

Ophthalmologie

<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01117-2>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

DOG
Deutsche Ophthalmologische
GesellschaftGesellschaft
für AugenheilkundeBVA
Berufsverband
der Augenärzte
Deutschlands e.V.Retinologische
Gesellschaft
German Retina SocietyDeutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)¹ · Retinologische Gesellschaft e. V. (RG)² · Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)³¹ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, München, Deutschland² Retinologische Gesellschaft e. V., Freiburg, Deutschland³ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., Düsseldorf, Deutschland

Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration

Stand Februar 2020

Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie ist der etablierte Therapiestandard bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) [1–12]. Aufgrund neuer Ergebnisse zu therapeutischen Strategien und neuen Medikamenten ist eine Aktualisierung der Stellungnahme zur Anti-VEGF-Therapie der nAMD in Deutschland sinnvoll. Die folgenden Kernaussagen werden im anschließenden Langtext näher ausgeführt und erläutert.

Kernaussagen

1. Die Diagnostik zur IVOM-Indikationsstellung soll umfassen

Augenärztliche Untersuchung mit bestkorrigiertem Visus, Fundoskopie in Mydriasis, Makula-OCT und zumindest bei der Erstindikationsstellung eine Fluoreszeinangiographie.

2. Wirksamkeit der Medikamente

Zugelassene Medikamente sind Ranibizumab [13, 14], Aflibercept [15, 16] und Brolucizumab [17]. Als Off-label-Medikament steht Bevacizumab zur Verfügung [18–21]. Sie sind in ihrer grundlegenden Effektivität bezüglich des Visus und der Reduktion der zentralen Netzhautdicke über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren, basierend auf den vorliegenden Studienergebnissen [13–21], als ähnlich wirksam anzusehen.

3. Unterschiedliche Behandlungsstrategien mit gleicher Effektivität

3.1. Initiale Therapie

Initial sollen 3 intravitreale Medikamenteneingaben (IVOM) in 4-wöchentlichem Abstand erfolgen.

3.2. Behandlungsstrategien nach der initialen Therapie

Eine Kontrolle des Befundes mittels Visus, OCT und Fundoskopie soll 4 Wochen nach der dritten IVOM erfolgen, um zu diesem Zeitpunkt die weitere Be-

handlungsstrategie in Abhängigkeit vom Befund festzulegen:

3.2.1. Feste Behandlungsintervalle

3.2.1.1. Monatliche Therapie. Zulassungsstudien Ranibizumab [13, 14], kontinuierliche Behandlungsarme in den CATT- und IVAN-Studien [18–21].

3.2.1.2. Zweimonatliche Therapie. Zulassungsstudien Aflibercept und Kontrollarm in Zulassungsstudien Brolucizumab [15, 16].

3.2.1.3. Dreimonatliche Therapie mit Reduktionsmöglichkeit auf 2 Monate. Zulassungsstudien Brolucizumab [17].

3.2.2. Behandlungsserien in Abhängigkeit von der Läsionsaktivität („pro re nata“ [PRN])

PRN-Behandlungsarme in CATT- (Einzelinjektionen; [18, 19]) und IVAN-Studie (3 Injektionen; [20, 21]); nach Beendigung einer Behandlungsserie wird bei monatlichen Kontrollen in den nächsten 6 Monaten bei Aktivitätszeichen weiterbehandelt.

Diese Leitlinie erscheint auch in der Zeitschrift *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

3.2.3. Modifikation des Behandlungsintervalls in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat & Extend“ [T&E])

Bei jeder Kontrolle erfolgt eine weitere IVOM. Bei persistierender Aktivität bei 4-wöchentlicher Behandlung, Beibehaltung des Intervalls. Bei stabilisierter Situation Verlängerung des Kontroll- und Behandlungsintervalls um 2 bis 4 Wochen. Bei erneuter Aktivität Verkürzung des Kontroll- und Behandlungsintervalls um 2 bis 4 Wochen [22–29].

3.3. Kriterien für die Auswahl der individuellen Behandlungsstrategie

- Als Grundsatz gilt „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ zur Vermeidung sowohl von Unter- als auch von Überbehandlung.
- Konsequente Kontrolluntersuchungen und Optimierung der individualisierten Therapie oft über viele Jahre sind entscheidend. Dabei ist die Adhärenz der Patienten von zentraler Bedeutung.
- Der Befund und der Verlauf des Partnerauges sind bei der Auswahl einer gewählten Behandlungsstrategie zu bedenken.

4. Wiederbehandlungs- und Aktivitätskriterien

- Abnahme der subretinalen, intraretinalen zystoiden oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit oder der diffusen Netzhautdicke bis zur Stabilisierung (OCT)
- Neuauftreten oder relevante Zunahme der subretinalen, intraretinalen zystoiden oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit oder der diffusen Netzhautdicke seit der letzten IVOM oder Kontrolluntersuchung (OCT)
- Weitere Visusminderung, die nicht durch Atrophie oder Vernarbung verursacht ist
- Zunahme oder neue sub- oder intraretinale Blutung

5. Weitere Aspekte der Therapie

5.1. Medikamentenwechsel

Ein Medikamentenwechsel kann bei morphologischer Verschlechterung oder ungenügendem Effekt trotz konsequenter Therapie und adäquater Kontrollintervalle erwogen werden.

