

Ophthalmologie 2016 · 113:143–151
 DOI 10.1007/s00347-015-0099-2
 Online publiziert: 23. Juli 2015
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015



F. Ziemssen¹ · T. Bertelmann² · U. Hufenbach³ · M. Scheffler⁴ · S. Liakopoulos⁵ · S. Schmitz-Valckenberg⁶

¹ Department für Augenheilkunde, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

² Augenklinik, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland

³ Augenarztpraxis, Wernigerode, Deutschland

⁴ Augenarztpraxis, Rhauderfehn, Deutschland

⁵ Cologne Image Reading Center and Laboratory, Center for Ophthalmology, Universität Köln, Köln, Deutschland

⁶ GRADE Reading Center, Department of Ophthalmology, University of Bonn, Bonn, Deutschland

Verzögerung des Behandlungsbeginns um mehr als 2 Wochen

Relevanz für möglichen Visusgewinn nach Anti-VEGF-Therapie unter Real-Life-Bedingungen (Interimanalyse der prospektiven OCEAN-Studie)

Zusatzmaterial online

Eine Liste aller OCEAN-Studienzentren finden Sie online als „Supplementary Material“ unter doi:10.1007/s00347-015-0099-2.

Historische Betrachtungen zeigen, dass vaskuläre (chorio)retinale Erkrankungen unbehandelt zu einer irreversiblen Schädigung der Photorezeptoren führen, verbunden auch mit einer Erblindungsrate [w]. Die Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Ein rascher Therapiebeginn schien in Studien von Bedeutung zu sein [6]. Daten der größten deutschen prospektiven ophthalmologischen Versorgungsstudie OCEAN (Observation of Treatment Patterns with Lucentis and Real Life Ophthalmic Monitoring, Including Optional OCT in Approved Indications) wurden im Rahmen einer Interimanalyse hinsichtlich einer möglichen Behandlungsverzögerung ausgewertet.

Hintergrund und Fragestellung

Zur Behandlung einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) sowie Makulaödemen verschiedener Ursachen wurden Medikamente entwickelt, die gegen VEGF gerichtet sind. Seit 2007 ist Ranibizumab als Anti-VEGF-Medikament zur Behandlung am Auge zugelassen. Die aktuelle Zulassung beinhaltet die Behandlung von neovaskulärer, altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD), diabetischem Makulaödem (DMÖ), Makulaödem bei Venenast- (VAV) oder Zentralvenenverschlüssen (ZVV) sowie myoper choroidaler Neovaskularisation (mCNV) [11].

In den klinischen Zulassungsstudien hat die Behandlung mit Ranibizumab eine deutliche Visusverbesserung im Mittel erreichen können, die unter entsprechender Weiterbehandlung für mindestens 2 Jahre gehalten werden konnte [6, 26]. Dabei scheint ein zügiger Behandlungsbeginn von möglicher Bedeutung für den Erfolg zu sein [23]. Entsprechend wurde in früheren Studien ein Einfluss der Erkrankungsdauer beschrieben [3, 13].

Die Ergebnisse klinischer Studien können unter anderem wegen strenger Ein- und Ausschlusskriterien nicht ohne Einschränkungen auf den Praxisalltag übertragen werden. So können beispielsweise andere Begleiterkrankungen oder organisatorische Umstände die Behandlung verzögern [18, 21, 27]. Ein verspäteter Einstieg in die Behandlung wurde in Fallserien als mögliche Ursache für schlechtere funktionelle Ergebnisse diskutiert [23]. Intraretinale Flüssigkeit kann auf Dauer zu einer irreversiblen Verschlechterung der Sehkraft führen [15]. Außerdem nimmt die Größe choroidaler Neovaskularisationen unbehandelt zu; größere CNV-Läsionen weisen aber eine schlechtere funktionelle Prognose auf [6].

Für diese Interimanalyse der multizentrischen Beobachtungsstudie OCEAN wurden daher mögliche Ursachen und Auswirkungen einer Behandlungsverzögerung in der täglichen Praxisroutine evaluiert.

Die Autoren stehen stellvertretend für die OCEAN-Studienärzte.

