

## **Stellungnahme**

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

**Intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei  
retinalem Venenverschluss  
Therapeutische Strategien**

**Stand 24.04. 2018**

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>5-1: Indikationsstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beim retinalen Venenverschluss (RVV) sollen initial folgende Untersuchungen erfolgen: bestkorrigierter Visus, Untersuchung auf Rubeosis iridis in Miosis (insbesondere bei Zentralvenenverschluss (ZVV)), Untersuchung der gesamten Netzhaut in Mydriasis, optische Kohärenztomografie (OCT), Augeninnendruckmessung. Eine Fluoreszeinangiografie (FAG) soll erfolgen, sobald die Netzhaut ausreichend beurteilbar erscheint, spätestens nach 4 Monaten.</li> </ul>	<p>↑↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine Behandlung mit intravitrealen Medikamenten (IVOM) soll bei RVV-Patienten nur bei Nachweis eines verschlussinduzierten Makulaödems mit Visusminderung begonnen werden, bei dem aufgrund des Befundes eine funktionelle und morphologische Verbesserung erwartet werden kann. Der Beginn dieser Behandlung soll zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen.</li> </ul>	<p>↑↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>IVOM-Folgebehandlungen bzw. Folgeserien sollen nur bei Vorliegen eines verschlussinduzierten Makulaödems mit Visusminderung erfolgen, bei dem aufgrund des Befundes eine positive Beeinflussung des funktionellen und morphologischen Ergebnisses durch die IVOM-Behandlung erwartet werden kann.</li> </ul>	<p>↑↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zur Behandlung des Makulaödems beim ZVV soll keine fokale Lasertherapie erfolgen.</li> </ul>	<p>↓↓</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei visusminderndem Makulaödem durch VAV kann eine fokale Laserkoagulation zur Minderung des Makulaödems sinnvoll sein.</li> <li>Diese sollte aber erst im Verlauf der Behandlung bei unzureichendem Erfolg der IVOM angewendet werden.</li> </ul>	<p>↔ ↑</p>

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>5-2: Wahl der IVOM-Substanz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die IVOM-Therapie soll die gegenüber den VEGF-Inhibitoren höhere Rate an wirkstoffinduzierten Nebenwirkungen der Steroide (vor allem Augeninnendruckerhöhung und Kataraktbildung) berücksichtigt werden. Für Augen mit Linse ohne operationswürdige Trübung (insbesondere bei relevanter Restakkommodation) soll die anti-VEGF-Therapie den Steroiden vorgezogen werden.</li> <li>• In folgenden Situationen sollen keine intravitrealen Steroide verwendet werden: Glaukom, okuläre Hypertension, bekannte Steroidresponse (Gefahr der Nervenfaserschädigung durch Druckerhöhung).</li> <li>• In folgenden Situationen sollen keine Steroidimplantate (Dexamethason, Fluocinolon) appliziert werden: Aphakie, iris- oder sklerafixierte IOL und bekannter Zonulafaserdefekt (Gefahr der Hornhautdekomensation bei Endothelkontakt).</li> <li>• Ansonsten kann alternativ auch primär eine Steroid-IVOM erfolgen.</li> </ul>	<p style="text-align: center;">↑↑</p> <p style="text-align: center;">↓↓</p> <p style="text-align: center;">↓↓</p> <p style="text-align: center;">↔</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisher liegt kein Nachweis einer unterschiedlichen Bewertung der anti-VEGF-Substanzen Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept vor. Für Ranibizumab und Aflibercept liegt eine Medikamentenzulassung vor, der Einsatz von Bevacizumab ist Off-Label.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Statement</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Verwendung intravitrealer Steroide sollte das Dexamethason-Implantat dem Triamcinolon aufgrund der genaueren Dosierung vorgezogen werden. Für Dexamethasonimplantate liegt eine Zulassung vor, der Einsatz von Triamcinolon und Fluocinolon ist Off-Label. Die Anwendung von Triamcinolon sollte wegen der größeren Heterogenität der Wirkdauer als Reserveoption gesehen werden.</li> </ul>	<p style="text-align: center;">↑</p>

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>5-3: Strategie bei IVOM mit anti-VEGF-Präparaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Erstdiagnose soll eine initiale Serie mit drei anti-VEGF-IVOM in monatlichem Abstand erfolgen.</li> </ul>	<p>↑↑↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wenn nach der initialen 3er-Serie eine Indikation für weitere IVOM besteht, soll innerhalb des ersten Behandlungsjahres bei gegebener Indikation jeweils eine weitere 3er-Serie in monatlichem Abstand angewendet werden.</li> </ul>	<p>↑↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ab dem zweiten Behandlungsjahr sollen bei gegebener Indikation je nach Befund und Verlauf weitere IVOM in Serien von 1-3 IVOM angewendet werden.</li> </ul>	<p>↑↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Für eine neue Therapieentscheidung soll erhoben werden: bestkorrigierter Visus, Untersuchung der Netzhaut, OCT, ggf. FAG. Im Rahmen dieser Untersuchung soll nicht nur das Makulaödem, sondern unter Berücksichtigung der Verschlusslokalisation auch das Risiko und Auftreten ischämischer Komplikationen beurteilt werden. Bei ZVV und großflächigen Venenastverschlüssen soll bei allen Kontrollen nach einer IVOM-Therapie eine Untersuchung auf Rubeosis iridis und eine Augeninnendruckmessung erfolgen.</li> <li>Der Zeitpunkt der Therapieentscheidung hängt vom verwendeten Schema ab und sollte sich am letzten Injektionsintervall orientieren.</li> </ul>	<p>↑↑  ↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen nach wiederholter IVOM-Serie (3x) sollte die IVOM-Therapie auf ein anderes anti-VEGF-Präparat oder auf ein Steroid gewechselt werden, falls aufgrund des Befundes noch eine positive Beeinflussung des funktionellen und morphologischen Ergebnisses erwartet werden kann.</li> </ul>	<p>↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Im Anschluss an zwei initiale 3er Serien mit anti-VEGF-Präparaten kann für eine Weiterbehandlung alternativ zum Pro-Re-nata (PRN)-Schema das Treat-and-Extend (T&amp;E) oder das Observe-and-Plan (O&amp;P) Schema angewendet werden, auch wenn für die beiden</li> </ul>	<p>↔</p>

