl Injektionen	Katarakt	Erhöhter Augeninnendruck	Endophthalmitis
Triamcinolon 12 Monate, n= 682	SCORE[35, 56, 57, 62]	2-2,2	26-33% sehr häufig	35-41% sehr häufig	0,1% gelegentlich
Dexamethason 12 Monate, n= 1131	GENEVA[24, 25]	2	30% sehr häufig	33% sehr häufig	0%
Bevacizumab 6 Monate, n= 60	[21]	4 (6 Monate)	0%	0%	0%
Ranibizumab 12 Monaten, n= 705	CRUISE, BRAVO[5, 6, 9, 11]	8,4-9,1	4-7% häufig	2-4% häufig	0,2% gelegentlich
VEGF-Trap Eye, 6 Monate, n= 189	COPERNICUS [4]	6 (6 Monate)	0%	0%	0,9% gelegentlich

Tabelle 1: Therapieinduzierte okuläre Nebenwirkungen während der Studiendauer

4. GRID-Laserkoagulation

Beim Venenastverschluss hat die Fachgesellschaft den Effekt der GRID Lasertherapie im Vergleich zur Behandlung mit VEGF-Inhibitoren bereits bei der letzten Stellungnahme als weniger effektiv eingestuft. Diese Einschätzung kann anhand von Studien zumindest für den Beobachtungszeitraum bis zu einem Jahr und die Verwendung des traditionellen grünen Lasers unterstrichen werden [20, 51, 59, 60] Das bedeutet nicht, dass der GRID-Laser beim VAV nicht mehr angewendet werden darf, aber bekräftigt die Einstufung als „second-line“ Therapie.

5. Vergleichsstudien

Avastin versus GRID

In kleineren retrospektiven Analysen mit bis zu 44 Patienten wurde sowohl der Effekt einer kombinierten Therapie des klassischen GRID Lasers und Bevacizumab beim VAV getestet [20, 46, 59, 60]. Auch nach einem Jahr war der Effekt des GRID Lasers der Wirkung des Bevacizumab deutlich unterlegen. Nach den bisherigen Daten lässt sich durch eine Kombination beider Therapien nicht einmal die Injektionsrate reduzieren, die Fallzahlen sind aber sehr gering und die Studiendauer noch zu kurz, weshalb eine abschließende Beurteilung zur Zeit noch nicht möglich ist.

Bevacizumab versus Triamcinolon

Bei den bisher publizierten Vergleichsstudien zum therapeutischen Effekt von Bevacizumab oder Triamcinolon, wurden 366 VAV Patienten und 150 ZVV Patienten in retrospektiven als auch prospektiven Analysen verglichen [8, 12, 13, 17, 23, 34, 55, 68, 72]. Von den 9 Studien konnte lediglich eine Gruppe einen signifikanten Visusunterschied zugunsten von Avastin nachweisen [55], in den anderen Studien war kein signifikanter Visusunterschied zu finden. Da die Studien zumeist retrospektiv waren und in der Regel nur wenig Patienten eingeschlossen wurden (zwischen 9 und 134 Patienten), ist dieses Ergebnis aber nur bedingt aussagekräftig. Wesentlich bedeutender ist die Analyse der okulären Nebenwirkungen. In 7 Studien wurden signifikant mehr klinisch relevante Nebenwirkungen bei Triamcinolon gefunden und jeweils die Empfehlung ausgesprochen, auch im Fall einer kürzeren Wirkdauer mit einer entsprechend höheren Injektionsfrequenz, die Substanz Bevacizumab dem Triamcinolon vorzuziehen. Obwohl Vergleichsstudien mit großen Fallzahlen zwischen Bevacizumab und Triamcinolon nicht verfügbar sind, kann alleine anhand des Nebenwirkungsspektrums der vorhandenen Literatur bei ähnlicher Wirkung eine klare First-line-Empfehlung von Bevacizumab gegenüber Triamcinolon ausgesprochen werden.

Ergebnisse von Vergleichsstudien zwischen Bevacizumab und Dexamethason existieren bisher nicht. 2011 wurden head-to-head-Studien initiiert, in denen die Effektivität und die Nebenwirkungen von Ranibizumab und Dexamethason direkt verglichen werden. Es wurden 3 Studien auf den Weg gebracht: Wirkungsvergleich beim Venenastverschluss (COMRADE-B/ Novartis und COMO/ Allergan) und beim Zentralvenenverschluss (COMRADE-C/ Novartis). Mit ersten Ergebnissen wird 2013 gerechnet.

Die Kombinationsbehandlung (z.B. einzeitige Injektion von VEGF-Inhibitoren und Steroiden) konnte in den wenigen verfügbaren Studien keinen Vorteil bezüglich der Visusfunktion gegenüber der Einzelbehandlung zeigen. Die Nebenwirkungen nehmen durch eine Kombinationstherapie dagegen zu. Nach den bisher verfügbaren Daten ist von einer einzeitigen Kombinationsbehandlung zweier intravitrealen Medikamente abzuraten.

Im September 2011 wurde eine Studie begonnen, die den Effekt von Bevacizumab und Ranibizumab vergleicht (<http://clinicaltrials.gov>; NCT01428388), Ergebnisse werden 2014 erwartet.