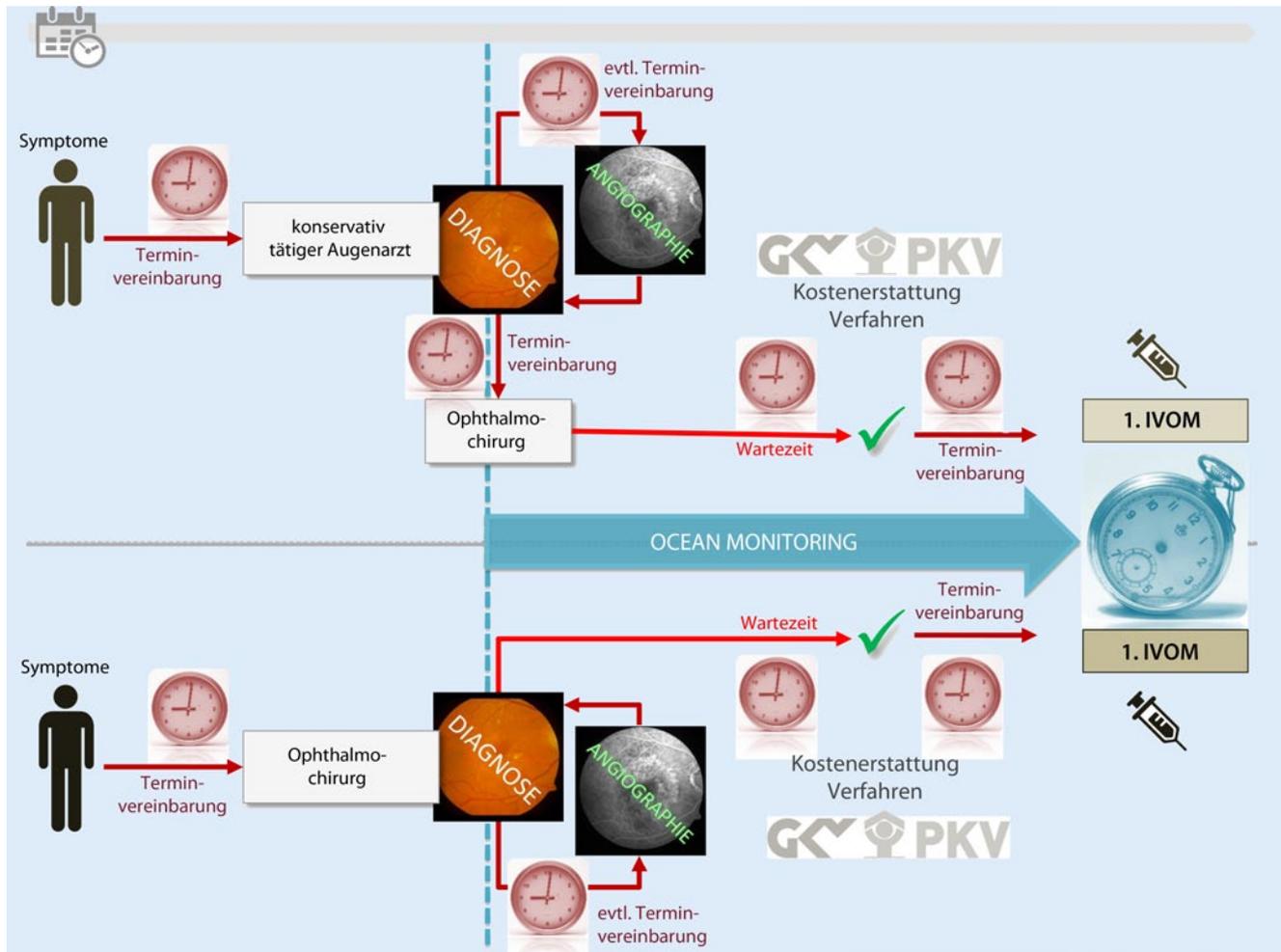


Abb. 1 ▲ Zeitlicher Ablauf für einen Patienten mit Visusverschlechterung: von ersten Symptomen bis zum Behandlungsbeginn, Erstkonsultation bei einem konservativ tätigen Augenarzt (oben) oder Ophthalmochirurgen (unten). IVOM intravitreale operative Medikamentenapplikation

Methodik

Studiendesign

OCEAN ist die bisher größte deutsche, nichtinterventionelle, multizentrische, prospektive Studie, in die erwachsene Patienten mit einer Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab und bestätigter Diagnose aller zugelassenen Indikationen gemäß Fachinformation eingeschlossen wurden [11]. Die Therapie erfolgte ausschließlich nach medizinisch-therapeutischer Notwendigkeit nach Maßgabe des behandelnden Augenarztes.

Als Basis der vorliegenden Publikation wurde eine Interimanalyse im Dezember 2014 durchgeführt. Hierbei wurden nur die Patienten berücksichtigt, die vor dem 01.07.2014 eine erstes Upload mittels in-

travitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM) innerhalb der Studie erhielten, d. h., die Rekrutierung erfolgte von Dezember 2011 bis Juni 2014. Somit fanden sämtliche Untersuchungen und Ranibizumab-Behandlungen, die in die Analyse eingegangen sind, vor der Einführung der Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer zum 01.10.2014 statt. Zudem wurden nur behandlungsnaive Patienten mit 3 IVOMs (Upload) innerhalb der ersten 3 Monate sowie je einer Visusmessung in den ersten 4 Monaten hinsichtlich einer Behandlungsverzögerung analysiert. So erklärt sich die angesichts der insgesamt 5760 Patienten relativ kleine Stichprobe.

Die Studie (NCT02194803) wurde vor Beginn der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt und durch eine nach

Landesrecht gebildete Ethikkommission vor Beginn genehmigt. Die Durchführung der Studie erfolgt gemäß aktuellen Anforderungen und Empfehlungen. Eine schriftliche Einwilligungserklärung wurde von jedem Patienten vor Studieneinschluss eingeholt.

Untersuchungsmethoden

Patientendaten zu Demografie, Diagnose, Visus, Ranibizumab-IVOMs und fachärztlichen Untersuchungen und Behandlungen wurden für diese Publikation ausgewertet. Ein möglicher Einfluss der optischen Kohärenztomographie (OCT)-Untersuchung wurde in dieser Interimanalyse noch nicht gezielt untersucht. Die Abfrage der Visuswerte erfolgte als Dezimalvisus, ETDRS-Score oder Snellen-Äqui-

F. Ziemssen · T. Bertelmann · U. Hufenbach · M. Scheffler · S. Liakopoulos · S. Schmitz-Valckenberg

**Verzögerung des Behandlungsbeginns um mehr als 2 Wochen.
Relevanz für möglichen Visusgewinn nach Anti-VEGF-Therapie unter Real-Life-Bedingungen (Interimanalyse der prospektiven OCEAN-Studie)****Zusammenfassung**

Hintergrund. In der größten deutschen prospektiven ophthalmologischen Versorgungsstudie OCEAN wird die Behandlung vaskulärer Netzhauterkrankungen mit Ranibizumab im Praxisalltag untersucht. In der Studie wurde auf die Beteiligung sowohl operativer Zentren (Ophthalmochirurgen) als auch von Augenärzten geachtet, die selbst keine intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) durchführen.

Ziel der Arbeit. Die funktionellen Ergebnisse nach Gabe von 3 IVOMs (Upload) wurden in Abhängigkeit des Zeitintervalls von der Erstuntersuchung bis zur ersten IVOM und weiterer Effektgrößen untersucht.

Material und Methoden. In diese Interimanalyse wurden nur zuvor unbehandelte Patienten der OCEAN-Studie eingeschlossen, für die 3 IVOMs vor dem 01.10.2014 [Ein-

führung Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)] dokumentiert wurden. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Behandlungsverzögerung und begleitenden Faktoren wurde mittels χ^2 -Test analysiert.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 1333 eingeschlossene Patienten ausgewertet. Die Behandlungsverzögerung betrug im Median 15 Tage (Range: 0 bis 90 Tage). Nach einer Verzögerung von über 28 Tagen war der Visusanstieg signifikant schlechter als mit einem zeitnahen Beginn (≤ 14 Tage). Dabei zeigten Alter, Geschlecht oder Ausgangsvisus keinen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Verzögerung. Die Notwendigkeit einer Überweisung durch den primären Behandler, die Diagnostik mittels Fluoreszenzangiographie außerhalb der eigenen Praxis sowie die zugrunde liegende Indikation zogen al-

lerdings Abweichungen des Behandlungsbeginns nach sich.

Diskussion. Für jeden Patienten sollte ein zeitnaher Behandlungsbeginn, d. h. die erste IVOM innerhalb von 14 Tagen entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften ermöglicht werden. Indem sich der Zusammenhang so deutlich in Real-life-Daten zeigte, ist die Verantwortung für die Sicherstellung einer schnellen Behandlung von Patienten mit entsprechenden Symptomen zu berücksichtigen.

Schlüsselwörter

Ranibizumab · Praxisalltag · Versorgungsstudie · Netzhauterkrankung · Intravitreale operative Medikamentenapplikation

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)**Abstract**

Background. The largest German prospective non-interventional ophthalmological study OCEAN (NCT02194803) investigates the treatment of retinal diseases with ranibizumab in routine patient care. A feature of this study is the participation of ophthalmic surgeons in surgical centers as well as general ophthalmologists who do not perform intravitreal injections themselves.

Objectives. The functional outcome following administration of three intravitreal injections was analyzed with respect to the time from initial examination to the first injection (defined as treatment delay) as well as potentially confounding factors.

Material and methods. This interim analysis included only data from therapy naïve

patients participating in the OCEAN study, who received at least three ranibizumab injections. The potential impact of various factors on treatment delay was analyzed by the χ^2 -test.