24.04.2018

<p>letztgenannten Schemata nur Expertenempfehlungen, aber keine Evidenz existiert.</p>	
----------------------------------------------------------------------------------------	--

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>↑5-4: Strategie bei IVOM mit Depot-Steroiden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei den IVOM mit Depot-Steroiden sollen keine Behandlungsserien, sondern einzelne IVOM bei gegebener Indikation erfolgen.</li> </ul>	<p>↑↑↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die maximale Wirkung einer IVOM mit dem Dexamethasonimplantat wird nach circa 60 Tagen beobachtet.</li> </ul>	<p><b>Statement</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Medikamentenzulassung des Dexamethasonimplantates ist ein Abstand zwischen den einzelnen IVOM von 6 Monaten vorgesehen. Abweichend von der Fachinformation sollte bei früherem Rezidiv wegen der oft kürzeren Wirkdauer eine erneute IVOM schon bald nach Feststellen eines Rezidivs erwogen werden.</li> </ul>	<p>↑</p>

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>5-5: Kontrolluntersuchungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VEGF-Inhibitoren:</b> Circa 3-4 Wochen nach Ende einer IVOM-Behandlungsserie mit anti-VEGF-Präparaten soll eine Kontrolluntersuchung erfolgen wie unter 5-3 beschrieben.</li> </ul>	<p>↑↑</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn daraufhin keine IVOM erfolgt, sollen in den folgenden 6 Monaten diese Untersuchungen in monatlichem Abstand wiederholt werden.</li> <li>• Danach können die Kontrollintervalle je nach Befund und Verlauf ausgedehnt werden.</li> </ul>	<p>↑↑</p> <p>↔</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Steroide:</b> 6-8 Wochen nach jeder IVOM mit Steroiden soll für eine neue Therapieentscheidung eine Kontrolluntersuchung erfolgen mit bestkorrigiertem Visus, Untersuchung der Netzhaut, OCT, ggf. FAG. Bei dieser Untersuchung soll nicht nur das Makulaödem, sondern unter Berücksichtigung der Verschlusslokalisierung auch das Risiko oder Auftreten ischämischer Komplikationen beurteilt werden. Bei ZVV und großflächigen Venenastverschlüssen soll bei allen Untersuchungen das Vorliegen einer Rubeosis iridis geprüft werden und eine Augeninnendruckmessung erfolgen.</li> <li>• Bei IVOM mit Steroiden sollen Kontrollen des Augeninnendrucks nach ca. 2, 6 und 12 Wochen erfolgen. Danach sollen monatliche Kontrollen erfolgen. Bei erhöhtem Augeninnendruck sollen eine augeninnendrucksenkende Therapie und weitere Druckmessungen je nach Befund und Verlauf durchgeführt werden.</li> <li>• Bei neu aufgetretener Steroidresponse soll eine engmaschige Messung des Augendrucks, der Nervenfaserschichtdicke und des Gesichtsfeldes erfolgen.</li> </ul>	<p>↑↑</p> <p>↑↑</p> <p>↑↑</p>

## 5-6 Behandlungsende

<ul style="list-style-type: none"> <li>Fällt der Visus während der IVOM Therapie unter 0,05 und ist ein weiteres positives Behandlungsergebnis nicht zu erwarten (z.B. aufgrund schwerer Atrophie und/oder Fibrose), soll die IVOM-Therapie abgebrochen werden, es sei denn es besteht eindeutig die Möglichkeit, dass der Visus unter Therapie wieder auf über 0,05 ansteigen kann.</li> </ul>	↑↑
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Evidenzgraduierung	
Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

## Empfehlungsgrad

- Grad A (↑↑/↓↓):** „Soll/ soll-nicht“-Empfehlung: zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzstufen 1++ bis 2+)

- **Grad B (↑/↓):** „Sollte/ sollte-nicht“-Empfehlung: gut durchgeführte, aber nicht randomisierte klinische Studien mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzstufen 2+ bis 3) oder Extrapolation von Evidenzebene 1, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt
- **Grad 0 (↔):** „Kann“-Empfehlung: Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie 4) oder Extrapolation von Evidenzebene 2 oder 3, wenn keine direkt anwendbaren klinischen Studien von guter Qualität verfügbar waren

## Langtext

### **Konzept der Stellungnahme**

Die vorliegende Stellungnahme zum retinalen Venenverschluss (RVV) beschränkt sich explizit auf die Indikationsstellung und Behandlung der Visusverschlechterung infolge eines Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten oder Laser. Die adäquate Betreuung von RVV-Patienten ist aufgrund der Datenfülle komplexer geworden. Deshalb hat die Makulakommission beschlossen, die Empfehlungen zur Behandlung des Makulaödems mittels Stellungnahmen zu aktualisieren und die umfassenderen Betreuungsempfehlungen bei RVV-Patienten in einer danach zu erstellenden AWMF-Leitlinie zu dokumentieren. Überschneidungen (z.B. Empfehlungen zu Kontrollintervallen) können dabei nicht gänzlich vermieden werden.

