

Aus der Augenklinik und Poliklinik,

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Siegfried Priglinger

**Vergleich der Compliance von Patienten  
mit diabetischem Makulaödem und Patienten  
mit Makulaödem infolge einer altersbedingten  
Makuladegeneration bei intravitrealer  
Anti-VEGF-Therapie im klinischen Alltag**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maximilian Nikolai Joachim Weiß

aus

Stuttgart

2022

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Karsten Kortüm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Carl-Ludwig Schönfeld  
Prof. Dr. Andreas Scheider  
Prof. Dr. Martin Grüterich

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Priv. Doz. Dr. Tina Herold, FEBO

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2022

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>5</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>12</b>
1.1 Überblick über die Erkrankungen .....	12
1.2 AMD.....	13
1.3 DMÖ.....	13
1.4 Pathophysiologie .....	14
1.4.1 AMD.....	15
1.4.2 DMÖ.....	15
1.5 Risikofaktoren .....	17
1.5.1 AMD.....	17
1.5.2 DMÖ.....	18
1.6 Symptomatik.....	19
1.7 Diagnostik.....	20
1.7.1 Visus .....	20
1.7.2 Optische Kohärenztomographie (OCT) .....	21
1.7.3 Fluoreszenzangiographie .....	23
1.8 Therapieregime.....	24
1.8.1 Therapieansätze vor der Einführung von Anti-VEGF-Medikamenten .....	24
1.8.2 Therapieansätze nach der Einführung von Anti-VEGF-Medikamenten .....	25
1.8.3 Therapieschemata .....	27
1.9 Compliance.....	29
1.9.1 Die Notwendigkeit der Compliance .....	29
1.9.2 Gründe für eine schlechte Compliance.....	30
1.9.3 Formen der Nichteinhaltung der Therapievorschläge .....	30
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>31</b>
2.1 Zielsetzung .....	31
2.2 Behandlungsablauf an der LMU .....	31
2.3 Datenerfassung .....	32

---

2.4	Die „Smart-Eye-Database“ der LMU.....	33
2.5	Einschlusskriterien der Studie.....	36
2.6	Erhebung der Compliance.....	37
2.7	Compliance-Kriterien.....	38
2.8	Eruierung der Ursachen mit Hilfe von Telefoninterviews.....	39
2.9	Statistische Analyse.....	40
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
3.1	Soziodemographische Daten der Patientenkollektive.....	42
3.2	Therapierelevante Daten der Patientenkollektive.....	43
3.3	Complianceunterschiede zwischen den Patientenkollektiven.....	44
3.4	Auswirkungen auf den Visus.....	46
3.5	Telefonisch eruierte Gründe für verpasste Termine bzw. abgebrochene Therapien.....	48
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>50</b>
4.1	Compliance-Faktoren.....	50
4.2	Alter.....	51
4.3	Körperliche Komorbiditäten.....	54
4.4	Psychische Komorbiditäten.....	56
4.5	Compliance im Verlauf der Behandlung.....	58
4.6	Injektionsanzahl.....	60
4.7	Medikamente.....	64
4.8	Administration.....	66
4.9	Geschlecht.....	68
4.10	Psychosoziale Einflussfaktoren.....	69
4.11	Grenzen der Auswertung.....	74
4.12	Zusammenfassung.....	75
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>87</b>
	<b>Affidavit.....</b>	<b>88</b>
	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>89</b>

## Zusammenfassung

Sowohl die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) als auch das diabetische Makulaödem (DMÖ) sind Hauptursachen für Erblindungen in der westlichen Welt. Aufgrund steigender Prävalenz beider Krankheiten sowie hoher Therapiekosten sollte jede Möglichkeit der Therapieverbesserung eruiert werden.

Die Therapietreue bzw. Compliance des Patienten kann hierbei eine entscheidende Rolle spielen. Trotz zahlreicher Innovationen im diagnostischen und therapeutischen Bereich bleiben die Real-Life-Studienergebnisse häufig hinter denen aus klinischen Studien zurück, unter anderem weil die Mitarbeit der Patienten häufig unzureichend ist.

Die vorliegende Arbeit vergleicht die Compliance von Patienten unter intravitrealer Medikamententherapie (IVOM) aufgrund einer AMD mit der Compliance von Patienten mit einem DMÖ. Es wurden in Telefoninterviews die Gründe für die mangelnde Compliance erfragt und anschließend deren Auswirkungen auf den Visus untersucht.

Hierfür wurden 136 DMÖ-Patienten (Durchschnittsalter: 65 Jahre, Frauenanteil: 36 %) und 109 Patienten mit feuchter AMD (Durchschnittsalter: 76 Jahre, Frauenanteil: 59 %) selektiert. Erhoben wurden die Patientendaten mithilfe der Smart-Eye-Datenbank an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) in München. Patienten, die ihren Termin in einem Zeitfenster von 14 Tagen vor oder nach vereinbartem Termin wahrnahmen, galten als compliant. Patienten, die ihren Termin mehr als 100 Tage nach dem vereinbarten Datum wahrnahmen bzw. gar nicht erschienen, galten als Therapieabbrecher. Der Bereich zwischen 14 Tagen und 100 Tagen wurde als ein verpasster Termin definiert.

In dieser Studie zeigten die Kohorten eine vergleichbare Anzahl an intravitrealen Injektionen (durchschnittlich: AMD: 14,7, DMÖ: 13,9), an Besuchen (durchschnittlich: AMD: 22,4, DMÖ: 24,8) sowie eine vergleichbare Untersuchungsspanne (durchschnittlich:

AMD: 22,3 Monate, DMÖ: 29,9 Monate). Beide Gruppen zeigten einen Anstieg an Therapieabbrüchen, je länger die Therapie andauerte. In beiden Gruppen waren Komorbiditäten der Hauptgrund für verpasste Termine bzw. Therapieabbrüche. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Compliance der Patientengruppen zeigten sich in der Anzahl der Therapieabbrüche (mindestens ein Therapieabbruch: AMD-Patienten: 22 %, DMÖ-Patienten: 46 %,  $p < 0,001$ ), dem Zeitraum zwischen angesetztem und wahrgenommenem Termin (durchschnittlich: AMD-Patienten: 28,8 Tage, DMÖ-Patienten: 33,4 Tage,  $p = 0,013$ ) sowie bei der Anzahl an verpassten Terminen (jeden Termin im angesetzten Zeitfenster wahrgenommen: AMD-Patienten: 50 %, Diabetes-Patienten: 35 %,  $p = 0,017$ ). Weiterhin fiel der Visus in der DMÖ-Gruppe mit steigender Anzahl an Therapieabbrüchen signifikant ab.

Basierend auf diesen Daten kann angenommen werden, dass die Compliance eine wichtige Rolle bei der Behandlung der Patienten spielt. Weitere Studien, welche die Compliance im Zusammenhang mit Fortschritten im Mobile-Health-Bereich sowie therapeutischen Innovationen untersuchen, bleiben abzuwarten.

## Abstract

Both age-related macular degeneration (AMD) and diabetic macular edema (DME) are leading causes of blindness in the western world. Due to the increasing prevalence of both diseases, as well as high therapy costs, every chance to improve therapy should be explored.

Patient's therapeutic adherence, the so-called compliance, can play a decisive role in this regard. Despite numerous innovations in diagnostics and therapeutics, real-life study results often lag behind those of clinical trials, also because patient cooperation is often insufficient.

The present study compared patients with a macula edema due to AMD with DME patients regarding their compliance to intravitreal injection therapy. Furthermore, the reasons for the lack of compliance were determined in telephone interviews. Consequently, the effects on visual acuity were examined.

For this purpose 136 DME patients (mean age: 65 years, women: 36 %) and 109 patients with AMD (mean age: 76 years, women: 59 %) were selected. The patient data were collected using the Smart Eye database at the LMU in Munich. Patients who showed up during a time window of 14 days before or after an agreed appointment were considered compliant. Patients who were more than 100 days late to their appointment or did not show up at all were considered to be therapy dropouts. The time span between 14 days and 100 days was defined as a missed appointment.

In this study, the cohorts showed a comparable number of intravitreal injections (on average: AMD: 14.7, DME: 13.9), visits (on average: AMD: 22,4, DME: 24,8) and a comparable study duration (on average: AMD: 22.3 months, DME: 29.9 months). Both groups showed an increase in therapy break offs the longer the treatment lasted. In both groups,

comorbidities were the main reason for missed appointments and therapy break offs. Significant differences regarding the compliance were found in the number of treatment break offs (at least one therapy break-off: AMD patients: 22 %, DME patients: 46 %,  $p < 0.001$ ), the time between scheduled and actual appointment (on average: AMD patients: 28.8 days, DME patients: 33.4 days,  $p = 0.013$ ) and the number of missed appointments (on time at each appointment: AMD patients 50 %, DME patients: 35 %,  $p = 0.017$ ). Furthermore, visual acuity in the DME group decreased significantly with increasing number of therapy break offs.

Based on these data, it can be assumed that compliance plays an important role in the treatment of patients. Further studies investigating compliance in the context of advances in mobile health and therapeutic innovations are warranted.



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funduskopie bei exsudativer altersbedingter Makuladegeneration...	14
Abbildung 2: Funduskopie bei proliferativer diabetischer Retinopathie .....	14
Abbildung 3: Amsler-Karte .....	20
Abbildung 4: Optisches Kohärenz-Tomographie-Bild.....	22
Abbildung 5: Augenhintergrund bei altersbedingter Makula-Degeneration .....	23
Abbildung 6: Übersicht über verschiedene Anti-VEGF- und Lasertherapie-Studien zur Behandlung des DMÖ.....	26
Abbildung 7: Screenshot der SAP-Eingabeoberfläche.....	33
Abbildung 8: Datenflussschema zwischen persönlichen Computer (PC), elektronischer Akte, Bild- und Kommunikationssystem (PACS) .....	35
Abbildung 9: Beispiel für das Ergebnis einer gefilterten Suche zur Erstellung von Patientenkollektiven.....	35
Abbildung 10: Beispielhafter Auszug aus der Datenerhebung in Excel .....	37
Abbildung 11: Illustriert die Definition eines verpassten Termins und eines Therapieabbruchs .....	39
Abbildung 12: Visusentwicklung bei Patienten mit diabetischem Makulaödem vor und nach intravitrealer Therapie im Verhältnis zur Anzahl der Abbrüche..	46
Abbildung 13: Visusentwicklung bei Patienten mit altersbedingten Makulaödem vor und nach intravitrealer Therapie im Verhältnis zur Anzahl der Abbrüche.....	47

---

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Erfasste Werte in der Smart-Eye-Database der LMU .....	34
Tabelle 2: Einschlusskriterien dieser Forschungsarbeit.....	36
Tabelle 3: Abbruchkriterien und kodierte Ziffern in den Telefoninterviews .....	40
Tabelle 4: Soziodemographische Daten der Patientenkollektive .....	42
Tabelle 5: Therapierelevante Daten der Patientenkollektive.....	43
Tabelle 6: Pünktlichkeit und Complianceunterschiede .....	44
Tabelle 7: Gründe des Nichterscheinens laut Telefoninterviews .....	48

## Abkürzungsverzeichnis

AGE	advanced glycation end-product
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
Anti-VEGF	Anti-Vascular Endothelial Growth Factor
BCVA	best corrected visual acuity
BMI	Body Mass Index
CRT	central retinal thickness (zentrale Netzhautdicke)
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DR	diabetische Retinopathie
DW	Data Warehouse
IVOM	intravitreale operative Medikamenteneingabe
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
nAMD	neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
OCT	optische Kohärenztomographie
PRN-Schema	„Pro-re-nata“-Schema
RPE	retinales Pigmentepithel
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

## 1. Einleitung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) mit weltweit etwa 196 Millionen<sup>1</sup> Erkrankten, wie auch das diabetische Makulaödem (DMÖ) zusammen mit der diabetischen Retinopathie (DR), mit derzeit etwa 100 Millionen<sup>2</sup> Erkrankten, sind Hauptgründe für Erblindungen in der westlichen Welt.<sup>3, 4</sup> Die steigende Prävalenz der AMD<sup>1</sup> und des DMÖ<sup>5</sup> sind durch hohe Therapiekosten und häufige Augenarztbesuche sowohl für den Patienten als auch volkswirtschaftlich ein wichtiges Thema. Diese Studie beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern die Compliance des Patienten ein Einflussfaktor der Therapieeffizienz darstellt und wie diese verbessert werden könnte.

### 1.1 Überblick über die Erkrankungen

Als Makulaödem bezeichnet man die Ansammlung extrazellulärer Flüssigkeit (Ödem) im Bereich der Makula (Bereich des schärfsten Sehens). Betroffene beginnen im zentralen Gesichtsfeld schleichend unscharf zu sehen. Es gibt verschiedene Ätiologien, wie z.B. Entzündungen, Diabetes oder Gefäß-Neovaskularisationen durch altersbedingte Degenerationsprozesse. Verschiedene diagnostische Möglichkeiten stehen zur Verfügung: allen voran die funduskopische Untersuchung des Auges mittels einer Augenhintergrundspiegelung. Hierdurch können Schwellungen, Gefäßveränderungen, Ablagerungen und auch Einblutungen erkannt werden, oft aber erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Des Weiteren werden der Visus (Sehschärfe) sowie die Farb- und Kontrastwahrnehmung erhoben. Als maschinell diagnostische Verfahren stehen die optische Kohärenztomografie (OCT) und die Fluoreszenzangiografie zur Verfügung. Beim OCT wird Licht mit geringer Kohärenzlänge in Kombination mit einem Interferometer dazu genutzt, die Netzhaut punkt-

weise abzutasten und so ein Netzhautschnittbild zu erstellen.<sup>6</sup> Bei der Fluoreszenz-Angiographie können kontrastmittel-gestützt Bilder der Netzhautgefäße erstellt werden, um Exsudationen aus Gefäßen zu detektieren.<sup>7</sup>

## 1.2 AMD

Während die Prävalenz der AMD bei den über 40-Jährigen bei 1,47 % liegt, beträgt der prozentuale Anteil bei den über 80-Jährigen bereits 15 %.<sup>8</sup> Bei den über 65-Jährigen ist sie der Hauptgrund für Erblindung im Sinne des Gesetzes.<sup>8</sup> Hauptrisikofaktor für ein Makulaödem infolge einer feuchten AMD ist das Alter. Unterschieden wird die nicht-exsudative (trockene) von der exsudativen (feuchten) AMD. Die nicht-exsudative AMD ist durch Sehestörungen und das Auftreten von Drusen gekennzeichnet. Bei der exsudativen AMD kann es durch Neovaskularisationen und Blutungen zur Verstärkung der Sehestörungen und zu einem massiven Visusverlust kommen.<sup>9</sup>

Aufgrund der immer älter werdenden Gesellschaft ist anzunehmen, dass die Anzahl der AMD-Patienten rasch ansteigen wird. So wird geschätzt, dass es im Jahr 2040 bereits 288 Million AMD-Patienten weltweit<sup>1</sup> geben wird, die sich in etwa 15 % feuchte AMD und 85 % trockene AMD aufteilen.<sup>10</sup> Laut Schuster et al.<sup>11</sup> lebten 2017 etwa 7,5 Millionen Menschen in Deutschland mit einer AMD. Das ist ein Anstieg von über 20 % seit 2002.

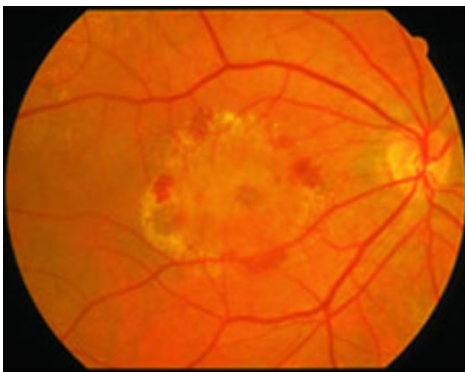
## 1.3 DMÖ

Im Jahr 2019 litten etwa 463 Millionen Menschen weltweit an Diabetes.<sup>12</sup> In Deutschland leben laut des deutschen Gesundheitsberichts 2018<sup>13</sup> etwa 6,7 Millionen Diabetespatienten. Es ist davon auszugehen, dass sich diese Zahl im Laufe der kommenden Jahrzehnte nahezu verdoppeln wird.<sup>12</sup> Etwa ein Drittel der Diabetespatienten haben Anzeichen einer DR, das heißt eine zunächst unbemerkte, zunehmende Schädigung der kleinen Blutgefäße

der Netzhaut. Diese Veränderungen der Blutgefäße können als Folge der Ischämien bei der proliferativen Form zu Neueinsprossung von pathologischen Gefäßen führen. Typische Komplikationen sind z.B. Blutungen, Beeinträchtigungen des Visus oder ein Makulaödem.<sup>2, 14, 15</sup> In der Altersgruppe der Berufstätigen ist die DR die Hauptursache für Blindheit.<sup>16</sup>

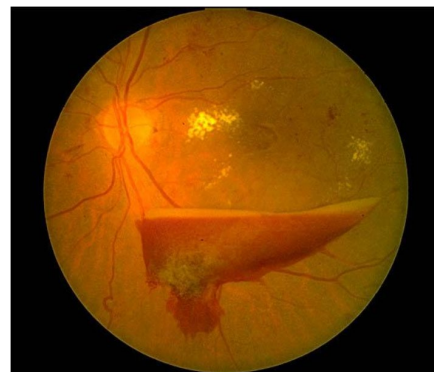
## 1.4 Pathophysiologie

Ein Makulaödem entsteht, wenn sich Flüssigkeit subretinal oder intraretinal im Bereich der Makula anreichert. In der Folge resultieren ein eingeschränkter zentraler Visus sowie Bildverzerrungen, sogenannte Metamorphopsien, und Farbmissempfindungen. Das Makulaödem ist Resultat eines Zusammenbruchs der Blut-Retina-Schranke. Es können verschiedene intraokulare oder systemische Vorgänge, wie z.B. ein Diabetes oder das Alter die Ursache sein.<sup>17</sup>



**Abbildung 1: Funduskopie bei exsudativer altersbedingter Makuladegeneration**

Es sind sub- und intraretinale Blutungen mit Exsudaten zwischen Papille und Makula sichtbar; darüber hinaus sind ein Makulaödem und Drusen temporal der Makula wahrscheinlich.<sup>18</sup>



**Abbildung 2: Funduskopie bei proliferativer diabetischer Retinopathie**

Temporal sind Mikroaneurysmen sichtbar. Intraretinale Punkt- und Fleckblutungen sind hier nasal der Papille zu sehen. Gefäß-Neubildungen zeigen eine starke Tendenz zu spontanen Blutungen, die sich oft in den Raum zwischen Retina und Glaskörper (subhyaloidal) ergießen. Typisch für Blutungen in diesen Hohlraum ist eine Spiegelbildung (hier parazentral zu sehen).<sup>19</sup>

### 1.4.1 AMD

Bei der feuchten AMD handelt es sich um einen multifaktoriellen pathogenetischen Prozess. Als Bereich des schärfsten Sehens weist die Netzhautmitte die höchste Dichte an Photorezeptoren auf. Das retinale Pigmentepithel ist hochgradig stoffwechselaktiv und dient unter anderem dem Abtransport von Stoffwechselprodukten, die beim Abbau von Photorezeptor-Außensegmenten anfallen. Da das Pigmentepithel nur begrenzt regenerationsfähig ist, kann es im Alter zum Zusammenbruch dieses Gleichgewichts und zur Anhäufung sogenannter Drusen – also Ablagerungen von metabolischen Abfallprodukten und Lipofuszingranula – zwischen Pigmentepithel und der Bruch-Membran kommen. Dies wird als nicht-exsudative (trockene) AMD bezeichnet. Klinisch können Patienten eine Reduktion des Visus im zentralen Sehfeld bemerken. Nehmen Patienten plötzlich verstärkt Metamorphopsien, also Verzerrungen von Linien oder Text, wahr, kann das die Umwandlung der trockenen in eine feuchte AMD darstellen. Die Drusen führen zum weiteren Untergang von Epithelzellen, Lücken in der Bruch-Membran und Perfusionsstörung der Aderhaut. Diese Perfusionsstörungen führen vermutlich hypoxiebedingt zur Ausschüttung von VEGF und damit zur Einsprossung von choroidalen Neovaskularisationen. Ihr insuffizienter Wandaufbau führt zu subretinalen Exsudationen und Blutungen und damit zur exsudativen (feuchten) AMD.<sup>20</sup>

### 1.4.2 DMÖ

Die Entstehung des diabetischen Makulaödems wird von einer Vielzahl biochemischer Vorgänge bedingt, wie z.B. Veränderungen der Gefäßwand und der rheologischen Eigenschaften des Blutes. Die Blutversorgung der Retina erfolgt über retinale Kapillaren und Aderhautgefäße. Sowohl das Gefäßendothel der retinalen Kapillaren als auch das retinale Pigmentepithel (RPE) verhindern im gesunden Auge den Übertritt von Flüssigkeit in die Netzhaut. Dies wird auch als die Blut-Retina-Schranke bezeichnet. Bei Hyperglykämie,

also einem erhöhten Blutzuckerniveau, kommt es zu einem Zusammenbruch dieser Blut-Retina-Schranke und einer dadurch bedingten Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Netzhaut.<sup>21</sup> Ein erhöhter Blutzucker führt durch nicht-enzymatische Glykosylierung zur Bildung von „advanced glycation end-products“ (AGEs). Diese AGEs führen einerseits über den Metabolit Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zur Neubildung von Gefäßen, andererseits zur Störung von Kapillarendothelzellen. Diese vaskulären Veränderungen werden vom Immunsystem als Entzündung interpretiert und führen zur Einwanderung von Leukozyten. Dadurch wird der Blutstrom in den Kapillaren gedrosselt, was zu Ischämien führt, die wiederum weitere Entzündungsmediatoren produzieren. Diese Kombination aus Neubildung von Gefäßen aufgrund von Ischämien über VEGF einerseits und die mangelnde Barrierefunktion dieser Gefäße über AGEs andererseits bedingt das typische klinische Bild. Es bilden sich fehlerhafte retinale, vaskuläre Veränderungen wie perlschnurartige Venen oder Mikroaneurysmen. Weiterhin sind Einblutungen und Exsudate zu erkennen.<sup>22</sup> Die Exsudate kommen dadurch zustande, dass beim Übertritt von Flüssigkeit auch Lipide miteingelagert werden. Diese Pathophysiologie begründet, weshalb z.B. eine Druckerhöhung durch Hypertonie die Symptomatik weiter verschlechtert. Die Fovea, als Punkt des schärfsten Sehens, ist avaskulär. Sie wird lediglich über Diffusion aus umliegenden Gefäßen versorgt. Mehrere Mechanismen verhindern normalerweise ein Austreten von Flüssigkeit in die Netzhaut. Zum Beispiel machen es Rücktransportmechanismen möglich, ausgetretene Flüssigkeit effizient zu resorbieren. Die Bildung von fehlerhaften Gefäßen schränkt diesen Rücktransport ein. Ausgetretene Flüssigkeit wird sehr langsam resorbiert und das führt schließlich zur Entstehung eines DMÖ.<sup>21</sup>



## 1.5 Risikofaktoren

Sowohl für die AMD als auch für das DMÖ gibt es eine Reihe gut erforschter Risikofaktoren. Hierbei kann zwischen demographischen Risikofaktoren, Vorerkrankungen und okulären Risikofaktoren unterschieden werden. Unter demographischen Variablen gehen unter anderem das Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung, Body-Mass-Index (BMI), Rauchen und die Sonnenlichtexposition ein. Als wichtigste Vorerkrankungen gelten der arterielle Hypertonus, Diabetes Mellitus, Hautkrebs und die Arthritis. Unter okuläre Risikofaktoren fallen unter anderem die Irisfarbe und Refraktionsanomalien oder das Vorhandensein von Drusen.<sup>23</sup>

### 1.5.1 AMD

Als Hauptrisikofaktor der AMD gilt das Alter. Mit zunehmendem Alter des Pigmentepithels verliert es seine Fähigkeit, die abgestoßenen Außensegmente der Photorezeptorzellen zu phagozytieren. Es kommt zur Bildung von Drusen.<sup>24</sup> Insbesondere weiche, undeutliche, mittelgroße bis große Drusen sowie Pigmentabnormalitäten scheinen mit einem hohen Risiko einherzugehen, im Verlauf in die feuchte Form überzugehen.<sup>25</sup> Daher wird diese Vorstufe der Drusen auch als trockene, „frühe“ AMD bezeichnet. Als weiterer demografischer Risikofaktor hat sich ein erhöhter BMI, also Übergewicht, gezeigt. Pathophysiologisch wird ein erhöhter oxidativer Stress auf die choroidalen Gefäße angenommen.<sup>26</sup> Auch Rauchen hat sich in vielen wissenschaftlichen Arbeiten als Risikofaktor gezeigt. Insbesondere aktives Rauchen scheint das Risiko zu erhöhen. Dies ist gut mit der Hypothese vereinbar, dass es über Mechanismen wie Vasokonstriktion und Arteriosklerose zu einem Schaden choroidaler Gefäße kommt, der zu vermehrter VEGF- und Ödembildung führt.<sup>27</sup> Auch der arterielle Hypertonus, der die vaskuläre Hämostase stört, scheint ein Risikofaktor zu sein, wenn auch nicht ganz so gravierend wie das Alter

und das Rauchen.<sup>28</sup> Weiterhin sind jegliche Form der Linsentrübung sowie eine Hyperopie als Risikofaktor bekannt.<sup>23</sup> Alles in allem ist das altersbedingte Makulaödem ein multifaktorielles Geschehen. Die Vermeidung von oxidativem Stress, ein Rauchstopp, ein normaler BMI und das Absenken des Bluthochdrucks senken das Erkrankungsrisiko signifikant.