5.2. Auslassversuch bzw. Therapieende

- *Initialtherapie*: Bei fehlendem morphologischem und funktionellem Ansprechen kann ein Auslassversuch gemacht werden.
- *PRN*: Wenn über 6 Monate nach Beendigung einer Behandlungsserie keine Aktivitätszeichen sichtbar sind, kann von einer inaktiven CNV ausgegangen werden und können die Kontrollintervalle verlängert werden.
- *T&E*: Wenn bei Kontrollen mit einem 12-Wochen-Intervall insgesamt eine Stabilisierung (keine Aktivitätszeichen) über 12 Monate vorliegt, sollen weitere Kontrollen ohne Behandlung durchgeführt werden.

5.3. Wiederaufnahme der Therapie nach Stabilisierung

Bei erneuter Krankheitsaktivität soll die Therapie wie bei der initialen Behandlung wiederaufgenommen werden.

5.4. Abbruch

Ein Abbruch der Therapie soll bei Absinken der Sehschärfe auf $<0,05$ durch Atrophie oder Fibrose erfolgen.

5.5. Kontrolluntersuchung nach einer IVOM

Zusätzlich zur Aufklärung des Patienten bezüglich der Symptome einer Endophthalmitis sollte eine Kontrolluntersuchung nach einer IVOM innerhalb der ersten Woche zur Beurteilung evtl. entzündlicher Reaktionen erfolgen. Eine OCT-Untersuchung ist dann in der Regel nicht erforderlich. Eine prophylaktische Antibiotikagabe soll nicht erfolgen.

Die Anti-VEGF-Therapie ist der etablierte Therapiestandard der nAMD in Deutschland und auch international [30, 31]. Die grundlegenden Therapieprinzipien und eine Darstellung der bisherigen klinischen Studien wurden in früheren Stellungnahmen von BVA, DOG und RG bereits detailliert dargestellt [1–12]. Aufgrund neuer Studien und Medikamenten ergeben sich neue Aspekte, die im Folgenden ausführlicher erläutert werden.

1. Diagnostik und Indikationsstellung

Eine detaillierte funktionelle und morphologische Untersuchung soll ebenso erfolgen, wie in den früheren Stellungnahmen dargestellt [1–12]. Hierbei sollen neben der Bestimmung des bestkorrigierten Visus und der Fundoskopie die fluoreszeinangiographische Charakterisierung der neovaskulären AMD zumindest für die erstmalige Indikationsstellung einer Anti-VEGF-Therapie sowie die OCT-Untersuchung (SD- oder SS-OCT oder Weiterentwicklungen) als Basis für die Verlaufsbeobachtung zentral durchgeführt werden [32]. Eine ausführliche Darstellung zu verschiedenen technischen Aspekten, zum konkreten klinischen Einsatz sowie zur Auswertung wurde in der Stellungnahme von BVA, DOG und RG zum Thema „Optische Kohärenztomographie (OCT)“ zusammengefasst [33, 34]. Die Detektion einer CNV mittels OCT-Angiographie [35, 36] sowie die alleinige OCT-Untersuchung reichen für die erstmalige Indikationsstellung zur Behandlung einer neovaskulären AMD nicht aus.

2. Wirksamkeit der Medikamente

Als zugelassene Medikamente stehen bei der nAMD Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, Schweiz), Aflibercept (Eylea®, Bayer, Basel, Schweiz) und Brolicizumab (Beovu®, Novartis, Basel, Schweiz) zur Verfügung. Diese Medikamente sind in ihrer grundlegenden Effektivität bezüglich des Visus und der Reduktion der zentralen Netzhautdicke (CRT im OCT) über einen Beobach-

tungszeitraum von 2 Jahren, basierend auf den vorliegenden Studienergebnissen, als ähnlich wirksam anzusehen [13–17]. Brolucizumab zeigte in den Zulassungsstudien im direkten Vergleich mit Aflibercept bei nicht signifikant unterschiedlichem Visusergebnis (primärer Endpunkt) eine etwas stärkere Flüssigkeitsreduktion in der OCT (v. a. der subretinalen Flüssigkeit) bei teilweise längeren Injektionsintervallen [17], wobei Letztere durch das Studiendesign mitverursacht wurden. Zudem wurde sowohl in den Zulassungsstudien (Hawk & Harrier) als auch nach der Markteinführung von Brolucizumab in den USA über seltene Fälle mit intraokularen Entzündungen berichtet, die z. T. mit retinalen Vaskulitiden und Gefäßokklusionen einhergingen [17, 37]. Bevacizumab (Avastin®, Roche, Basel, Schweiz) im „off-label use“ erscheint bezüglich der Effektivität und des Nebenwirkungsprofils [38] ähnlich zu den zugelassenen Medikamenten zu wirken [18–21]. Es ist zudem anzumerken, dass eine direkt vergleichende Bewertung immer dadurch begrenzt ist, dass nur wenige direkte Head-to-head-Studien vorliegen oder dass es sich im Studiendesign um Non-inferiority-Studien handelte.