Als Grundlage der Bewertung dient die Tabelle 1, auf die im Text verwiesen wird. Die dort aufgezählten Studien wurden nach einer systematischen Suche in Medline, sowie der Cochrane-Bibliothek ermittelt. Auswahlkriterien waren ein prospektives Design, eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten, eine Gruppengröße von mindestens 10 Probanden und eine Aufzählung der meisten, in Tabelle 1 erfassten Parameter. Nicht berücksichtigt wurden chirurgische Studien, Behandlungsversuche mittels intravenöser Fibrinolyse, Studien zur isovolämischen Hämodilution und die gleichzeitige Gabe unterschiedlicher IVOM-Substanzen. Diese Behandlungskonzepte werden in der Leitlinie diskutiert werden.

Im Langtext sollen die Kernaussagen erläutert und ergänzt werden. Dazu werden folgende Fragen zum Makulaödem bei RVV bearbeitet:

1. Kann man aus den Daten eine Behandlungsempfehlung für die Bevorzugung einer Substanzgruppe ableiten?
2. Kann man aus den Daten eine Behandlungsempfehlung für die Bevorzugung eines intravitrealen Medikamentes ableiten?
3. Gibt es eine Empfehlung für die Bevorzugung einer Behandlungsstrategie?
4. Gibt es Daten zur Umsetzung und Ergebnisse aus dem klinischen Alltag (Real-Life)?
5. Gibt es eine Behandlungsempfehlung für die Anwendung einer Lasertherapie?
6. Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für zukünftige RVV-Studien?



## **Indikationsstellung**

### **Empfehlungsgrad A, Evidenzniveau 1-4**

*Literatur: (1–9)*

Die Behandlung eines Makulaödems nach retinalem Venenverschluss (RVV) ist nur dann indiziert, wenn es zu einer relevanten Visusverschlechterung gekommen ist, wobei die Indikation auch bei einer noch relativ guten Sehschärfe (über 0,5) gegeben sein kann. Bei einer Sehschärfe unter 0,05 sollen IVOM nur erfolgen, wenn aufgrund des morphologischen Befundes noch berechnete Aussicht auf eine Visusverbesserung durch die Therapie auf über 0,05 besteht. Beträgt die Sehschärfe unter 0,05 sollte die wahrscheinliche Ursache ermittelt werden. Am hinteren Augenpol können ausgedehnte Blutungen im Makulabereich oder eine zentrale retinale oder chorioidale Ischämie bei kombinierten Verschlüssen neben dem eigentlichen Makulaödem ursächlich sein.

Bei der erstmaligen Indikationsstellung sollen folgende Untersuchungen durchgeführt werden: Bestimmung des bestkorrigierten Visus, Untersuchung auf eine Rubeosis iridis in Miosis, Augeninnendruckmessung, binokulare Ophthalmoskopie der gesamten Netzhaut in Mydriasis, und eine SD-OCT Untersuchung. Eine Fluoreszeinangiographie (FAG) soll spätestens dann erfolgen, wenn die Netzhaut ausreichend beurteilbar erscheint. Bei einer Behandlung mit intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM) soll die FAG aber spätestens nach 4 Monaten Behandlungsdauer erfolgen und die retinale Ischämie eingeschätzt werden.

Eine IVOM soll nur bei RVV-Patienten erfolgen, bei denen beim Nachweis eines verschlussinduzierten Makulaödems mit Visusminderung aufgrund des Befundes eine funktionelle und morphologische Verbesserung durch die Therapie erwartet werden kann. Die IVOM stellt unabhängig von der verwendeten Substanz die effektivste Methode zur Visusverbesserung dar. Eine Behandlung soll nach Diagnosestellung möglichst rasch, spätestens innerhalb von 14 Tagen erfolgen (9).

Es gibt in der Literatur keine Hinweise dafür, dass die IVOM einen prophylaktischen Effekt auf die Entstehung eines Makulaödems hat. Dies ist besonders bei Patienten mit einem milden und meist nicht-ischämischen Verschluss (sog. Staseretinopathie) ohne Makulaödem von Bedeutung. Ohne Nachweis eines visusmindernden Makulaödems soll beim RVV keine IVOM erfolgen. Zudem verhindert die IVOM mit anti-VEGF-Präparaten nicht zuverlässig die Ausbildung von Neovaskularisationen. Es existieren zwar Daten aus prospektiven Studien, dass unter einer Behandlung mit anti-VEGF-Präparaten eine periphere retinale Ischämie im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe abnimmt (6,7). Bei sehr ischämischen Verläufen können aber selbst monatliche Injektionen von anti-VEGF-Präparaten einen neovaskulären Verlauf nicht verhindern (8).