Behandlungsstrategie

Weiterhin gilt die Therapie mit VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab als eine erfolgreiche Therapie mit guten Ergebnissen und relativ wenigen Nebenwirkungen. Im Gegensatz zur letzten Stellungnahme wird mittlerweile die initiale Behandlung mit einer Serie von drei Injektionen in jeweils monatlichen Abständen empfohlen. Ranibizumab ist für diese Therapie zugelassen. Bevacizumab ist zwar nicht für den Einsatz am Auge zugelassen, die Anwendung hat sich im klinischen Alltag aber durchgesetzt und es kann alternativ eingesetzt werden.

Danach ist für die Entscheidung zu einer erneuten Injektion die Sehschärfe alleine nicht ausreichend. Es muss zusätzlich sowohl eine Funduskopie in Mydriasis, als auch eine SD-OCT Untersuchung erfolgen. Der Behandlungserfolg wird bei der Kontrolle 4 Wochen nach Abschluss der initialen Injektionsserie beurteilt.

Bei der Mehrzahl der Patienten muss die Therapie mit VEGF-Inhibitoren nach der initialen Dreierserie fortgesetzt oder nach einem inaktiven Intervall aufgrund eines Rezidivs des Makulaödems wieder aufgenommen werden. Beim Einsatz von VEGF-Inhibitoren waren in den Zulassungsstudien im ersten Jahr der Behandlung im Mittel zwischen 8-10 Injektionen

erforderlich [5, 9]. Ein vergleichbarer Anteil der Patienten muss auch nach einer Implantation/ Injektion von Dexamethason/ Triamcinolon wiederbehandelt werden.

1. Visus

In der Fachinformation und im Originaltext der neusten Zulassung für die Europäische Gemeinschaft für **Ranibizumab** beim retinalen Venenverschluss steht:

„Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn unter Ranibizumab-Behandlung bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen der Visus stabil bleibt. Stellt sich im Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, ist eine Weiterbehandlung nicht zu empfehlen.

Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden.

Falls bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge eines DMÖ oder eines Makulaödems aufgrund eines RVV festgestellt wird, sollte die Behandlung mit monatlichen Injektionen wieder aufgenommen werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.“

(Quelle: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf)

Diese Empfehlung basiert auf einem mathematischen Modell, wie dies auch bei der früheren EMA-Zulassung und Fachinformation der Fall war, die einen erneuten Visusverlust von *5 Buchstaben* als alleiniges Kriterium für die Wiederbehandlung anlegte. Dieses Modell ist bislang in keiner Zulassungsstudie oder klinischen Fallserie belegt oder angewendet worden und kann somit zwar Grundlage, aber nicht bindend für eine zu empfehlende Wiederbehandlungsstrategie sein. Insbesondere hat es keine Richtlinienkompetenz, an die sich die Augenärzte zwingend halten müssten. Interessanterweise wurden selbst in den Extensionsstudien von Ranibizumab beim retinalen Venenverschluss vor allem die morphologischen Kriterien für eine Wiederbehandlung herangezogen [27]. Die ersten Studien zum retinalen Venenverschluss, in denen über eine Wiederbehandlung nach den Visuskriterien der Fachinformation entschieden wird, sind die oben erwähnten head-to-head Studien (COMRADE B/C, COMO). Prinzipiell gilt es gerade beim frischen RVV zu bedenken, dass tageszeitliche Schwankungen (morgens schlechter als abends) einen erheblichen Einfluss auf die morphologischen und funktionellen Befunde haben können [22].

Voraussetzung für das Reinjektionskriterium ‚Änderung um 5 Buchstaben‘ im klinischen Alltag

Eine Änderung der Sehschärfe um 5 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel entspricht einer Zeile Snellen-Visus oder einer Zeile der DIN/EN ISO Visusprojektoren. Diese Systeme sind logarithmisch aufgebaut. Dies bedeutet, dass der Abstand zwischen 2 Zeilen (5 Buchstaben) immer gleich groß ist. Eine Verbesserung um 3 Zeilen (15 Buchstaben) entspricht der Halbierung des Sehwinkels, also eine definitionsgemäß signifikante Sehschärfeänderung. Im klinischen Alltag werden in Deutschland aber leider immer noch häufig Projektoren/ Tafeln verwendet, bei denen die DIN/EN ISO-Vorgaben nicht eingehalten werden. Unter den Bedingungen der GKV-Versorgung im Alltag kann in der Regel eine Visustestung ähnlich wie in den Zulassungsstudien wegen des enormen Aufwandes nicht erfolgen. In solchen Fällen besteht die Gefahr, dass Visusänderungen falsch eingeschätzt werden (gelbe Spalte in Tabelle 2). Abstände von einer Dezimalstufe zur nächsten sind im Niedrigvisusbereich dann größer als bei guter Sehschärfe: Bei einer Änderung von 0,1 auf 0,2 handelt es sich um eine 3-Zeilen-Verbesserung, bei einer Änderung von 0,4 auf 0,5 um genau eine Zeile, bei einer Änderung von 0,8 auf 0,9 aber nicht einmal um eine Zeile (siehe Tabelle 1). Deshalb können die Angaben in der

Posologie von Ranibizumab nur dann richtig umgesetzt werden, wenn bei der Testung entweder ETDRS-Tafeln oder ein DIN/EN ISO Visusprojektor/ Sehtafel benutzt werden, oder bei Verwendung von nicht-DIN/EN ISO zertifizierten Projektoren auf die Zeilenabstände geachtet wird.