### 1.5.2 DMÖ

Der Hauptrisikofaktor für das DMÖ ist die Hyperglykämie. Über verschiedene Mechanismen – wie einem direkten Schaden der Blut-Retina-Schranke, vermehrtem oxidativen Stress, Mikroangiopathien und der vermehrten Bildung von VEGF – kommt es zur zunehmenden Endothelzellfunktion und vaskulären Permeabilität. Dementsprechend zeigen Studien eine erhöhte Prävalenz des DMÖ mit Dauer der Diabeteserkrankung.<sup>29</sup> Auch der arterielle Bluthochdruck ist mit einem erhöhten Risiko für DMÖ assoziiert. Über eine zunehmende Mikroangiopathie kommt es zur Potenzierung der oben genannten pathophysiologischen Vorgänge.<sup>30</sup> Auch eine Dyslipidämie mit atherosklerotischen Plaques führt über entzündliche Prozesse und die vermehrte Hypoxie zur progredienten Pigmentepithelschädigung und vermehrter vaskulärer Permeabilität. Insbesondere ein erhöhtes LDL-Cholesterin scheint mit dem DMÖ assoziiert zu sein.<sup>31, 32</sup>

Eine Mikroalbuminurie gilt als Vorbote einer Niereninsuffizienz aufgrund einer beginnenden diabetischen bzw. hypertensiven Angiopathie. Dementsprechend zeigten Studien bei Patienten mit vermehrter Albuminurie ein erhöhtes Risiko, ein DMÖ zu entwickeln.<sup>33</sup> Ähnlich wie bei der AMD ist aktives Rauchen über verschiedene pathophysiologische Wege ein weiterer Risikofaktor für die zugrunde liegenden Mikroangiopathien. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein Diabetes, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen anderer Risikofaktoren des metabolischen Syndroms sowie Zeichen einer Angiopathie, das Auftreten eines diabetischen Makulaödems bedingt.

## 1.6 Symptomatik

Das Makulaödem ist sowohl bei der altersbedingten als auch bei der diabetisch bedingten Form Endstufe eines langen Krankheitsprozesses. Häufig treten die frühen Formen ohne Symptomatik für den Patienten auf. Aus diesem Grund haben sich Screening-Programme zur frühen Krankheitserkennung etabliert. So sollten Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt wird, unverzüglich auch beim Augenarzt vorgestellt werden und Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 nach 5 Jahren. Weiterhin müssen diese engmaschig kontrolliert werden, um möglichst frühzeitig Veränderungen festzustellen und zu monitoren. Auf der anderen Seite sollte selbstverständlich auch ein Augenarzt, der beispielweise als Zufallsbefund eine diabetische Netzhautveränderung sieht, eine Vorstellung beim Internisten empfehlen, um die Risikofaktoren bestmöglich zu minimieren. Auch bei der AMD sind häufig Jahre vor Auftreten der Krankheit oben genannte Vorstufen zu erkennen, die allerdings symptomlos bleiben. Bei beiden Formen des Makulaödems kann der Patient erst in den mittleren Stadien der Krankheit sehr subtil erste Sehverschlechterungen bemerken. So können beispielsweise die Dunkeladaption des Auges verzögert sein oder Gesichtsfeldskotome auftreten. In den späteren Krankheitsstadien werden gerade Linien wellenförmig wahrgenommen (sogenannte Metamorphopsien), das Lesen ist deutlich erschwert und das Farbsehen vermindert. Weiterhin kann es bei beiden Krankheiten zu Blutungen kommen, was dann mit einem akuten, schmerzlosen Sehverlust einhergeht.<sup>34, 35</sup> Beide Erkrankungen können unbehandelt zum kompletten Verlust des Visus führen.

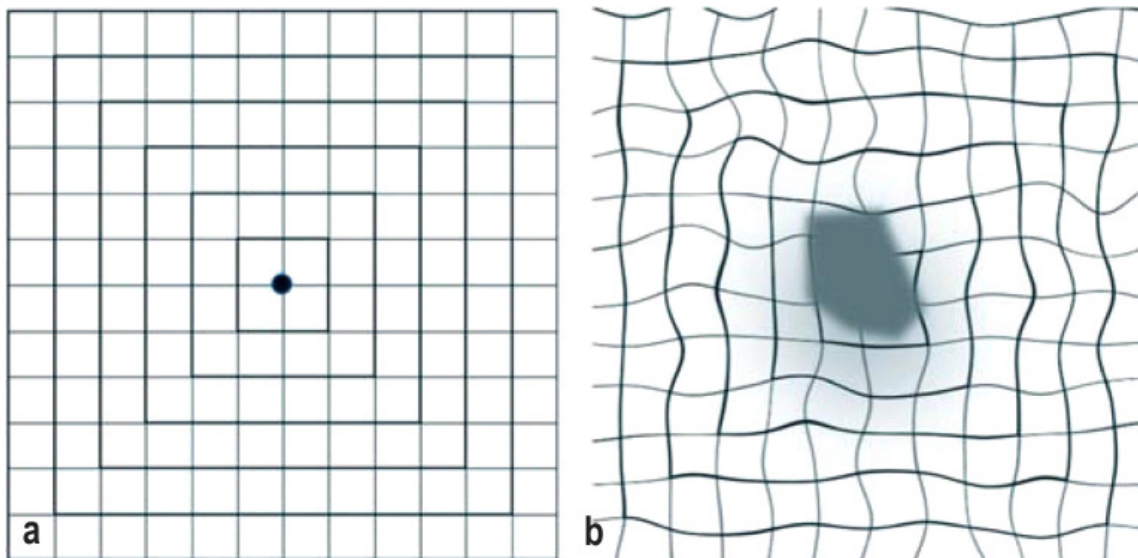


Abbildung 3: Amsler-Karte:  
Links ein gesundes Auge. Rechts Metamorphopsien bei AMD.<sup>36</sup>

## 1.7 Diagnostik

Patienten, die sich in der Augenklinik vorstellen, durchlaufen gewisse Stationen, die der Anamneseerhebung durch den Arzt dienen. Hierbei werden unter anderem der Visus und der Augeninnendruck bestimmt. Im anschließenden Arzt-Patienten-Kontakt wird eine Untersuchung des vorderen und des hinteren Augenabschnitts vorgenommen. Anschließend werden Spezialuntersuchungen, wie z.B. das OCT oder eine Fluoreszenzangiographie, durchgeführt. Diese zusätzlichen Untersuchungen sind wichtig, um Krankheitsstadien zu unterscheiden und das Ausmaß des Makulaödems zu erfassen. Im Folgenden wird auf die für diese Arbeit relevanten Untersuchungstechniken eingegangen.

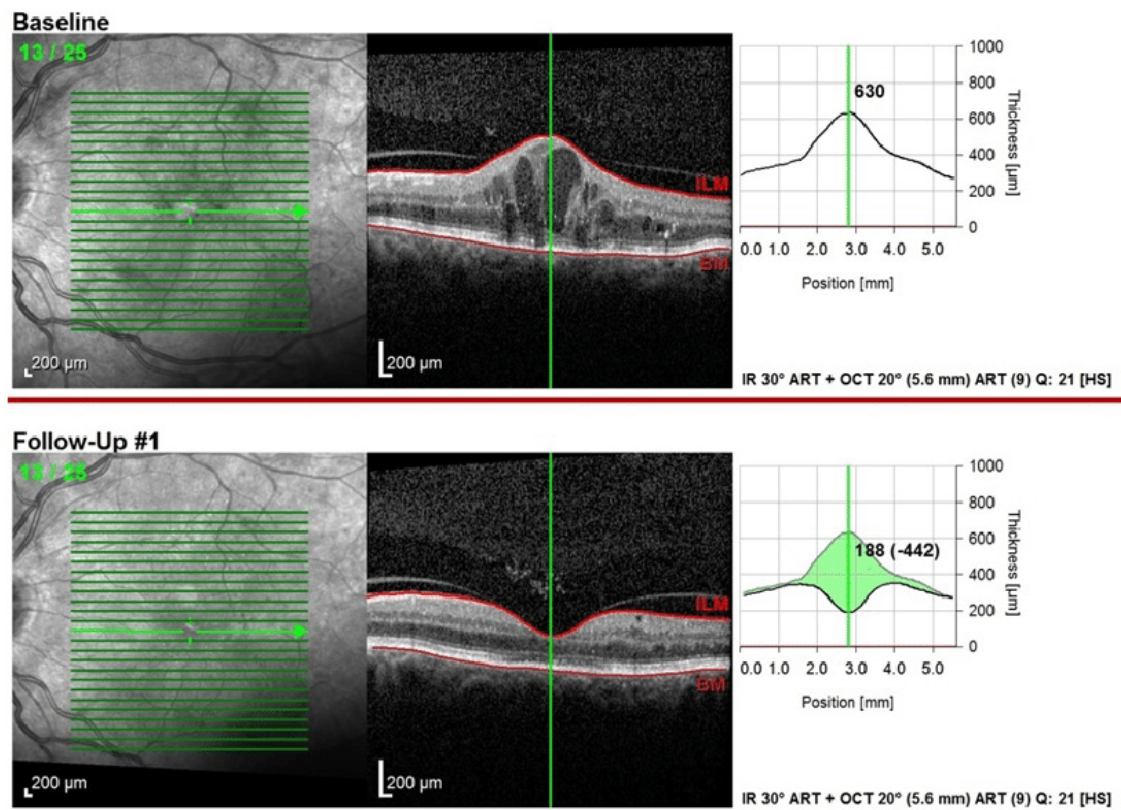
### 1.7.1 Visus

Der bestkorrigierte Visus, d.h. die „best corrected visual acuity“ (BCVA), beschreibt das Auflösungsvermögen des Auges bei optimaler Korrektur. Dieser kann mit sogenannten Visustests bestimmt werden. Das Ziel dieser Sehtests ist es herauszufinden, wie nahe 2 Objekte beieinanderliegen dürfen, um gerade noch als getrennt wahrgenommen werden

zu können. Normalerweise liegt dieses Auflösungsvermögen bei 1 Bogenminute im Abstand von 5 Metern, was einem Visus von 1,0 entspricht. Sollte es nicht möglich sein, den Visus im Abstand von 5 Metern zu bestimmen, können die Sehproben näher an den Patienten herangeschoben werden, um die Sehprüfung z.B. im 1-Meter-Abstand zu wiederholen. Sollte auch dies nicht möglich sein, sind Fingerzählen, Handbewegung und Lichtprojektion Methoden, einen geringen Visus zu messen.<sup>37</sup> Heutzutage werden überwiegend EDTRS-Diagramme<sup>38</sup> zum Einschätzen des Visus verwendet. Hierbei liest der Patient Buchstaben von standardisierten Tafeln ab. Die Tafeln sind so konstruiert, dass jeweils 5 Buchstaben pro Zeile in einem fest definierten Abstand zu sehen sind. Der Patient liest nun die Buchstaben von oben nach unten vor. Tieferliegende Zeilen sind hierbei kleiner und daher schwieriger korrekt zu erkennen. Die Bestehensgrenze einer Visusstufe (Zeile) liegt hierbei bei drei von fünf richtig erkannten Buchstaben. In klinischen Studien wird nun häufig die Anzahl richtig erkannter Buchstaben vor der Intervention zu nach der Intervention bestimmt, um den Therapieerfolg zu messen und zu objektivieren.

### **1.7.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)**

Mit Entwicklung der nichtinvasiven optischen Kohärenztomographie (OCT) wurde es möglich, makuläre Prozesse, wie z.B. die zentrale Makuladicke oder einzelne Schichten der Makula, bildgebend darzustellen, zu objektivieren und im zeitlichen Verlauf zu untersuchen. An der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität wurden zur Untersuchung der Netzhaut sowie zur Therapieentscheidung Bilder mithilfe des OCTs der Firma Heidelberg Engineering angefertigt (siehe Abbildung 4).

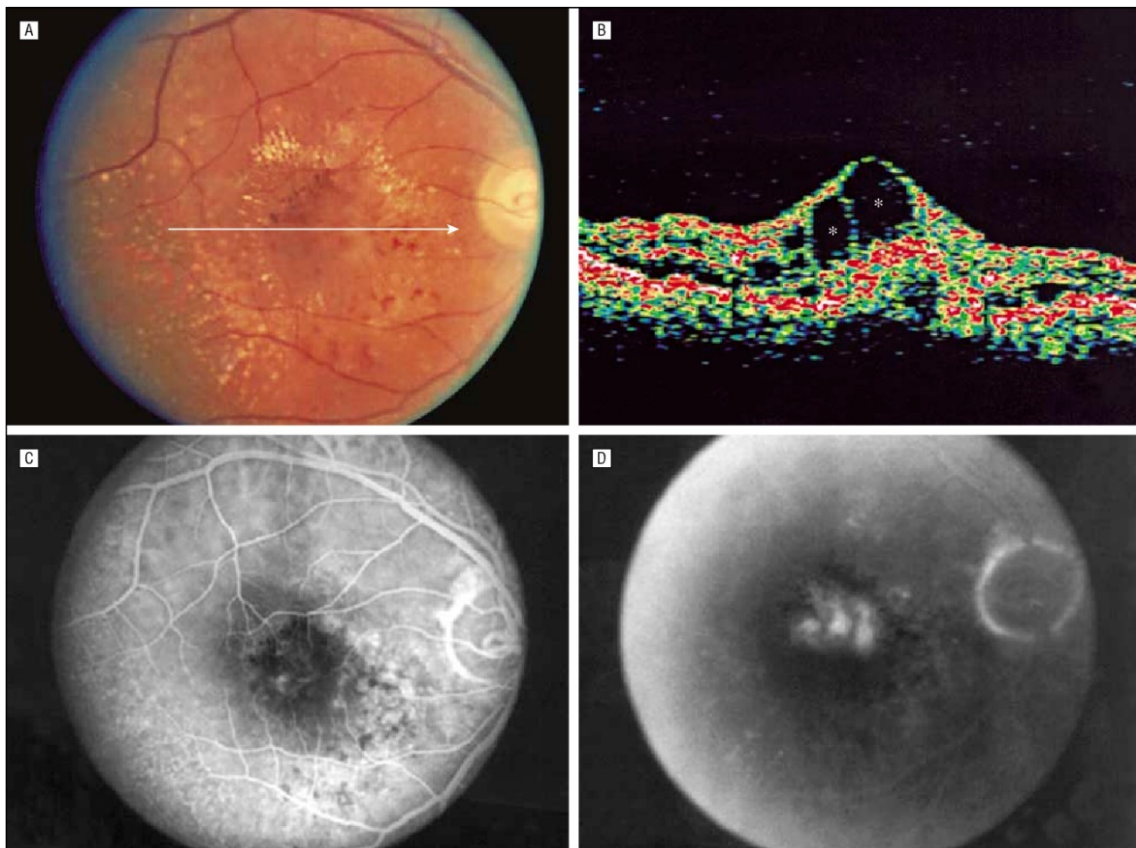


**Abbildung 4: Optisches Kohärenz-Tomographie-Bild**

vor und nach Injektion von 3-Dosen Ranibizumab bei diabetischem Makulaödem. Zu sehen ist ein deutlicher Rückgang des Makulaödems (Follow-Up#1) nach Injektion von Ranibizumab im Gegensatz zum Baseline OCT-Bild.<sup>39</sup>

### 1.7.3 Fluoreszenzangiographie

Die Fluorescein-Angiographie (FA) ist ein minimal-invasives Verfahren, bei dem die Blutzirkulation der Netzhaut und der Aderhaut fotografisch erfasst wird und so Daten zur Funduspathologie liefert. Nach peripher-venöser Fluorescein-Injektion wird in engen zeitlichen Abständen die Retina mit rotfreiem Licht beleuchtet. Durch einen Sperrfilter werden störende Wellenlängen herausgefiltert und das emittierte Licht nun als Schwarz-Weiß-Bild für den Untersucher sichtbar. Mit der Fluoreszenzangiographie können Größe, Lokalisation und Art von Neovaskularisationen bestimmt werden. Es ist damit ein wichtiges Instrument zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Behandlung.<sup>40</sup>



**Abbildung 5: Augenhintergrund bei altersbedingter Makula-Degeneration,**

subfovealer okkulter choroidaler Neovaskularisation (CNV) und zystoidem Makula-Ödem. A, Farbfundusfoto zeigt das Vorhandensein von Drusen, Unschärfe der Netzhautmerkmale im Bereich der CNV, subretinale Blutung und subretinale Lipide. Der Pfeil zeigt die Lage und Richtung des OCT-Scans an. B, Das OCT-Bild zeigt eine Verdickung der Makula mit mehreren großen hyporeflektiven zystoiden Räumen (Sternchen) in der Makula. Darunter findet sich eine hyperreflektive Verdickung oberhalb der normalen Lage der retinalen Pigmentepithel-Choriokapillaris-Schicht, die als CNV interpretiert wird. C und D, Das Fluoreszeinangiogramm zeigt eine Leckage (C nach wenigen Sekunden, D nach mehreren Minuten) der primär okkulten CNV und Fluoreszeinpooling in den zystischen Räumen.<sup>41</sup>

## 1.8 Therapieregime

In den letzten Jahrzehnten gab es enorme therapeutische Fortschritte in der Behandlung der durch VEGF (mit-)bedingten Augenkrankheiten.

### 1.8.1 Therapieansätze vor der Einführung von Anti-VEGF-Medikamenten

#### *1.8.1.1 Behandlung des Diabetischen Makulaödems*

Bis zur Einführung von Anti-VEGF-Medikamenten, die ins Auge injiziert werden können, wurde das DMÖ mittels eines Lasers behandelt. Hierbei werden einerseits ödematöse Bereiche der Netzhaut, aus denen besonders viel Flüssigkeit austritt, verödet, andererseits wird durch eine Photokoagulation der Sauerstoffverbrauch der peripheren Netzhaut verringert und der zentralen Netzhaut verbessert.<sup>42</sup> Ziel war eine Reduktion des Netzhautödems sowie die signifikante Reduktion des Erblindungsrisikos. Es konnte nachgewiesen werden, dass die fokale Lasertherapie zu einer langfristigen Stabilisierung der Sehschärfe bei Patienten mit DMÖ beiträgt.<sup>43, 44</sup>

Weiterhin gelten Glukokortikoide als Behandlungsform, die durch ihre entzündungshemmende Funktion die Expression von VEGFs senken und in Form von Dexamethason schon vor Einführung der Anti-VEGF-Medikamente ins Auge injiziert wurden. Als neue Medikamente seien einerseits das intravitreale Dexamethason Langzeitpräparat Ozurdex (ca. 4–6 Monate Wirkdauer)<sup>45</sup> erwähnt, wie auch Iluvien, ein intravitreales Implantat, das bis zu 3 Jahre lang im Glaskörper kontinuierlich geringe Mengen an Fluocinolonacetonid freisetzt.<sup>46</sup> Beide Kortisonpräparate sind für die Behandlung des DMÖ zugelassen.



### *1.8.1.2 Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration*

Lange Zeit konnte keine symptomatische Behandlung der AMD durchgeführt werden. Nahrungsergänzungsmitteln wurden früh eine protektive Funktion zugeschrieben. In den AREDS-1<sup>47</sup> und AREDS-2<sup>48</sup> Studien wurden über mehrere Jahre vermeintliche positive Effekte auf den Fortschritt der AMD erforscht. Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, dass Supplemente nur eine sehr geringe Wirkung auf den Krankheitsverlauf hatten und negative Einflüsse, wie z.B. ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko<sup>49</sup> bei übermäßiger Dosierung den vermeintlich positiven Effekt weiter schmälerten. Trotz jahrelanger Forschung empfiehlt die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft daher eine ausgeglichene Diät anstatt einer übermäßigen Zufuhr bestimmter Nahrungsergänzungsmittel.<sup>50</sup> Während es für die trockene AMD bis dato keine Therapieoptionen gibt, hat sich für die feuchte AMD ein ähnliches Therapieregime wie für das diabetische Makulaödem mit Anti-VEGF-Medikamenten entwickelt.