## **Behandlung**

### **1. Kann man aus den Daten eine Behandlungsempfehlung für die Bevorzugung einer Substanzgruppe ableiten?**

#### **Empfehlungsgrad A, Evidenzniveau 1**

*Literatur: (10–19)*

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, wie heterogen die unterschiedlichen Studien sind. Das macht jeden studienübergreifenden Vergleich schwierig. Deshalb hat die Makulakommission wiederholt vergleichende Therapiestudien (sog. head-to-head-Studie) eingefordert, die nun zum Teil publiziert vorliegen. Da bei zu vergleichenden Wirkstoffen die Dosierung der jeweiligen Vergleichstherapie nicht geändert werden darf und die Applikation an die Empfehlung des Herstellers gebunden ist, bleiben auch bei head-to-head-Studien Fragen offen. Im Einzelnen sind folgende vergleichenden Studien publiziert:

- COMRADE-B (Dexamethason versus Ranibizumab beim Venenastverschluss (VAV)(10),
- COMRADE-C (Dexamethason versus Ranibizumab beim Zentralvenenverschluss (ZVV)(11),
- SCORE 2 (Aflibercept versus Bevacizumab beim ZVV und Hemi-ZVV)(12),
- MARVEL-1 (Ranibizumab versus Bevacizumab beim VAV)(13),
- die Studie von Gado et al. (Dexamethason versus Bevacizumab beim ZVV)(14),
- die Studie von Lotfy et al. (Aflibercept versus Bevacizumab beim ZVV)(15),
- die CRAVE-Studie (Ranibizumab versus Bevacizumab beim RVV)(16) und
- die COMO-Studie (Dexamethason versus Ranibizumab beim VAV)(17).

Aus den Daten der vergleichenden Studien ergibt sich für die beiden intravitreal applizierten Substanzgruppen (anti-VEGF-Präparate und Steroide) eine hohe Effektivität. Der primäre Endpunkt ‚Visusverbesserung‘ hängt von der Frequenz der IVOM-Behandlung ab. Prinzipiell sind sowohl VEGF-Inhibitoren, als auch das Dexamethason-Implantat zur Behandlung des Makulaödems mit vergleichbarer Wirksamkeit geeignet. Dabei muss die längere Wirkdauer des Dexamethason-Implantats (2-3 Monate) gegenüber der höheren Rate von Nebenwirkungen sorgfältig abgewogen werden (14). Wie aus den COMRADE-Studien ersichtlich wird, hat das Dexamethason-Implantat zum Zeitpunkt 8 Wochen eine maximale funktionelle Wirksamkeit auf Funktion und Netzhautdicke. Bereits nach 3 Monaten ist aber eine nachlassende Wirkung erkennbar. Daraus ergibt sich die Überlegung einer frühzeitigen Re-Implantation (10,11). Die COMO-Studie, die die Effektivität von Dexamethason gegen Ranibizumab beim VAV untersucht hat, konnte keine Überlegenheit einer Implantation alle 5 Monate gegenüber einer Ranibizumab-Therapie gemäß Fachinformation nachweisen (17). Eine frühere Re-Implantation von Dexamethason birgt die Gefahr der vermehrten unerwünschten okulären Nebenwirkungen (18).

Ein Fluocinolon-Implantat ist noch nicht für die Anwendung beim RVV zugelassen. Es existieren zudem keine Daten, welche die Anforderungen an die in Tabelle 1 formulierten Kriterien erfüllen. Deshalb kann hierzu keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Da es zu einer Zunahme der Kataraktbildung und einem erhöhten Augeninnendruck in allen Steroid-Studien kommt, sind diese Nebenwirkungen bei der Indikationsstellung grundsätzlich zu berücksichtigen und Steroide im Vergleich zu den anti-VEGF-Präparaten als nachrangige Alternative zu sehen (19).

Steroid-Implantate sollten bei aphaken Patienten, Augen mit Zonulolyse und bei sklera- oder irisfixierter IOL nicht verwendet werden, weil hier die Gefahr besteht, dass das Implantat in die Vorderkammer gelangt und zu einer Hornhautdekomensation führt. Nicht angewendet werden sollen die Steroid-Implantate bei bekanntem Glaukom und bei bekannter Steroidresponse. Für den Fall einer okulären Hypertension empfiehlt eine Gruppe europäischer Glaukomatologen in einem Konsensuspapier eine intensive Kontrolle von Augeninnendruck, Nervenfaserschichtdicke und Gesichtsfeld (19).

Bei pseudophaken Augen mit stabiler Zonula, fehlendem Glaukomverdacht und nicht bekannter Steroidresponse kann der Einsatz von Steroiden alternativ zu den VEGF-Inhibitoren diskutiert werden. Die Einschränkungen bei der Patientenauswahl, die Notwendigkeit sicherheitsrelevanter Kontrollen und die Wirkdauer sind für die Bewertung der Wirtschaftlichkeit von Steroid-Implantaten zu berücksichtigen.

## **2. Kann man aus den Daten eine Behandlungsempfehlung für die Bevorzugung eines intravitrealen Medikamentes ableiten?**

### **Empfehlungsgrad A, Evidenzniveau 1**

*Literatur:* (12,13,16,20–23)

Die anti-VEGF-Therapie ist im Vergleich zu den Steroiden angesichts einer vergleichbaren initialen Effektivität die weltweit bevorzugte Behandlungsoption. In einer Umfrage US-amerikanischer Retinologen im Jahr 2016 gaben maximal 4% der befragten Operateure an, Steroide bei ihren RVV-Patienten einzusetzen, alle anderen sprachen sich für anti-VEGF-Präparaten aus (21). Für die Substanzgruppe der anti-VEGF-Präparaten gab es ebenso 2017 eine Umfrage in den USA, die belegt, dass amerikanische Retinologen beim RVV besonders häufig Bevacizumab einsetzen (ca. 83.000 RVV-IVOMs abgefragt) (20). Dank der kürzlich publizierten SCORE 2 Studie ist aber erwiesen, dass die monatliche Gabe von Bevacizumab oder Aflibercept bei ZVV-Patienten zu ein vergleichbarem Ergebnis nach 6 Monaten führt (12). Auch die beiden Studien MARVEL-1 und CRAVE, die die Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab bei RVV-Patienten verglichen, zeigten keinen Wirkunterschied innerhalb der ersten 6 Monate (13,16). Obwohl nicht alle Substanzen in allen Unterformen getestet wurden, kann doch die Einschätzung abgeleitet werden, dass alle drei verfügbaren anti-VEGF-Präparate (Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept) als gleichwertig wirksam anzusehen sind.