3. Unterschiedliche Behandlungsstrategien mit gleicher Effektivität

3.1. Initiale Therapie

Bei allen Medikamenten und allen angewendeten Behandlungsstrategien soll eine initiale Therapie („initiale Aufsättigung“ oder „loading phase“) mit 3 intravitrealen operativen Medikamenteneinigaben (IVOM) in 4-wöchigen Abständen erfolgen.

3.2. Behandlungsstrategien nach der initialen Therapie

In den Zulassungsstudien und weiteren klinischen Untersuchungen wurden nach der initialen Therapie verschiedene Behandlungsstrategien angewendet. Um hierzu in Abhängigkeit vom Befund die weitere therapeutische Strategie festle-

gen zu können, sollte eine Kontrolle des Befundes mittels Visus, OCT und Fundoskopie 4 Wochen nach der dritten IVOM erfolgen. Die Studienergebnisse der unterschiedlichen Behandlungsstrategien (s. unten) zeigen, dass besonders bei den individuellen Patienten eine unterschiedliche Wirkdauer (charakterisiert durch das notwendige Intervall zwischen den einzelnen IVOM bzw. IVOM-Serien) vorzuliegen scheint. Deshalb ist eine individualisierte, auf die Krankheitsaktivität und das Therapieansprechen eines Patienten abgestimmte Therapie notwendig. Allerdings gilt es auch hier anzumerken – wie bereits bei dem Vergleich der Wirksamkeit der Medikamente erwähnt –, dass auch für die unterschiedlichen Behandlungsstrategien nur begrenzte Head-to-head-Vergleiche vorliegen bzw. ein Non-inferiority-Studiendesign genutzt wurde. Daher können Empfehlungen zur Behandlungsstrategie nur aus publizierten Studienergebnissen zusammengefasst und gegenübergestellt werden. Hieraus ergibt sich ein „Korridor“ von verschiedenen therapeutischen Vorgehensweisen, mit denen sich bei konsequenter Anwendung (meist über mehrere Jahre) unabhängig vom verwendeten Medikament vergleichbare funktionelle und morphologische Ergebnisse erreichen lassen. Zentraler Aspekt bei der Beurteilung und Auswahl der Behandlungsstrategie muss aber immer das Vermeiden einer Unterbehandlung bzw. Überbehandlung sein. Hierbei ist zu bedenken, dass bei den 5-Jahres-Auswertungen der CATT-Studie noch 55,6% der Patienten im letzten Behandlungsjahr [39] und bei den Nachuntersuchungen der Patienten der Ranibizumab-Zulassungsstudien 46% der Patienten im siebten Behandlungsjahr [40] weitere Injektionen benötigten. Grundlegend umfasst dieser „Korridor“ folgende Optionen:

3.2.1. Feste Behandlungsintervalle

3.2.1.3. Monatliche Therapie. In den Zulassungsstudien für Ranibizumab (Lucentis®) wurde eine monatliche Therapie über 24 Monate appliziert [13, 14]. Die hiermit erzielten Visusergebnisse sind als „Behandlungsstandard“ bezüglich der Effektivität für alle weite-

ren Studienergebnisse anzusehen. Diese Therapiestrategie beinhaltet aber einen hohen „präventiven“ Behandlungsanteil mit entsprechend höherer Endophthalmitisgefahr, höherem Ressourcenverbrauch, Möglichkeit der Überdosierung und besitzt keine Kriterien für ein Therapieende. Deshalb wird diese Strategie nicht als Standardtherapie empfohlen.

3.2.1.2. Zweimonatliche Therapie. Die 2-monatliche Behandlung mit Aflibercept in den Monaten 4 bis 12, also in den Monaten nach der initialen monatlichen Aufsättigung, war der monatlichen Behandlung bis zum Monat 12 mit Ranibizumab nicht unterlegen [15, 16]. Allerdings zeigte die Netzhautdicke sowohl in den Aflibercept-Zulassungsstudien als auch als Vergleichsarm in den Brolucizumab-Zulassungsstudien zum jeweiligen Zeitpunkt vor der erneuten Behandlung eine bereits eingetretene erneute Zunahme der mittleren zentralen Netzhautdicke. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass bei einem Teil der Patienten bereits zu einem früheren Zeitpunkt ein behandlungsbedürftiger Netzhautbefund vorliegt und schon früher eine erneute Behandlung sinnvoll sein kann. Daher sind auch hier zunächst 4-wöchentliche OCT-Kontrollen sinnvoll, um Patienten mit einer Therapie mit kürzeren Intervallen zu identifizieren. Zudem ist auch bei 2-monatlicher Therapie eine klinische Kontrolle zumindest nach allen 2 Injektionen sinnvoll, um Therapieversager und Abbruchkriterien zu identifizieren. Auch bei dieser Behandlungsstrategie gibt es keine Kriterien für ein Therapieende.