### **1.8.2 Therapieansätze nach der Einführung von Anti-VEGF-Medikamenten**

Die Einführung sogenannter intravitrealer „Anti-Vascular Endothelial Growth Factors“ für die Anwendung am Auge war ein revolutionärer Schritt. Von nun an war es nicht nur möglich, die Sehschärfe zu stabilisieren, sondern tatsächlich eine Visusverbesserung zu erreichen.<sup>51</sup> Anti-VEGF-Medikamente binden hierzu an den Gefäßmediator VEGF und wirken so der oben beschriebenen Ausbildung „fehlerhafter“ Gefäße entgegen. Seit Beginn der intravitrealen Therapie durch Anti-VEGFs gab es eine Vielzahl von Publikationen, die die verschiedenen Medikamente, Therapieregime und Therapieoptionen miteinander verglichen. Es wurde unter anderem untersucht, welchen Einfluss die Abstände der Injektionen, die Gesamtzahl der Injektionen sowie der Einsatz der verschiedenen Medikamente hatte.

## 1.8.2.1 Behandlung des Diabetischen Makulaödems

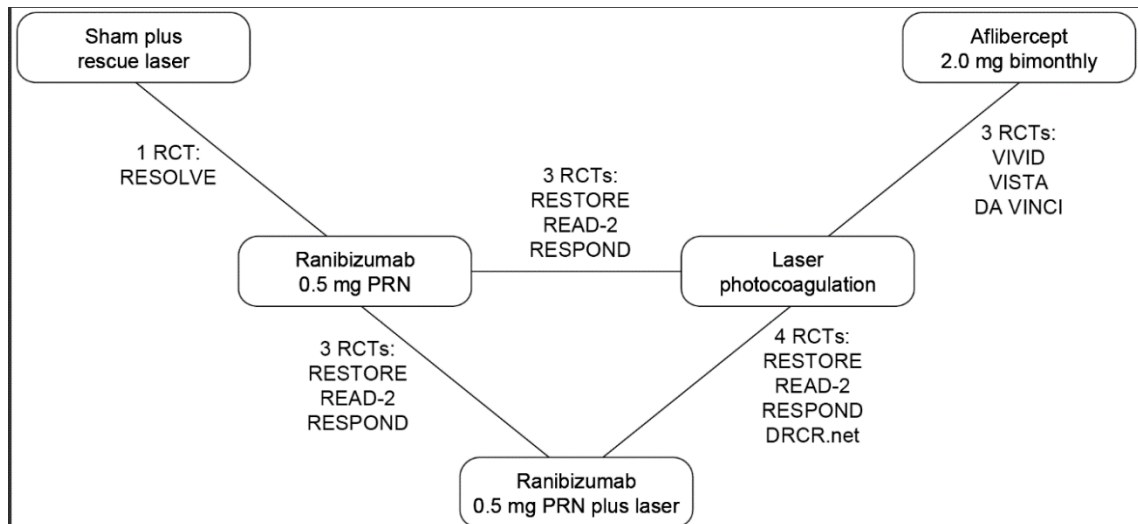


Abbildung 6: Übersicht über verschiedene Anti-VEGF- und Lasertherapie-Studien zur Behandlung des DMÖ.<sup>52</sup>

So zeigten z.B. die „RESTORE-Studie“<sup>53</sup> oder die „da-Vinci-Studie“<sup>54</sup>, dass die Severbesserung bei mit Laser behandelten DMÖ-Patienten signifikant geringer war als bei Patienten unter reiner IVOM-Therapie.

Weiterhin wurden in der „da Vinci Study“ verschiedene Dosierungen und Zeitabstände zwischen den Injektionen von Aflibercept untersucht. Eine Metaanalyse<sup>52</sup> verschiedener Studien deutet darauf hin, dass es zwar keinen signifikanten Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab gibt, beide jedoch der Lasertherapie überlegen sind.

Derzeit haben Ranibizumab sowie Aflibercept eine Marktzulassung zur Behandlung des DMÖ. Weiterhin steht Aflibercept als Off-Label-Medikament zur Verfügung.

### *1.8.2.2 Behandlung des Makulaödems aufgrund der altersbedingten*

#### *Makuladegeneration*

Wie auch für die Behandlung des DMÖs gibt es seit der Markteinführung von Ranibizumab eine Vielzahl an Studien zur Behandlung des Makulaödems aufgrund der altersbedingten Makuladegeneration. Exemplarisch seien hier die „VIEW I“ und „VIEW II“-Studien<sup>55</sup> erwähnt, die die Unterschiede zwischen Aflibercept und Ranibizumab untersuchten. Ähnlich wie bei der Behandlung des DMÖs gab es auch hier keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Medikamente. Derzeit ist in Deutschland eine Behandlung mit Aflibercept und Ranibizumab für die Behandlung der exsudativen AMD zugelassen. Zusätzlich wird auch noch eine Off-Label-Behandlung mit dem Medikament Bevacizumab aus gesundheitsökonomischen Gründen durchgeführt. Basierend auf zwei entscheidenden Studien im Jahr 2006 wurde Ranibizumab, mit einer 4-wöchigen Behandlungsempfehlung, als Medikation für AMD zugelassen.<sup>56, 57</sup> Allerdings zeigte sich dieser Behandlungsansatz im alltäglichen Behandlungskontext als nur schwer durchführbar. Daher wurden Behandlungsregime entwickelt, die die Injektionsfrequenz reduzieren. Derzeit sind 2 verschiedene Therapiestrategien etabliert.

### **1.8.3 Therapieschemata**

Nach anfänglich 3 Injektionen, die in einem Abstand von jeweils einem Monat verabreicht werden, kann entweder nach dem PRN-Schema<sup>58</sup> (pro re nata; auf Deutsch: nach Bedarf oder nach Lage der Dinge) oder dem Treat&Extend-Schema<sup>59</sup> (treat and extend: behandeln und das Injektionsintervall ausdehnen) behandelt werden. Teilweise liegen unterschiedliche Intervalle je nach Erkrankungsursache (nAMD bzw. DMÖ) vor. Bei dem PRN-Schema wird die Netzhaut mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) untersucht. Liegt eine Krankheitsaktivität im Sinne eines Ödems oder anderer Anzeichen vor, so wird eine bzw. eine erneute 3er-Serie IVOM-Injektionen verabreicht. Sollte z.B. die choroidale

Neovaskularisation des Patienten für 6 Monate keine Aktivität zeigen, wird die Behandlung beendet und die Kontrollintervalle werden auf 4 Besuche pro Jahr ausgedehnt. Weiterhin gibt es Studien mit Abwandlungen von diesem Schema wie z.B. dem „Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation“ (IVAN) Schema.<sup>60</sup>

Bei der Behandlung nach dem Treat&Extend-Schema wird der Patient nach den Aufsättigungsinjektionen mittels OCT auf Krankheitsaktivität untersucht. Bei jedem Besuch wird der Patient mittels Injektion behandelt (treat). Bei keiner Krankheitsaktivität wird der Behandlungsabstand um in der Regel zwei Wochen verlängert (extend). Bei Nachweis von Krankheitsaktivität wird das Behandlungsintervall entsprechend um 2 Wochen verkürzt, aber nie auf weniger als 28 Tage. Als abgeschlossen gilt die Behandlung, wenn ein beschwerdefreies Intervall von 3 Monaten erreicht wird.

Welches Therapieregime vorzuziehen ist, untersteht aktuellen Diskussionen. Einerseits möchte man die psychische Belastung der Patienten durch häufige intravitreale Injektionen und die Kosten reduzieren, auf der anderen Seite muss das Risiko der Sehverschlechterung durch Unterbehandlung ernst genommen werden. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass häufigere intravitreale Injektionen, wie sie im T&E-Schema durchgeführt werden, dem PRN-Schema überlegen sind.<sup>61-66</sup> Weiterhin muss der Unterschied zwischen Real-Life und klinischem Setting in Betracht gezogen werden. So zeigte sich z.B. in der AURA-Studie<sup>67</sup>, dass im klinischen Alltag weniger Injektionen als in klinischen Studien vorgenommen werden, was dazu führt, dass die initiale Verbesserung des Visus nicht über die Zeit aufrechterhalten werden kann. Mit etwas über 1.000 € Medikamentenkosten pro Injektion Aflibercept bzw. Ranibizumab ergeben sich durchschnittliche Behandlungskosten von etwa 10.000 € pro Patient mit AMD im ersten Jahr der Behandlung.<sup>68</sup> Wegen dieser hohen Kosten muss auf die Therapieschemata ein besonderes Augenmerk

gelegt werden. Daneben scheint es sinnvoll, auch die Prüfung der Compliance, die bei chronischen Erkrankungen ein bekanntes Problem darstellt, mit einzubeziehen.

## 1.9 Compliance

In Real-Life-Studien wurde festgestellt, dass sich das in klinischen Studien gut dokumentierte Ansprechen auf die Anti-VEGF-Therapie im klinischen Alltag nicht immer mit gleichem Erfolg darstellen ließ. Wie kann man sich diesen Befund erklären?

### 1.9.1 Die Notwendigkeit der Compliance

Compliance bzw. Therapieadhärenz (Deutsch: Therapietreue) ist ein Oberbegriff für die Kooperation des Patienten bei der Behandlung. Besonders bei chronischen Krankheiten nimmt die Motivation der Patienten ab, an der Behandlung zuverlässig mitzuarbeiten. Dies stellt die behandelnden Ärzte häufig vor große Herausforderungen. Laut World Health Organization (WHO) zeigen lediglich 50 % der Patienten eine gute Compliance.<sup>69</sup> Auch in volkswirtschaftlicher Hinsicht macht sich eine schlechte Compliance eines Patienten bemerkbar. Es wird angenommen, dass allein in den USA Complianceprobleme jährlich 100 Milliarden Dollar an Kosten verursachen.<sup>70</sup> Im Hinblick auf unsere Studie werden „compliancebedingt“ im Behandlungsalltag häufig weniger Injektionen verabreicht als in klinischen Studien, was zu schlechteren Resultaten führt.<sup>67, 71</sup> Real-World-Studien haben gezeigt, dass nicht die Gruppe mit der höchsten Anzahl an Injektionen die besten Ergebnisse hatte – wenn auch deutlich besser als die mit weniger Injektionen – sondern die Gruppe, die am „therapieadhärentesten“ war, d.h. die Patienten mit der besten Compliance.<sup>72</sup>

### **1.9.2 Gründe für eine schlechte Compliance**

Besonders bei Patienten mit chronischen Krankheiten ist deren schlechte Compliance ein bekanntes Problem. Häufig sind diese multimorbide und haben eine Vielzahl chronischer Symptome, die jeweils von unterschiedlichen Fachärzten behandelt werden müssen. Es hat sich gezeigt, dass u.a. die Therapiedauer bzw. die Komplexität des Therapieregimes, die Anzahl der Komorbiditäten wie auch die Anzahl der verschriebenen Medikamente und deren Nebenwirkungen einen signifikanten Einfluss auf die Compliance haben. Weiterhin wirken sich eine schwierige Handhabung der Medikamente und häufige Arztbesuche negativ auf die Compliance aus. Daraus ergibt sich, dass die Anzahl und auch die Dosen der einzunehmenden Medikamente auf ein Minimum reduziert werden sollte. Untersuchungen zum Thema Compliance sind notwendig, da ein Abbruch der Therapie im Falle intravitrealer Anti-VEGF-Medikamente zu einer Verschlechterung der Sehschärfe führen kann, da die Krankheit wieder aktiv wird.<sup>73</sup>

### **1.9.3 Formen der Nichteinhaltung der Therapievorschläge**

Formen der Nicht-Compliance sind die generelle Therapieverweigerung, Verweigerung von Therapiemaßnahmen, Nichteinhalten regelmäßiger Untersuchungen oder auch die eigenmächtige oder unbeabsichtigte Modifikation der Verordnung.<sup>74</sup> Die Behandlungserfolge sind oftmals unzureichend, da die dem Arzt bekannten Spätfolgen vom Patienten bagatellisiert, verdrängt oder ignoriert werden.<sup>75</sup> Es ist daher nachvollziehbar, dass eine Verbesserung der Compliance einen großen Einfluss auf den Therapie-Erfolg im Alltag haben kann.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Zielsetzung**

Im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit wird die Compliance von zwei Patientenkollektiven analysiert, die in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) mit intravitrealen Injektionen behandelt wurden. Das erste Patientenkollektiv besteht aus Patienten, die aufgrund eines DMÖ behandelt wurden, und das zweite aus Patienten, die aufgrund einer AMD behandelt wurden. In einem zweiten Schritt wird der Einfluss auf das Therapieergebnis im Sinne des Visus eruiert. Zuletzt werden mit Hilfe von Telefoninterviews die Gründe für die mangelnde Compliance erfragt.

Relevante Fragestellungen, die sich hierbei ergeben haben:

- Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Compliance zwischen dem AMD- und dem DMÖ-Patientenkollektiv?
- Inwiefern hat dies einen Einfluss auf das Therapieergebnis in Form des Visus?
- Was sind die Gründe für Therapieabbrüche?

### **2.2 Behandlungsablauf an der LMU**

Der Großteil der an der LMU behandelten Patienten kommt per Überweisung von den niedergelassenen Augenärzten zur Untersuchung und Behandlung des DMÖ oder der feuchten AMD. Bei jeder ambulanten Vorstellung an der LMU wurde bei den Patienten eine Untersuchung des Visus, eine Augeninnendruckmessung, eine klinische Untersuchung mit Anamnese und Untersuchung des Auges sowie, sofern indiziert, eine OCT- und Fluoreszenz-Untersuchung durchgeführt. In der Klinik werden hierfür die Geräte der Firma Heidelberg Engineering eingesetzt. Nach der Interpretation der Befunde wurde

nach Bedarf (pro re nata-Prinzip) eine IVOM-Therapie durchgeführt. Für eine Fortführung der Therapie bei Patienten mit einem DMÖ, nach den initialen drei Injektionen, sprach eine Reduktion der zentralen Retinadicke in der OCT-Untersuchung von 10 % und eine Verbesserung des Visus von mindestens einer Zeile während der ersten 3 Monate der Therapie. Die Therapie der Patienten mit einer AMD wurde fortgesetzt, wenn zumindest eines der folgenden sechs Kriterien zutraf:

- Persistierende oder zunehmende subretinale Flüssigkeit
- Makulaödem
- Zystische intraretinale Lücken
- Zunahme der Pigmentepithelabhebung
- Neue intra- oder subretinale Blutungen
- Visusminderung<sup>76</sup>

Zum Ende einer jeden ambulanten Vorstellung in unserer Klinik wurde mit dem Patienten der Wiedervorstellungstermin vereinbart und in der elektronischen Patientenakte hinterlegt.

### **2.3 Datenerfassung**

Im Rahmen jedes Besuches in der Augenklinik wurden alle Daten in das Krankenhausinformationssystem (KIS) SAP eingegeben. Es wurden für die Makulasprechstunde durch eigene Programmierung Eingabeoberflächen entwickelt, die eine strukturierte Datenerfassung ermöglichen. In Abbildung 7 ist ein Beispiel dargestellt, wie eine strukturierte Abfrage als Grundlage für eine Entscheidung zum weiteren Therapieverlauf erfolgt.



The screenshot shows the SAP 'AU Makula anzeigen' interface. At the top, there are navigation and status bars. Below, the 'Patientendaten' section contains fields for patient ID, name, date of birth, and doctor information. The 'Fall/DokDaten' section shows the case and doctor details. The main area is split into 'Makula' and 'PostOP' tabs. Under 'Makula', there are input fields for 'RA' and 'LA' eyes, including visual acuity (Visus), intraocular pressure (Tenio), and fundus findings. The 'Anamnese' section contains a text area for medical history. The 'Bemerkung' section has a text area for notes. The 'Procedere' section includes a dropdown for procedure type and date. The 'IVOM' section shows a table of visual field measurements. The 'Visusverlauf' section shows a table of visual acuity measurements over time. The 'Diagnosen' section contains a table with columns for ICD, ICD10V2014, diagnosis, and treatment options with checkboxes for selection.

Abbildung 7: Screenshot der SAP-Eingabeoberfläche mit Feld für Visuserfassung links oben, dem klinischen Befund darunter und schließlich einer strukturierten Erfassung der Therapieentscheidung.

## 2.4 Die „Smart-Eye-Database“ der LMU

Die in dieser Forschungsarbeit untersuchten Datensätze wurden zunächst mit Hilfe der „Smart-Eye-Database“ zusammengestellt. An der LMU wurde nach der Umstellung auf eine elektronische Patientenakte 2014 begonnen, eine Smart-Eye-Database aufzubauen. Jede Nacht werden die Daten aus dem KIS in diese Datenbank importiert. Somit existiert eine near-real-time-Datenbank für Forschungszwecke. Es werden soziodemographische Daten, Visus, OCT-Bilder, Augeninnendruck, Anzahl der Injektionen, verwendetes Medikament der intravitrealen Injektion, Termine und Operationen darin gespeichert. Zum heutigen Zeitpunkt beinhaltet das Data Warehouse mehr als 350.000 Patientendaten mit über 44.000 intravitrealen Injektionen, 400.000 Bestimmungen der Sehschärfe und mehr als 75.000 OCT-Aufnahmen. Aus den OCT-Bildern werden Daten wie „central retinal thickness“ (zentrale Netzhautdicke, CRT) und das „retinal volume“ (Netzhautvolumen, MRV) berechnet und im System hinterlegt. Mittels der Smart-Eye-Database ist es nun

möglich, Patientendaten nach gewissen Kriterien wie z.B. ICD-10-Codes, Anzahl der Injektionen, Anzahl der Besuche und benutzte Medikamente zu filtern, um diese statistisch auszuwerten.

Erfasste Werte in der Smart-Eye-Database der LMU	
Hinterlegte Parameter	Beispiele für hinterlegte Parameter
Soziodemographische Daten	Alter, Geschlecht, Wohnort
Patientenidentifikationsnummer	Zur eindeutigen Identifikation im Krankenhausinformationssystem (hier SAP i.s.h.med)
Krankheitsrelevante Daten	Z.B. ICD-10-Codes der Krankheiten
Untersuchungs- und Behandlungstermine	Jeder Besuch an der Augenklinik wurde erfasst und hinterlegt. Weiterhin wurde der Anschlusstermin hinterlegt.
Untersuchungs- und Behandlungsprocedere	Das Procedere der jeweiligen Untersuchungs- und Behandlungstermine wurde erfasst. Z.B. Intravitreale Injektion mit Ranibizumab
Visus	Visus in EDTRS zum Zeitpunkt der Untersuchungs- und Behandlungstermine
Augeninnendruck	Augeninnendruck in mmHg zum Zeitpunkt der Untersuchungs- und Behandlungstermine
OCT-Bilder	Wichtige Parameter wie die zentrale Netzhautdicke, CRT und das retinal volume (Netzhautvolumen, MRV) wurden hinterlegt

Tabelle 1: Erfasste Werte in der Smart-Eye-Database der LMU

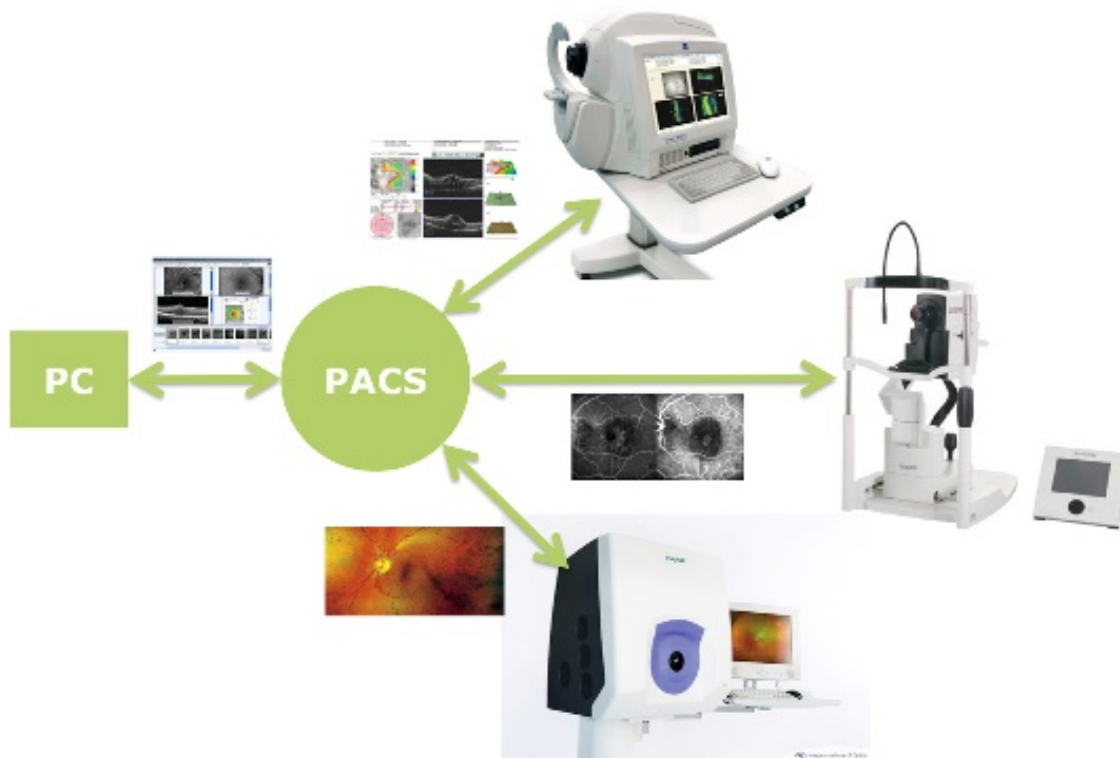


Abbildung 8: Datenflussschema zwischen persönlichen Computer (PC), elektronischer Akte, Bild- und Kommunikationssystem (PACS). Alle beendeten Untersuchungen sowie OCT Scans sind in dem Data Warehouse (DW) gespeichert.<sup>77</sup>

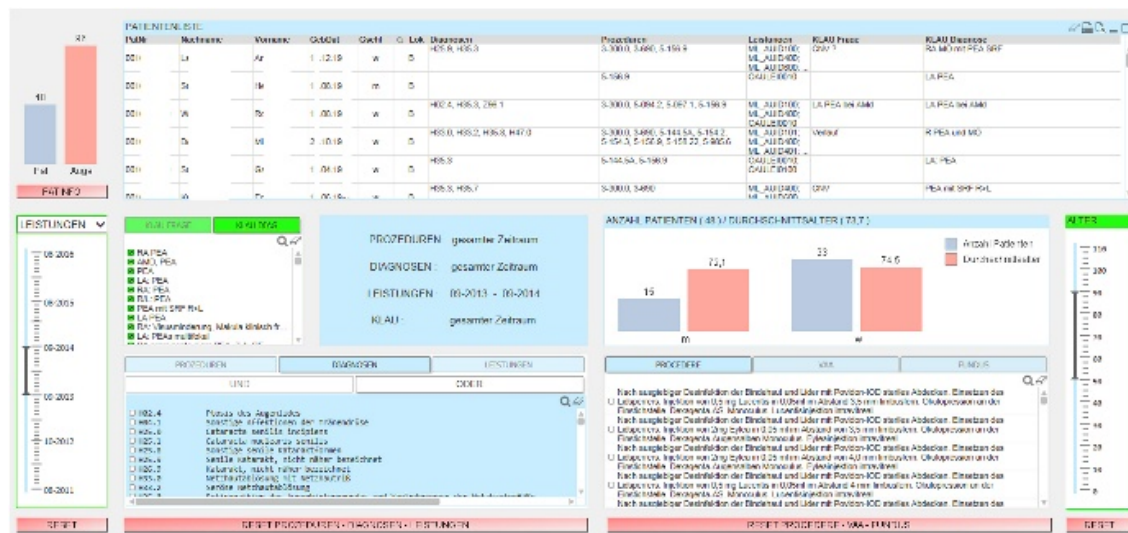


Abbildung 9: Beispiel für das Ergebnis einer gefilterten Suche zur Erstellung von Patientenkollektiven. Oben werden diejenigen Patienten angezeigt, die den gewählten Kriterien entsprechen. Die Smart Eye Database zeigt sowohl die Anzahl der Patienten (Pat) als auch die Anzahl der untersuchten Augen an. Weitere mögliche Filter sind Therapien, Diagnosen, Leistungen und Bildreihenfolge. Weiterhin kann nach Freitextantworten bzw. dem Alter gefiltert werden.<sup>77</sup>

## 2.5 Einschlusskriterien der Studie

Basierend auf den in der Smart-Eye-Database hinterlegten Patienten wurden nun die Rohdaten für die vorgelegte Forschungsarbeit exportiert. Definiert wurden hierbei zwei Patientenkollektive basierend auf ihren ICD-10-Diagnosen. Für das Patientenkollektiv mit einem DMÖ wurde nach dem ICD-10-Code E11.3X und für das AMD-Kollektiv nach dem ICD-10-Code H35.3 gefiltert. Neben der Filterung nach den ICD-10-Codes wurden kollektivübergreifende Voraussetzungen definiert, um die Studienpopulationen zu homogenisieren. Intravitreal injizierte Medikamente waren Ranibizumab, Aflibercept oder Bevacizumab. Weitere Kriterien, die für beide Gruppen gleichermaßen galten, waren mindestens 5 intravitreale Injektionen im ersten Jahr der Therapie und Kontrolluntersuchungen für mindestens 1 Jahr nach Erstvorstellung.<sup>76</sup>

Insgesamt wurden für diese Forschungsstudie 245 Patienten ausgewählt, von denen 109 der AMD-Kohorte und 136 der DMÖ-Kohorte angehörten.