Zeilen	Snellen/ ETDRS - Ferris			Dezimale Sehschärfe DIN/EN ISO	Dezimale Sehschärfe (nicht nach DIN/EN ISO)	Log Mar	Metervisus (angepasst)
	20 Fuß	< 20 Fuß	Buchstaben				
-3	20/10			2,0		-0,3	
-2	20/12,5			1,6		-0,2	
-1	20/16			1,25	1,25	-0,1	
0	20/20		90	1,0	1,0	0,0	
1	20/25		80	0,8	0,9	0,1	
2	20/32		75	0,63	0,8	0,2	
3	20/40		70	0,5	0,7	0,3	
4	20/50		65	0,4	0,6	0,4	
5	20/63		60	0,32	0,5	0,5	
6	20/80		55	0,25	0,4	0,6	
7	20/100		50	0,2	0,3	0,7	
8	20/125		45	0,16	0,2	0,8	
9	20/160		40	0,125	0,1	0,9	
10	20/200		35	0,1	0,1	1,0	1/10
11	20/250	10/125	30	0,08		1,1	2/25
12	20/320	10/160	25	0,063		1,2	2/35
13	20/400	10/200	20	0,05	0,05	1,3	1/20
14	20/500	5/125	15	0,04		1,4	1/25
15	20/630	5/160	10	0,032		1,5	»1/35
16	20/800	5/200	5	0,025		1,6	0,5/20
17	20/1000	5/250		0,02		1,7	1/50
18	20/1250	5/320		0,016			Fingerzählen
19	20/1600	5/400		0,0125		1,98±0,2	
20		5/500		0,01		4	
21		1/125		0,008			Hand-
22		1/167		0,006		2,28±0,1	bewegung
23		1/200		0,0052		5	
24				0,0032			
LS				0,0025		2,6	0,13/50—LS
NL				0,001		3,0	

Tabelle 2: Vergleich von Visuszeilen, Snellen-Visus, ETDRS-Visus, dezimalem Visus, logMAR-Visus und Tafelmetervisus. Angepasst nach Holladay [30-32] und Bach [3, 40, 61, 69].

Gelb: Dezimaler Visus, wie auf den noch immer verwendeten nicht-DIN/EN ISO Projektoren/ Tafeln.

Wenn man sich für eine intravitreale Behandlung mit Steroiden entscheidet, erfolgt eine zunächst einmalige Implantation von Dexamethason oder die Injektion von Triamcinolon. Aufgrund der vielfachen Nebenwirkungen sollte der Einsatz von intravitrealen Steroiden in folgenden Situationen zurückhaltend gestellt werden: junge Patienten, Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, Pseudophakie mit eingenähter Hinterkammerlinse, bekannte Steroidresponse, fortgeschrittenes Glaukom, klare Linse. Die Wiederbehandlungskriterien beim Einsatz des **Dexamethason-Implantats** wurden in der Fachinformation nicht angegeben und die Entscheidung obliegt alleine dem Anwender. Auch werden dabei keine Kriterien empfohlen, anhand derer die Entscheidung einer erneuten Injektion getroffen werden kann. Es ist zu erwarten, dass die Rate an Nebenwirkungen weiter ansteigt, wenn der Abstand zwischen 2 Injektionen verkürzt wird. Nach Ansicht der Autoren sollte man bei einer wiederholten Injektion innerhalb von 4 Monaten zurückhaltend sein. Der Abstand von 4 Monaten zwischen 2 Injektionen entspricht im Übrigen auch dem Studienprotokoll der SCORE Studie zur Überprüfung der Effektivität von Triamcinolon bei retinalem Venenast- oder Zentralvenenverschluss [35, 62]. Nach Dexamethason-Implantation sollten postoperative Kontrollen zu folgenden Zeitpunkten erfolgen:

- Nach 2-5 Tagen u.a. zum Ausschluss einer Endophthalmitis.
- Nach ca. 2 Wochen zur Tensiokontrolle
- Nach ca. 6 Wochen zur Tensio- und Venenverschlusskontrolle
- Nach ca. 12 Wochen zur Tensio- und Venenverschlusskontrolle

Ab dem 4. Monat nach der Ozurdex-Eingabe sind monatliche Kontrollen erforderlich zur Abklärung der Indikation zu einer erneuten intravitrealen Medikamenteneingabe.