3.2.1.3. Dreimonatliche Therapie mit Reduktionsmöglichkeit auf 2 Monate.

In der Zulassungsstudie von Brolucizumab wurde dieses Medikament mit dem genannten fixen Behandlungsschema von Aflibercept verglichen [17]. Brolucizumab wurde hierbei nach der initialen Therapie in 3-monatigen Abständen appliziert, falls nicht bei den zwischenzeitlichen OCT-Kontrollen eine frühere „Läsionsaktivität“ (s. unten) festgestellt wurde, die zu einem 2-monatigen Injektionsintervall führte. Bei vergleichbaren 12- und 24-monatigen Visusergebnissen

zwischen den Behandlungsgruppen verblieben in den Zulassungsstudien nach 12 Monaten 56%/52% [17] und nach 24 Monaten 46%/38% der behandelten Patienten im 3-monatigen Injektionsintervall von Brolicizumab. Die übrigen wechselten auf 2-monatige Injektionsintervalle. Zur Definition und anschließenden Überprüfung des notwendigen Behandlungsintervalls sind 4-wöchentliche Kontrollen nach der Initialtherapie sinnvoll, um hieraus das zukünftige Injektionsintervall zu eruieren. Die Zulassung von Brolicizumab sieht bisher lediglich eine 8- oder 12-wöchentliche Applikation vor, wobei bei früheren oder persistierenden Aktivitätszeichen besonders nach der Initialtherapie auch ein kürzeres Injektionsintervall (z. B. 4 oder 6 Wochen) individuell sinnvoll sein kann.

3.2.2. Behandlungsserien in Abhängigkeit von der Läsionsaktivität („pro re nata“)

Bei diesen Studien erfolgten nach der initialen Behandlung monatliche Kontrollen. Zeigte sich hier eine stabilisierte Situation, wurden weitere 4-wöchentliche Kontrollen vorgenommen. Zeigte sich demgegenüber eine erneute Läsionsaktivität (Kriterien der Läsionsaktivität s. unten), erfolgte eine erneute intravitreale Medikamenteneingabe. Während in der IVAN-Studie [20, 21] bei aktiver Läsion eine Wiederbehandlung jeweils mit einer Serie von 3 IVOMs erfolgte, wurden die Patienten in der CATT- [18, 19, 40] und HARBOR-Studie [41] bei erneuter Aktivität mit erneuten Einzelinjektionen behandelt. Bei diesen Phase-III-ähnlichen Studien waren im ersten Jahr 12 Visiten mit im Schnitt ca. 7 bis 7,5 Behandlungen und im zweiten Jahr 12 Visiten mit durchschnittlich ca. 5 Behandlungen notwendig, um im Vergleich zu den Behandlungsarmen mit monatlicher Therapie einen vergleichbaren initialen mittleren Visusgewinn zu halten und eine vergleichbare maximale Reduktion der zentralen Netzhautdicke zu erreichen.

3.2.3. Modifikation des Behandlungsintervalls in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat & Extend“)

Diese Behandlungsstrategie beinhaltet nach der initialen Therapie eine weitere IVOM bei jeder Kontrolle. Bei persistierender Aktivität bei 4-wöchentlicher Behandlung wird dieses Intervall beibehalten. Bei stabilisierter Situation hingegen wird das Kontroll- und Behandlungsintervall um 2 bis 4 Wochen verlängert. Zeigt sich bei weiteren Kontroll- und Behandlungsterminen eine erneute Aktivität (Kriterien der Läsionsaktivität s. unten), wird das Kontroll- und Behandlungsintervall um 2 bis 4 Wochen verkürzt. In zahlreichen klinischen Studien konnte die Effektivität dieser Behandlungsstrategie unter Verwendung von Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab nachgewiesen werden [22–29]. Die Visus- und OCT-Verläufe waren nach 12 und 24 Monaten vergleichbar mit den Ergebnissen der Zulassungs- und PRN-Studien. Hierzu waren bei diesem Therapieschema im ersten Jahr durchschnittlich 8,5 Kontrollen und Behandlungen erforderlich. Unter Verwendung von Aflibercept wurde diese Behandlungsstrategie zudem in einer prospektiven Studie getestet [42]. Hierbei zeigten 56% der Patienten in den ersten 2 Jahren eine Extendierung des Behandlungsintervalls auf 12 Wochen oder mehr. Bei einer ausgeprägten erneuten Läsionsaktivität bei bereits sehr langen Injektionsintervallen kann zudem eine intensiviertere Therapie (z. B. erneute 3er-Serie) erwogen werden.