<b>Einschlusskriterien dieser Forschungsarbeit</b>	
ICD-10-Diagnosen	E11.3X (DMÖ), H35.3 (AMD)
Intravitreal verabreichte Medikamente	Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab
Anzahl an IVOM-Behandlungen	Mind. 5 Injektionen im ersten Jahr der Therapie
Therapiedauer	Mindestens 12 Monate an Kontrolluntersuchungen

**Tabelle 2: Einschlusskriterien dieser Forschungsarbeit**

## 2.6 Erhebung der Compliance

Aus der Smart-Eye-Database wurden die Patientenidentifikationsnummer zur weiteren Datenerhebung in Excel exportiert. Excel diente hierbei insbesondere der Erhebung von verpassten und verspäteten Terminen. Ermittelt wurden diese Daten mithilfe des KIS. Mittels der Patientenidentifikationsnummer wurden die Patientenakten aufgerufen und nun händisch die stattgefundenen Termine in Excel notiert. Ein automatischer Export aus der Datenbank war technisch nicht möglich. Neben den stattgefundenen Terminen wurde aus der Patientenakte der nächstangesetzte Termin notiert. Für die Patienten, die vor der Einführung der elektronischen Patientenakte behandelt wurden, wurden die Akten aus dem Archiv zur händischen Auswertung angefordert.

Abbildung 10 zeigt als Beispiel einen Auszug der Datenerhebung. Patient 1 hatte einen geplanten Termin am 21.08.2015, erschien allerdings erst am 04.12.2015. Die Differenz zwischen geplantem und tatsächlichem Termin wurde automatisiert mittels der „DATEDIF“-Funktion in Excel berechnet und erschien unter „Diff“. Weiterhin wurde, sofern angegeben, der Grund für das Fernbleiben des Patienten aus der beigefügten Anamnese im SAP notiert. In diesem Beispiel war eine zusätzliche, von der AMD unabhängige Erkrankung ursächlich, die mit „1“ kodiert wurde. Zuletzt wurde notiert, ob eine IVOM-Behandlung stattfand (1) oder nicht (0). Das benutzte Medikament sowie Druck- und Visus-Werte wurden später aus dem Data-Warehouse exportiert und mittels der Patienten-ID zugeordnet.

PAT ID	gep. 12 T	12 Ter	Diff	Grund	Hba1c(12)	IVOM	Spritze	Druck	Druck	Visus F	Visus I	gep. 13 T
Patient 1	21.08.2015	04.12.2015	105	1			1					08.01.2016
Patient 2	04.04.2016	07.04.2016	3				1					14.04.2016
Patient 3	23.11.2015	15.12.2015	22				1					26.01.2016

Abbildung 10: Beispielhafter Auszug aus der Datenerhebung in Excel, Erläuterungen im Text

## 2.7 Compliance-Kriterien

Compliance bedeutet Therapietreue, das ist jedoch ein recht allgemein gehaltener Begriff. Für eine quantifizierende Beschreibung ist eine Spezifizierung mit „harten“ Kriterien notwendig. Es wurde definiert, dass Termine, die mehr als 14 Tage später als vereinbart wahrgenommen wurden, als verpasste Termine galten. Wenn der Patient mehr als 100 Tage nach dem vereinbarten Termin nicht in der Klinik erschien, galt dies als Therapieabbruch. Sollte sich der Patient während oder nach diesem Intervall gemeldet und sein Fehlen erklärt haben, wurde dies in der Patientenakte notiert und später in die Excel-Tabelle kodiert hinzugefügt. Diejenigen Patienten, die keinen Grund für ihr Fehlen angaben bzw. sich nicht zurückmeldeten, wurden nach der Auswertung der Daten angerufen, um in Erfahrung zu bringen, was der Grund für den verpassten Termin bzw. den Therapieabbruch war. Wie in Abbildung 10 zu sehen ist, wurde zur besseren Übersichtlichkeit der Daten mittels bedingter Formatierungen Excel-Regeln zur Hervorhebung der relevanten Daten definiert. Patient 1 hatte einen geplanten Termin am 21.08.2015 erschien allerdings erst am 04.12.2015. Die Differenz zwischen geplantem und tatsächlichem Termin erschien, wie oben beschrieben, unter „Diff“. Weiterhin wurde dieser nun automatisch rot unterlegt, da nach den festgelegten Compliancekriterien ein Therapieabbruch vorlag. Patient 2 erschien innerhalb von 14 Tagen vor oder nach dem angesetzten Termin und bekam deshalb keine Farbkodierung. Patient 3 stellte sich mehr als 14 Tage, aber weniger als 100 Tage verspätet in der Klinik vor. Dies ist ein Beispiel für einen verpassten Termin und wurde grün markiert.

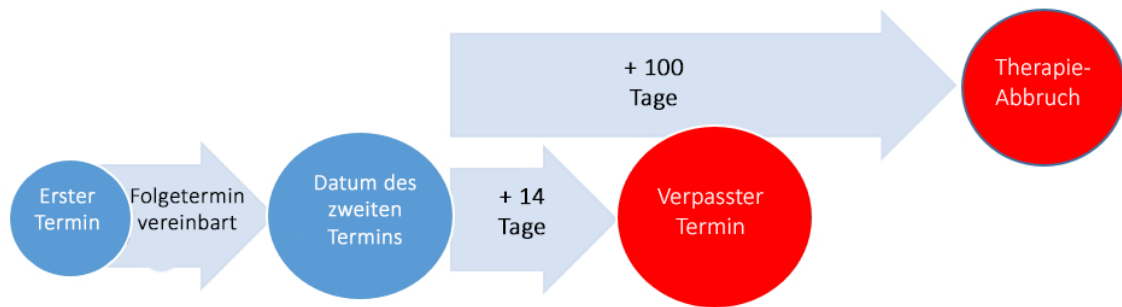


Abbildung 11: Illustriert die Definition eines verpassten Termins und eines Therapieabbruchs<sup>76</sup>

## 2.8 Eruiierung der Ursachen mit Hilfe von Telefoninterviews

Basierend auf den erhobenen Daten in Excel teilten sich die Patientenkohorten jeweils in 2 Subpopulationen auf. Eine Subpopulation ohne verpasste bzw. verspätete Termine und eine mit zumindest einer „Verletzung“ oben definierter Compliancekriterien. Alle Patienten, die zumindest eine „Verletzung“ dieser Kriterien aufwiesen, wurden im Anschluss angerufen, um die Ursache zu eruieren. Basierend auf den im SAP hinterlegten Anamnesen wurden bereits „Abbruchgründe“ herausgearbeitet, um einen ersten Eindruck zu bekommen. Diese Liste wurde im Verlauf der Telefonate um die neu hinzugekommenen Gründe erweitert. Hierbei wurde einerseits darauf geachtet, die Gründe des Patienten so individuell wie möglich wiederzugeben, andererseits übergeordnete Kategorien zu finden, um die Patientenkollektive miteinander vergleichen zu können.

Die Telefoninterviews wurden hierbei anhand eines strukturieren Leitfadens geführt, der zunächst mit einer Vorstellung des Forschungsprojektes begann. Im Anschluss wurde der Patient über die anonymisierte Auswertung der Daten aufgeklärt und ein telefonisches Einverständnis eingeholt. Anschließend erfolgte die Befragung über die Gründe des Therapieabbruchs bzw. des Zuspätkommens. Die Ergebnisse wurden dann numerisch in Gruppen kodiert. Es wurden folgende Gruppierungen für Abbrüche genutzt:

Abbruchkriterien und kodierte Ziffern	
Andere Krankheit	1
Arztwechsel	2
Keine Aussicht auf Verbesserungen	3
Familiäre Probleme	4
Keine Erklärung	5
Probleme mit der Versicherung	6
Persönliches	7
Komplikation bei der Behandlung	8
Anfahrtsprobleme	9
Kommunikationsprobleme	10
Offensichtliche Compliance-Probleme	11
Probleme mit der Klinik	12
Patient verstorben	13

Tabelle 3: Abbruchkriterien und kodierte Ziffern in den Telefoninterviews

Da vor Oktober 2014 Patienten Anträge auf IVOM-Behandlungen bei den Krankenkassen einreichen mussten, was zu erheblichen bürokratiebedingten Therapieverzögerungen führte, wurden krankenkassenbedingte Verzögerungen zwar notiert, jedoch nicht in die Statistik mit aufgenommen. Denn dies waren Faktoren, die nicht von der Compliance des Patienten abhängig waren.

## 2.9 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mithilfe des Programms SPSS. Es wurde der Mann-Whitney-U-Test und der Chi<sup>2</sup>-Test benutzt, um die beiden Patientenkollektive miteinander zu vergleichen. Der Kruskal-Wallis-Test wurde benutzt, um die Unterschiede des Visus in Bezug auf die Anzahl der verpassten Termine bzw. Therapieabbrüche auszuwerten.



Die statistische Auswertung bezog sich hierbei auf:

- Soziodemographische Daten
  - Die Geschlechtsverteilung der Gruppen
  - Das Alter der Gruppen
- Therapierelevante Daten
  - Die Anzahl der intravitrealen Injektionen
  - Die Anzahl der Follow-Up-Termine
  - Der Beobachtungszeitraum der Patienten
  - Die injizierten Medikamente
- Pünktlichkeit und Complianceunterschiede
  - Mittleres Zuspätkommen
  - Anzahl der Patienten mit einem Therapieabbruch
  - Anzahl der Patienten mit einer Therapieverspätung
  - Verspätungen durch administrative Ursachen
- Auswirkungen der Compliance auf den Visus
  - Korrelation zwischen Anzahl der Therapieabbrüche und dem Visusverlauf
- Telefoninterviews zur Ursachenforschung
  - Statistische Auswertung der Telefoninterviews

Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Soziodemographische Daten der Patientenkollektive

Item	Anzahl an Patienten in der AMD-Kohorte	Anzahl an Patienten in der DMÖ-Kohorte	p-Wert
Soziodemographische Daten der Patientenkollektive			
Gesamtanzahl der ausgewerteten Patienten	109	136	Nicht erhoben
Geschlecht (%)	45 Männer (41) 64 Frauen (59)	87 Männer (64) 49 Frauen (36)	<0,001*
Alter in Jahren (Mittelwert/Median)	76/77	65/65	<0,001*
Anzahl an angerufenen Patienten	52	94	
Anzahl an telefonisch erreichten Patienten	42	85	

Tabelle 4: Soziodemographische Daten der Patientenkollektive (\*signifikanter Unterschied)

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Real-Life-Daten aus der Augenklinik der LMU verwendet, um den Therapieverlauf nach intravitrealen Injektionen im klinischen Alltag zu untersuchen.

Hierfür wurden 136 Diabetes-Typ-II-Patienten (ICD-10 Code E11.3X) mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren und einem Frauenanteil von 36 % und 109 AMD- (ICD-10 Code H35.3) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren und einem Frauenanteil von 59 % mit einer Erstvorstellung in unserer Klinik zwischen 2011 und 2015 ausgewählt. Die Kollektive wurden hinsichtlich der intravitrealen Medikation und der Anzahl der Therapieabbrüche bzw. Therapieverspätungen ausgewertet. Anschließend wurde mit den Patienten, die zumindest eine Verspätung bzw. einen Abbruch aufwiesen, ein Telefoninterview geführt, um die Ursachen hierfür zu eruieren. Es gab einen signifikanten

( $p < 0,001$ ) Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung in unseren Patientenkohorten. In der AMD-Kohorte waren 41 % der Patienten männlich und 59 % weiblich. In der DMÖ-Kohorte waren 64 % der Patienten männlich und 36 % weiblich. Die AMD-Kohorte war mit einem mittleren Alter von 76 Jahren signifikant ( $p < 0,001$ ) älter als die DMÖ-Kohorte mit einem mittleren Alter von 65 Jahren. Von den 109 AMD-Patienten hatten 52 mindestens einen Therapieabbruch bzw. einen verpassten Termin. Von diesen wurden 42 telefonisch zur Ursacheneruierung erreicht. Von den 136 DMÖ-Patienten hatten 94 mindestens eine „Verletzung“ der oben genannten Compliancekriterien. Von diesen wurden 85 in den Telefoninterviews befragt.

### 3.2 Therapierelevante Daten der Patientenkollektive

Item	AMD-Kohorte	DMÖ-Kohorte	p-Wert
Therapierelevante Daten der Patientenkollektive			
Anzahl intravitrealer Injektionen während des Follow-Ups (Mittelwert/Median)	14,7/12	13,9/12	>0,05
Anzahl intravitrealer Injektionen im ersten Jahr der Untersuchung (Mittelwert/Median)	7/7	7/6	>0,05
Anzahl intravitrealer Injektionen im zweiten Jahr der Untersuchung (Mittelwert/Median)	6/6	5/4	>0,05
Anzahl der Termine (Mittelwert/Median)	22,4/20	24,8/22	>0,05
Beobachtungszeitraum in Monaten (Mittelwert)	22,3	29,9	0,003*
Benutzte Anti-VEGF Hemmer			
Ranibizumab	52 %	62 %	>0,05
Aflibercept	44 %	31 %	>0,05

Tabelle 5: Therapierelevante Daten der Patientenkollektive (\*signifikanter Unterschied)<sup>76</sup>

Patienten beider Gruppen hatten im ersten Jahr der Behandlung im Mittel 7 intravitreale Injektionen. Im zweiten Jahr zeigte die AMD-Kohorte mit 6 Injektionen eine leicht höhere Anzahl als die DMÖ-Kohorte mit 5. Beide Patientenkollektive hatten eine ähnliche Anzahl intravitrealer Injektionen (Mittelwert: AMD: 14,7, DMÖ: 13,9) und Besuchen (Mittelwert: AMD: 22,4, DMÖ: 24,8). Die mittlere Untersuchungsspanne unterschied sich signifikant ( $p=0,003$ ) zwischen den Patientenkollektiven (AMD: 22,3 Monate, DMÖ: 29,9 Monate). In über der Hälfte der Fälle wurde in beiden Patientenkollektiven Ranibizumab injiziert (AMD: 52 %, DMÖ: 62 %). Der Rest entfiel auf Aflibercept (AMD: 44 %, DMÖ: 31 %). Der Anteil von Bevacizumab und Ozurdex lag jeweils unter 5 %, sodass die Ergebnisse dieser Patientengruppen im Folgenden nicht dargestellt werden.

### 3.3 Complianceunterschiede zwischen den Patientenkollektiven

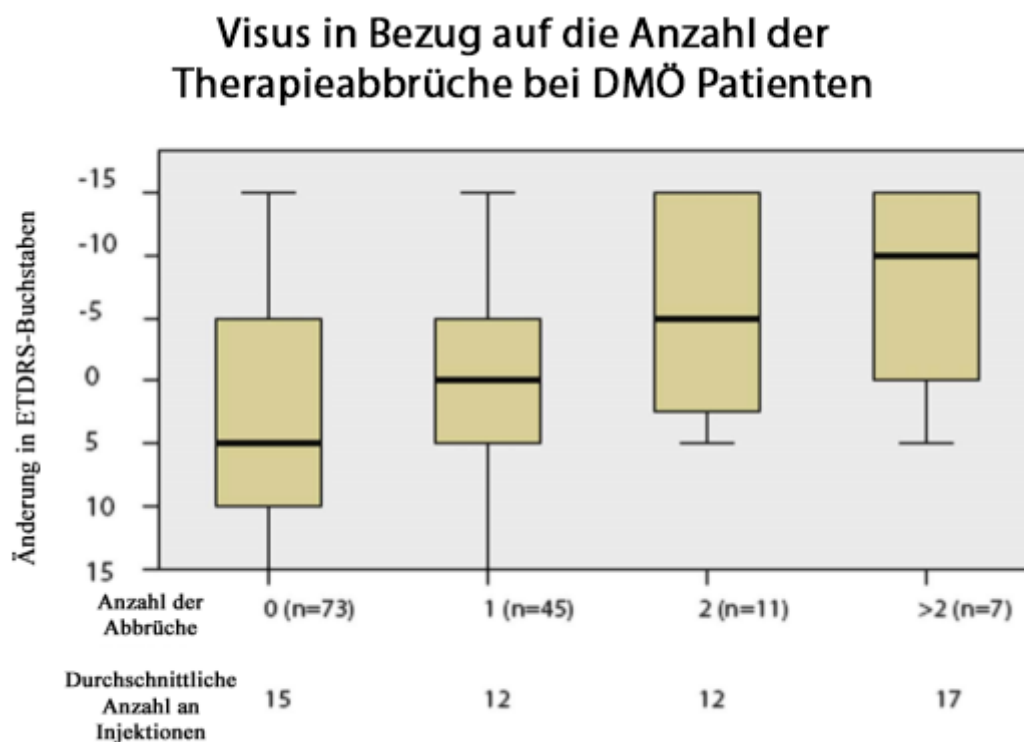
Item	AMD-Kohorte	DMÖ-Kohorte	p-Wert
Pünktlichkeit und Complianceunterschiede der Patientenkollektive			
Tage der Verspätung bei einem verpassten Termin (Mittelwert/Median)	28,8/24	33,4/29	0,013*
Patienten mit mindestens einem „Verpassten Termin“ im ersten Jahr	31 %	51 %	0,002*
Patienten mit mindestens einem „Verpassten Termin“ im zweiten Jahr	43 %	48 %	0,52
Tage der Verspätung aufgrund administrativer Ursachen (Mittelwert/Median)	34,8/27	50,2/42	0,012*
Patienten mit mindestens einem Therapieabbruch	22 %	46 %	<0,001*
Patienten mit mindestens einem Therapieabbruch im ersten Jahr	10 %	21 %	0,015*
Patienten mit mindestens einem Therapieabbruch im zweiten Jahr	15 %	28 %	0,063
Im untersuchten Zeitraum nie mehr als 14 Tage zu spät	50 %	35 %	0,017*
In weniger als 10 % der Termine mehr als 14 Tage zu spät	90 %	71 %	0,001*

Tabelle 6: Pünktlichkeit und Complianceunterschiede (\*signifikanter Unterschied)

Bei der Anzahl der Therapieabbrüche zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). 22 % der AMD-Patienten und 46 % der DMÖ-Patienten zeigten mindestens einen Therapieabbruch im untersuchten Zeitraum. Der Zeitraum eines verpassten Termins war bei AMD-Patienten im Mittel mit 28,8 Tagen signifikant kürzer als bei DMÖ-Patienten mit 33,4 Tagen ( $p = 0,013$ ). 50 % der AMD- und 35 % der DMÖ-Patienten nahmen jeden Termin zum angesetzten Zeitpunkt wahr ( $p = 0,017$ ). 90 % der AMD-Patienten und 71 % der DMÖ-Patienten waren in weniger als 10 % der Termine während des gesamten Follow-Up-Zeitraums unpünktlich ( $p = 0,001$ ).<sup>76</sup> Beide Gruppen zeigten einen Anstieg an Therapieabbrüchen, je länger die Therapie andauerte. So stieg die Anzahl an Therapieabbrüchen bei den AMD-Patienten von 10 % im ersten Jahr auf 15 % im zweiten Jahr. Bei den DMÖ-Patienten stieg die Anzahl der Therapieabbrüche von 21 % auf 28 % im zweiten Jahr an. Ein signifikanter Unterschied ergab sich dabei zwischen den Kohorten lediglich im ersten ( $p = 0,015$ ) nicht jedoch im zweiten Jahr ( $p = 0,063$ ). Auch die Anzahl verpasster Termine stieg bei AMD-Patienten von 31 % im ersten auf 43 % im zweiten Jahr an. Bei DMÖ-Patienten hingegen sank die Rate von 51 % auf 48 %. Auch hier zeigte sich in der Studie lediglich im ersten Jahr ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven ( $p = 0,002$ ). Zusätzlich ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,012$ ) hinsichtlich administrativer Ursachen zwischen den Kohorten. Durch lange administrative Entscheidungsprozesse zeigten sich in unserer Studie eine Verzögerung von 34,8 Tagen in der AMD-Kohorte und von 50,2 Tagen in der DMÖ-Kohorte. Bezüglich der Geschlechterverteilung konnte kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf Therapieabbrüche bzw. verpasste Termine, Anzahl der Injektionen und Anzahl der Besuche festgestellt werden.<sup>76</sup>

### 3.4 Auswirkungen auf den Visus

Für das folgende Box-Plott-Diagramm wurden die Patienten nach Anzahl der Therapieabbrüche in Untergruppen eingeteilt. Zusätzlich wurde die Anzahl der Injektionen pro Subgruppe in das Diagramm eingetragen (x-Achse). Auf der y-Achse wurde die Visusdifferenz zwischen erstmalig gemessenem Visus und dem zuletzt verfügbaren Visus aufgetragen. Diese Forschungsarbeit zeigt, dass der Visus der Diabetespatienten mit steigender Anzahl der Therapieabbrüche signifikant abnahm ( $p=0,017$ ) (Abbildung 12). Für AMD-Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Visus bei verschiedener Anzahl von Therapieabbrüchen (Abbildung 13). Die Anzahl der Injektionen korrelierte nicht mit der Anzahl der Therapieabbrüche.