Results. Data of 1333 patients were analyzed. The median delay before treatment was 15 days (range 0–90 days). Patients with a delay of more than 28 days showed a significantly lower gain in visual acuity than patients with a delay of less than 14 days. Age, gender and baseline visual acuity did not show an association with the treatment delay; however, referral from a primary care ophthalmologist, undertaking fluorescein angiography in an external practice and the un-

derlying indications did affect the observed treatment delays.

Conclusion. Every patient should be treated within 14 days, following recent recommendations of the ophthalmological societies. Liability issues have to be considered as the statistical evaluation of real life data showed unambiguous results.

Keywords

Ranibizumab · Routine patient care · Non-interventional study · Retinal diseases · Intravitreal drug administration

valent oder auch Fingerzählen/Handbewegung/Lichtwahrnehmung, wobei meist der Dezimalvisus angegeben wurde. In der Analyse wurden die Daten in logMAR umgerechnet. Eine anschließende Umrechnung in ein ETDRS-Korrelat sollte eine anschaulichere Vergleichbarkeit mit Studiendaten ermöglichen. Dabei

entsprach eine Änderung von 0,1 logMAR einer Änderung von 5 ETDRS-Buchstaben.

Bei der Analysepopulation handelte es sich um behandlungsnaive Patienten, bei denen maximal 90 Tage zwischen der Diagnose und der ersten IVOM lagen. Als behandlungsnaiv wurde definiert, dass gemäß dem Ausschlusskriterium „keine Anti-VEGF-Vorbehandlung des zu behan-

delnden Auges in den letzten 3 Monaten“ erfolgt war.

Als Behandlungsverzögerung galt das Zeitintervall zwischen der ersten augenärztlichen Visusmessung und der ersten Ranibizumab-IVOM. Zur Darstellung der Verzögerung wurde jeweils die gesamte Population angegeben, wobei der Patientenanteil mit fehlender Anga-

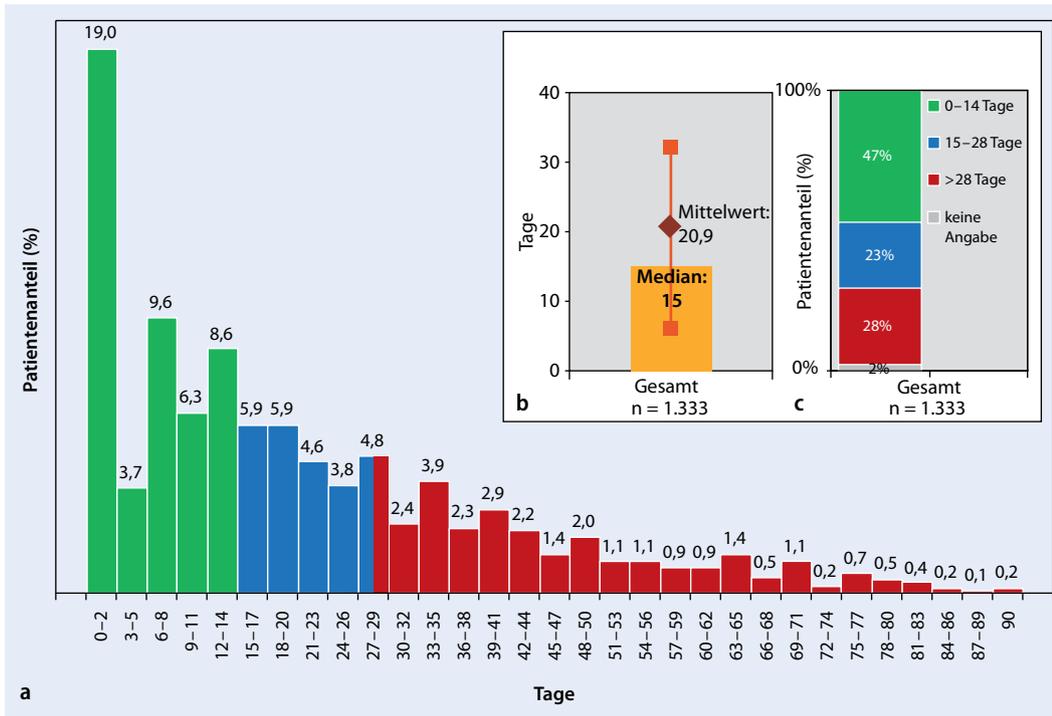


Abb. 2 ◀ Zeitdauer bis Behandlungsbeginn. **a** Verteilungsanalyse der Zeitdauer bis Behandlungsbeginn (Patientenanteil in %). **b** Zeitdauer im Median (Tage) ± 1./3. Quartil mit Angabe des Mittelwertes. **c** Kategorisierung der Zeitdauer (Patientenanteil in %)

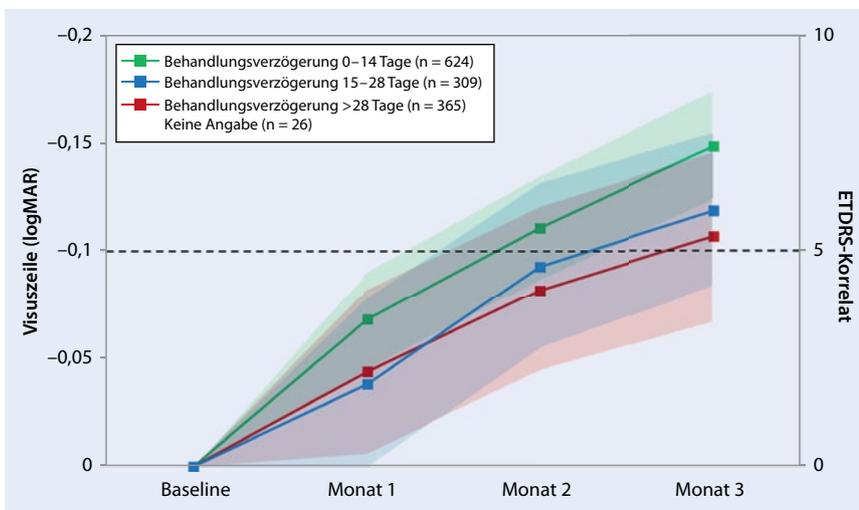


Abb. 3 ▲ Einfluss der Behandlungsverzögerung auf die Effektivität der Therapie (Visuswerte als Differenz zum Basisvisus (als logMAR sowie ETDRS-Korrelat): Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall)

be jeweils aus dem Abbildungsteil B hervorgeht.

Die statistische Auswertung erfolgte rein deskriptiv. Signifikanzen der kategorisierten Behandlungsverzögerung wurden explorativ mittels χ^2 -Test untersucht, sofern sich ein Hinweis auf eine mögliche Abhängigkeit zeigte.