3.3. Kriterien für die Auswahl der individuellen Behandlungsstrategie

Aufgrund der beschriebenen Datenlage, aber besonders aufgrund der Individualität des Ausprägungsgrades und des Verlaufs der Erkrankung gibt es mehrere mögliche und sinnvolle Behandlungsstrategien. Nach der bei allen Medikamenten gleichen initialen Aufsättigung mit einer 3-maligen IVOM in monatlichem Abstand sollte beim Einsatz aller Medikamente eine „Individualisierung“

der weiteren Behandlung mittels einer der genannten Behandlungsstrategien erfolgen. Hierbei sind einzelne Beurteilungs- und Entscheidungskriterien zu bedenken:

- Als Grundsatz gilt „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ zur Vermeidung von Unter- bzw. Überbehandlung.
- Konsequente Kontrolluntersuchungen und Optimierung der individualisierten Therapie oft über Jahre sind entscheidend. Dabei ist die Adhärenz der Patienten von zentraler Bedeutung [44–47].
- Bisher gibt es keine validen Biomarker, die klinisch den individuellen Bedarf an Anti-VEGF-Medikamenten prädiktiv (in Bezug auf die zu erwartende funktionelle und morphologische Entwicklung bzw. auf die Länge der Therapieintervalle und Dauer der Gesamttherapie) vorhersagen können. Daher ist die Etablierung der geeigneten individuellen Behandlungsstrategie nur durch regelmäßige Kontrollen und Therapieentscheidungen möglich.
- Studienergebnisse legen nahe, dass individuell und medikamentenbezogen unterschiedliche und längere Behandlungsintervalle erreicht werden können. Dies wurde sowohl mit Schemata wie PRN und Modifikationen (z. B. Observe&Plan; [47–49]) als längere Intervalle zwischen einzelnen IVOM und den IVOM-Serien als auch bei Treat & Extend“ durch längere Kontroll-/IVOM-Intervalle beobachtet.
- Strategien für eine Beendigung der Therapie (s. unten) sind immer bei Therapiebeginn zu bedenken.
- Größere Fluktuationen der Flüssigkeitsverteilungen im OCT sollten vermieden werden, da sie mit schlechteren funktionellen Verläufen einhergehen können [21, 50].
- Der Befund des Partnerauges ist bei der Auswahl und der Umsetzung einer gewählten Behandlungsstrategie zu bedenken.

4. Wiederbehandlungs- und Aktivitätskriterien

4.1. Visus zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

Es gibt keine Studie, in der die Behandlungsindikation allein von Visusänderungen abhängig gemacht wurde. Außerdem ist in allen (Zulassungs-)Studien ein ETDRS-Visus nach definierten, standardisierten Kriterien erhoben worden, der im klinischen Alltag kaum Anwendung findet. Vor allem aber zeigen zahlreiche retrospektive Auswertungen, dass nach der initialen Aufsättigung eine Fortsetzung der Therapie erst nach einem Visusabfall häufig mit einem nichtreversiblen Visusverlust einhergeht [50–52]. Deshalb kann eine weitere oder erneute Visusminderung nur in Kombination mit den weiter unten beschriebenen morphologischen Kriterien in Bezug auf eine Früherkennung einer erneuten Läsionsaktivität herangezogen werden. Als alleiniges Wiederbehandlungskriterium ist eine Visusänderung nicht sinnvoll.

4.2. Netzhautmorphologie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

Grundlegend ist die Überlegenheit der morphologischen Kriterien (hier v. a. die Flüssigkeitsverteilungen in der OCT) gegenüber den funktionellen Parametern in zahlreichen Studien nachgewiesen. Dies spiegelt sich in den publizierten deutschen und internationalen Behandlungsempfehlungen wider [11, 12, 30, 31]. Es hat sich allerdings in verschiedenen Langzeitanalysen gezeigt, dass auch bei der subretinalen Flüssigkeit nicht die Anwesenheit allein relevant ist. Bei Persistenz von subretinaler Flüssigkeit nach längerer intensiver Therapie und Kontrolle ist vielmehr nur die Zunahme der subretinalen Flüssigkeit als relevant anzusehen [40, 53, 54]. Folgende OCT-basierte Aktivitätskriterien, funktionelle Einschätzungen und Fundusveränderungen sind für die Wiederbehandlung bzw. Verkürzung des Therapieintervalls heranzuziehen:

- Abnahme der subretinalen, intraretinalen zystoiden oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit oder

der diffusen Netzhautdicke bis zur Stabilisierung (OCT),

- Neuauftreten oder relevante Zunahme der subretinalen, intraretinalen zystoiden oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit oder der diffusen Netzhautdicke seit der letzten IVOM oder Kontrolluntersuchung (OCT),
- weitere Visusminderung, die nicht durch Atrophie oder Vernarbung verursacht ist,
- Zunahme oder neue sub- oder intraretinale Blutung.

5. Weitere Aspekte der Therapie

5.1. Medikamentenwechsel

Wenn bei konsequenter Therapie ein ungenügender morphologischer Effekt der Behandlung beobachtet wird, kann ein Wechsel auf ein anderes Anti-VEGF-Medikament erwogen werden.