Bei den Steroiden soll das Dexamethason dem Triamcinolon vorgezogen werden. Die Empfehlung wurde bereits in den letzten beiden Stellungnahmen geäußert und hat sich nicht verändert. Grundlage für diese Einschätzung ist zum einen die geringere Rate an okulären Nebenwirkungen beim Einsatz von Dexamethason, andererseits die heterogene Wirkdauer des löslichen Triamcinolon (22,23). Die tatsächlich intravitreal applizierte Substanzmenge und Wirkdauer sind weniger vorhersagbar. Deshalb wurden die Triamcinolonstudien mit Ausnahme der SCORE-Studie nicht in die Tabelle 1 aufgenommen. Für das off-label-Präparat Fluocinolon existieren bisher

keine belastbaren Daten.

### **3. Gibt es eine Empfehlung für die Bevorzugung einer Behandlungsstrategie?**

#### **Empfehlungsgrad A, Evidenzniveau 1**

*Literatur: (7,10,11,24–35)*

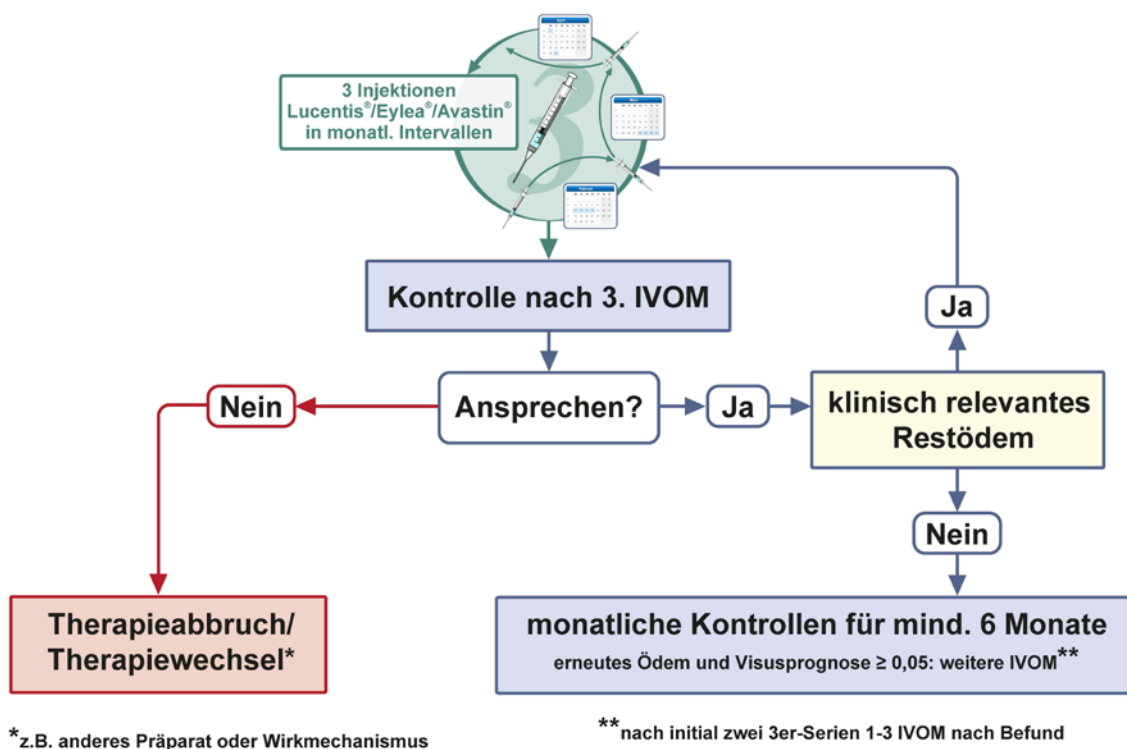
In den vergangenen Jahren hat die Frage nach der wirksamsten Behandlungsstrategie die Frage nach der effektivsten Substanz zunehmend verdrängt. Ursache hierfür sind die ernüchternden Ergebnisse aus den Real-Life-Studien (siehe Punkt 4), die klar belegen, dass die im klinischen Alltag erzielten Erfolge weit hinter den Ergebnissen der Zulassungsstudien zurückbleiben. Ursache dafür ist eine nicht konsequent umgesetzte Behandlung, die Gründe sind zahlreich.