Ergebnisse

Von den inzwischen 5760 OCEAN-Patienten erfüllten 1333 Betroffene ohne Vor-

behandlung die Analyse Kriterien. Dokumentiert wurden diese Patienten von 252 teilnehmenden Ärzten (201 Ophthalmochirurgen, 51 konservativ tätige Augenärzte). Von diesen Patienten litten 882 (66 %) an nAMD, 258 (19 %) an DMÖ, 185 (14 %) an venösem Gefäßverschluss (RVV) und 8 (1 %) an einer mCNV. Der Ablauf des Behandlungsbeginns, von der ersten Terminvereinbarung bis zur ersten IVOM, variierte in Abhängigkeit davon, ob der Patient einen Termin bei einem Ophthalmochirurgen vereinbart hatte

oder von einem konservativ tätigen Augenarzt dorthin überwiesen worden war (Abb. 1).

Behandlungsverzögerung

Eine Verteilungsanalyse der Behandlungsverzögerung ergab, dass bei 47 % der Patienten eine Behandlung innerhalb von 2 Wochen erfolgte, für 19 % sogar innerhalb der ersten 2 Tage. Für 28 % der Patienten verzögerte sich der Behandlungsbeginn dagegen um über 1 Monat. Die Behandlungsverzögerung betrug im Median 15 Tage, im Mittel betrug sie $20,9 \pm 19,6$ Tage (95 %-Konfidenzintervall: 19,9 bis 22,0 Tage; Abb. 2).

Eine Untersuchung des Einflusses der Behandlungsverzögerung auf die Effektivität der Therapie innerhalb der ersten 3 Monate zeigte, dass Patienten mit der geringsten Verzögerung (0 bis 14 Tage) den größten Visusgewinn hatten, während Patienten mit der größten Verzögerung (> 28 Tage) den geringsten Visusgewinn aufwiesen (Abb. 3). Bereits innerhalb der ersten 3 Monate beeinflusste die Zeitdauer bis Behandlungsbeginn demnach die Effektivität der Therapie.

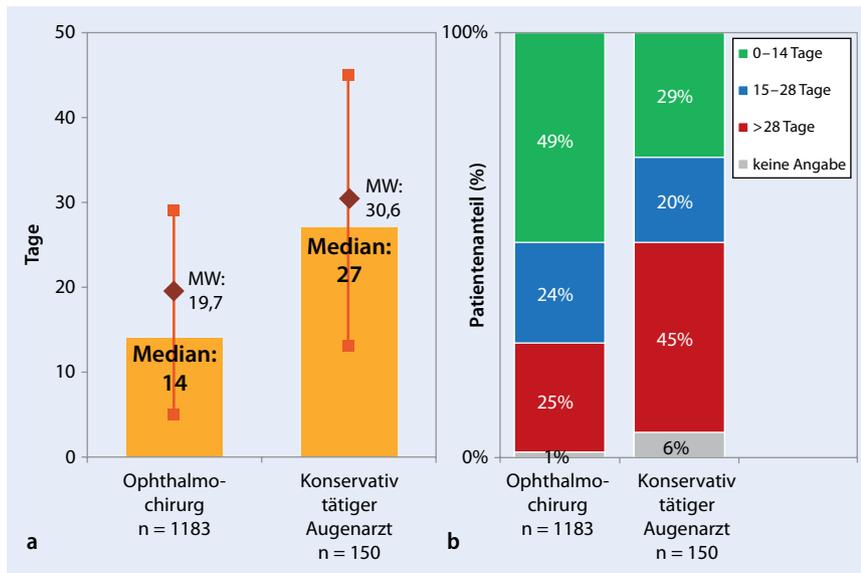


Abb. 4 ▲ Analyse des möglichen Einflussfaktors Spezialisierung des Facharztes. **a** Zeitdauer im Median (Tage) \pm 1./3. Quartil mit Angabe des Mittelwertes (MW). **b** Kategorisierung der Zeitdauer (Patientenanteil in %)

Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Behandlungsverzögerung

Demografische Faktoren wie Alter und Geschlecht wiesen in der Analysepopulation folgende Verteilung auf: 26 % der Patienten waren ≤ 70 Jahre ($n = 343$), 42 % der Patienten waren > 70 bis ≤ 80 Jahre ($n = 563$), und 32 % waren > 80 Jahre ($n = 425$). In der jüngsten Altersgruppe betrug die Behandlungsverzögerung im Median 17 Tage (6/33), in der mittleren Altersgruppe waren es 15 Tage (6/31) und in der ältesten Altersgruppe 16 Tage (7/33). In die Untersuchung gingen Daten von 589 Männern (44 %) und 743 Frauen (56 %) ein. Die Verzögerung betrug bei Männern im Median 17 Tage (6/33), bei Frauen 15 Tage (7/30). Insgesamt gab es somit bezüglich Alter und Geschlecht keine ungleiche Verteilung der Behandlungsverzögerung.

Auch der mögliche Einfluss des Ausgangsvisus auf die Verzögerung wurde in folgenden Gruppen untersucht: Visus unter 0,2 (< 50 Buchstaben, $n = 342$, 26 %), zwischen 0,2 und 0,4 (50 bis 65 Buchstaben, $n = 417$, 31 %) und über 0,4 (> 65 Buchstaben, $n = 574$, 43 %). In der Gruppe mit einem Visus unter 0,2 begann die Behandlung im Median nach 16 Tagen (6/34), bei einem Visus von 0,2 bis 0,4 nach 15 Tagen (5/32) und bei einem Visus

von über 0,4 nach 15 Tagen (7/31). Der Ausgangsvisus eines Patienten schien somit keinen Einfluss auf den Behandlungsbeginn zu haben.

Für die Spezialisierung des Facharztes wurde ein möglicher Einfluss auf den Behandlungsbeginn gefunden (■ **Abb. 4**). Demnach wurde eine Verzögerung bei einer Überweisung nach vorheriger Konsultation eines konservativ tätigen Augenarztes häufiger beobachtet. Hier lag die Wartezeit im Median bei 27 Tagen. Erfolgte die erste Untersuchung durch den Ophthalmochirurgen, betrug sie 14 Tage. Es ergab sich eine signifikante Abweichung in der Verteilungsanalyse (p -Wert $\chi^2 < 0,0001$).

Als weiterer möglicher Einflussfaktor wurde die Durchführung einer Fluoreszenzangiographie untersucht, die gemäß den Empfehlungen der Fachgesellschaft zumeist im Rahmen der Basisdiagnostik erforderlich ist (■ **Abb. 5**; [2]). Es machte keinen Unterschied für die Behandlungsverzögerung, ob eine Angiographie durchgeführt wurde ($n = 1048$, 79 %) oder nicht ($n = 285$, 21 %). Allerdings war die Verzögerung größer (Median: 24 Tage), wenn der Patient für eine Angiographie überwiesen werden musste ($n = 284$, 27 %). Eine Angiographie war in der eigenen Praxis früher möglich ($n = 762$, 73 %, Median: 14 Tage). Es ergab sich eine sig-

nifikante Differenz in der Verteilungsanalyse (p -Wert $\chi^2 < 0,0001$).