Wie bereits in der letzten Version der Stellungnahme empfohlen, sollte Dexamethason dem Triamcinolon weiterhin vorgezogen werden [1, 2]. Dafür spricht zum einen die schlechtere Dosierbarkeit des Triamcinolons, als auch die bekannten Nebenwirkungen (v.a. Pseudoendophthalmitis). In der prospektiven und randomisierten SCORE Studie zum Venenastverschluss waren die Ergebnisse in der Triamcinolongruppe nicht besser als in der GRID-Lasergruppe, dafür fanden sich deutlich mehr Nebenwirkungen [62]. Eine kleinere randomisierte Studie fand zudem keinen Vorteil der Triamcinoloninjektion gegenüber einer reinen Beobachtungsgruppe [54]. Insgesamt sollte Triamcinolon bei der Behandlung des Venenastverschlusses nicht mehr angewendet werden.

2. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Bei der Wahl der OCT Darstellung sollte die SD-OCT der TD-OCT vorgezogen werden (siehe oben). Sowohl aus den Zulassungsstudien, als auch aus prospektiven Fallserien ist klar ersichtlich, dass Veränderungen in der OCT denen im Visus voraus gehen. Das gilt sowohl für die Wirkung des Medikamentes direkt nach der Injektion [5, 9, 10, 25, 26, 43, 52, 53, 58, 66, 67], als auch für die erneute Verschlechterung [10, 28, 29]. Die Makuladicke ist als alleiniger Parameter für die Entscheidung einer Reinjektion aber nicht ausreichend, denn auch die Morphologie im parafovealen Bereich ist für die Entscheidung zur Reinjektion wichtig und die zentrale Netzhautdicke korreliert nicht konsequent mit dem Visus [16, 47, 49, 50, 63]. Das wird damit erklärt, dass eine zentrale verschlussassoziierte Ischämie zunächst zu einem persistierenden Ödem, später aber zu einer retinalen Atrophie und damit ebenfalls zu einer Abnahme des Makulaödems führen kann [41]. Die Fluoreszeinangiographie hat deshalb neben der Darstellung der peripheren Ischämie auch weiterhin ihren Stellenwert bei der Beurteilung einer zentralen Ischämie nach retinalem Venenverschluss. Zudem persistiert auch bei ca. 25% aller entweder mit VEGF-Inhibitoren oder mit Dexamethason

behandelten Verschlusspatienten nach 12 Monaten ein Makulaödem [5, 9, 25]. Neben der Netzhautdicke können weitere OCT-Parameter hilfreich sein: In Studien fand sich eine ausgeprägte Korrelation zwischen der Sehschärfe und dem Zustand der Grenze des inneren und äußeren Segments der Photorezeptoren [33, 39, 41, 42, 44, 48, 65], aber auch zwischen der Sehschärfe und dem Zustand der im OCT darstellbaren Membrana limitans externa [70].

In mehreren prospektiven Fallserien wurde nachgewiesen, dass die OCT-Veränderungen mit anderen funktionellen Parametern korrelieren. Dazu gehört z.B. die Mikroperimetrie und das multifokale Elektoretinogramm [18, 45, 64]. Diese Verfahren gehören aber nicht zu den Routineuntersuchungen.

Die SD-OCT-Technik ermöglicht eine sichere Lokalisation und Vergleichbarkeit der morphologischen Parameter. Um eine Restaktivität oder ein rezidivierendes Makulaödem frühzeitig zu erfassen, ist ab einem Monat (VEGF-Inhibitor) bzw. vier Monate (Steroid) nach der letzten intravitrealen Injektion in monatlichen Abständen zumindest im ersten halben Jahr eine SD-OCT-Untersuchung vorzunehmen. Die SD-OCT sollte unter den ebenfalls schon genannten Qualitätskriterien aufgenommen werden (makulärer Volumenscan, ausreichende Auflösung, standardisiertes Aufnahmeverfahren zur automatischen Vergleichbarkeit spezifischer und gleicher Netzhautareale). Eine Bewertung der SD-OCT-Aufnahmen nur durch eine automatisierte Messung der Netzhautdicke etc. ist nicht sinnvoll, vielmehr muss eine individuelle Auswertung durch Betrachten aller aufgenommenen Volumenscan-Bilder zumindest nach folgenden Kriterien erfolgen:

- Zunahme oder Persistenz eines intraretinalen Ödems mit zystoiden Flüssigkeitsräumen
- Subretinale Flüssigkeit
- Subretinale Fibrose
- Zustand der Grenze des inneren und äußeren Photorezeptorenssegmentes und der Membrana limitans externa

Für die Entscheidung über die Fortführung einer *Injektionsbehandlung **direkt im Anschluss an die initiale Serie*** von 3 Injektionen mit Ranibizumab oder Bevacizumab bzw. die initiale Implantation von Dexamethason (oder Injektion von Triamcinolon) soll Tabelle 3 eine Orientierung bieten, wobei im Einzelfall Abweichungen sinnvoll sein können:

OCT	Visus	Weitere Kriterien	Behandlung
Besser	Besser (<i>> 5 Buchstaben Gewinn</i>)	Restödem	Injektionen weiter
		Kein Ödem	Therapiepause
	Unverändert (<i>≤ 5 Buchstaben Änderung</i>)		Abbruch
			Abbruch
Unverändert	Besser (<i>> 5 Buchstaben Gewinn</i>)		Injektionen weiter/ Therapiewechsel
	Unverändert (<i>≤ 5 Buchstaben Änderung</i>)		Therapiewechsel
	Schlechter (<i>> 5 Buchstaben Verlust</i>)		Therapiewechsel/ Abbruch
Schlechter	Besser (<i>> 5 Buchstaben Gewinn</i>)		Injektionen weiter/ Therapiewechsel
	Unverändert (<i>≤ 5 Buchstaben Änderung</i>)		Wechsel/ Abbruch
	Schlechter (<i>> 5 Buchstaben Verlust</i>)		Wechsel/ Abbruch