Daraus ergibt sich die Forderung, dass eine moderne IVOM-Strategie eine hohe Patientenadhärenz einerseits, aber auch ein Maximum an Sicherheit und IVOM-Anzahl andererseits abbilden muss. Die Daten aus Tabelle 1 zeigen ein einheitliches Bild: obwohl unterschiedlichste Injektionsstrategien verwendet wurden, konnten überdurchschnittliche Ergebnisse immer nur dann erreicht werden, wenn die mittlere Injektionszahl im ersten Jahr ca. 9 betrug (Spanne von 7,1-11,8). Dann wurde bei mindestens 50% der Studienpatienten ein Visusanstieg um 3 Visuszeilen (oder 15 Buchstaben) und ein mittlerer Visusanstieg zwischen 15 und 20 Buchstaben mittels studientypischem ETDRS-Buchstaben-Sehtest ermittelt. Bei einer geringeren Injektionszahl wurden in der Regel schlechtere Ergebnisse erzielt. Bei der Interpretation dieser Daten muss berücksichtigt werden, dass sie im Rahmen von Studien gewonnen wurden, die nur Patienten mit einem Visus unter 0,5 eingeschlossen haben. Die in Deutschland angewendeten Injektionsstrategien entsprechen denen der chorioidalen Neovaskularisation bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Insbesondere sind das **Pro-Re-Nata (bei Bedarf) Regime** zu nennen, bei dem nach einer Anfangsphase mit einem initialen Injektionsblock in monatlichen Abständen weiter monatlich kontrolliert und bei Bedarf erneut injiziert wird und das **Treat-and-Extend-Regime (T&E)**, bei dem bei jedem Patientenbesuch eine Kontrolle und eine Injektion erfolgt, aus den erhobenen Befunden aber dann die Injektionsintervalle gedehnt oder verkürzt werden.

**Die aktuelle Stellungnahme empfiehlt mit einer 3-er Serie monatlicher IVOM mit VEGF-Inhibitoren zu beginnen, nach der letzten IVOM zunächst zu kontrollieren und bei weiteren Behandlungsbedarf eine weitere 3-er Serie monatlicher IVOM durchzuführen. Dieses Schema stellt die Basis einer IVOM Behandlung beim RVV dar. Ab dem 7. Behandlungsmonat kann dann entweder nach dem T&E-Regime mit Einzelinjektionen, oder nach dem PRN-Regime mit weiteren 3-er Serien bis zum Monat 12, danach mit 1-3-er Serien in den Folgejahren behandelt werden (Abbildung 1).**

Abbildung 1

## Behandlungsbeginn: Makulaödem bei retinalem Venenverschluss



Der Grund für die Organisation in Serien (3 IVOMs) liegt in der Notwendigkeit einer hohen Behandlungsfrequenz im ersten Erkrankungsjahr. Bei allen strategischen Überlegungen sollte berücksichtigt werden, dass sämtliche Zulassungsstudien mit anti-VEGF-Präparaten mit 6 monatlichen IVOM begonnen wurden. Es gibt durchaus Stimmen, die eine initiale Behandlung mit weniger als 6 monatlichen Injektionen als Unterbehandlung einstufen (24). Die amerikanische Zulassungsbehörde hatte aufgrund der Daten von CRUISE (25) und BRAVO (26) zudem den Verdacht, dass noch bessere Ergebnisse zu erzielen gewesen wären, wenn Ranibizumab auch nach Monat 6 noch monatlich injiziert worden wäre. Diese Vermutung wurde in der SHORE-Studie überprüft, die Annahme wurde aber widerlegt. Monatliche IVOM über Monat 6 hinaus führten nicht zu besseren Ergebnissen als eine PRN-Behandlung ab Monat 6 (27). In den Zulassungsstudien wurde auch überprüft, wie viele Patienten nach einer halbjährlichen monatlichen Behandlung überhaupt keine weitere IVOM benötigten. Bei den VAV-Patienten lag die Quote zwischen 13 und 26% (26,28), bei den ZVV-Patienten zwischen 4 und 19% (25,29,30). Das empfohlene Schema berücksichtigt zudem den Umstand, dass auch bei aller Sorgfalt initial gestellte Diagnosen falsch sein können (auf Grund starker Blutungen anderer Ursache z.B. Makroaneurysmaruptur anstatt eines VAV) oder ein Abbruchkriterium bzw. fehlendes Ansprechen, bei dem ein Präparatewechsel zu erwägen wäre, vorliegen könnte.

Ab Monat 7 kann das klassische PRN-Schema mit Einzelinjektionen angewendet werden. Der wesentliche Nachteil der PRN-Behandlung ist die mit der Planung verbundene Zeitverzögerung. Dies konnte Ziemssen et al. in der OCEAN-Studie für den Standort Deutschland eindeutig nachweisen (31). Nicht nur ein verzögerter Therapiebeginn, sondern auch ein Zeitverlust bei der Wiederbehandlung gehen mit schlechteren Ergebnissen bei den retinalen IVOM-Indikationen einher. Andererseits können mit der PRN-Behandlung Patienten vor eventuell nicht mehr notwendigen IVOM bewahrt werden.

Eine weitere Alternative ab dem 7. Erkrankungsmonat ist das T&E-Regime. Es existieren mittlerweile internationale und nationale Empfehlungen, dieses Schema anzuwenden, obwohl noch keine Ergebnisse aus prospektiven Studien vorliegen (32–34).

Ein Regime, welches von Novartis initiiert und mittlerweile wieder verlassen wurde, das aber in klinischen Studien effektiv war, ist die sogenannte ‚visusgesteuerte Injektion‘. Dabei wurde eine Injektionsserie mit monatlichen IVOM begonnen und dann solange injiziert, bis der Visus stabil war. Dieses Schema wurde sowohl in den COMRADE-Studien, als auch in der BRIGHTER-Studie und der CRYSTAL-Studie angewendet (10,11,28,35). Die Visussteuerung ist aber problematisch, da die Visusergebnisse unter Alltagsbedingungen insbesondere bei niedrigen Visusstufen deutlichen Schwankungen unterliegen können. Bei flächendeckender Versorgung mit OCT-Geräten in Deutschland und der dadurch sehr gut möglichen morphologischen Beurteilung der Netzhaut mit OCT in Kombination mit der Fundusspiegelung sollten die morphologischen Ergebnisse unbedingt in jede Indikationsstellung zu Folge-IVOM mit einbezogen werden. Deswegen ist die visusgesteuerte Strategie für Deutschland nicht adäquat und wurde auch bereits wieder aus der Herstellerempfehlung für Ranibizumab entfernt.