**Abbildung 12:** Visusentwicklung bei Patienten mit diabetischem Makulaödem vor und nach intravitrealer Therapie im Verhältnis zur Anzahl der Abbrüche (0, 1, 2 oder mehr als 2). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Visusverlaufs zwischen den Subgruppen ( $p=0,017$ ).<sup>76</sup>

### Visus in Bezug auf die Anzahl der Therapieabbrüche bei AMD Patienten

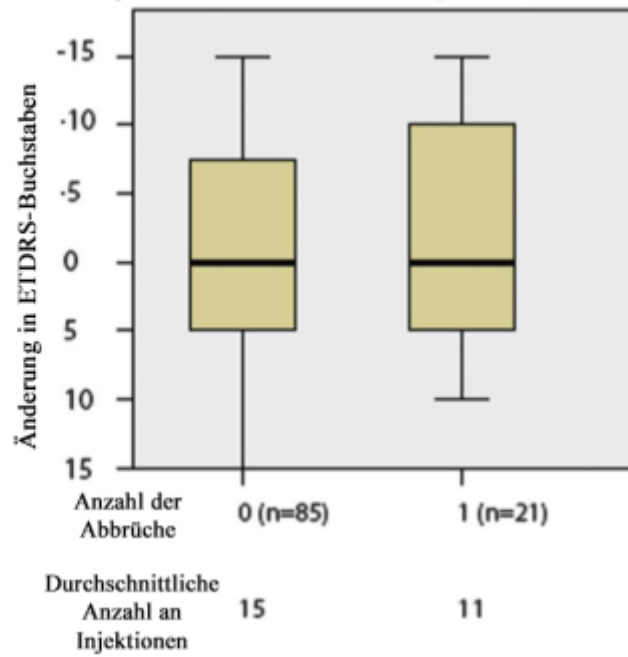


Abbildung 13: Visusentwicklung bei Patienten mit altersbedingtem Makulaödem vor und nach intravitrealer Therapie im Verhältnis zur Anzahl der Abbrüche (0, 1, 2 oder mehr als 2).

### 3.5 Telefonisch eruierte Gründe für verpasste Termine bzw. abgebrochene Therapien

Grund für Abwesenheit	AMD (n)	AMD (%)	DMÖ (n)	DMÖ (%)	p
Andere Krankheit	13	32,5	21	19,8	>0.05
Keine Erklärung	3	7,5	18	17,0	<0.05*
Persönliches	5	12,5	13	12,3	>0.05
Probleme mit der Klinik	7	17,5	11	10,4	>0.05
Arztwechsel	4	10,0	9	8,5	>0.05
Probleme mit der Versicherung	3	7,5	8	7,5	>0.05
Kommunikationsprobleme	1	2,5	7	6,6	>0.05
Keine Aussicht auf Verbesserungen	1	2,5	6	5,7	>0.05
Patient verstorben	0	0	3	2,8	>0.05
Komplikation bei der Behandlung	1	2,5	3	2,8	>0.05
Anfahrtsprobleme	1	2,5	3	2,8	>0.05
Offensichtliche Compliance-Probleme	0	0	2	1,9	>0.05
Familiäre Probleme	1	2,5	2	1,9	>0.05

Tabelle 7: Gründe des Nichterscheinens laut Telefoninterviews (\* signifikanter Unterschied)<sup>76</sup>



Um die Gründe für das Nichterscheinen zu eruieren, wurde jeder Patient mit zumindest einem verpassten- bzw. abgebrochenen Termin angerufen. Bei den Anrufen wurden 82 % der AMD-Patienten (42 von 52 Patienten) und 90 % der DMÖ-Patienten (85 von 94 Patienten) erreicht. Da manche Patienten mehrere Termine verpasst hatten, wurden bei diesen nach verschiedenen Gründen gefragt. Komorbiditäten war der Hauptgrund für verpasste Termine bzw. Terminabbrüche in beiden Gruppen (AMD: 32,5 %, DMO: 19,8 %) (Tabelle 2). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand sich bei der Kategorie „keine Erklärung“ (AMD: 7,5 %, DMÖ: 17,0 %,  $p=0.045$ ). In beiden Gruppen wurden von den Patienten ähnliche Begründungen, wie z.B. persönliche Gründe, Arztwechsel oder Krankenkassenprobleme, angegeben.

## 4. Diskussion

Mangelnde langfristige Therapietreue bzw. Compliance ist ein großes Problem der modernen Medizin. Aufgrund der Ergebnisse zahlreicher Studien hat sich die intravitreale Anti-VEGF-Therapie als Goldstandard in der Behandlung des altersbedingten- sowie diabetischen Makulaödems etabliert. Trotz guter initialer Studienergebnisse bleibt das menschliche Verhalten bzw. die mentale Einstellung zu der Erkrankung und Therapie ein wesentlicher Faktor des Therapieerfolges.<sup>78</sup> Während für andere, insbesondere systemische Krankheiten, therapiefördernde Maßnahmen wie z.B. Disease Management Programme bereits Einzug in die Behandlung gefunden haben, existiert derzeit nichts Vergleichbares im ophthalmologischen Bereich. Etablierte Strategien wie z.B. verbesserte Therapieprotokolle oder Unterstützungsprogramme sollten auch für die intravitreale Behandlung geprüft werden. Im Folgenden wird die Relevanz der Compliance bei der intravitrealen Behandlung sowie Möglichkeiten, diese zu verbessern, diskutiert.

### 4.1 Compliance-Faktoren

Die Gründe für fehlende Therapietreue in der Medizin sind multifaktoriell. In der Literatur findet sich eine Metastudie<sup>79</sup>, die 102 Artikel untersucht und unterschiedliche Kategorien identifiziert hat. So gibt es patientenorientierte Faktoren, wie z.B. demographische Einflüsse, Komorbiditäten, psychische Belastungen oder die sozialen Beziehungen des Patienten und therapiebezogene Faktoren, wie z.B. die Therapiedauer, die Anzahl der Arztbesuche, die Komplexität des Therapieregimes oder Nebenwirkungen der Medikation. Weiterhin gibt es Faktoren, die im Gesundheitssystem zu suchen sind, wie z.B. lange Wartezeiten, mangelnde Zugänglichkeit oder Probleme mit der Krankenversicherung. Aber auch soziale und ökonomische Faktoren können eine Rolle spielen. Zuletzt seien noch krankheitsbedingte Faktoren genannt. So können die Folgen einer Krankheit so

schwerwiegend sein, dass ein regelmäßiger routinemäßiger Arztbesuch nicht möglich ist. Ehlken et al.<sup>80</sup> finden in ihrer Forschungsarbeit, dass die patientenassoziierten Faktoren hierbei mit über 80 % einen deutlich höheren Einfluss auf die Compliance haben als die untersuchungcenterassoziierten Faktoren. Die folgende Diskussion bezieht sich insbesondere auf die Kategorien, die in den Ergebnisteil eingeflossen sind.

## 4.2 Alter

Insbesondere das Alter hat in einer Vielzahl von Publikationen in der zitierten Metastudie von Jing et al. Einfluss auf die Compliance. Häufig wird dabei in der Literatur zwischen verschiedenen Altersgruppen unterschieden. So unterscheiden Liu et al.<sup>81</sup> zwischen den 45-54-Jährigen, den 55-64-Jährigen, den 65-74-Jährigen und den über 75-Jährigen. Diese Altersgruppen sind nicht zufällig gewählt, sondern bilden verschiedene Lebensphasen und Verhaltensmuster ab. So sind beispielweise Patienten über 65 meist bereits berentet, während Patienten unter 60 im Allgemeinen noch erwerbstätig sind.

In dieser Forschungsarbeit ist die AMD-Kohorte signifikant älter als die DMÖ-Kohorte. ( $p < 0,001$ ) Der Mittelwert von 76 Jahren in der AMD-Kohorte deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen Altersverteilung. Es zeigt sich in einer groß angelegten Real-World-Studie zur nAMD ein durchschnittliches Alter von 75 Jahren.<sup>82</sup> Das Durchschnittsalter von 65 Jahren in der DMÖ-Kohorte ist auch vergleichbar mit dem durchschnittlichen Alter von 64,5 Jahren in einer Real-World-Studie mit hoher Patientenzahl.<sup>83</sup>

In einer Vielzahl von Studien, die den Zusammenhang zwischen Alter und Compliance untersuchen, scheinen Patienten mit steigendem Alter therapieadhärenter zu werden. So nehmen in der Forschungsarbeit von Liu et al.<sup>81</sup> zur Compliance bei hypertensiver Medikamenteneinnahme 82,4 % der über 75-Jährigen Patienten zuverlässig ihre Medikation ein, gegenüber lediglich 68,8 % der 45- bis 54-Jährigen. Zu einem ähnlichen Ergebnis

kommen auch Kim et al.<sup>84</sup> in ihrer Studie zu lipidsenkenden Medikamenten. In ihrer Analyse nehmen 34,3 % der über 60-Jährigen gegenüber 19,7 % der unter 50-Jährigen regelmäßig ihre Medikation. Hauptgründe für eine steigende Therapieadhärenz sind laut ihnen, dass ältere Patienten ein ausgeprägteres Gesundheitsbewusstsein als Jüngere haben sowie ärztlichen Rat ernster nehmen.<sup>81</sup> Patienten mittleren Alters haben häufig, bedingt durch eine Vielzahl anderer Prioritäten in ihrem Leben, wie Arbeitstätigkeit und soziale Verpflichtungen, schlichtweg weniger Zeit für regelmäßige Arztbesuche.<sup>79</sup> In anderen Studien zeigen sich allerdings konträre Ergebnisse. In der Studie von Jankowska-Polanska et al.<sup>85</sup>, die Patienten mit chronischem Herzinsuffizienz untersucht, sind Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren um den Faktor 2,5 schlechter compliant als Patienten, die jünger als 65 Jahre sind. Angermann et al.<sup>86</sup> finden in ihrer Studie ein Alter von über 70 Jahren als negativen Prädiktor für die Einhaltung von Folgeterminen sowohl bei Patienten mit einem DMÖ als auch bei Patienten mit einem Makulaödem aufgrund einer AMD. In seiner Forschungsstudie nehmen 86 % der unter 70-Jährigen gegenüber 77 % der über 70-Jährigen Folgetermine regelmäßig wahr. Angermann et al. diskutieren die erhöhte Hilfsbedürftigkeit im Alter als wichtigen Einflussfaktor, mit nachteiligem Einfluss auf die Compliance. Ähnliches zeigt sich auch in der Studie von Yousif et al.<sup>87</sup>, die über 90-jährige AMD Patienten untersuchen. In ihrer AMD-Studienpopulation zeigt sich mit 51 % eine höhere Abbruchrate als z.B. in der Studie von Heimes et al.<sup>88</sup> mit einer Abbruchrate von 38 % bei einem durchschnittlichen Alter von 77 Jahren. Altersbedingte Degenerationsprozesse, Vergesslichkeit, Einsamkeit, Komorbiditäten oder Belastung durch die Therapie spielen eine deutlich höhere Rolle als bei jüngeren Patientenpopulationen und wirken sich negativ auf die Compliance der Patienten aus.<sup>85</sup> Bressler et al.<sup>89</sup> beschreiben bei unter 60-jährigen Patienten mit einem DMÖ ein besseres Ansprechen auf die intravitreale Behandlung als bei über 60-Jährigen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen

auch Boyer et al.<sup>90</sup> für Patienten mit einem Makulaödem aufgrund einer AMD. Der Therapieerfolg eines besseren Ansprechens kann durch positive psychologische Effekte zu einer verbesserten Therapieadhärenz beitragen wie Okada et al.<sup>91</sup> in ihrer Studie zur „Nicht-Adhaerence“ bei intravitrealer Injektionstherapie von Patienten mit einer nAMD beschreiben.

In unserer Forschungsarbeit ist die jüngere DMÖ-Gruppe signifikant weniger therapieadhärent als die ältere AMD-Kohorte. Dies zeigt sich unter anderem in der signifikant höheren Anzahl an Gesamttherapieabbrüchen ( $p < 0,001$ ), Verspätungen im ersten Jahr der Behandlung ( $p = 0,002$ ) und im Mittel längeren Verspätungsintervall ( $p = 0,013$ ). Basierend auf dem Durchschnittsalter unserer Kohorten, der Zuordnung zu verschiedenen Altersgruppen in der Literatur und den Ergebnissen der oben genannten Studien ist davon auszugehen, dass der Altersunterschied von 11 Jahren zwischen den Gruppen einen Einfluss auf die Compliance hat.

Einerseits kann argumentiert werden, dass mit einem Mittel von 65 Jahren in der DMÖ-Kohorte davon auszugehen ist, dass ein Teil der Patienten noch erwerbstätig und dadurch zeitlich mehr eingebunden ist als die im Mittel älteren Patienten mit einem Makulaödem aufgrund einer AMD. Dies könnte ein Erklärungsansatz für die bessere Compliance der älteren AMD-Kohorte sein. Andererseits ist das mittlere Alter der Patienten zu beachten. Bei einer Einordnung in oben genannte Patientengruppen würde die AMD-Kohorte in die älteste Gruppe fallen. Während zuerst „positive“ Einflussfaktoren des Alters zum Tragen kommen, nehmen mit zunehmendem Alter negative Einflüsse wie Vergesslichkeit, Einsamkeit und Komorbiditäten zu. Auch die DMÖ-Kohorte ist mit einem mittleren Alter von 65 Jahren relativ alt. „Positive“ Einflussfaktoren des Alters sind deshalb eher für die Altersgruppe der Patienten mit einem diabetischen Makulaödem zu sehen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Okada et al.<sup>91</sup>. In ihrer Metastudie, die Einflussfaktoren für

die Nicht-Compliance bei nAMD-Patienten untersucht, finden sie ein erhöhtes Risiko der Nicht-Compliance mit steigender Lebensdekade. Aufgrund der schlechteren Compliance der Diabetespatienten in dieser Studie scheint das Alter zwar ein wichtiger Einflussfaktor, jedoch nicht ausschlaggebend für die Ergebnisse dieser Studie zu sein.

### 4.3 Körperliche Komorbiditäten

In den Telefoninterviews dieser Forschungsstudie sind Komorbiditäten mit 32,5 % in der AMD-Kohorte und 19,8 % in der DMÖ-Kohorte in beiden Studiengruppen der Hauptgrund für verspätete bzw. abgebrochene Therapien.

Trotz unterschiedlicher Altersgipfel der Krankheiten zeigen Studien<sup>92, 93</sup> vergleichbare Komorbiditätsraten der Patientenkollektive. Sowohl AMD- als auch DMÖ-Patienten haben im Durchschnitt mindestens eine und 80 % beider Gruppen fünf oder mehr Komorbiditäten. So ist die Augenbeteiligung nur eine der möglichen angiopathischen Folgeerkrankungen einer Diabeteserkrankung.

Der Einfluss von Komorbiditäten auf die Compliance wird in der Literatur bisher insbesondere im Zusammenhang mit kardiovaskulären und psychologischen Erkrankungen untersucht. Saadat et al.<sup>94</sup> untersuchen in ihrer Forschungsstudie die Compliance bei antihypertensiven Medikation im Zusammenhang mit der Anzahl an Komorbiditäten. In ihrer Studie ist ein sukzessives Abnehmen der Compliance mit steigender Anzahl an Komorbiditäten beschrieben. Auch in der Studie von Jankowska-Polanska et al.<sup>85</sup> finden sich mit steigender Anzahl an Krankheitsjahren, Komorbiditäten und Hospitalisationen sinkende Complianceraten.

Mit steigender Präsenz der Complianceproblematik im Bereich der Augenheilkunde finden sich zunehmend Forschungsarbeiten hierzu. Onur et al.<sup>95</sup> beschreiben in ihrer Studie zur Compliance bei intravitrealer Ranibizumab Therapie bei nAMD höhere Abbruchraten

bei Patienten mit systemischen Komorbiditäten. Auch die Studienergebnisse von Okada et al.<sup>91</sup> untermauern den Zusammenhang zwischen erhöhten Abbruchraten und zunehmender Anzahl systemischer Erkrankungen auch unabhängig von der Variable des Alters. Okuläre Komorbiditäten machen in den genannten Studien keinen Unterschied hinsichtlich der Compliance. Heimes et. al.<sup>88</sup> beschreiben mit einer 26 % Abbruchrate aufgrund von Komorbiditäten ähnliche Ergebnisse in ihrer AMD-Kohorte wie in unserer Forschungsstudie. Interessanterweise finden Rockwell et al.<sup>96</sup> in ihrer Studie eine verbesserte Compliance von symptomatischen Patienten gegenüber nicht symptomatischen Patienten. Liu et al.<sup>81</sup> finden sogar eine steigende Therapieadhärenz mit steigender Anzahl an Krankheitskomplikationen. Auch Jimmy et al.<sup>97</sup> beschreiben, dass insbesondere symptomfreie chronische Krankheiten zu hohen Nicht-Compliance Raten führen. In Bezug auf intravitreale Therapien beschreiben Krüger et al.<sup>98</sup>, dass neben dem Nichtansprechen auf die Therapie eine stabile Makulaerkrankung ein Risikofaktor für einen Therapieabbruch ist.

Wichtig ist es, die Art der Erkrankung zu unterscheiden. Erkrankungen mit einem klaren Symptom, die durch eine konsequente Therapie behandelt werden können, scheinen einen positiven Einfluss auf die Compliance zu haben, wohingegen chronische Erkrankungen wie die Depression, Bluthochdruck oder ein chronisches Makulaödem eher negative Einflüsse haben. Insbesondere ein Ausbleiben von Verbesserungen unter der Therapie wirkt sich nachteilig aus.

Neben der Einteilung in akute und chronische Komorbiditäten muss auch die Auswirkung der Erkrankung auf das Leben des Patienten betrachtet werden. Bei Hospitalisierung aufgrund einer schwerwiegenden Krankheit wie Nierenversagen oder Herzinfarkt vergessen Patienten teilweise schlichtweg ein Fortführen ihrer Augen-Therapie.<sup>80</sup> Neben akuten Dekompensationen der chronischen Erkrankungen steigt auch die Anzahl der notwendigen

Arztbesuche mit steigender Anzahl an Komorbiditäten an und damit der Einfluss auf das Leben des Patienten. Mit einem durchschnittlichen Alter von 52 Jahren<sup>99</sup> bei Diagnosestellung des diabetischen Makulaödems sowie durchschnittlich 25,5<sup>93</sup> Arztterminen pro Jahr stellt die Koordination von Arbeitsalltag und Arztbesuchen eine komplexe Herausforderung dar. Patienten stehen in einem ständigen Konflikt zwischen Arbeit und Arzttermin, der eine adäquate Behandlung nahezu unmöglich macht. Jin et al.<sup>79</sup> finden in ihrer Metastudie zur Compliance die schlechteste Compliancerate in der Kategorie Life-Style-Änderungen. Während damit einerseits notwendige Diäten und Sportübungen gemeint sind, haben andererseits auch Arztbesuche einen signifikanten Einfluss auf das tägliche Leben und senken die Motivation zur regelmäßigen Kontrolle.

#### **4.4 Psychische Komorbiditäten**

Neben systemischen Komorbiditäten muss auch der Zusammenhang zu psychischen Krankheiten genau untersucht werden. Insbesondere die Depression spielt eine zentrale Rolle. Die steigende Prävalenz der Depression in den Industrienationen ist in vielen Studien nachgewiesen worden.<sup>100, 101</sup> Ducat et al.<sup>102</sup> finden in ihrer Studie zu Komorbiditäten bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ein doppelt so hohes Risiko im Vergleich mit der Normalbevölkerung, an einer Depression zu erkranken. Abzugrenzen von der Depression ist der „Diabetes Distress“. Dieser Begriff beinhaltet Ängste, Sorgen und Bedenken rund um diese chronische Erkrankung. Diabetes Distress und Depression können als Folge des chronischen und nicht heilbaren Verlaufs der Erkrankung entstehen.<sup>103</sup> Der Alltag eines Patienten mit einem Diabetes mellitus ist geprägt von dem nicht endenden Gebot von Gewichtskontrollen, Verzicht auf bestimmte Nahrungsmittel und der Notwendigkeit, mehrmals täglich den Blutzucker kontrollieren zu müssen und Insulin zu injizieren. Daneben besteht die stetige Gefahr einer Hypoglykämie sowie das Risiko schwerwiegender



Folgeerkrankungen, wie z.B. der Erblindung. Dieser emotionale Stress kann die Frustrationstoleranz der Patienten übersteigen und Gefühle von Überforderung, Hoffnungslosigkeit und Erschöpfung nach sich ziehen und die Compliance beeinträchtigen.<sup>102</sup> Doch nicht nur in der DMÖ-Kohorte zeigt sich eine erhöhte Prävalenz von psychischen Komorbiditäten, auch bei AMD-Patienten ist diese alarmierend hoch. In der Studie von Brody et al.<sup>104</sup> wird eine Depressionsprävalenz von 1/3 aller AMD-Patienten im Gegensatz zu 4 %<sup>105</sup> in der älteren Normalbevölkerung beschrieben. Augstin et al.<sup>106</sup> finden eine Korrelation zwischen abnehmendem Visus und steigender Depressionsprävalenz. Während bei Patienten mit einem Diabetes mellitus vor allem das Krankheitsmanagement an sich mit der Depression assoziiert ist, ist es bei AMD-Patienten vor allem der Verlust der Unabhängigkeit, Gefühle der fehlenden Kontrolle und die zunehmende Hilflosigkeit. Dies führt zur Aufgabe von Hobbies und Aktivitäten und endet meist in einem Teufelskreis, in dem die dadurch bedingte Depression zur weiteren Aufgabe von Alltagsaktivitäten führt.<sup>105</sup>

Eine Behandlung ohne eine Berücksichtigung des emotionalen Status der Patienten kann demzufolge nicht erfolgreich sein.<sup>107</sup> Ein Screening auf Ängste, Depression, Selbstisolation und selbstdestruktives Verhalten des Patienten sollte routinemäßig durchgeführt werden.<sup>108</sup>

Wie in der Literatur beschrieben zeigte sich auch in unseren Telefoninterviews ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Compliance und der Anzahl der Komorbiditäten. 32,5 % der AMD-Patienten und 19,8 % der DMÖ-Patienten geben zumindest einen verpassten Termin aufgrund anderer Krankheiten an. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden, was auf ein krankheitsübergreifendes Problem hindeutet.