Tabelle 3: Orientierung für die Entscheidung, ob nach einer initialen Injektionsbehandlung im Anschluss weiter behandelt werden soll (OCT= Optische Kohärenztomographie). Bei Verwendung von intravitrealen Steroiden ist die Entscheidung der Reinjektion abhängig von den Nebenwirkungen.

Für die Entscheidung einer *erneut aufgenommenen Injektionsbehandlung mit Abstand zur initialen Injektionsserie* mit Ranibizumab oder Bevacizumab bzw. initialen Implantation von Dexamethason (Injektion von Triamcinolon) soll Tabelle 4 eine Orientierung bieten, wobei im Einzelfall Abweichungen sinnvoll sein können:

OCT	Visus	Weitere Kriterien	Behandlung
Besser (trocken)	Besser (<i>> 5 Buchstaben Gewinn</i>)		Keine Therapie
	Unverändert (<i>≤ 5 Buchstaben Änderung</i>)		
	Schlechter (<i>> 5 Buchstaben Verlust</i>)		
Unverändert (trocken oder Restödem)	Besser (<i>> 5 Buchstaben Gewinn</i>)		Keine Therapie
	Unverändert (<i>≤ 5 Buchstaben Änderung</i>)		
	Schlechter (<i>> 5 Buchstaben Verlust</i>)	OCT: Restödem	Erneute Therapie
		OCT: Kein Ödem	Keine Therapie
Schlechter (Zunahme des Ödems)	Besser (<i>> 5 Buchstaben Gewinn</i>)		Erneute Therapie
	Unverändert (<i>≤ 5 Buchstaben Änderung</i>)		
	Schlechter (<i>> 5 Buchstaben Verlust</i>)		

Tabelle 4: Orientierung für die Entscheidung, ob nach einer initialen Injektionstherapie und therapiefreiem Intervall weiter behandelt werden soll (OCT= Optische Kohärenztomographie). Bei Verwendung von intravitrealen Steroiden ist die Entscheidung der Reinjektion abhängig von den Nebenwirkungen.

Therapiewechsel

Zum Therapiewechsel gibt es keine relevanten Daten aus publizierten Studien. Ein Therapiewechsel kann dann versucht werden, wenn bei der Kontrolle zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung (circa 2 Wochen nach 3-maliger Injektion von VEGF-Inhibitoren und circa 60 Tage nach Implantation von Dexamethason) weder ein Rückgang der Netzhautdicke noch ein Visusanstieg zu beobachten ist. Ein Therapiewechsel ist auch dann sinnvoll, wenn die Nebenwirkungen der Behandlungen gegen die Fortführung der initialen Therapie sprechen.

Therapieende oder Therapieabbruch: Zum Therapieabbruch gibt es kaum belastbare Daten aus publizierten Studien. Die Therapie sollte beendet werden,

- a. wenn bei Entwicklung irreversibler zentraler Makulaveränderungen wie Atrophie oder Fibrosierung, Veränderungen im Bereich der äußeren Netzhautschichten oder durch RPE-Veränderungen durch eine weitere Therapie kein relevanter positiver Einfluss auf die Funktion mehr zu erwarten ist.
- b. wenn bei der Kontrolle 4 Wochen nach der 3. Injektion einer VEGF-Inhibitoren-Serie bzw. 3 Monate nach Implantation von Ozurdex trotz Rückgangs des Makulaödems in der OCT kein Visusanstieg zu beobachten ist,
- c. bei fehlendem positiven Einfluss der Therapie auf das Makulaödem und den Visus.

Empfohlener diagnostischer und therapeutischer Ablauf der Therapie bei Makulaödem nach retinalem Venenverschluss

Diese Empfehlungen beruhen auf den o.g. beschriebenen klinischen Studien, die u.a. aufzeigen, dass morphologische Kriterien sensitiver sind als funktionelle, und morphologische Veränderungen den funktionellen vorausgehen.