**Falls man sich unter Beachtung der in Punkt 1 erwähnten Kontraindikationen für eine Steroid-IVOM entscheidet handelt es sich immer um Einzelinjektionen nach dem PRN-Regime. Es gibt keine klare Empfehlung für einen Mindestabstand zwischen 2 Injektionen (Abbildung 2). Eine Wiederbehandlung vor Monat 6 nach der letzten IVOM ist nicht nur möglich, sondern in aller Regel auch erforderlich.**

Die behandelnden Ärzte müssen bei allen Schemata darauf drängen, dass monatliche Kontrollen bis zu 6 Monate nach Abschluss der IVOM-Behandlung eingehalten werden. Diese Empfehlung gilt auch für die Steroide.

#### **4. Gibt es Daten zur Umsetzung und Ergebnisse aus dem klinischen Alltag (Real-Life)?**

**Empfehlungsgrad A, Evidenzniveau 2**

*Literatur:* (18,22,36–41)

Erfreulicherweise stehen mittlerweile auch Daten aus der Anwendung im klinischen Alltag, sog. Real-Life-Studien zur Verfügung. Dabei handelt es sich um Studien, die entweder retrospektiv Daten analysiert haben, oder die Effektivität einer Behandlung

im Rahmen einer Beobachtungsstudie (Phase 4-Studie) prospektiv untersuchten. Es werden hier 5 Studien diskutiert, jeweils eine retrospektive Analyse aus den USA (36) und Deutschland (37), sowie 2 prospektive Studien aus Deutschland (38–40) und eine aus Frankreich (41). Die Studiendaten der VEGF-Studien bestätigen die oben getroffene Aussage der Unterdosierung. Die Injektionszahlen liegen mit durchschnittlich maximal 6 IVOM in den ersten 12 Monaten unter den geforderten durchschnittlich 9, weshalb es nicht überrascht, dass die Ergebnisse hinter den Erwartungen zurückbleiben.

Die Arbeit von Wai et al. verglich die eigenen Daten mit denen der Zulassungsstudien, wobei der gleiche Anfangsvisus zugrunde gelegt wurde (36). Die um 3 IVOM geringere Anzahl an Injektionen im ersten Jahr korrelierte mit einem reduzierten visuellen Endergebnis von 4-5 (VAV) und 4,5-7,5 (ZVV) Buchstaben. Die Studie von Wacker et al. hatte ebenfalls den Verdacht genährt, dass der im Vergleich zur Literatur reduzierte Visusanstieg auf eine geringere Injektionsfrequenz zurückzuführen ist (37). Nachdenklich stimmen die Daten der multizentrischen OCEAN-Studie. Obwohl die Studie prospektiv angelegt war, haben weniger als ein Drittel der Patienten die 24 Monate Studienlaufzeit abgeschlossen (39,40). Die Daten wurden bisher nur auf Kongressen vorgestellt und sind noch nicht in gedruckter Form verfügbar. Die Hintergründe der hohen Drop-out Raten sind bisher nicht bekannt.

Die Ergebnisse der Dexamethason-Studien sind ebenfalls ernüchternd und bleiben hinter den Erwartungen zurück (18,22,38,41). Ursächlich hierfür könnten die großen Intervalle zwischen den Kontrollen sein. Die relativ häufige zusätzliche Behandlung mit Laser und VEGF-Inhibitoren lassen einen höheren Therapiebedarf vermuten.

### **5. Gibt es eine Behandlungsempfehlung für die Anwendung einer Lasertherapie?**

#### **Empfehlungsgrad A, Evidenzniveau 1**

*Literatur: (28,42–56)*

Die Laserkoagulation aufgrund eines Makulaödems wird in dieser Stellungnahme ebenfalls behandelt, da viele IVOM-Studien eine zusätzliche Laserkoagulation im Protokoll berücksichtigt haben.

Bei der Laseranwendung muss die zentrale (fokaler Laser oder GRID-Laser) Variante von der peripheren Laserung (sektorförmige oder panretinale Lasertherapie) unterschieden werden. Die zentrale Lasertherapie ist nur beim VAV indiziert und dient der Ödemreduktion, während die periphere Lasertherapie ischämische Areale adressiert, damit der Behandlung oder Prophylaxe von Neovaskularisationen dient und bei allen Verschlussstypen angewendet werden kann. Die funktionsbeweisenden Studien zur Lasertherapie liegen schon über 20 Jahre zurück, und vor allem die periphere Laserkoagulation hat einen festen Platz in der Behandlung von RVV-Patienten.