## 4.5 Compliance im Verlauf der Behandlung

Neben der Anzahl an Komorbiditäten muss insbesondere auch die Dauer der Erkrankung betrachtet werden. In dieser Forschungsstudie zeigt sich eine Zunahme der Therapieabbrüche im zweiten Jahr der Behandlung in beiden Kohorten. Während im ersten Jahr der Behandlung 21 % der Patienten in der DMÖ-Kohorte ihre Therapie abbrechen, sind es im zweiten Jahr bereits 28 %. Hinsichtlich der Anzahl an verpassten Terminen sinkt die Anzahl an Patienten mit zumindest einem verpassten Termin von 51 % im ersten Jahr auf 48 % im zweiten Jahr. Vergleichbare Abbruchzahlen von 47,3 % werden auch in der VISION Studie<sup>109</sup> zur Real-World-Auswertung von DME-Patienten bei der Behandlung mit Ranibizumab beschrieben. Die leicht reduzierte Anzahl an verpassten Terminen im zweiten Jahr wird auch in der Studie von Okada et. al.<sup>91</sup> diskutiert. Patienten, die eine gewisse Anzahl an Jahren compliant waren, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit auch in Zukunft therapietreu zu sein. Dies könnte allerdings auch darauf zurückzuführen sein, dass nur die Patienten langfristig behandelt werden, bei denen die Therapie auch erfolgreich ist.

In der AMD-Kohorte zeigt sich eine Steigerung der Abbruchrate von 10 % im ersten Jahr auf 15 % im zweiten Jahr der Behandlung. Hinsichtlich der Anzahl an verpassten Terminen steigt die Anzahl an Patienten mit zumindest einem verpassten Termin von 31 % im ersten Jahr der Behandlung auf 43 % im zweiten Jahr. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in Bobykin's<sup>110</sup> Studie zur Ranibizumab Therapie bei nAMD. Während in der initialen Stabilisierungsphase Complianceraten von über 90 % erreicht werden, sinken diese auf 48,6 % - 63,3 % in der Erhaltungsphase ab.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Vergleich der Gesamtanzahl an Untersuchungsterminen während des untersuchten Zeitraums.

In der VISION-Studie<sup>109</sup>, die die DMÖ-Behandlung mit Ranibizumab im klinischen Alltag untersucht, zeigte sich ein sukzessives Abnehmen der Arztbesuche von 9,5 Besuchen im ersten Jahr auf 7,0 Besuchen im zweiten Jahr und schlussendlich 4,0 Besuchen im fünften Jahr der Behandlung. Mit einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 29,9 Monaten und 24,8 Untersuchungsterminen in der DMÖ-Gruppe ergeben sich in dieser Studie häufigere Untersuchungstermine als in der VISION-Studie.

Auch in der AMD-Kohorte zeigt sich mit im Mittel 22,4 Besuchen bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 22,3 Monaten häufigere Untersuchungen als in der Metastudie von Kim et al.<sup>65</sup> In der Studie von Kim et al., die ein PRN-Injektionschema im klinischen Alltag bei Patienten mit einer nAMD untersucht, finden durchschnittlich 9,0 Klinikbesuche im ersten Jahr und 7,9 im zweiten Jahr der Behandlung statt.

Basierend auf den Daten dieser Forschungsstudie sowie vergleichbaren Ergebnissen in der Literatur scheint die Länge des Behandlungszeitraums ein wichtiger krankheitsübergreifender Einflussfaktor hinsichtlich der Compliance zu sein. In dieser Forschungsarbeit zeigt die DMÖ-Kohorte mehr Therapieabbrüche und Terminverspätungen, was als eine schlechtere Compliance interpretiert werden kann. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die dem Makulaödem vorausgehende Krankheitsgeschichte miteinzubeziehen. Diabetepatienten haben bei Diagnosestellung eines Makulaödems schon eine lange Leidensgeschichte hinter sich,<sup>111</sup> wohingegen das Makulaödem aufgrund einer altersbedingten Degeneration häufig deutlich rascher auftritt und ohne schon bestehenden langjährigen Krankheitsverlauf. Diese deutlich höhere Anzahl an Krankheitsjahren vor dem Auftreten des Makulaödems könnte ein wichtiger Faktor für die signifikant höhere Anzahl an verpassten Terminen im ersten Jahr der Behandlung ( $p=0,002$ ) sowie die signifikant höhere Anzahl an Therapieabbrüchen ( $p<0,001$ ) von Patienten mit einem DMÖ gegenüber Patienten mit einem Makulaödem aufgrund einer AMD sein.

Interessant ist, dass im zweiten Jahr der Behandlung keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen festzustellen sind. Ein Erklärungsansatz dafür wäre, dass Patienten mit einer nAMD mit einer „neuartigen“ Krankheit konfrontiert sind und zu Beginn der Therapie motiviert sind, diese zu behandeln. Mit längerer Krankheitsdauer dann jedoch, ernüchtert über den chronischen Verlauf, unter ähnlichen Complianceproblematiken wie Patienten mit einem Diabetes mellitus leiden.

Vor diesem Hintergrund muss auch der in dieser Forschungsarbeit signifikant ( $p=0,003$ ) längere Beobachtungszeitraum der DMÖ-Patienten kritisch betrachtet werden. In dieser Forschungsarbeit werden Diabetespatienten im Mittel 29,9 Monate und AMD-Patienten 22,3 Monate untersucht. Während sich die meisten Untersuchungsergebnisse auf das erste und zweite Jahr nach Therapiebeginn beziehen und somit unabhängig von der Gesamtuntersuchungsdauer sind, könnte der längere Untersuchungszeitraum einen Einfluss auf die Parameter „Gesamtanzahl der Termine“, „mindestens ein Therapieabbruch“, „im untersuchten Zeitraum nie mehr als 14 Tage zu spät“ und „in weniger als 10 % der Termine mehr als 14 Tage zu spät“ haben.

## 4.6 Injektionsanzahl

Die sinkende Compliance im Laufe der Therapie und damit einhergehend die selteneren Arztbesuche und abnehmende Anzahl an Injektionen stehen laut vielen Studien in einem engen Zusammenhang mit abnehmender Visusverbesserungen im Verlaufe der Therapie. In Studien, die den Visusverlauf und die Anzahl der intravitrealen Anti-VEGF-Injektionen untersuchen und mit Zulassungsstudien vergleichen ist die Real-World-Problematik in der Therapie des DMO bzw. der AMD erstmalig aufgefallen. Während in der ANCHOR Studie<sup>57</sup> zur Untersuchung der nAMD eine Verbesserung von im Mittel +11,3 Buchstaben bei monatlichen Ranibizumab-Injektionen beschrieben wird, wird in der

Real-World-Metastudie von Kim et al.<sup>65</sup> lediglich eine Verbesserung von +5 Buchstaben bei durchschnittlich 5,0 Injektionen im ersten Jahr der Behandlung beschrieben. In der Real-World-Studie von Gillies et al.<sup>112</sup>, die nAMD-Patienten über 7 Jahre beobachteten, finden sich im ersten Jahr der nAMD-Behandlung ein Median von 6 Injektionen bzw. 5 Injektionen in den folgenden Jahren bei einer mittleren Visusverbesserung von +6,3 Buchstaben. In der bisher größten angelegten Real-World-Studie LUMINOUS<sup>82</sup> bekommen nAMD-Patienten im Mittel 5 Injektionen im ersten Jahr, was zu einer Visusverbesserung von +3,1 Buchstaben führt. In unserer Studie bekommen AMD-Patienten im Median 7 Injektionen im ersten und 6 Injektionen im zweiten Jahr der Behandlung. Somit werden Patienten unserer Studie im Durchschnitt etwas häufiger intravitreal behandelt als in der Real-World-Studie von Gillies et al. Doch auch bei uns bleibt die Anzahl an Injektionen deutlich unter den in Zulassungsstudien gewählten monatlichen bzw. zweimonatlichen Zeitintervallen.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in der DMÖ-Kohorte im Vergleich von Real-World-Daten und Zulassungsstudien. In der VISTA- und VIVID-Studie wird ein 4- bzw. 8-wöchiges Injektionsintervall mit einer Lasertherapie verglichen.<sup>113</sup> In der 4-wöchigen Kohorte werden im Durchschnitt 11,8 (VISTA) bzw. 12,2 (VIVID) Injektionen und eine Visusverbesserung von +12,5 bzw. +10,5 Buchstaben erreicht, in der 8-wöchigen Kohorte werden 8,4 (VISTA) bzw. 8,7 (VIVID) Injektionen verabreicht und eine Verbesserung des Visus von +10,7 in beiden Studien im ersten Jahr erreicht. Auch hier zeigen sich in Real-World-Studien geringere Injektionzahlen mit schlechteren Resultaten. So werden in der APOLLON Studie<sup>114</sup> lediglich 7,6 Injektionen und +7,8 Buchstaben, in der Studie von Dinah et al.<sup>115</sup> 6,2 Injektionen und +4 Buchstaben und in der VISION Studie<sup>109</sup> 5,2 Injektionen verabreicht und eine Visusverbesserung von +5,3 Buchstaben innerhalb des ersten Jahres erreicht. In der VISION-Studie sinkt die Anzahl an Injektionen von 5,2 im ersten Jahr auf 3 Injektionen im zweiten, 2,2 Injektionen im dritten, 1,2 Injektionen im

vierten und 0,8 Injektionen im fünften Jahr der Behandlung. Der Visus verbessert sich zunächst um +8,9 Buchstaben nach 24 Monaten und sinkt dann auf eine durchschnittliche Visusbesserung von +4 Buchstaben nach 5 Jahren Therapie im Vergleich zum Startvisus. Auch in der LUMINOUS-Studie<sup>83</sup> finden sich niedrigere Injektionsraten. So bekommen die Patienten im Durchschnitt 4,5 Injektionen im ersten Jahr der Behandlung, die zu einer Verbesserung des Visus von +3,5 Buchstaben führt. In dieser Forschungsarbeit bekommen DMÖ Patienten im ersten Jahr der Behandlung im Mittel 7 Injektionen und im zweiten Jahr 5 Injektionen. Unsere Ergebnisse decken sich somit im ersten Jahr am ehesten mit den Ergebnissen der APOLLON-Studie, auch wenn diese lediglich ein 12-monatiges Untersuchungsfenster hatten.

Im Vergleich mit randomisierten klinischen Studien zeigen auch unsere Real-World-Daten, dass ein 4- bzw. 8-wöchiges Injektionsintervall im klinischen Alltag nicht umsetzbar ist. Nichtsdestotrotz werden die Patienten dieser Forschungsarbeit im Vergleich mit der bisher größten Real-World-Studie LUMINOUS häufiger behandelt und hatten mehr Arztbesuche. In der OCEAN Studie<sup>116</sup>, die die Real-World-Daten bei intravitrealer Ranibizumab-Therapie in Deutschland untersucht, finden sich in dem ersten Jahr der Behandlung durchschnittlich 4,4 Injektionen. Im zweiten Jahr der Behandlung fällt diese Zahl deutlich auf lediglich 0,9 Injektionen ab. Die erhöhte Anzahl an Injektionen in unserer Forschungsstudie gegenüber vergleichbaren deutschen und internationalen Studien könnte verschiedene Gründe haben. Ziemssen et al.<sup>116</sup> diskutieren in der OCEAN-Studie, dass ein möglicher Grund für seltenere Injektionen die insuffiziente OCT-Überwachung in Deutschland ist. Hier könnte ein Selektionsbias in unserer Studie vorliegen. Die OCEAN-Studie ist eine multizentrische Studie an 250 Studienzentren. Darunter fallen Universitäten, Kliniken und ambulante Ophthalmologen. Im Gegensatz dazu werden in der vorliegenden Forschungsstudie lediglich Patienten im universitären Setting untersucht. Durch das monozentrische Studiensetting und eine sehr spezialisierte Makulasprechstunde

könnte es so zu einer höheren Injektionsfrequenz kommen. Täglich werden in der Makulasprechstunde ca. 30 Injektionen durchgeführt. Auch interessant ist der nicht signifikante Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Injektionen zwischen den Patientenkollektiven dieser Studie sowie die relativ konstante Injektionsanzahl im ersten und zweiten Jahr der Behandlung. Während Real-World-Studien bei Patienten mit einem altersbedingten Makulaödem relativ konstant bleibende Injektionsraten beschreiben (Gillies et al.<sup>112</sup> 6 Injektionen im ersten Jahr der Behandlung und 5 im zweiten), fallen diese bei Patienten mit einem diabetischen Makulaödem deutlich ab (OCEAN-Studie<sup>116</sup> 4,4 Injektionen im ersten Jahr der Behandlung und 0,9 im zweiten). Ein möglicher Erklärungsansatz für die ähnliche Anzahl an Spritzen im ersten und zweiten Jahr in beiden Kollektiven dieser Forschungsarbeit könnte sein, dass sich Patienten durch die sehr spezialisierte Makulasprechstunde gut betreut fühlen und die behandelten Ärzte gut darin ausgebildet sind Krankheitsaktivitäten zu erkennen und Patienten zu einem Wiederkommen zu motivieren. Interessant wären weitere Forschungsarbeiten, die die Patientenbehandlung an der LMU mit anderen Einrichtungen vergleichen.

Der Verlauf des Visus wird in anderen Studien vor allem im Zusammenhang mit der Anzahl der Injektionen betrachtet. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen und der Verbesserung des Visus scheint sowohl für Patienten mit einem diabetischen Makulaödem als auch für Patienten mit einem altersbedingten Makulaödem zu gelten. In unserer Forschungsstudie wird dagegen nicht die Anzahl der Injektionen, sondern die Anzahl der Therapieabbrüche in Zusammenhang mit dem Visusverlauf untersucht. Während es in der AMD-Kohorte keinen Zusammenhang gibt (Abbildung 13), zeigen sich in der DMÖ-Kohorte, bei unterschiedlicher Anzahl an Therapieabbrüchen, signifikant unterschiedliche Visusverläufe (Abbildung 12) ( $p=0,017$ ). Gillies et al.<sup>112</sup> finden in ihrer Studie auch für nAMD-Patienten einen engen Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung des Visus und einem Abbruch der Therapie. Der Abbruch einer Therapie

führt laut Gillies et al. zur Reaktivierung und weiteren Verschlechterung der Erkrankung. Umso wichtiger ist es, die Patienten zu einer regelmäßigen Therapie zu motivieren, auch wenn subjektiv vielleicht lediglich eine Stabilisierung des Visus und keine Verbesserung empfunden wird.

## 4.7 Medikamente

Neben der Anzahl der Injektionen muss auch das verwendete Medikament betrachtet werden. In dieser Forschungsarbeit fallen in der AMD-Kohorte 52 % der Injektionen auf den Wirkstoff Ranibizumab und 44 % auf Aflibercept. In der DMÖ-Kohorte wird 62 % Ranibizumab und 31 % Aflibercept injiziert.

Ranibizumab war 2006 der erste zugelassene Anti-VEGF-Wirkstoff zur Behandlung der nAMD. 2011 folgte die Zulassung für die Behandlung der DMÖ. Aflibercept war der zweite Wirkstoff, der 2012 erstmalig für die nAMD und 2014 für das DMÖ zugelassen wurde.

Während Gillies et al.<sup>117</sup> für die nAMD beim Vergleich der Wirkstoffe hinsichtlich der Visusentwicklung keinen Unterschied in der Wirksamkeit feststellen können, zeigt die Protocol-T-Studie<sup>118</sup> bei mittlerem bis schlechtem initialen Visus bei Patienten mit einem DMÖ eine stärkere Verbesserung des Visus unter Aflibercept-Therapie. Hinsichtlich der Compliance wird in der Studie von Gillies et al.<sup>112</sup> kein Unterschied zwischen den verwendeten Medikamenten und der Abbruchrate bei Patienten mit einer nAMD festgestellt. Allerdings sind Patienten in der Studie von Westborg et al.<sup>119</sup>, die mit Aflibercept behandelt werden, besser compliant als Patienten, die mit Ranibizumab behandelt werden. Hier könnten jedoch neben dem Medikament auch die unterschiedlich angewandten Behandlungsschemata eine Rolle spielen. Nach den initialen 3 Injektionen wird die Ranibizu-



mab-Kohorte nach dem T&E-Schema weiterbehandelt, während Patienten in der Aflibercept-Gruppe nach einem 2-monatigem Injektionsschemata behandelt werden. Mit Aflibercept behandelte Patienten bekommen dadurch im Anschluss im Vergleich häufiger Injektionen, was wie oben diskutiert ein wichtiger Einflussfaktor für den Visusverlauf ist. Eine erfolgreichere Behandlung aufgrund eines häufigeren Injektionsintervalls kann durch den besseren Visusverlauf ein positiver Einflussfaktor für die Compliance sein.<sup>91</sup> Dies könnte eine mögliche Erklärung sein, wieso Aflibercept ein positiver Einfluss auf die Compliance zugeschrieben wird. In unserer Forschungsarbeit bekommen 44 % der Patienten mit einer AMD und 31 % der Patienten mit einem DMÖ Aflibercept gespritzt. Da ein stärkeres Ansprechen bisher nur für Patienten mit einem diabetischen Makulaödem beschrieben ist, ist der Einfluss des verwendeten Medikaments in der AMD-Gruppe als eher gering einzuschätzen. In der DMÖ-Kohorte dieser Forschungsstudie könnte der geringere Anteil an Aflibercept im Gegensatz zu Ranibizumab einen negativen Einfluss auf die Motivation des Patienten und dadurch auch auf die Compliance haben. Dies könnte ein Einflussfaktor für den hohen Anteil an Patienten mit einem Therapieabbruch im ersten Jahr der Behandlung in der DMÖ-Kohorte dieser sein. Der niedrigere Anteil an Aflibercept könnte auch durch die spätere Zulassung für das DMÖ im Jahr 2014 bedingt sein, da die Daten im Zeitraum von 2011 bis 2015 erhoben wurden. Weitere Forschungsarbeiten in einer detaillierten Subgruppenanalyse vor und nach Zulassung von Aflibercept sowie einem Vergleich mit Ranibizumab in der DMÖ-Kohorte ist notwendig, um den Einfluss des verwendeten Medikaments herauszuarbeiten.

Neben der Frequenz spielt auch die Verabreichungsart des Medikamentes eine Rolle. Senra et al.<sup>120</sup> untersuchen mittels Fragebögen die Patientenerfahrungen hinsichtlich intravitrealer Injektionen. 56 % der Patienten, die eine intravitreale Injektion erhalten sollen,

geben Angst vor der Injektion ins Auge an. Unter anderem fürchten Patienten Nebenwirkungen wie Schmerzen, Schädigungen des Auges und ein Risiko für eine Erblindung. Es ist naheliegend, dass daher eine orale Medikation bevorzugt wird.<sup>79</sup> Die weitere Entwicklung der Anti-VEGF-Therapie bleibt abzuwarten. Wichtig wären Studien, die die Compliance bei intravitrealer und lokaler Therapie untersuchen.

Im Zusammenhang mit der Wahl des richtigen Medikaments muss insbesondere auch auf die zum Teil erheblichen Kosten Bezug genommen werden, die bei intravitrealer Anti-VEGF-Therapie entstehen. In Ländern, in denen die Kosten nicht vollständig von der Krankenkasse getragen werden, sind Finanzierungsschwierigkeiten teilweise der Haupteinflussfaktor für eine schlechte Compliance bei der Behandlung eines DMÖ.<sup>121</sup> Kostengünstigere Alternativen wie Bevacizumab (60 \$ / Dosis) können eine gute Alternative gegenüber Ranibizumab (1170 \$ / Dosis) und Aflibercept (1850 \$ / Dosis) bei vergleichbaren Ergebnissen sein.<sup>122, 123</sup>

## 4.8 Administration

Während in Deutschland die Kostenfrage einer Behandlung eher von untergeordneter Bedeutung ist, hat das Versicherungswesen dagegen seine eigenen administrativen Hürden. In unserer Forschungsstudie gibt es signifikante Verspätungen der Patienten bedingt durch administrative Hürden in beiden Patientenkollektiven. Bis ins Jahr 2014 mussten Patienten eine Therapiegenehmigung bei der Krankenkasse einholen. Erst dann konnte die Therapie begonnen bzw. fortgesetzt werden. Da dieser bürokratische Akt oft Aufwand auf Seiten des Patienten verursachte und Zeit kostete, kam es in beiden Patientenkollektiven zu signifikanten Therapieverzögerungen. In der Studie von Droegen et al.<sup>124</sup>, die auf einer deutschen Real-World-Studienpopulation basiert, beschreiben sie bei etwa der Hälfte der Patienten ein Unwohlsein gegenüber der Kostenbeteiligung, wie sie früher für

das OCT teilweise üblich war. Probleme hinsichtlich des Genehmigungsprozesses gibt es in seinen Ergebnissen selten, auch wenn er den Genehmigungsprozess als „zeitaufwendig“ beschreibt. Auch in der multinationalen AURA-Studie<sup>67</sup> werden Unterschiede bezüglich des Injektionsintervalls aufgrund von gesundheitssystemspezifischen Regularien diskutiert. Trotz ähnlicher administrativer Hürden ist die Therapieverzögerung in der DMÖ-Kohorte signifikant ( $p=0,012$ ) größer als in der AMD-Kohorte. Interessanterweise kommen Patienten in der DMÖ-Kohorte auch abgesehen von administrativen Hürden signifikant später zu ihren Terminen als Patienten in der AMD-Gruppe ( $p=0,013$ ). Wie bereits oben diskutiert, ist einer der Haupteinflussfaktoren der Compliance die Anzahl der Krankheitsjahre. Während DMÖ-Patienten häufig bereits viele Jahre mit Diabetes assoziierten Folgeerkrankungen kämpfen, tritt die Krankheit bei AMD-Patienten eher plötzlich und ohne vorherigen Leidensweg auf. Wie auch bei anderen Komorbiditäten ist man bei „neuartigen“ Krankheiten mit klar definiertem Symptom eher motiviert am Krankheitsgeschehen zu partizipieren als bei chronischen Krankheiten. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, wieso AMD-Patienten zu Beginn der Therapie mit im Mittel 34,8 Tagen einen signifikant schnelleren Therapiestart haben als DMÖ-Patienten mit 50,2 Tagen. Auch in der Studie von Angermann et al.<sup>86</sup>, einer österreichischen Studie zum Vergleich der Compliance von nAMD- und DMÖ-Patienten, wird eine längere Zeitverzögerung von 20,1 Tagen in der DMÖ-Gruppe im Gegensatz zu 7,6 Tagen in der nAMD-Gruppe zwischen Diagnosestellung und erster intravitrealer Behandlung beschrieben, auch wenn diese nicht weiter diskutiert wird. Interessant wären in diesem Zusammenhang weitere Forschungsarbeiten, die die Compliance zwischen akuten und chronischen Krankheiten im ophthalmologischen Bereich untersuchen.