Die behandelten Indikationen wurden auch als möglicher Einflussfaktor für eine Verzögerung analysiert (■ **Abb. 6**). Die Diagnose diabetisches Makulaödem (DMÖ) war mit einer im Median größeren Verzögerung assoziiert als die Diagnosen neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD), Makulaödem infolge eines venösen Gefäßverschlusses (RVV) und myope choroidale Neovaskularisation (mCNV). Dazu erfolgte eine Analyse, bei wie vielen Patienten eine Laserbehandlung parallel zu Beginn der IVOM-Therapie durchgeführt wurde. Eine solche Behandlung wurde für 1 nAMD-Patienten (0,1 %), 14 DMÖ-Patienten (5 %) und 3 RVV-Patienten (2 %) dokumentiert. Eine vergleichende Darstellung der Indikationen nAMD und DMÖ lässt vermuten, dass DMÖ-Patienten trotz größerer Behandlungsverzögerung nicht immer einen geringeren Visusgewinn – vergleichbar den AMD-Patienten nach 3 Monaten – aufweisen (■ **Abb. 7**).

Daten zu Details eines notwendigen Verfahrens zur Kostenübernahme (bis zum 01.10.2014) wurden im Rahmen der Studie nicht erfasst.

Diskussion

Von den deutschen Fachgesellschaften wurde bereits seit 2012 ein zeitnaher Behandlungsbeginn mit Anti-VEGF-IVOMs bei allen Indikationen empfohlen [1]. Auch die britische Fachgesellschaft empfiehlt, die Behandlung innerhalb von 14 Tagen zu beginnen: „Ideally new patients with AMD should not have to wait more than 1 week from referral to clinic and not more than 1 week from clinic to treatment if needed“ [10]. Im Rahmen der OCEAN-Studie wurde aber gezeigt, dass die mittlere Zeitdauer von erster Visusmessung bis zur ersten IVOM im deutschen Behandlungsalltag deutlich länger sein kann.

Verschiedene Studien haben bereits Hinweise darauf gegeben, dass die Zeitdauer bis zum Beginn der Anti-VEGF-Therapie kritisch ist, unabhängig von der behandelten Indikation [7, 17, 20, 22, 23, 25, 28, 30]. Die hier gezeigten Ergebnis-

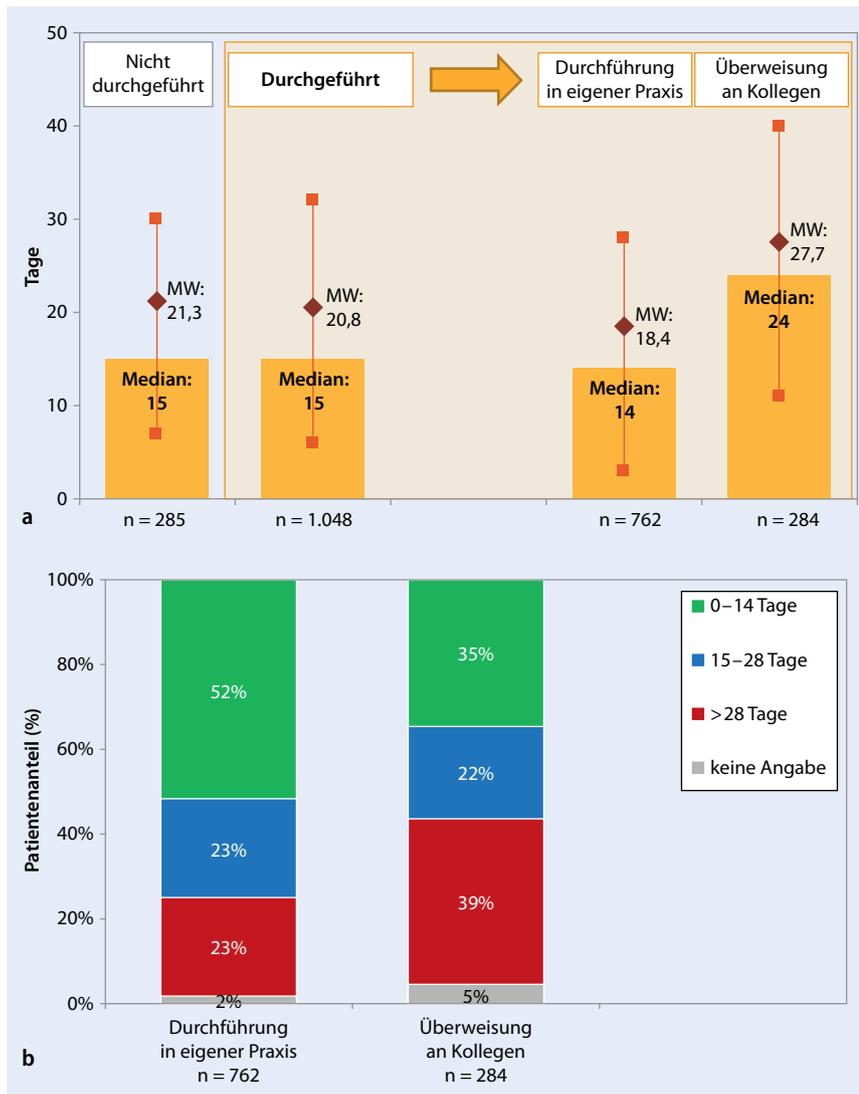


Abb. 5 ▲ Analyse des möglichen Einflussfaktors Durchführung einer Fluoreszenzangiographie (FLA). **a** Zeitdauer im Median (Tage) \pm 1./3. Quartil mit Angabe des Mittelwertes (MW). **b** Kategorisierung der Zeitdauer (Patientenanteil in %)

se der OCEAN-Studie untermauern den negativen Einfluss einer Behandlungsverzögerung auf die Effektivität der Therapie. Dass die Auswirkungen selbst in einer versorgungswissenschaftlichen Studie in diesem Ausmaß bereits nach dem ersten Upload deutlich werden, ist von besonderer Relevanz. Für die behandelten Patienten muss von einer großen Heterogenität der Vorschädigung (Fibrose einer CNV, Atrophie der Netzhaut und/oder des retinalen Pigmentepithels) ausgegangen werden. Wenn sich dennoch solch deutliche Unterschiede ergeben, unterstreicht dies die Stärke des Einflussfaktors Zeit.

In dieser Interimanalyse wurde der Visusanstieg nach den ersten 3 IVOMs (Up-

load) beobachtet. Für diesen Zeitraum wurde in anderen Studien je nach Indikation der größte Anteil der später erreichten Verbesserung beobachtet [5, 29, 30]. Somit ist mit großer Sicherheit davon auszugehen, dass die beschriebenen Unterschiede auch bezüglich der langfristigen Ergebnisse von Bedeutung sind.