5.2. Auslassversuch bzw. Therapieende

- *Initialtherapie*: Zeigt sich unter der Therapie (initial oder während der Therapie) keine Änderung des morphologischen und funktionellen Befundes („fehlendes morphologisches und funktionelles Ansprechen“), kann ein Auslassversuch gemacht werden.
- *PRN*: Wenn über 6 Monate nach Beendigung einer Behandlungsserie keine Aktivitätszeichen sichtbar sind, kann von einer inaktiven CNV ausgegangen werden und können die Kontrollintervalle verlängert werden.
- *T&E*: Wenn bei Kontrollen mit 12-Wochen-Intervall keine erneute Aktivität vorliegt, wobei keine Behandlung bei Inaktivität über 12 Monate erfolgen soll und weitere Kontrollen durchgeführt werden sollen.

5.3. Wiederaufnahme der Therapie nach Stabilisierung

Wenn nach den unter 5.2. genannten Kriterien eine Therapie beendet wurde und bei weiteren Kontrollen (z. B. alle 3 Monate) eine erneute „Aktivität“ in der SD-OCT oder eine neue retinale Blutung be-

obachtet wird, sollte eine weitere IVOM-Behandlung wie bei Therapieinitiierung erfolgen.

5.4. Abbruch

Ein Abbruch der Therapie soll bei Absinken der Sehschärfe auf $<0,05$ durch Atrophie oder Fibrose erfolgen.

5.5. Kontrolluntersuchung nach einer IVOM

Eine Kontrolluntersuchung sollte nach einer IVOM innerhalb der ersten Woche zur Beurteilung evtl. entzündlicher Reaktionen erfolgen. Eine OCT-Untersuchung ist dann in der Regel nicht erforderlich. Eine prophylaktische Antibiotikagabe soll nicht erfolgen.

Korrespondenzadresse

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Platenstr. 1, 80336 München, Deutschland
geschaeftsstelle@dog.org

Redaktionskomitee. Prof. Dr. med. D. Pauleikhoff, Augenzentrum Münster (federführend)

Prof. Dr. med. H. Agostini, Universitäts-Augenklinik Freiburg

Prof. Dr. med. B. Bertram, Augenarztpraxis Aachen

Prof. Dr. med. N. Feltgen, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. med. H. Helbig, Universitätsklinikum Regensburg

Prof. Dr. med. H. Hoerauf, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. med. F.G. Holz, Universitäts-Augenklinik Bonn

PD Dr. med. J. Wachtlin, Augenklinik Sankt Gertrauden Krankenhaus Berlin, MHB Medizinische Hochschule Brandenburg, Neuruppin

Prof. Dr. med. F. Ziemssen, Department für Augenheilkunde, Eberhard Karls Universität Tübingen

Angaben zu den Interessenkonflikten siehe Anhang

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Siehe **Tab. 1** im Anhang.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Anhang

Tab. 1 Ergebnisse der Interessenkonfliktklärungen. Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden								
	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Bei-rat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schu-lungstätig-keit	Bezahlte Autoren-/ oder Coauto-renschafft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigen-tümerinteressen (Patent, Urheber-recht, Akti-enbesitz)	Indirekte Interessen	Bezug zur Stel-lungnah-mung
Prof. Dr. Hans-jürgen Agostini	Novartis, Roche, Allergan	Novartis, Roche, Allergan	Novartis, Roche	Keine	Novartis, Roche, Allergan	Keine	Mitgliedschaften: Retinologische Gesellschaft, BVA, BDOC, DOG	Moderat
Prof. Bernd Bertram	Versor-gungsver-waltungen in NRW, Gutachter-kommis-sion der ÄK Nordrhein	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Ärztekammer Nordrhein: Mitglied des Vorstandes, Mitglied in den Ausschüssen Berufsordnung, ärztliche Gebührenord-nung, Kooperation der Gesundheitsberufe und der Versor-gungssektoren, Delegierter beim Dt. Ärztetag, KV Nordrhein: Mitglied der Vertreterversammlung, Stellvertretendes Mit-glied des Beratenden Fachausschusses Fachärzte der KBV, 1. Vorsitzender des Berufsverbands der Augenärzte Deutsch-land e. V., Mitglied des Gesamtpräsidium der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Sprecher der Leitlini-enkommission von DOG und BVA, Sprecher Kommission Ophthalmologische Rehabilitation von DOG und BVA, Spre-cher der Makulakommission von DOG und BVA, Sprecher der Kommission für Weiter- und Fortbildung von DOG und BVA, Sachverständiger in AG des Gemeinsamen Bundesausschus-ses: Sehhilfen, OCT, Hornhautvernetzung	Keine
Prof. Nicolas Feltgen	Roche, Bayer	Roche	Bayer, No-vartis, Roche, Allergan, Alimera, Heidelberg	Keine	Bayer, Novartis, Apel-lis, Roche, Chengdu, Kanghong	Keine	Mitglied: Vorstand Retinologische Gesellschaft, Mitglied im DOG-Gesamtpräsidium	Gering
Prof. Horst Helbig	Implandata, AAQ	Novartis, Bayer	Novartis, Bayer	Thieme Verlag	Allergan, Roche, No-vartis, Bayer, Apellis	Keine	DOG, RG, AAO, BVA, Euretina, BLÄK, ARVO	Moderat
Prof. Hans Hoerauf	Oxurion	Bayer HealthCare, Novartis, Allergan, Alcon, AbbVie	Bayer Health-Care, Novar-tis, Alcon, Heidelberg Engineering, Allergan	Keine	Bayer HealthCare, Novartis, Allergan, Chengdu Kanghong Biotec, Hoffmann LaRoche, Samsung, Benevolent, Regene-ron, Santen GmbH, Boehringer Ingelheim	Novartis, Bayer, 3M, Roche, John-son&Johnson, Mediatronic	Mitgliedschaften: Wissenschaftliches Vorstandsmitglied des Berufsverbands der Augenärzte (BVA), Mitglied des Ge-schäftsführenden Präsidiums (GFP) der Deutschen Ophthal-mologischen Gesellschaft (DOG)	Moderat