1. Diagnostik bei *Erstdiagnose*
 - a. Bestkorrigierter Visus
 - b. Augeninnendruckmessung
 - c. Funduskopie binokular in Mydriasis
 - d. Spectral-Domain-OCT–Untersuchung der gesamten Makularegion
2. *Erst-Behandlung:* Die Behandlung soll möglichst bald nach Diagnose eines Makulaödems nach retinalem Venenverschluss erfolgen.
 - a. Ranibizumab oder Bevacizumab
 - i. Initial drei Injektionen in monatlichem Abstand
 - ii. Kontrolle 2-5 Tage nach jeder Injektion
 - iii. 1 Monat nach dritter Injektion mit der Frage nach weiteren Injektionen; falls keine Reinjektion erforderlich anschließend monatliche Kontrollen zumindest im ersten halben Jahr nach der letzten Injektion
 - b. Dexamethason-Implantat, Triamcinolon-Injektion
 - i. Initial eine Implantation von Dexamethason/ Injektion von Triamcinolon
 - ii. Kontrolle nach 2-5 Tagen, ca. 14 Tagen, 6 und 12 Wochen
 - iii. Kontrolle nach 4 Monaten mit der Frage nach einer erneuten Injektion; falls keine Reinjektion erforderlich anschließend monatliche Kontrollen zumindest im ersten halben Jahr ab dem 4. Monat nach der letzten Implantation/Injektion
 - c. Monatliche Untersuchung mit der Frage nach einer erneuten Injektion
 - i. Bestkorrigierter Visus
 - ii. Augeninnendruckmessung
 - iii. Funduskopie binokular in Mydriasis

- iv. Spectral-Domain-OCT–Untersuchung der gesamten Makularegion
 - v. Fluoreszeinangiographie, falls Krankheitsprogression nicht durch funduskopische oder OCT-Veränderungen zu erklären ist oder zur Abklärung peripherer Ischämien erforderlich ist
3. **Wiederbehandlung**
Eine individualisierte *Wiederbehandlung* in der *Erhaltungsphase* trägt der klinischen Erfahrungen Rechnung, dass die morphologischen Veränderungen den funktionellen Veränderungen vorangehen.
Sofortige *Wiederbehandlung im Anschluss an die initiale Injektionsserie*, wenn folgendes Kriterium für den OCT-Befund in der Fovea zutrifft (siehe auch Tabelle 3)
- i. Persistenz oder Rest eines intraretinalen Ödems mit zystoiden Flüssigkeitsräumen bei gleichzeitig angestiegenem bestkorrigiertem Visus
- Die Wiederbehandlung kann zeitweise ausgesetzt werden, wenn dieses Kriterium nicht vorliegt oder sich folgende Veränderungen für den OCT-Befund in der Fovea nachweisen lassen:
- ii. Keine intra- oder subretinale Flüssigkeit mehr
 - iii. Stabile intraretinale Flüssigkeit oder zystoide Flüssigkeitsräume, die sich bei drei aufeinander folgenden Injektionen nicht verändert haben.
- Die Behandlung sollte wieder aufgenommen werden, wenn eines oder beide der folgenden Kriterien zutreffen (Tabelle 4):
- i. Erneute Zunahme des verschlussbedingten Makulaödems
 - ii. Erneuter relevanter Verlust des bestkorrigierten Visus bei Nachweis eines verschlussbedingten Makulaödems
4. **Beendigung oder Abbruch der Behandlung**
- a. bei Entwicklung irreversibler zentraler Makulaveränderungen wie Atrophie oder Fibrosierung, Veränderungen im Bereich der äußeren Netzhautschichten oder durch RPE-Veränderungen durch eine weitere Therapie kein relevanter positiver Einfluss auf die Funktion mehr zu erwarten ist.
 - b. bei der Kontrolle 4 Wochen nach der 3. Injektion einer VEGF-Inhibitoren-Serie bzw. 3 Monate nach Implantation von Ozurdex trotz Rückgangs des Makulaödems in der OCT kein Visusanstieg zu beobachten ist,
 - c. bei fehlendem positiven Einfluss der Therapie auf das Makulaödem und den Visus.

Dieses Konzept zur intravitrealen Therapie des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss erfordert zumindest für die ersten sechs Monate nach der jeweils letzten Anti-VEGF-Injektion eine monatliche Kontrolle zur Analyse des Verlaufs der morphologischen Situation in der gesamten Makula durch Funduskopie und SD-OCT-Untersuchung und zur Bestimmung des bestkorrigierten Visus.

5. Ausblick

Die bisherigen Daten haben die Behandlung von Patienten mit Makulaödem nach retinalem Venenverschluss deutlich verbessert. Die Behandlung ist aber noch immer nicht zufriedenstellend, zumal die meisten Patienten auch nach 12 Monaten noch regelmäßig injiziert oder zumindest kontrolliert werden müssen [27]. Mit Spannung werden die Ergebnisse der vergleichenden head-to-head Studien für Ranibizumab und des Dexamethason-Implantats erwartet. Die Ergebnisse aller Studien werden Anfang 2013 vorliegen. Zusätzlich wird in Kürze eine weitere wirkungsvolle Substanz für die Behandlung des retinalen Zentralvenenverschlusses zugelassen werden. Dabei handelt es sich um VEGF-trap eye, einem „künstlichen Rezeptor“ für VEGF. Klinische Phase III-Studien mit vielversprechenden Ergebnissen sind bereits abgeschlossen (Pressemitteilung der Firmen Regeneron und Bayer; noch keine publizierten Phase III-Daten).