Mögliche Faktoren für die Verzögerung wurden in der OCEAN-Studie näher betrachtet. Bei den Patienten handelt es sich größtenteils um ein älteres, multimorbides Patientenkollektiv, sodass man annehmen könnte, dass das Risiko für Behandlungsverzögerungen generell erhöht ist [24], beispielsweise durch eine eingeschränkte Mobilität oder geringere Be-

reitschaft zu Arztbesuchen. Die Tatsache, dass in den OCEAN-Daten kein genereller Zusammenhang mit dem Alter gefunden wurde, lässt vermuten, dass besonders ältere Menschen unter Umständen auch eine bevorzugte Behandlung erfahren könnten oder der Allgemeinzustand und das Lebensalter in der OCEAN-Studienpopulation zumindest keine allein entscheidenden Parameter sein dürften.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern können durch unterschiedliche Lebenssituationen wie familiäre Anbindung und eine ungleiche Altersverteilung bedingt sein [14, 19]. Anhand der OCEAN-Daten konnte aber kein Trend für eine allgemeine Benachteiligung eines Geschlechts festgestellt werden.

Auch der gemessene Ausgangsvision könnte sich auf den subjektiven Leidensdruck und somit den Behandlungsbeginn auswirken. In der Interim-Analyse der OCEAN-Studie hat sich diesbezüglich kein Einfluss gezeigt. Möglicherweise ist dies durch den Visus des Partnerauges beeinflusst. Dieser wurde in der OCEAN-Studie jedoch nicht erhoben, sodass diese Frage nicht abschließend beantwortet werden kann.

Die Ausrichtung des Facharztes, bei dem der Patient initial betreut wird, zeigte in der OCEAN-Studie einen deutlichen Unterschied. So wurden Verzögerungen häufiger beobachtet, wenn ein Patient zuerst durch einen konservativ tätigen Augenarzt betreut wurde. Das Zeitintervall wird vermutlich allein durch die dabei erforderliche Terminvereinbarung in einer chirurgischen Praxis bedingt. Eventuell spielen hier zwar auch Praxisdichte und zeitliche Kapazität der Ophthalmochirurgen in dichter oder geringer besiedelten Regionen eine Rolle. Die Erfahrung des klinischen Alltags zeigt allerdings, dass die Terminauswahl durch Patienten selbst nicht selten die Organisation des Arztbesuches stark einengt. Patienten einer Augenarztpraxis sind aufgrund der Pupillenerweiterung auf eine Mitnahmegelegenheit oder einen Chauffeur in die Arztpraxis angewiesen, wenn angesichts der Mobilität oder der Lage des Wohnorts der öffentliche Nahverkehr ausscheidet.

Dieser Umstand wird auch dadurch bestätigt, dass ein späterer Behandlungsbeginn beobachtet wurde, wenn die Angio-

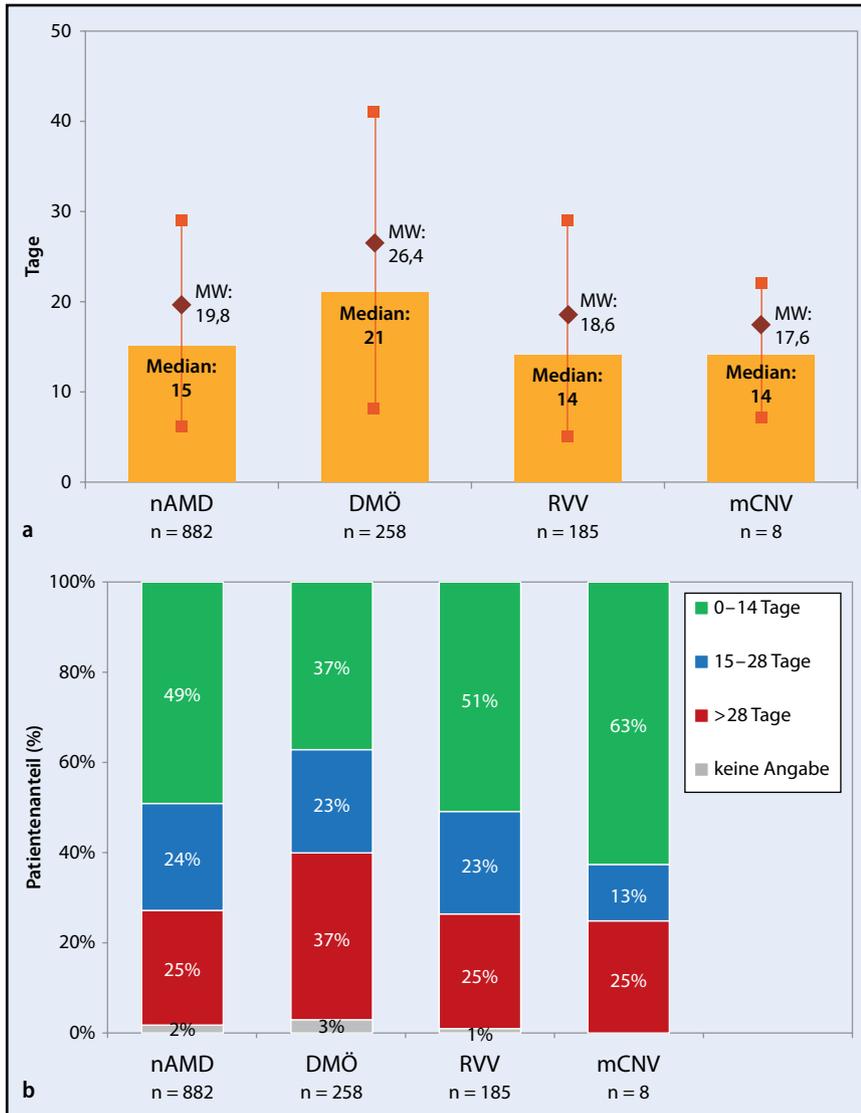


Abb. 6 ▲ Analyse des möglichen Einflussfaktors Diagnose. **a** Zeitdauer im Median (Tage) ± 1/3. Quartil mit Angabe des Mittelwertes (MW). **b** Kategorisierung der Zeitdauer (Patientenanteil in %). nAMD altersabhängige Makuladegeneration, DMÖ diabetisches Makulaödem, RVV retinaler Venenverschluss, mCNV myope choroidale Neovaskularisation

graphie nicht vor Ort, sondern erst nach Überweisung erfolgte. Nicht alle Fachärzte verfügen über die entsprechenden technischen Voraussetzungen. Zudem erfolgten möglicherweise erst nach entsprechender Befundung die Klärung der Behandlungskosten und die anschließende Terminvergabe für die erste IVOM.