Tab. 1 (Fortsetzung)

	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigen-tümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bezug zur Stellungnahme
Prof. Frank G. Holz	Geuder, Zeiss	Acucela, Allergan, Apellis, Bayer, Roche/Genentech, Pixium Vision, Grayburg Vision, Heidelberg Engineering, Kanghong, Lin Bioscience, Novartis, Oxurion, Santen, Thea	Allergan, Apellis, Bayer, Heidelberg Engineering, Novartis, Roche/Genentech	Keine	Acucela, Allimera, Allergan, Apellis-Pharmaceuticals, Bayer, Bayer HealthCare, Bioeq, Boehringer Ingelheim, Kanghong, Neurotech, NightstaRx, Novartis, Ophthotech, Pixium Vision, Roche/Genentech, Samsung, ThromboGenics	Keine	Mitgliedschaften: BVA DOG (Mitglied im geschäftsführenden Präsidium) Vorstand Augen Netzwerk West EURETINA Präsident Programmkommission Jahreskongress der DOG; Programmkommission der Augenärztlichen Akademie Deutschland (AAD); Ausrichter regionaler Fortbildungsveranstaltungen, Macula Society, Club Jules Gonin, Gass Club	Moderat
Prof. Dr. Daniel Paulleikhoff	Keine	Novartis, Bayer, Roche, Heidelberg Engineering	Novartis, Bayer, Heidelberg Engineering	Keine	Novartis, Bayer, Apellis, Roche, Amrogen	Keine	Mitgliedschaften: Mitglied des Gesamtpräsidiums der DOG Makulakommission von DOG und BVA Präsident der Retinologischen Gesellschaft	Moderat
PD Dr. Joachim Wachtlin	Keine	Novartis, Bayer, Allergan	Novartis, Bayer, Allergan, Allcon	Keine	Keine	Keine	Mitgliedschaften: Vorstandstätigkeit: RG (Retinologische Gesellschaft), BBAG (Berlin-Brandenburgische Augenärztliche Gesellschaft) Vorsitz: OS Kommission IVOM/PDT der KV Berlin Beirat: BVA (Berufsverband der Augenärzte) Weiterbildungsausschuss der AK Berlin DOCH Deutsche Ophthalmologische Chefärzte DOG Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (Weiterbildungskommission) Weiterbildungskommission Ärztekammer Berlin, WB Ausschuss DOG und BVA	Moderat
Prof. Dr. Focke Ziemssen	Boehringer-Ingelheim	Allergan, Alimera, Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Optos, Roche	Allergan, Bayer, Novartis	Novartis, Roche	Clearside, Novartis, Samsung, Biogen, Allergan	Keine	Mitgliedschaften: Retinologische Gesellschaft (Vorstand) Beirat Berufsverband der Augenärzte EASD, ADA, BVA, DOG, RWA	Moderat