Redaktionskomitee:

Prof. Dr. med. Hans Hoerauf (federführend)

Kategorie 1: Novartis, Allergan, Bayer Healthcare

Kategorie 2: Novartis, Allergan, Bayer Healthcare

PD Dr. med. Nicolas Feltgen (federführend)

Kategorie 1: Novartis, Bayer Healthcare

Kategorie 2: Novartis, Bayer Healthcare, Allergan

Prof. Dr. med. Karl Ulrich Bartz-Schmidt

Kategorie 1: Allergan, Novartis

Kategorie 2: Allergan, Novartis

Prof. Dr. med. Bernd Bertram

Kategorie 1: -

Kategorie 2: -

Prof. Dr. med. Norbert Bornfeld

Kategorie 1: folgt noch

Kategorie 2: folgt noch

Prof. Dr. med. Lars-Olof Hattenbach

Kategorie 1: Novartis, Allergan

Kategorie 2: Novartis, Allergan

PD Dr. med. Heinrich Heimann

Kategorie 1: -

Kategorie 2: Novartis

Prof. Dr. med. Horst Helbig

Kategorie 1: Bayer Healthcare, Gebauer, Novartis

Kategorie 2: Allergan, Bayer Healthcare, Heidelberg Engineering, Novartis

Prof. Dr. med. Anselm Kampik

Kategorie 1: Novartis, Allergan, Alcon

Kategorie 2: Novartis, Allergan

Prof. Dr. med. Bernd Kirchhof

Kategorie 1: Novartis

Kategorie 2: keine

PD Dr. med. Klaus Dieter Lemmen

Kategorie 1: Novartis

Kategorie 2: Novartis

Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff

Kategorie 1: Novartis, Bayer Healthcare, Pfizer, Alcon, Allergan

Kategorie 2: Novartis, Bayer

Prof. Dr. med. Johann Roider

Kategorie 1: Novartis, Bayer, Zeiss

Kategorie 2: Bayer

Interessenkonflikte sind nach folgendem Schema dargestellt:

Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien

Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten

Literatur

1. (2010) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. *Klin Monbl Augenheilkd* 227:542-556
2. (2010) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. *Ophthalmologe* 107:583-596
3. Bach M (1995) [The Freiburg Vision Test. Automated determination of visual acuity]. *Ophthalmologe* 92:174-178
4. Boyer D, Heier J, Brown DM et al. (2012) Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: Six-Month Results of the Phase 3 COPERNICUS Study. *Ophthalmology* 119:1024-1032
5. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB et al. (2011) Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 118:1594-1602
6. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP et al. (2010) Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 117:1124-1133
7. BVOS (1986) Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 104:34-41
8. Byun YJ, Roh MI, Lee SC et al. (2010) Intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab therapy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:963-971
9. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC et al. (2011) Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology* 118:2041-2049
10. Campochiaro PA, Hafiz G, Channa R et al. (2010) Antagonism of vascular endothelial growth factor for macular edema caused by retinal vein occlusions: two-year outcomes. *Ophthalmology* 117:2387-2394
11. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L et al. (2010) Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 117:1102-1112
12. Chen CH, Chen YH, Wu PC et al. (2010) Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naive cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection. *Chang Gung Med J* 33:424-435
13. Cheng KC, Wu WC, Chen KJ (2009) Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 23:2023-2033

14. CVOS-Group (1995) A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report.[comment]. *Ophthalmology* 102:1434-1444
15. Daien V, Navarre S, Fesler P et al. (2012) Visual acuity outcome and predictive factors after bevacizumab for central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, online
16. DeCroos FC, Ehlers JP, Stinnett S et al. (2011) Intravitreal bevacizumab for macular edema due to central retinal vein occlusion: perfused vs. ischemic and early vs. late treatment. *Curr Eye Res* 36:1164-1170
17. Ding X, Li J, Hu X et al. (2011) Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 31:838-845
18. Dolan FM, Parks S, Keating D et al. (2003) Multifocal electroretinographic features of central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:4954-4959
19. Domalpally A, Peng Q, Danis R et al. (2012) Association of outer retinal layer morphology with visual acuity in patients with retinal vein occlusion: SCORE Study Report 13. *Eye (Lond)*, online
20. Donati S, Barosi P, Bianchi M et al. (2011) Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, online
21. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G et al. (2012) Bevacizumab for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: A Prospective, Randomized, Double-Masked Clinical Study. *Ophthalmology*, online
22. Gupta B, Grewal J, Adewoyin T et al. (2009) Diurnal variation of macular oedema in CRVO: prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:593-596
23. Guthoff R, Meigen T, Hennemann K et al. (2009) Comparison of Bevacizumab and Triamcinolone for Treatment of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion - A Matched-Pairs Analysis. *Ophthalmologica* 224:126-132
24. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr. et al. (2010) Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 117:1134-1146
25. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr. et al. (2011) Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 118:2453-2460
26. He L, Chan A, Leng T et al. (2011) Kinetics of central macular thickness reduction in patients with macular edema after intravitreal drug therapy. *Clin Ophthalmol* 5:1751-1758
27. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L et al. (2012) Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 119:802-809
28. Hoeh AE, Ach T, Schaal KB et al. (2009) Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:1635-1641

29. Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T et al. (2010) OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:1567-1572
30. Holladay JT (1997) Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 13:388-391
31. Holladay JT (2004) Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg* 30:287-290
32. Holladay JT, Prager TC (1991) Mean visual acuity. *Am J Ophthalmol* 111:372-374
33. Horio N (2007) Can the integrity of the photoreceptor layer explain visual acuity in branch retinal vein occlusion? *Br J Ophthalmol* 91:1575-1576
34. Hou J, Tao Y, Jiang YR et al. (2009) Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion: a matched study. *Chin Med J (Engl)* 122:2695-2699
35. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC et al. (2009) A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 127:1101-1114
36. Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N et al. (2011) Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:183-192
37. Karagiannis DA, Karampelas MD, Soumplis VM et al. (2011) Recurrence of macular edema in retinal vein occlusions after treatment with intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Can J Ophthalmol* 46:486-490
38. Kim M, Yu SY, Kim ES et al. (2011) Intravitreal Ranibizumab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica*, online
39. Kurashige Y, Tsujikawa A, Murakami T et al. (2011) Changes in Visual Acuity and Foveal Photoreceptor Integrity in Eyes with Chronic Cystoid Macular Edema Associated with Retinal Vein Occlusion. *Retina*, online
40. Lange C, Feltgen N, Junker B et al. (2009) Resolving the clinical acuity categories "hand motion" and "counting fingers" using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:137-142
41. Lima VC, Yeung L, Castro LC et al. (2011) Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and visual outcomes in central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 5:299-305
42. Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A et al. (2012) Macular edema in central retinal vein occlusion: correlation between optical coherence tomography, angiography and visual acuity. *Int Ophthalmol*, online
43. Moradian S, Faghihi H, Sadeghi B et al. (2011) Intravitreal bevacizumab vs. sham treatment in acute branch retinal vein occlusion with macular edema: results at 3 months (Report 1). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:193-200

44. Murakami T, Tsujikawa A, Miyamoto K et al. (2012) Disrupted Foveal Photoreceptors after Combined Cystoid Spaces and Retinal Detachment in Branch Vein Occlusion Treated with Bevacizumab. *Retina*, online
45. Noma H, Funatsu H, Harino S et al. (2011) Association of electroretinogram and morphological findings in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Doc Ophthalmol*, online
46. Ogino K, Tsujikawa A, Murakami T et al. (2011) Grid photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab for recurrent macular edema associated with retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 5:1031-1036
47. Ota M, Tsujikawa A, Kita M et al. (2008) Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 28:1502-1508
48. Ota M, Tsujikawa A, Miyamoto K et al. (2010) Visual acuity following intravitreal bevacizumab for macular edema associated with retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 54:555-564
49. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T et al. (2007) Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 91:1644-1649
50. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T et al. (2008) Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 145:273-280
51. Parodi MB, G DIS, Ravalico G (2008) Grid laser treatment for exudative retinal detachment secondary to ischemic branch retinal vein occlusion. *Retina* 28:97-102
52. Pece A, Isola V, Piermarocchi S et al. (2011) Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 95:56-68
53. Puche N, Glacet A, Mimoun G et al. (2010) Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a retrospective study of 34 eyes. *Acta Ophthalmol*, online
54. Ramezani A, Entezari M, Moradian S et al. (2011) Intravitreal triamcinolone for acute branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res* 6:101-108
55. Ramezani A, Esfandiari H, Entezari M et al. (2012) Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamcinolone injections in recent-onset branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, online
56. Roth DB, Cukras C, Radhakrishnan R et al. (2008) Intravitreal triamcinolone acetonide injections in the treatment of retinal vein occlusions. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 39:446-454
57. Roth DB, Realini T, Feuer WJ et al. (2008) Short-term complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Retina* 28:66-70
58. Rouvas A, Petrou P, Vergados I et al. (2009) Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for treatment of central retinal vein occlusion: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:1609-1616
59. Russo V, Barone A, Conte E et al. (2009) Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina* 29:511-515

60. Salinas-Alaman A, Zarranz-Ventura J, Caire Gonzalez-Jauregui JM et al. (2011) Intravitreal bevacizumab associated with grid laser photocoagulation in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 21:434-439
61. Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H et al. (2006) Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1236-1240
62. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC et al. (2009) A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 127:1115-1128
63. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL et al. (2009) SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 116:504-512
64. Senturk F, Karacorlu M, Ozdemir H et al. (2011) Microperimetric changes after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 151:303-309
65. Shin HJ, Chung H, Kim HC (2011) Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 89:e35-40
66. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM et al. (2009) Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 147:298-306
67. Stahl A, Agostini H, Hansen LL et al. (2007) Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1429-1436
68. Tao Y, Hou J, Jiang YR et al. (2010) Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 24:810-815
69. Wesemann W, Schiefer U, Bach M (2010) [New DIN norms for determination of visual acuity]. *Ophthalmologie* 107:821-826
70. Wolf-Schnurrbusch UE, Ghanem R, Rothenbuehler SP et al. (2011) Predictors of short-term visual outcome after anti-VEGF therapy of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:3334-3337
71. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH et al. (2009) Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 29:1396-1403
72. Wu WC, Cheng KC, Wu HJ (2009) Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 23:2215-2222
73. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P et al. (2012) Effect of the Duration of Macular Edema on Clinical Outcomes in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant. *Ophthalmology*, online