Ebenso konnte in den OCEAN-Daten ein Einfluss der Behandlungsindikation auf die Verzögerung gezeigt werden. Für DMÖ war die Verzögerung größer als bei nAMD, RVV oder mCNV. Dabei waren zwischen den Erkrankungen keine Unterschiede in Abhängigkeit einer zu-

sätzlichen Laserbehandlung zu beobachten. Für das DMÖ wird die Dringlichkeit eines schnellen Therapiebeginns möglicherweise anders bewertet als bei der nAMD, nachdem in klinischen Studien gezeigt wurde, dass DMÖ-Patienten auch bei verzögertem Behandlungsbeginn von der Ranibizumab-Therapie profitieren [29]. Zudem kann Diabetes als Grunderkrankung eine intensivere ärztliche Betreuung bedingen, was mögliche Terminkonflikte für Patienten bedeuten kann. Auch in anderen Zusammenhängen wurde bei Menschen mit Diabetes eine geringere Therapietreue beobachtet [16].

Ausblick

Behandlungsverzögerungen sollten möglichst vermieden werden, weil sich eine relevante Auswirkung auf den Nutzen der Behandlung ergibt. In der Konsequenz sollte daher jedem Patienten mit den entsprechenden Erkrankungen ein Behandlungsbeginn innerhalb von 14 Tagen ermöglicht werden.

Seit dem 01.10.2014 sind für gesetzlich Versicherte die Genehmigungsverfahren entfallen, die vermutlich für den beschriebenen Zeitraum eine mögliche Ursache für weitere Verzögerungen in Deutschland darstellten [20, 22, 23]. Allerdings verlangen nach wie vor einige private Krankenversicherungen eine vorherige Bestätigung der Behandlungsnotwendigkeit. Unabhängig vom Versicherungsstatus belegt diese Interimanalyse, dass für die betroffenen Erkrankungen Zeitintervalle von 3 bzw. 5 Wochen, wie sie das Patientenrechtegesetz [9] als Obergrenze vorsieht, nicht akzeptabel sind und daher auch nicht abgewartet werden dürfen.

Für die behandelnden Ärzte unterstreichen die eindeutigen Ergebnisse die haftungsrechtliche Verantwortung. Entsprechende Terminkapazitäten müssen – trotz steigender Patientenzahlen im Zuge des demografischen Wandels – vorgehalten werden. Äußert ein Patient im Rahmen einer Terminvereinbarung entsprechende Symptome (Metamorphopsien, Sehverschlechterung), für die eine der untersuchten Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden kann, sollten die Patienten entsprechend schnell untersucht werden. Der Patient sollte ggf. sogar bereits telefonisch darüber informiert werden, dass nur für einen Behandlungsbeginn innerhalb von 2 Wochen der vollständige Behandlungseffekt erreicht werden kann.

Ein strikter Zeitablauf kann zur Qualitätssicherung beitragen. Verbesserungen könnten durch Vorhalten einer entsprechenden Reservekapazität erzielt werden, indem eine entsprechende Priorisierung beachtet wird. Es bleibt kritisch abzuwarten, ob politisch initiierte zentrale Terminvergabestellen gut etablierte Strukturen vor Ort nicht auch behindern können [8]. Eine verbesserte Infrastruktur wie Netzwerke zwischen Kliniken, Behand-

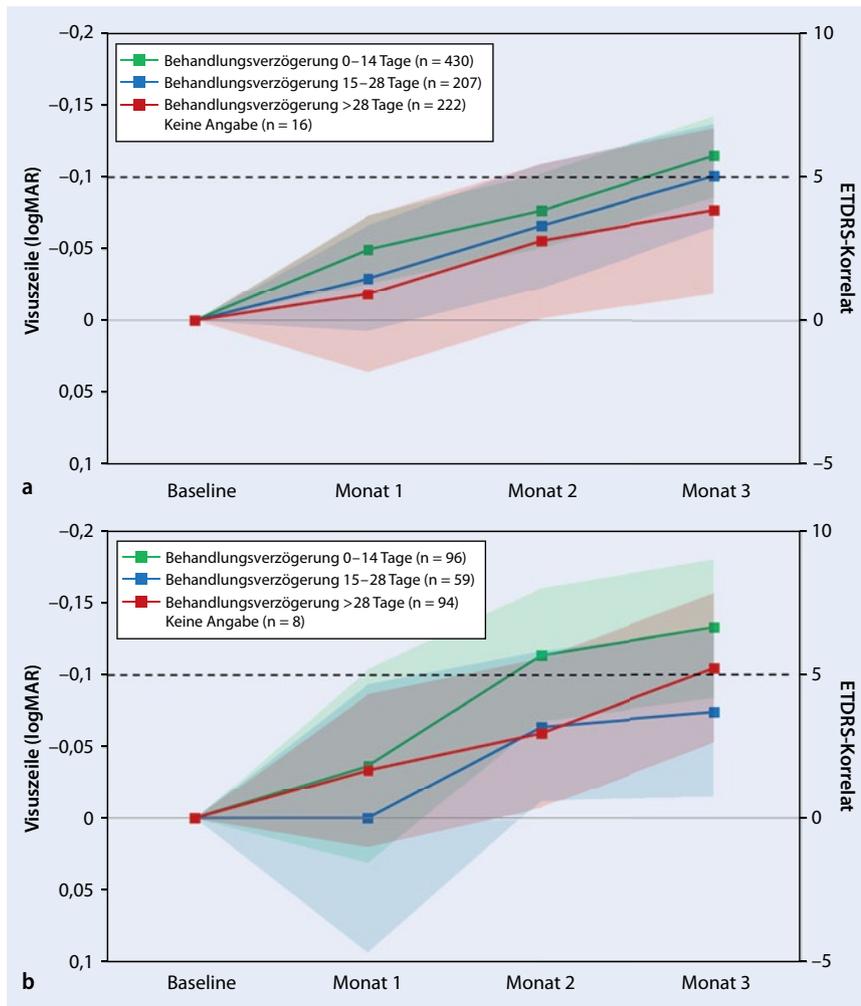


Abb. 7 ▲ Analyse des möglichen Einflussfaktors Diagnose auf die Behandlungsverzögerung und die Effektivität der Therapie [Visuswerte als Differenz zum Basisvisus (als logMAR sowie ETDRS-Korrelat): Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall]. **a** Diagnose neovaskuläre, altersabhängige Makuladegeneration (nAMD). **b** Diagnose diabetisches Makulaödem (DMÖ)

lern und Fachärzten dürften die Diagnosestellung und Behandlung dagegen beschleunigen [4].

Fazit für die Praxis

- Eine Behandlungsverzögerung wirkt sich negativ auf die Effektivität der Therapie aus.
- Insgesamt waren in Deutschland die Wartezeiten bis zum Behandlungsbeginn bis ins Jahr 2014 hinein zu lang.
- Folgende Einflussfaktoren auf die Behandlungsverzögerung konnten gezeigt werden: Spezialisierung des Facharztes, bei dem die Erstkonsultation erfolgt (Notwendigkeit einer Überweisung zur IVOM), Notwendig-

keit einer Überweisung zur Angiographie, Art der zugrunde liegenden Diagnose. Diese Einflussfaktoren weisen auf Kapazitätsengpässe hin.