Literatur

1. RG, DOG, BVA (2007) Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 104:628–634
2. RG, DOG, BVA (2007) Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monbl Augenheilkd* 224:559–566
3. RG, DOG, BVA (2009) Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Ophthalmologie* 106:457–464
4. RG, DOG, BVA (2009) Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Klin Monbl Augenheilkd* 226:388–395
5. RG, DOG, BVA (2011) Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie. Ergänzende Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Ophthalmologie* 1:86–90
6. RG, DOG, BVA (2011) Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie. Ergänzende Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Klin Monbl Augenheilkd* 228:138–143
7. RG, DOG, BVA (2012) Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: therapeutische Strategien. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 229:541–547
8. RG, DOG, BVA (2012) Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären alterabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Ophthalmologie* 109:405–414
9. RG, DOG, BVA (2013) Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: therapeutische Strategien – Status Dezember 2012. *Klin Monbl Augenheilkd* 230:170–177
10. RG, DOG, BVA (2013) Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären alterabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien – Status Dezember 2012. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Ophthalmologie* 110:405–411
11. RG, DOG, BVA (2015) Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien; Stand November 2014. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 232:202–210
12. RG, DOG, BVA (2015) Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien; Stand November 2014. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. *Ophthalmologie* 112:237–245
13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1432–1444
14. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T (2009) Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116:57–65
15. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U (2012) Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119:2537–2548
16. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS (2014) Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 121:193–201
17. Dugel PH, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger AA, Holz FG (2020) HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 127:72–84
18. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ (2011) Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 364:1897–1908
19. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd (2012) Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 119:1388–1398
20. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC (2012) Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 119:1399–1411
21. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC (2013) Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 382(9900):1258–1267
22. Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF, Inglis KM, Guymer RH (2014) Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina* 34:1531–1538
23. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R (2015) Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 122:146–152
24. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, Morlet N, Hunyor AP, Essex RW, Arnold JJ, Gillies MC (2018) “Treat and Extend” Intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 38:20–28
25. Matsumoto H, Morimoto M, Mimura K, Ito A, Akiyama H (2018) Treat-and-extend regimen with aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: efficacy and macular atrophy development. *Ophthalmol Retina* 2:462–468
26. Augsburger M, Sarra GM, Imsch P (2019) Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257:1889–1895
27. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, Pecheur FL, McAllister IL (2019) 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 Ophthalmol* 137:372–379
28. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams RG, Rampakakis E, Scarino A, Sheidow T (2019) Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: one-year results of the randomized Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab study. *Ophthalmology* 126:841–848
29. Traine PG, Pfister IB, Zandi S, Spindler J, Garweg JG (2019) Long-term outcome of intravitreal aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration using a “treat-and-extend” regimen. *Ophthalmol Retina* 3:393–399
30. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F (2014) Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 98:1144–1167
31. Gale RP, Mahmood S, Devonport H, Patel PJ, Ross AH, Walters G, Downey L, El-Sherbiny S, Freeman M, Berry S, Jain N (2019) Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 33:1–21
32. BVA, DOG, RG (2018) Zentrale Aspekte zur Durchführung und Indikationsstellung der IVOM. Kurzstellungnahme von BVA, DOG und RG. Stand Juni 2017. *Augenarzt* 2:83
33. BVA, DOG, RG (2017) Stellungnahme des BVA, DOG und RG. Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds. Stand März 2017. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234:650–662
34. BVA, DOG, RG (2017) Stellungnahme des BVA, DOG und RG. Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds. Stand März 2017. *Ophthalmologie* 114:220–226
35. BVA, DOG, RG (2017) Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG: OCT-Angiographie in Deutschland. Präsentation, Nomenklatur und Zukunftswünsche. Stand Januar 2017. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234:829–840
36. BVA, DOG, RG (2017) Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG: OCT-Angiographie in Deutschland. Präsentation, Nomenklatur und Zukunftswünsche. Stand Januar 2017. *Ophthalmologie* 114:432–438
37. Bauman CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John VJ, Rich RM, Chaudhry N, Lakhapan RR, Oellers PR, Leveque TK, Chittum ME, Gonzalez AE, Bacci T, Rutledge B, Sund NJ, Subong EN, Albini TA (2020) Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. *Ophthalmology* [Epub ahead of print]
38. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D’Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B,

- Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G (2014) Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD11230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011230.pub2>
39. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K (2013) Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 120:2292–2299
 40. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL (2016) Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 123:1751–1761
 41. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, Rubio RG, Lai P (2014) Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 121:2181–2192
 42. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y (2020) Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat- and -extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR. A randomized controlled trial. *Adv Ther*. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01236-x>
 43. 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 (2015) Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 99:220–226
 44. Wolf A, Kampik A (2014) Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252:647–655
 45. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG (2013) Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study—a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 91:540–546
 46. Stasch-Bouws J, Eller-Woywod SM, Schmickler S, Inderfurth J, Hoffmann P, Ohlmeyer C, Kammering B, Pauleikhoff D (2020) Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) – Qualitätssicherung in Westfalen-Lippe. Aufbau der Qualitätssicherung und Ergebnisse der Pilotstudie Q-VERA. *Ophthalmologie*. <https://doi.org/10.1007/s00347-019-01030-3>
 47. Mantel I, Niederprim S-A, Gianniu C, Deli A, Ambresin A (2014) Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol* 98:1192–1196
 48. Gianniu C, Dirani A, Ferrini W, Marchionno L, Decugis D, Deli A, Ambresin A, Mantel I (2015) Two-year outcome of an observe & plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye* 29:342–349
 49. Parvin P, Zola M, Dirani A, Ambresin A, Mantel I (2017) Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:2127–2134
 50. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M et al (2011) Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection scheme. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:639–644
 51. Hoerster R, Muether PS, Hermann MM, Koch K, Kirchhof B, Fauser S (2011) Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 95:1424–1426
 52. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J et al (2012) Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 153:678–686
 53. Jang L, Gianniu C, Ambresin A, Mantel I (2015) Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: visual acuity outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253:1211–1216
 54. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ (2019) Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen: FLUID study 24-month results. *Ophthalmology* 126:723–734