## 4.9 Geschlecht

Doch nicht nur das Alter, die Therapiedauer und medikamentenspezifische Faktoren, sondern auch das Geschlecht sollte im Rahmen der Compliance diskutiert werden. In den letzten Jahren wurde das männliche Geschlecht als Risikofaktor für DM II identifiziert, auch wenn die Gründe hierfür noch nicht vollständig geklärt sind.<sup>125</sup> In dieser Forschungsstudie sind 64 % der an einem DMÖ erkrankten Patienten männlichen Geschlechts. Dies ist leicht höher als im Vergleich mit anderen Studien, die zu intravitrealer Therapie bei Patienten mit einem Diabetischen Makulaödem erhoben wurden. So sind in der OCEAN-Studie<sup>116</sup> 57,5 % der Patienten männlich und in der LUMINOUS-Studie 54,7 %<sup>83</sup>. Frauen erkranken, unter anderem bedingt durch ihre höhere Lebenserwartung, häufiger an einer AMD.<sup>25</sup> In dieser Forschungsarbeit sind 59 % der behandelten Patienten weiblichen Geschlechts. Dies deckt sich mit anderen Studien zu intravitrealer Therapie bei Patienten mit einer AMD. In der Studie von Gillies et al.<sup>112</sup> sind 61 % weiblichen Geschlechts und in der Metastudie von Kim et al. 63,3 %.<sup>65</sup>

Bezüglich gender-assozierten Complianceunterschieden lässt sich laut Literatur eine leichte Tendenz zur besseren Compliance von Männern gegenüber Frauen herausarbeiten. Dieser Unterschied ist allerdings nicht auf alle Krankheiten anwendbar und darf nicht verallgemeinert werden. Einerseits gibt es Studien, die das weibliche Geschlecht mit einer besseren Compliance in Verbindung bringen. Dies könnte z.B. in Zusammenhang damit stehen, dass Frauen zu einem gesünderen Lebensstil tendieren.<sup>126</sup> Auch hinsichtlich der Langzeit-Compliance bei der Einhaltung von Diäten beschreiben Leung et al.<sup>127</sup> eine schlechtere Compliance von männlichen Patienten. Andererseits beschreiben Manteuffel et al.<sup>128</sup> bei der Auswertung von Millionen von Patientendaten eine schlechtere Compliance von Frauen hinsichtlich der Medikamenteneinnahme. Die erhöhte Prävalenz von psychosozialen Krankheiten bei Frauen ist in vielen Studien<sup>129, 130</sup> nachgewiesen worden

und könnte ein möglicher Einflussfaktor sein, weshalb Frauen in manchen Studien eine schlechtere Compliance aufweisen als Männer. Auch eine erhöhte Prävalenz von Einsamkeit im Alter<sup>131</sup> kann, insbesondere für Krankheiten im hohen Alter, eine wichtige Rolle spielen. Weiterhin wird eine erhöhte Rate von unerwünschten Nebenwirkungen bei Frauen im Gegensatz zu Männern diskutiert.<sup>132</sup> Unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten sind einer der Hauptgründe für Therapieabbrüche und Unzufriedenheit mit der Therapie.<sup>133</sup> Nebenwirkungen bei der Therapie mit intravitrealen Anti-VEGF-Medikamenten sind allerdings selten. Schwerwiegende Nebenwirkungen werden in der Meta-studie von Van der Reis et al.<sup>134</sup> mit einer Häufigkeit von unter 1 % angegeben.

In dieser Forschungsarbeit ist die signifikant ( $p < 0,001$ ) männerdominante DMÖ-Kohorte weniger compliant als die frauendominante AMD-Kohorte. Aufgrund der uneinheitlichen Literatur und der spärlichen Datenlage im Bereich der Makulaödembehandlung scheint das Geschlecht jedoch von untergeordneter Rolle gegenüber anderen bereits diskutierten Einflussfaktoren.

#### **4.10 Psychosoziale Einflussfaktoren**

Der große Einfluss psychosozialer Faktoren ist bereits im Zusammenhang mit Komorbiditäten und Einsamkeit diskutiert worden. Im Zusammenhang des psychosozialen Einflusses auf die Compliance ist es wichtig, neben den negativen Einflüssen auch auf die positiven Einflussfaktoren in Form von sozialem Support einzugehen.

In der Metastudie von Jin et al.<sup>79</sup> zeigen 23 der 101 untersuchten Artikel einen starken Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren und der Compliance. Psychosoziale Faktoren beschreiben hier eine Vielzahl von zwischenmenschlichen Beziehungen, Glaubenssätze der Patienten, Motivation, Krankheitsbewusstsein und die Arzt-Patienten-Beziehung.

Die Behandlungszufriedenheit von Patienten stellt laut Barbosa et al.<sup>135</sup> einen starken Einflussfaktor bezüglich der Patientencompliance dar. Eine gesunde Beziehung sowie Vertrauen sind die Grundlage einer jeden Behandlung. „Collaborative care“, also die kooperative Versorgung, schließt eine sorgfältige Berücksichtigung der Bedürfnisse des Patienten, eine enge Beziehung zum Hausarzt sowie eine regelmäßige Schulung von Ärzten, Krankenschwestern und Patienten ein. Eine unterstützende, begleitende und keinesfalls vorwurfsvolle Haltung der Ärzte und Krankenschwestern gegenüber dem Patienten ist von essentieller Bedeutung für einen erfolgreichen, ganzheitlichen Therapieplan.<sup>136</sup> Eine regelmäßige Schulung des ärztlichen Personals hinsichtlich der Bedeutung der Compliance und neuer Behandlungsstrategien ist essentiell. So zeigen Patienten in der Studie von Zolnierek et al.<sup>137</sup> bei guter Kommunikation mit ihrem Arzt eine um den Faktor 2.16 höhere Wahrscheinlichkeit, therapietreu zu sein. Insbesondere langjähriges Vertrauen zum Arzt sowie ein gemeinsames Erarbeiten der Therapieziele in Form einer partizipativen (das heißt unter gleichberechtigter und aktiver Beteiligung von Patient und Arzt) Entscheidungsfindung ist von größter Wichtigkeit.<sup>138</sup> Seltener Augenkontakt, kurze Zeitspannen des Arzt-Patientenkontakts und eine paternalistische, autoritäre Entscheidungsfindung sowie Verwendung einer schwerverständlichen Fachsprache sollten vermieden werden.<sup>79</sup> In unseren Telefoninterviews geben 17,5 % der AMD-Patienten Probleme mit der Klinik und weitere 10 % einen Arztwechsel als Grund für das Nichterscheinen an. In der DMÖ-Kohorte beschwerten sich 10,4 % über die Klinik und 8,5 % geben einen Arztwechsel an. Die Gründe für Arzt bzw. Klinikwechsel können vielfältig sein. Billinghurst et al.<sup>139</sup> beschreiben in ihrer Studie, dass 41 % der Patienten ihren Arzt aufgrund der Entfernung zu ihrem Wohnort wechseln. 36 % fühlen sich unzufrieden mit der Organisation und 35 % unzufrieden mit der Behandlung an sich. Alrasheedi et al.<sup>140</sup> beschreiben eine zunehmende Frustration bei Patienten mit zunehmender Wartezeit, die in einer schlech-

teren Compliance in der Befolgung von Empfehlungen des Arztes resultiert. In einer Untersuchung der Gesamtaufenthaltsdauer von Patienten an der Augenklinik der LMU zeigt sich eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 229 Minuten pro Patient.<sup>141</sup> Al-Harajin et al.<sup>142</sup> beschreiben in ihrer Studie eine signifikante Assoziation zwischen einer Wartezeit von weniger als 20 Minuten und der Patientenzufriedenheit. Es ist dementsprechend davon auszugehen, dass eine durchschnittliche Wartezeit von über 200 Minuten pro Patient pro Termin bei vielen, insbesondere arbeitstätigen, Patienten auf Unzufriedenheit stößt. Auch ist es wahrscheinlich, dass eine Vielzahl von Patienten nach initialer Behandlung an der Universität zu einem niedergelassenen Arzt wechseln, der besser zu erreichen ist. In der Studie von Heimes et al.<sup>88</sup> zu Abbruchkriterien bei intravitrealer Therapie war die Länge der Anreise mit 38 % der Hauptabbruchgrund eines Therapieabbruchs. Ob Patienten unzufrieden mit der ärztlichen Behandlung waren, lässt sich aus den Daten dieser Forschungsstudie nicht ableiten. Auch muss durch das monozentrische universitäre Design dieser Studie ein mögliches Selektionsbias in Betracht gezogen werden. Eine generell schlechtere Compliance von Patienten, die an universitären Einrichtungen behandelt werden, findet sich in der Studie von Westborg et al.<sup>119</sup>. In ihrer Forschungsarbeit finden sie eine 30 % schlechtere Compliance bei universitärer Behandlung im Gegensatz zu nichtuniversitären Einrichtungen.

Neben einer Schulung des Personals ist auch eine adäquate Schulung des Patienten unabdingbar. Liu et al.<sup>81</sup> beschreiben eine um den Faktor 1,97 höhere Compliance von geschulten Patienten gegenüber nicht geschulten. Adäquat geschulte Patienten mit einem Diabetes mellitus zeigen eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle, Medikamenteneinnahme, Diät-Maßnahmen, Lebensstiländerungen und der Fußpflege.<sup>143</sup> Patienten müssen die medizinischen Anweisungen verstehen, um dementsprechend handeln zu können. Aus diesem Grund wird heutzutage in der Nationalen Versor-

gungsleitlinie Diabetes empfohlen, Diabetiker mit Hilfe strukturierter Schulungsprogramme (sogenannter Disease Management Programme) hinsichtlich ihrer Krankheit regelmäßig aufzuklären, da die erfolgreiche Therapie schlussendlich von der Compliance des Patienten abhängt.<sup>144</sup> Der Arzt kann lediglich moderierend dazu beitragen, die gesetzten Therapieziele zu erreichen und die notwendige emotionale Unterstützung leisten. Die Wichtigkeit dieser Eigenmotivation zeigt sich auch in der Studie von Jin et al.<sup>79</sup>, die die Überzeugung und Motivation des Patienten bezüglich der Krankheit und der Therapie untersuchen. Patienten weisen eine bessere Compliance auf, wenn sie von einer konsequenten Therapie überzeugt und sich der Krankheit und deren mögliche Konsequenzen bewusst sind. Unspezifische diffuse Ängste hinsichtlich der Krankheit und Behandlung und deren Nebenwirkungen sowie das Gefühl der Hilflosigkeit und Unkontrollierbarkeit tragen dagegen zu einer schlechteren Compliance bei.<sup>145</sup> Trotz einer Vielzahl an Studien, die den positiven Effekt therapieunterstützender Programme sowohl international<sup>146</sup> als auch in Deutschland<sup>147</sup> untermauern, sind für die intravitreale Behandlung bisher keine therapieunterstützenden Programme im deutschen Gesundheitswesen verankert.

Neben Arzt, Behandlungsteam und Patient muss zur erfolgreichen Behandlung auch das soziale Umfeld des Patienten mit einbezogen werden. Um Ängste und Frustrationen zu bewältigen, hat sich die familiäre und soziale Unterstützung als einer der wichtigsten positiven Einflussfaktoren für das persönliche Wohlbefinden des Patienten gezeigt. Sie verbessert die Compliance ganz wesentlich. Die familiäre Unterstützung hilft dabei, die Krankheit zu akzeptieren und generell die Einstellung zur Erkrankung zu verbessern. Laut Gomes-Villas Boas et al.<sup>148</sup> ist die soziale Unterstützung sogar der positivste Einflussfaktor für die Compliance bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Eine mangelnde sozialer Unterstützung führt dementsprechend zur schlechteren Krankheitsbewältigung sowie zu einem geringeren Durchhaltevermögen.<sup>149</sup>



Umgekehrt können familiäre Probleme negative Auswirkungen auf die Motivation des Patienten haben. Familiäre Schwierigkeiten können vielfältig sein. So können z.B. angespannte familiäre Verhältnisse oder Krankheiten von Angehörigen dazu führen, dass Patienten nicht zur Behandlung erscheinen.<sup>150</sup> Auch ein subjektiver Mangel an familiärer Unterstützung kann vom Patienten als Problem empfunden werden.<sup>149</sup> Eine Anbindung an Selbsterfahrungsgruppen kann diese Lücke füllen und als weitere Strategie zur Krankheitsbewältigung genutzt werden.<sup>151</sup> So können in Gruppen positive Einflussfaktoren gesteigert werden, indem zusammen Sport gemacht oder gemeinsam nach gesunden Essensrezepten recherchiert wird, die sich mit der Diabetesdiät vereinbaren lassen. Gemeinsam kann der Umgang in Form einer aktiven Krankheitsbewältigung gefördert werden.

Beide Patientenkollektive geben auch „keine Erklärung“ in den Telefoninterviews als Grund für verpasste Termine an. Es ist schwierig zu eruieren, woran diese unscharfe Beschreibung liegt. Ein Erklärungsansatz wäre, dass die Patienten zu zum Teil Jahre in der Vergangenheit liegenden Terminen befragt wurden und sich schlichtweg nicht mehr an den Grund erinnern konnten. Insbesondere für die Patienten mit einem DMÖ scheint dies ein Problem zu sein, die signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger „keine Erklärung“ angaben. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür wäre, dass Patienten mit einer AMD eine besser zu überschauende Erkrankung im Gegensatz zu Patienten mit einem DMÖ haben. Patienten mit einem Diabetes mellitus leiden, wie bereits beschrieben, unter einer Vielzahl an diabetesassoziierten Komorbiditäten mit zum Teil jahrelanger Krankheitsgeschichte. Für Patienten mit einer AMD tritt das Makulaödem als „neuartige“ Krankheit auf und könnte deshalb besser in Erinnerung bleiben.

### 4.11 Grenzen der Auswertung

Während in groß angelegten Metastudien eine Vielzahl an Einflussfaktoren herausgearbeitet wurde, konnte in dieser Studie nur auf eine begrenzte Anzahl an Einflussfaktoren eingegangen werden. So gab es keine Abfrage der gesundheitlichen Bildung, keine Erhebung der Motivation und Einstellung des Patienten, die Nikotin- und Alkoholanamnese wurde nicht regelmäßig erhoben und auch eine gute Compliance in der Patientengeschichte konnte aufgrund des limitierten Datensatzes aus der universitären Augenklinik nicht erhoben werden. Auch soziale und wirtschaftliche Faktoren wie beispielsweise das Einkommen des Patienten bzw. Unvereinbarkeit mit der Berufstätigkeit wurden nicht erfragt. Weiter ist die unscharfe Gruppierung der in den Telefoninterviews erhobenen Daten eine mögliche Einschränkung der Interpretation der Daten dieser Forschungsarbeit. Dies liegt daran, dass die Patienten im Rahmen der Telefonumfrage teilweise zu Ereignissen befragt wurden, die bereits Jahre in der Vergangenheit lagen. Dies erklärt, weshalb sich einige Patienten nicht erinnern konnten, warum sie nicht zum vereinbarten Termin erschienen waren. Auch die zum Teil geringe Patientenzahl in den erhobenen Kategorien der Telefoninterviews ließ vergleichende Aussagen nur für die Kategorien „Andere Krankheiten“, „Keine Erklärung“, „Persönliches“ und „Probleme mit der Klinik“ zu. Ein mögliches Selektionsbias unserer Daten könnte durch die ausschließliche Auswertung von Patienten an der LMU-Universitätsklinik aufgetreten sein. Damit ist nicht klar, ob unsere Befunde den „durchschnittlichen“ Patienten repräsentieren, da etwa 70 % der intravitrealen Injektionen in ambulanten Settings bei niedergelassenen Ärzten durchgeführt und nur die schwierigeren Fälle in Universitätskliniken behandelt werden. Zuletzt muss darauf hingewiesen werden, dass ein Vergleich der Studien hinsichtlich der Compliance durch die uneinheitliche Definition in der Literatur häufig nicht eindeutig möglich ist.

## 4.12 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mangelnde Compliance ein großes Problem in der Gesundheitsversorgung darstellt. Insbesondere Patienten mit chronischen Erkrankungen scheinen betroffen. In dieser Arbeit zeigen sich DMÖ-Patienten weniger therapietreu als Patienten mit einem Makulaödem aufgrund einer AMD. Dies scheint einen negativen Einfluss auf das Therapieergebnis hinsichtlich des Visus zu haben sowie eine große Belastung für das Gesundheitssystem zu sein. Insbesondere die Anzahl der Krankheitsjahre sowie eine ausbleibende Verbesserung der Symptome und weitere Komorbiditäten stellen ein Risiko für schlechte Compliance da. Auch wenn in dieser Forschungsarbeit einzelne Risikofaktoren herausgearbeitet werden konnten, ist es wichtig, die Variablen nicht unabhängig voneinander zu betrachten. Die Einteilung von Patienten in Kohorten kann einen Überblick über die Lebenslage geben, für den individuellen Patienten muss dies allerdings nicht zutreffen. Die Miteinbeziehung der individuellen Bedürfnisse der Patienten sowie aller einflussnehmenden Faktoren zu einem ganzseitigen Patientenbild ist unabdingbar.

## Literaturverzeichnis

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. **Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Global Health.* 2014;2(2):e106-e16.
2. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. **Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss.** *Eye and vision.* 2015;2(1):17.
3. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. **Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: The rotterdam study.** *Archives of ophthalmology.* 1998;116(5):653-8.
4. Liew G, Michaelides M, Bunce C. **A comparison of the causes of blindness certifications in england and wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010.** *BMJ open.* 2014;4(2).
5. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. **Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035.** *Diabetes research and clinical practice.* 2014;103(2):137-49.
6. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins AM, Simon DI. **Intracoronary optical coherence tomography: A comprehensive review: Clinical and research applications.** *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2009;2(11):1035-46.
7. Zhao Y, MacCormick IJ, Parry DG, Leach S, Beare NA, Harding SP, Zheng Y. **Automated detection of leakage in fluorescein angiography images with application to malarial retinopathy.** *Scientific reports.* 2015;5:10425.
8. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, De Jong P, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J. **Prevalence of age-related macular degeneration in the united states.** *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 2004;122(4):564-72.
9. Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. **Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature.** *Survey of ophthalmology.* 2016;61(1):18-32.
10. Papadopoulos Z. **Recent developments in the treatment of wet age-related macular degeneration.** *Current medical science.* 2020;40(5):851-7.
11. Schuster AK, Wolfram C, Pfeiffer N, Finger RP. **Ophthalmology 2019-where do we stand? : An analysis of the treatment situation in germany.** *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.* 2019;116(9):829-37.
12. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. **Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
13. Jacobs E, Rathmann W. **Deutscher gesundheitsbericht diabetes 2018:** Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe 2018. Available from: [https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht\\_2018.pdf](https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2018.pdf), 9-19, Last accessed: 11.06.2021
14. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishniah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY. **Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy.** *Diabetes care.* 2012;35(3):556-64.

15. Cohen SR, Gardner TW. **Diabetic retinopathy and diabetic macular edema.** *Developments in ophthalmology.* 2016;55:137-46.
16. Kollias AN, Ulbig MW. **Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment.** *Deutsches Ärzteblatt international.* 2010;107(5):75-84.
17. Das UN. **Diabetic macular edema, retinopathy and age-related macular degeneration as inflammatory conditions.** *Archives of medical science : AMS.* 2016;12(5):1142-57.
18. Augenklinik des Universitätsklinikums Erlangen. **Formen der makuladegeneration.** Available from: <http://www.augenklinik.uk-erlangen.de/universitaetsmedizin/makula-ivom/altersbedingte-makuladegeneration/>, 1, Last accessed: 21.03.2020
19. Augenklinik I, Universitätsspital Bern. **Diabetische retinopathie.** Available from: [https://clinisurf.elearning.aum.iml.unibe.ch/htmls/slide.html?clinisurf\[ophtalfundus|vasa\]16, 1](https://clinisurf.elearning.aum.iml.unibe.ch/htmls/slide.html?clinisurf[ophtalfundus|vasa]16, 1), Last accessed: 10.11.2020
20. Grehn F. **Augenheilkunde.** Springer. 2019;32:335-42.
21. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. **Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment.** *Survey of ophthalmology.* 2009;54(1):1-32.
22. Wahrlich NN. **Diabetische retinopathie: Eine szientometrische analyse:** Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin; 2012, 2-6.
23. Ravinder A, Bressler SB, Davis MD, Ferris III FL, Klein R, Lindblad AS, Milton RC, Sperduto RD. **Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-related eye disease study report number 3.** *Ophthalmology.* 2000;107(12):2224-32.
24. Ehrlich R, Harris A, Kheradiya NS, Winston DM, Ciulla TA, Wirostko B. **Age-related macular degeneration and the aging eye.** *Clin Interv Aging.* 2008;3(3):473-82.
25. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. **The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The beaver dam eye study.** *Ophthalmology.* 1997;104(1):7-21.
26. Hirvelä H, Luukinen H, Läärä E, Sc L, Laatikainen L. **Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older.** *Ophthalmology.* 1996;103(6):871-7.
27. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. **Smoking and the risk of age-related macular degeneration: A meta-analysis.** *Annals of epidemiology.* 2008;18(8):647-56.
28. Katsi VK, Marketou ME, Vrachatis DA, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, Vardas PE, Kallikazaros I. **Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: A review of the current evidence.** *Journal of hypertension.* 2015;33(12):2382-8.
29. Diep TM, Tsui I. **Risk factors associated with diabetic macular edema.** *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2013;100(3):298-305.
30. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, Mcmeel JW. **Diabetic macular edema, risk factors and concomitants.** *Acta ophthalmologica Scandinavica.* 1999;77(2):170-5.
31. Chew EY. **Diabetic retinopathy and lipid abnormalities.** *Current opinion in ophthalmology.* 1997;8(3):59-62.
32. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, Brancati FL, Hubbard LD, Couper D, Group A. **The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: The atherosclerosis risk in communities study.** *Ophthalmology.* 2002;109(7):1225-34.

33. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. **The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: Iv. Diabetic macular edema.** *Ophthalmology.* 1984;91(12):1464-74.
34. Musat O, Cernat C, Labib M, Gheorghe A, Toma O, Zamfir M, Boureanu AM. **Diabetic macular edema.** *Rom J Ophthalmol.* 2015;59(3):133-6.
35. Mathenge W. **Age-related macular degeneration.** *Community Eye Health.* 2014;27(87):49-50.
36. Stahl A. **The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration.** *Deutsches Arzteblatt international.* 2020;117(29-30):513-20.
37. Lang GK. **Augenheilkunde.** 2019: 19-20.
38. Shamir RR, Friedman Y, Joskowicz L, Mimouni M, Blumenthal EZ. **Comparison of snellen and early treatment diabetic retinopathy study charts using a computer simulation.** *International journal of ophthalmology.* 2016;9(1):119-23.
39. Koçak-Altintas A, Citirik M. **Anti-vegf therapy for diabetic macular edema. Diabetic Retinopathy:** Avid Science; 2016. 2-25.
40. Tomi A. **Correlations of fluorescein angiography and optical coherence tomography (oct) in the diagnosis of age-related macular degeneration.** *Oftalmologia (Bucharest, Romania : 1990).* 2011;55(2):60-9.
41. Ting TD, Oh M, Cox TA, Meyer CH, Toth CA. **Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration.** *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 2002;120(6):731-7.
42. Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, Blasco-Suñe C. **Laser treatment for diabetic macular edema in the 21st century.** *Current diabetes reviews.* 2014;10(2):100-12.
43. Kernt M, Cheuteu R, Liegl RG, Seidensticker F, Cserhati S, Hirneiss C, Haritoglou C, Kampik A, Ulbig M, Neubauer AS. **Navigierte fokale retinale lasertherapie mit dem navilas®-system bei diabetischem makulaödem.** *Der Ophthalmologe.* 2012;109(7):692-8.
44. Penman A, Crowder K, Watkins W. **Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early treatment diabetic retinopathy study research group.** *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 1985;103(12):1796-806.
45. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li X-Y, Liu CC, Lou J, Whitcup SM, Group ftOCS. **Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients.** *Retina (Philadelphia, Pa).* 2011;31(5):915-23.
46. Kane FE, Burdan J, Cutino A, Green KE. **Iluvien: A new sustained delivery technology for posterior eye disease.** *Expert opinion on drug delivery.* 2008;5(9):1039-46.
47. Age-Related Eye Disease Study Research G. **A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins c and e, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: Areds report no. 8.** *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 2001;119(10):1417-36.
48. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. **Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The age-related eye disease study 2 (areds2) randomized clinical trial.** *Jama.* 2013;309(19):2005-15.
49. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. **Effects of a combination of beta carotene and vitamin a on lung cancer and cardiovascular disease.** *The New England journal of medicine.* 1996;334(18):1150-5.