- Jedem Patienten mit entsprechenden Symptomen sollte ein zeitnaher Untersuchungstermin und ein Behandlungsbeginn innerhalb von 14 Tagen ermöglicht werden. Dabei kann auch eine umfassende Aufklärung der Patienten helfen, Verzögerungen seitens der Patienten zu minimieren.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. F. Ziemssen
 Department für
 Augenheilkunde
 Eberhard-Karls-Universität
 Tübingen
 Schleichstr. 12
 72076 Tübingen
 focke.ziemssen@med.uni-
 tuebingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Ziemssen: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Acucela, Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Biogen, Novartis, pSivida; Beratung, Honorare, Reisekosten: Acucela, Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Novartis. T. Bertelmann: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Novartis; Beratung, Honorare, Reisekosten: Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Novartis; Mitarbeiter bei Novartis seit April 2015. S. Liakopoulos: Beratung, Honorare, Reisekosten: Allergan, Bayer, Novartis, Heidelberg Engineering. S. Schmitz-Valckenberg: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Allergan, Bayer, Formycon, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis, Optos, Roche, Topcon, Zeiss Meditec; Beratung, Honorare, Reisekosten: Alimera, Bayer, Heidelberg Engineering, Novartis. U. Hufenbach und M. Scheffler: kein Interessenkonflikt.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Danksagung. Die Autoren danken den teilnehmenden Patienten im Namen aller Studienärzte (s. Zusatzmaterial online) und Kantar Health für die umfangreiche und exzellente Unterstützung (Frau Lautner, Frau Wildner, Herr Laschke).

Literatur

1. o. A. (2013) Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. *Ophthalmologie* 110:191–198
2. o. A. (2015) Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA zu therapeutischen Strategien in der Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 112:237–245
3. Algvere PV, Steen B, Seregard S et al (2008) A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol* 86:482–489

4. Azzolini C, Torreggiani A, Eandi C et al (2013) A teleconsultation network improves the efficacy of anti-VEGF therapy in retinal diseases. *J Telemed Telecare* 19:437–442
5. Bressler NM, Chang TS, Suner IJ et al (2010) Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology* 117:747–756.e744
6. Brown DM, Michels M, Kaiser PK et al (2009) Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116:57–65.e55
7. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM et al (2013) Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 120:2013–2022
8. Bundesministerium für Gesundheit (2015) GKV-Versorgungsstärkungsgesetz. <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/gkv-versorgungsstaerkungsgesetz.html>. Zugriffen: 17. März 2015
9. Bundesministerium für Gesundheit (2013) Patientenrechte. <http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/patientenrechte/patientenrechte.html>. Zugriffen: 17. März 2015
10. Chakravarthy U, Williams M (2013) The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on AMD: Executive Summary. *Eye (Lond)* 27:1429–1431
11. European Medicines Agency (2014) Lucentis: summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf. Zugriffen: 17. März 2015
12. Finger RP, Fimmers R, Holz FG et al (2011) Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:4381–4389
13. Jaisle 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
14. Kosiak B, Sangl J, Correa-De-Araujo R (2006) Quality of health care for older women: what do we know? *Womens Health Issues* 16:89–99
15. Lardenoye CW, Van Kooij B, Rothova A (2006) Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 113:1446–1449
16. Lee DJ, Kumar N, Feuer WJ et al (2014) Dilated eye examination screening guideline compliance among patients with diabetes without a diabetic retinopathy diagnosis: the role of geographic access. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2:e000031
17. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J et al (2012) Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 153:678–686, 686.e671–672
18. Lindley RI (2012) Drug trials for older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67:152–157
19. Macintyre S, Hunt K, Sweeting H (1996) Gender differences in health: are things really as simple as they seem? *Soc Sci Med* 42:617–624
20. Matthe E, Sandner D (2011) Frühzeitige Behandlung mit Ranibizumab (Lucentis®) bei exsudativer AMD: Voraussetzung für einen Erfolg. *Ophthalmologie* 108:237–243
21. Mccarty CA, Nanjan MB, Taylor HR (2001) Vision impairment predicts 5 year mortality. *Br J Ophthalmol* 85:322–326
22. Muether PS, Hermann MM, Koch K et al (2011) Delay between medical indication to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration can result in a loss of visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:633–637
23. Muether PS, Hoerster R, Hermann MM et al (2013) Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251:453–458
24. Osborn R, Moulds D, Squires D et al (2014) International survey of older adults finds shortcomings in access, coordination, and patient-centered care. *Health Aff (Millwood)* 33:2247–2255
25. Real JP, Luna JD, Urrets-Zavalía JA et al (2013) Accessibility as a conditioning factor in treatment for exudative age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 23:857–864
26. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1419–1431
27. Rotsos T, Patel PJ, Chen FK et al (2010) Initial clinical experience of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 4:1271–1275
28. Rotsos T, Sagoo MS, Dacruz L et al (2010) Intravitreal anti-VEGF treatment in eyes with combined choroidal neovascularisation and vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol* 94:1205–1210
29. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG et al (2014) Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 121:1045–1053
30. Thach AB, Yau L, Hoang C et al (2014) Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 121:1059–1066

Bundesweite Datenbank für Vergiftungsfälle startet

Woran vergiften sich die Deutschen am meisten? Welche Altersgruppen sind vorwiegend betroffen? Was sind die häufigsten Vergiftungsumstände? Antworten auf diese und ähnliche Fragen findet man künftig in der bundesweiten Falldatenbank der acht deutschen Giftinformationszentren (GIZ). Bisher sind mit 204.923 Fällen alle humanen Expositions- und Vergiftungsfälle des Jahres 2014 aller acht deutschen GIZ in der Datenbank der Fachgesellschaft erfasst. Dies entspricht einer Anzahl von 2,6 Vergiftungsfällen pro 1.000 Einwohner pro Jahr. Derzeit laufen noch interne Qualitätskontrollen, bevor die Daten als erster gemeinsamer Jahresbericht der deutschen GIZ veröffentlicht werden. Die Falldatenbank wird uns sicherlich dabei behilflich sein können, Tendenzen im Expositions- und Vergiftungsgeschehen in Deutschland zu erkennen, heißt es in der Mitteilung der Universitätsmedizin Mainz. Darauf aufbauend lassen sich Programme zur Vergiftungsprävention optimal planen. Darüber hinaus ist langfristig der Ausbau des Gesamtsystems zum Monitoring mit tagesaktuellem oder stundenaktuellem Datentransfer aus den GIZ in die gemeinsame Datenbank geplant, sofern eine Finanzierung sichergestellt ist. „Wir bekämen so ein Frühwarnsystem für Vergiftungserscheinungen in Deutschland“. Damit ließen sich insbesondere gleichzeitige, an verschiedenen Orten in Deutschland auftretende versehentliche oder beabsichtigte Vergiftungen deutlich schneller erkennen als bei einer nur regionalen Datensammlung.

Quelle: *Universitätsmedizin Mainz*
www.unimedizin-mainz.de