50. Gesellschaft DO. **Supplements in age-related macular degeneration: Recommendations by the German ophthalmological society, the German retina society and the German professional association of ophthalmologists--October 2014.** *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.* 2015;112(1):35-40.
51. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS. **Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: Rise and ride.** *Ophthalmology.* 2012;119(4):789-801.
52. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. **Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: A systematic review and network meta-analysis.** *PLOS ONE.* 2014;9(7):e102309.
53. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. **The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema.** *Ophthalmology.* 2011;118(4):615-25.
54. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Gao B, Zeitz O, Ruckert R, Schmelter T, Sandbrink R, Heier JS. **One-year outcomes of the DA VINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema.** *Ophthalmology.* 2012;119(8):1658-65.
55. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U. **Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration.** *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-48.
56. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. **Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.** *The New England journal of medicine.* 2006;355(14):1419-31.
57. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S. **Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration.** *The New England journal of medicine.* 2006;355(14):1432-44.
58. Augsburger M, Sarra GM, Imesch P. **Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: A comparative study.** *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 2019;257(9):1889-95.
59. Shienbaum G, Gupta OP, Fecarotta C, Patel AH, Kaiser RS, Regillo CD. **Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: Clinical and economic impact.** *American journal of ophthalmology.* 2012;153(3):468-73.e1.
60. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC. **Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial.** *Lancet (London, England).* 2013;382(9900):1258-67.
61. Vardarinos A, Gupta N, Janjua R, Iron A, Empeslidis T, Tsaousis KT. **24-month clinical outcomes of a treat-and-extend regimen with ranibizumab for wet age-related macular degeneration in a real life setting.** *BMC ophthalmology.* 2017;17(1):58.
62. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, Abdelfattah NS, Sadda SR. **Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for**

- neovascular age-related macular degeneration: Trex-AMD 1-year results.** *Ophthalmology*. 2015;122(12):2514-22.
63. Wykoff CC, Ou WC, Croft DE, Payne JF, Brown DM, Clark WL, Abdelfattah NS, Sadda SR. **Neovascular age-related macular degeneration management in the third year: Final results from the trex-AMD randomised trial.** *The British journal of ophthalmology*. 2018;102(4):460-4.
64. Rufai SR, Almuhtaseb H, Paul RM, Stuart BL, Kendrick T, Lee H, Lotery AJ. **A systematic review to assess the 'treat-and-extend' dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration using ranibizumab.** *Eye (London, England)*. 2017;31(9):1337-44.
65. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. **Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration.** *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2016;36(8):1418-31.
66. Gemenetzi M, Patel PJ. **A systematic review of the treat and extend treatment regimen with anti-VEGF agents for neovascular age-related macular degeneration.** *Ophthalmology and therapy*. 2017;6(1):79-92.
67. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, Hoyng CB, Hykin P, Staurenghi G, Heldner S, Bogumil T, Heah T, Sivaprasad S. **Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration.** *The British journal of ophthalmology*. 2015;99(2):220-6.
68. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. **Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration.** *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
69. World Health O. **Adherence to long-term therapies : Evidence for action.** Geneva: World Health Organization; 2003:22-23.
70. Donovan JL, Blake DR. **Patient non-compliance: Deviance or reasoned decision-making?** *Social science & medicine*. 1992;34(5):507-13.
71. Chong V. **Ranibizumab for the treatment of wet AMD: A summary of real-world studies.** *Eye*. 2016;30(2):270.
72. Sachs H, Wilke R. **Anti VEGF therapy under real-life conditions: Adherence determines long term outcome in neovascular AMD.** *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2016;233(8):958-64.
73. Attyia A, El Bahnasy R, Abu Salem M, Al-Batanony M, Ahamed A. **Compliance of diabetic patients with the prescribed clinical regimen.** *Menoufia Medical Journal*. 2013;26(1):54-7.
74. Petermann FM, Stephan. **Grundlagen und möglichkeiten der complianceverbesserung** in: F.Petermann compliance und selbstmanagement. : Hogrefe, Verlag für Psychologie. 1998:78-84
75. Kleinsinger F. **Working with the noncompliant patient.** *The Permanente journal*. 2010;14(1):54-60.
76. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, Kreutzer T, Schiefelbein J, Rottmann M, Priglinger S, Kort UKU. **Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice.** *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018;38(12):2293-300.
77. Kortüm KU, Müller M, Kern C, Babenko A, Mayer WJ, Kampik A, Kreutzer TC, Priglinger S, Hirneiss C. **Using electronic health records to build an ophthalmologic data warehouse and visualize patients' data.** *American journal of ophthalmology*. 2017;178:84-93.



78. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. **The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: A review.** *Int J Clin Pract.* 2008;62(1):76-87.
79. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. **Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective.** *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):269-86.
80. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. **Association of treatment adherence with real-life va outcomes in amd, dme, and brvo patients.** *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ).* 2018;12:13-20.
81. Liu J, Yang Y, Zhou J, Liu T, Zhang W, Wei L, Wu S. **Prevalence and associated factors of compliance behaviors among middle-aged and older hypertensive patients in china: Results from the china health and retirement longitudinal study.** *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19).
82. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, Wykrota H, Sharma S, Dunger-Baldauf C, Lacey S, Macfadden W, Mitchell P. **Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: Results from luminous, a global real-world study.** *Retina (Philadelphia, Pa).* 2020;40(9):1673-85.
83. Mitchell P, Sheidow TG, Farah ME, Mahmood S, Minnella AM, Eter N, Eldem B, Al-Dhibi H, Macfadden W, Parikh S, Dunger-Baldauf C, Mahgoub MM, Schmidt-Erfurth U. **Effectiveness and safety of ranibizumab 0.5 mg in treatment-naïve patients with diabetic macular edema: Results from the real-world global luminous study.** *PLoS One.* 2020;15(6):e0233595.
84. Kim YS, Sunwoo S, Lee HR, Lee KM, Park YW, Shin HC, Kim CH, Kim DH, Kim BS, Cha HS, Huh BY. **Determinants of non-compliance with lipid-lowering therapy in hyperlipidemic patients.** *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2002;11(7):593-600.
85. Jankowska-Polańska B, Świątoniowska-Lonc N, Sławuta A, Krówczyńska D, Dudek K, Mazur G. **Patient-reported compliance in older age patients with chronic heart failure.** *PloS one.* 2020;15(4):e0231076.
86. Angermann R, Rauegger T, Nowosielski Y, Casazza M, Bilgeri A, Ulmer H, Zehetner C. **Treatment compliance and adherence among patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration treated by anti-vascular endothelial growth factor under universal health coverage.** *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 2019;257(10):2119-25.
87. Subhi Y, Sørensen TL. **Neovascular age-related macular degeneration in the very old (≥90 years): Epidemiology, adherence to treatment, and comparison of efficacy.** *Journal of ophthalmology.* 2017;2017:7194927.
88. Heimes B, Gunnemann F, Ziegler M, Gutfleisch M, Spital G, Pauleikhoff D, Lommatzsch A. **Compliance of age related macular degeneration patients undergoing anti-vegf therapy : Analysis and suggestions for improvement.** *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.* 2016;113(11):925-32.
89. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, Wells JA, 3rd. **Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab.** *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 2012;130(9):1153-61.
90. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR. **Subgroup analysis of the marina study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration.** *Ophthalmology.* 2007;114(2):246-52.

91. Okada M, Mitchell P, Finger RP, Eldem B, Talks SJ, Hirst C, Paladini L, Barratt J, Wong TY, Loewenstein A. **Nonadherence or nonpersistence to intravitreal injection therapy for neovascular age-related macular degeneration: A mixed-methods systematic review.** *Ophthalmology.* 2021;128(2):234-47.
92. Zlateva GP, Javitt JC, Shah SN, Zhou Z, Murphy JG. **Comparison of comorbid conditions between neovascular age-related macular degeneration patients and a control cohort in the medicare population.** *Retina (Philadelphia, Pa).* 2007;27(9):1292-9.
93. Wallick CJ, Hansen RN, Campbell J, Kiss S, Kowalski JW, Sullivan SD. **Comorbidity and health care resource use among commercially insured non-elderly patients with diabetic macular edema.** *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina.* 2015;46(7):744-51.
94. Saadat Z, Nikdoust F, Sheybani H, Bahremand M, Shobeiri E, Saadat H, Moharramzad Y, Morisky D. **Adherence to antihypertensives in patients with comorbid condition.** *Nephro-Urology Monthly.* 2015;7.
95. Polat O, İnan S, Özcan S, Doğan M, Küsbeci T, Yavaş GF, İnan Ü. **Factors affecting compliance to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with age-related macular degeneration.** *Turkish journal of ophthalmology.* 2017;47(4):205-10.
96. Rockwell JM, Riegel B. **Predictors of self-care in persons with heart failure.** *Heart & lung : the journal of critical care.* 2001;30(1):18-25.
97. Jimmy B, Jose J. **Patient medication adherence: Measures in daily practice.** *Oman medical journal.* 2011;26(3):155-9.
98. Krüger Falk M, Kemp H, Sørensen TL. **Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment.** *American journal of ophthalmology.* 2013;155(1):89-95.e3.
99. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. **Prevalence, demographics, and treatment characteristics of visual impairment due to diabetic macular edema in a representative canadian cohort.** *Journal of ophthalmology.* 2012;2012:159167.
100. Hidaka BH. **Depression as a disease of modernity: Explanations for increasing prevalence.** *J Affect Disord.* 2012;140(3):205-14.
101. Steffen A, Thom J, Jacobi F, Holstiege J, Bätzing J. **Trends in prevalence of depression in germany between 2009 and 2017 based on nationwide ambulatory claims data.** *J Affect Disord.* 2020;271:239-47.
102. Ducat L, Philipson LH, Anderson BJ. **The mental health comorbidities of diabetes.** *Jama.* 2014;312(7):691-2.
103. Kreider KE. **Diabetes distress or major depressive disorder? A practical approach to diagnosing and treating psychological comorbidities of diabetes.** *Diabetes Ther.* 2017;8(1):1-7.
104. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI. **Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration.** *Ophthalmology.* 2001;108(10):1893-900; discussion 900-1.
105. Casten R, Rovner B. **Depression in age-related macular degeneration.** *Journal of visual impairment & blindness.* 2008;102(10):591-9.
106. Augustin A, Sahel JA, Bandello F, Dardennes R, Maurel F, Negrini C, Hieke K, Berdeaux G. **Anxiety and depression prevalence rates in age-related macular degeneration.** *Investigative ophthalmology & visual science.* 2007;48(4):1498-503.
107. Babenko AY, Mosikian AA, Lebedev DL, Khrabrova EA, Shlyakhto EV. **Mental state, psychoemotional status, quality of life and treatment compliance in patients**

- with type 2 diabetes mellitus.** Journal of comparative effectiveness research. 2019;8(2):113-20.
108. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. **Psychosocial care for people with diabetes: A position statement of the american diabetes association.** Diabetes care. 2016;39(12):2126-40.
109. Van Aken E, Favreau M, Ramboer E, Denhaerynck K, MacDonald K, Abraham I, Brié H. **Real-world outcomes in patients with diabetic macular edema treated long term with ranibizumab (vision study).** Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2020;14:4173-85.
110. Bobykin EV. **the influence of patient compliance with antiangiogenic therapy on its efficacy for neovascular age-related macular degeneration.** Vestnik oftalmologii. 2014;130(4):88-96.
111. Romero-Aroca P. **Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness.** World journal of diabetes. 2011;2(6):98-104.
112. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, McAllister IL, Essex RW, Morlet N, Hunyor AP. **Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: Data from an observational study.** Ophthalmology. 2015;122(9):1837-45.
113. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Brown DM. **Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema.** Ophthalmology. 2014;121(11):2247-54.
114. Korobelnik JF, Daien V, Faure C, Tadayoni R, Giocanti-Auregan A, Dot C, Kodjikian L, Massin P. **Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in france: Results from the apollon study.** Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2020;258(3):521-8.
115. Dinah C, Ghulakhszian A, Sim SY, Minocha A, Nokhostin S, Posner E, Cheong-Lee R, George S. **Aflibercept for treatment-naïve diabetic macula oedema in a multi-ethnic population: Real-world outcomes from north west london.** PLoS One. 2021;16(2):e0246626.
116. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, Voegeler J, Koch M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G. **Intravitreal ranibizumab therapy for diabetic macular edema in routine practice: Two-year real-life data from a non-interventional, multicenter study in germany.** Diabetes Ther. 2018;9(6):2271-89.
117. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, Pecher FL, McAllister IL. **Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial.** JAMA ophthalmology. 2019;137(4):372-9.
118. Cai S, Bressler NM. **Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: Recent clinically relevant findings from drcr.Net protocol t.** Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(6):636-43.
119. Westborg I, Rosso A. **Risk factors for discontinuation of treatment for neovascular age-related macular degeneration.** Ophthalmic epidemiology. 2018;25(2):176-82.
120. Senra H, Balaskas K, Mahmoodi N, Aslam T. **Experience of anti-vegf treatment and clinical levels of depression and anxiety in patients with wet age-related macular degeneration.** American journal of ophthalmology. 2017;177:213-24.

121. Habib AE, Abdel-Kader AA, Eissa IM, Awadein A. **Adherence to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-vegf) drugs in diabetic macular edema in an egyptian population: A health belief model.** Current eye research. 2019;44(3):303-10.
122. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR. **Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: Analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial.** JAMA ophthalmology. 2016;134(8):888-96.
123. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW. **Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: Two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial.** Ophthalmology. 2016;123(6):1351-9.
124. Droege KM, Muether PS, Hermann MM, Caramoy A, Viebahn U, Kirchhof B, Fauser S. **Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life.** Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2013;251(5):1281-4.
125. Nordström\* A, Hadrévi J, Olsson T, Franks PW, Nordström P. **Higher prevalence of type 2 diabetes in men than in women is associated with differences in visceral fat mass.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016;101(10):3740-6.
126. Fodor GJ, Kotrec M, Bacskai K, Dorner T, Lietava J, Sonkodi S, Rieder A, Turton P. **Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-european study.** Journal of hypertension. 2005;23(6):1261-6.
127. Leung AWY, Chan RSM, Sea MMM, Woo J. **An overview of factors associated with adherence to lifestyle modification programs for weight management in adults.** Int J Environ Res Public Health. 2017;14(8).
128. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. **Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines.** Journal of women's health (2002). 2014;23(2):112-9.
129. Abate KH. **Gender disparity in prevalence of depression among patient population: A systematic review.** Ethiopian journal of health sciences. 2013;23(3):283-8.
130. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martínez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacín C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA. **Prevalence of mental disorders in europe: Results from the european study of the epidemiology of mental disorders (esemed) project.** Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum. 2004(420):21-7.
131. Srivastava S, Ramanathan M, Dhillon P, Maurya C, Singh SK. **Gender differentials in prevalence of loneliness among older adults in india: An analysis from who study on global ageing and adult health.** Ageing International. 2020.
132. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, Brune K, Dormann H. **Women encounter adrs more often than do men.** European journal of clinical pharmacology. 2008;64(10):999-1004.
133. Berhe DF, Taxis K, Haaijer-Ruskamp FM, Mulugeta A, Mengistu YT, Burgerhof JGM, Mol PGM. **Impact of adverse drug events and treatment satisfaction on patient**

- adherence with antihypertensive medication - a study in ambulatory patients.** British journal of clinical pharmacology. 2017;83(9):2107-17.
134. van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JS. **A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections.** Retina (Philadelphia, Pa). 2011;31(8):1449-69.
135. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, Germain N, Rofail D. **A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence.** Patient preference and adherence. 2012;6:39-48.
136. Burkhart PV, Sabaté E. **Adherence to long-term therapies: Evidence for action.** Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing. 2003;35(3):207.
137. Zolnierek KB, Dimatteo MR. **Physician communication and patient adherence to treatment: A meta-analysis.** Medical care. 2009;47(8):826-34.
138. Kerse N, Buetow S, Mainous AG, 3rd, Young G, Coster G, Arroll B. **Physician-patient relationship and medication compliance: A primary care investigation.** Ann Fam Med. 2004;2(5):455-61.
139. Billinghamurst B, Whitfield M. **Why do patients change their general practitioner? A postal questionnaire study of patients in avon.** The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners. 1993;43(373):336-8.
140. Alrasheedi KF, Al-Mohaithef M, Edrees HH, Chandramohan S. **The association between wait times and patient satisfaction: Findings from primary health centers in the kingdom of saudi arabia.** Health services research and managerial epidemiology. 2019;6
141. Kern C, König A, Fu DJ, Schworm B, Wolf A, Priglinger S, Kortuem KU. **Big data simulations for capacity improvement in a general ophthalmology clinic.** Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2021;259(5):1289-96.
142. Al-Harajin RS, Al-Subaie SA, Elzubair AG. **The association between waiting time and patient satisfaction in outpatient clinics: Findings from a tertiary care hospital in saudi arabia.** J Family Community Med. 2019;26(1):17-22.
143. Mokabel FM, Aboulazm SF, Hassan HE, Al-Qahtani MF, Alrashedi SF, Zainuddin FA. **The efficacy of a diabetic educational program and predictors of compliance of patients with noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus in al-khobar, saudi arabia.** J Family Community Med. 2017;24(3):164-72.
144. Fawcett J. **Thoughts about meanings of compliance, adherence, and concordance.** Nursing science quarterly. 2020;33(4):358-60.
145. Abu-Yaghi NE, Abed AM, Khlaifat DF, Nawaiseh MB, Emoush LO, AlHajjaj HZ, Abojaradeh AM, Hattar MN, Abusaleem SK, Sabbagh HM, Abu Gharbieh YA, Quaqazeh SA. **Factors affecting compliance to anti-vascular endothelial growth factor treatment of diabetic macular edema in a cohort of jordanian patients.** Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2020;14:921-9.
146. Hisashige A. **The effectiveness and efficiency of disease management programs for patients with chronic diseases.** Global journal of health science. 2012;5(2):27-48.
147. Kostev K, Rockel T, Jacob L. **Impact of disease management programs on hba1c values in type 2 diabetes patients in germany.** Journal of diabetes science and technology. 2017;11(1):117-22.
148. Gomes-Villas Boas LC, Foss MC, Freitas MC, Pace AE. **Relationship among social support, treatment adherence and metabolic control of diabetes mellitus patients.** Revista latino-americana de enfermagem. 2012;20(1):52-8.

149. Gu L, Wu S, Zhao S, Zhou H, Zhang S, Gao M, Qu Z, Zhang W, Tian D. **Association of social support and medication adherence in chinese patients with type 2 diabetes mellitus.** Int J Environ Res Public Health. 2017;14(12):1522.
150. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR. **The challenge of patient adherence.** Ther Clin Risk Manag. 2005;1(3):189-99.
151. Simmons D. **Diabetes self help facilitated by local diabetes research: The coventry asian diabetes support group.** Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1992;9(9):866-9.

## **Danksagung**

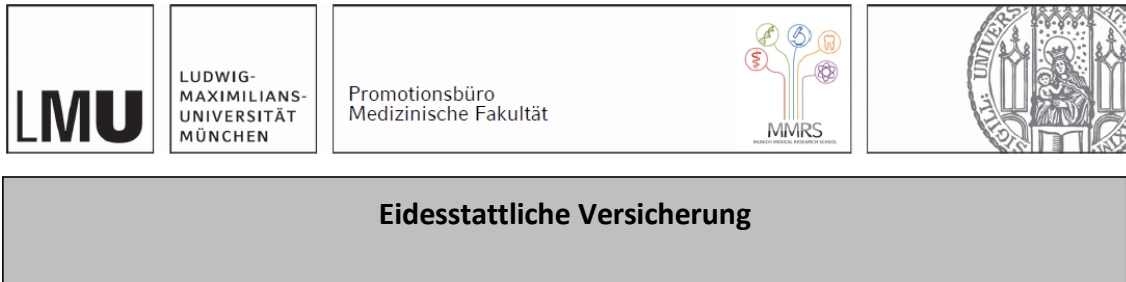
Zuallererst möchte ich mich bei meinem Betreuer und Doktorvater Herr PD Dr. Karsten Kortüm bedanken, der mich von der Ideengestaltung über die Publikation des Papers bis zur Abgabe meiner Doktorarbeit hervorragend unterstützt hat und sowohl im wissenschaftlichen als auch persönlichen Bereich mit Rat und Tat zur Seite stand. Die Durchführung und das Gelingen der Arbeit wäre ohne ihn nicht möglich gewesen.

Weiterhin gilt meine Danksagungen den weiteren Mitarbeitern und Kollegen der Augenklinik in München, insbesondere Herrn Prof. Dr. Siegfried Priglinger für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes sowie die freundliche und konstruktive Unterstützung, sowie Frau Dr. Herold, die mich als Mitbetreuerin während meiner Doktorarbeit unterstützt hat.

Ich bedanke mich bei meinen Freunden und Studienkollegen, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder bedanken, die mir jederzeit tatkräftig zur Seite stehen. Ihre Unterstützung, Motivation und Herzlichkeit haben den Weg durch Studium und Doktorarbeit ermöglicht.

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Ich, Maximilian Weiß, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Vergleich der Compliance von Patienten  
mit diabetischem Makulaödem und Patienten  
mit Makulaödem infolge einer altersbedingten  
Makuladegeneration bei intravitrealer  
Anti-VEGF-Therapie im klinischen Alltag**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 26.03.2022

Maximilian Weiß

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand



---

## Publikationsliste

Die Dissertation wurde in folgenden Teilen in folgenden Publikationen veröffentlicht:

### Zeitschriftenartikel

Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, et al. **COMPLIANCE AND ADHERENCE OF PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA TO INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY IN DAILY PRACTICE**. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2018; 38(12):2293-2300.

### Poster

Weiss, M., et al. (2017). "**Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal Anti-VEGF therapy**", ARVO Annual Meeting, Baltimore, MD, USA, May 7-11, 2017.