Die Wirksamkeit der fokalen zentralen Laserkoagulation zur Behandlung des Makulaödems bei VAV wurde bereits 1984 belegt, trotzdem hat die Lasertherapie in den Studien der Tabelle 1 fast immer schlechter abgeschnitten als die intravitreale Medikamentenapplikation (Ausnahme: SCORE-Studie: Vergleich Triamcinolon versus Laser) (28,42–45,47–50). Die Schwierigkeit bei der abschließenden Beurteilung

der Wirksamkeit der fokalen Lasertherapie liegt darin, dass die Laserpatienten in den Studien fast immer systematisch benachteiligt wurden (z.B. keine Beurteilung der Behandlungsqualität durch ein Reading-Zentrum). In den wenigsten Studien gibt es ein publiziertes Laserprotokoll, in keiner einzigen Studie wurde die Qualität der fokalen Laserkoagulation durch ein Reading-Zentrum untersucht. Dabei handelt es sich bei der fokalen Lasertherapie gerade um eine Anwendung, die viel Erfahrung und eine eventuelle Nachbehandlung erfordert. Erschwerend kommt hinzu, dass sich auch die Lasertechnik weiterentwickelt hat und neben einer automatisierten, gezielten Lasertechnik (z.B. Navilas<sup>®</sup>) auch weitere Modifikationen am Laserstrahl selbst vorgenommen wurden (z.B. mikropulster Laser). Die erfreulichen Neuerungen machen eine abschließende Beurteilung unmöglich. Es erscheint aber sehr wahrscheinlich, dass auch die modifizierten Laserbehandlungen einer konsequenten IVOM-Therapie mittelfristig unterlegen sind, wie es in mehreren Studien zur konventionellen fokalen Laserbehandlung gezeigt (28,43–45,47–49) und auch in einem Cochrane Review formuliert wurde (46). Ob ein langfristiger unterstützender Effekt aber wirklich ausgeschlossen ist, und die fokale Laserbehandlung damit aus dem Behandlungsportfolio für den VAV entfernt werden kann, scheint allerdings fraglich. Weitere Studien werden benötigt, bevor eine abschließende Beurteilung formuliert werden kann. Deshalb wird empfohlen, die fokale Laserkoagulation weiterhin als Möglichkeit beim VAV zu berücksichtigen, aber erst im Verlauf der Behandlung bei unzureichendem Ansprechen der IVOM oder bei häufigen Rezidiven. Die Formation von Mikroaneurysmen ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines therapierefraktären Makulaödems beim RVV. Eine gezielte Laserbehandlung der Mikroaneurysmen kann die Anzahl der Injektionen möglicherweise reduzieren (51).

Viel diskutiert werden ebenfalls die Daten zur peripheren Laserkoagulation, wobei hierbei die Frage im Mittelpunkt steht, ob sich die Reduktion der peripheren Ischämiefläche und die damit verbundene Reduktion des VEGF-Angebots im Glaskörper positiv auf das Makulaödem auswirkt, wie es aus Tierversuchen vermutet wird (52). Auch diese Frage kann anhand der Literatur nicht abschließend geklärt werden. US-amerikanische Studien (RELATE und WAVE) konnten keinen Effekt einer peripheren Laserkoagulation nachweisen (53,54), hingegen konnten Rehak et al. und Tomomatsu et al. gerade bei frischen Verschlüssen zeigen, dass durch eine zusätzliche periphere Laserkoagulation von Ischämiearealen sowohl die IVOM-Frequenz gesenkt, als auch das funktionelle Endergebnis verbessert werden konnte (55,56). Es ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion, ob der stabilisierende Effekt einer zusätzlichen gezielten Laserkoagulation der ischämischen Areale nur dann eintritt, wenn der RVV noch relativ frisch ist. Auch deshalb kann zu diesem Thema keine klare Empfehlung ausgesprochen werden.

## **6. Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für zukünftige RVV-Studien?**

### ***Empfehlungsgrad A, Evidenzniveau 4***

In den vergangenen Jahren sind sehr viele prospektive und randomisierte RVV-Studien durchgeführt worden, alleine die in Tabelle 1 aufgeführten Studien umfassen ca. 8.000 Patienten. Diese Anstrengungen haben dazu geführt, dass heutzutage deutlichere Empfehlungen ausgesprochen werden können, als noch zu Beginn des Jahrtausends. Eine besondere Errungenschaft stellen die direkt vergleichenden



head-to-head-Studien dar, die vor allem bei der Medikamentenanwendung für viel Klarheit gesorgt haben. Die Erfolge dürfen aber auch nicht darüber hinwegtäuschen, dass noch viele Fragen offen sind. Große Defizite gibt es noch beim Thema medikamenteninduzierte Nebenwirkungen. Die Berichterstattung der einzelnen Studien ist in vielen genannten Publikationen lückenhaft und wenig sorgfältig. Deshalb wurde weder in der Tabelle, noch im Text explizit mittels Zahlen darauf eingegangen. Systemische Nebenwirkungen können bei vaskulär erkrankten Patienten nur durch Studien mit deutlich gesteigerter Patientenzahl und systematischer Nachbeobachtung beurteilt werden. Hier sehen die Autoren die pharmazeutische Industrie in der Pflicht, weitere Daten zur Patientensicherheit zu generieren. Aber auch die Beschreibung der okulären Nebenwirkungen ist nicht zufriedenstellend. Hier entsteht der Eindruck, dass die Risiken einer IVOM-Therapie bagatellisiert werden. Es sollte bei künftigen Studien noch besser herausgearbeitet werden, ob unter IVOM-Therapie beobachtete Ereignisse wirklich auf die Behandlung zurückzuführen sind (ADR: adverse drug reaction) oder Komplikationen der Grunderkrankung darstellen. Hierzu bedarf es einer wesentlich detaillierteren Beschreibung des Ausgangsbefundes und der mit der Therapie zusammenhängenden Medikamentenfolgen.

### **Redaktionskomitee:**

Prof. Dr. Hansjürgen Agostini, Freiburg  
Prof. Dr. Bernd Bertram, Aachen  
Prof. Dr. Norbert Bornfeld, Essen  
Dr. Martin Bresgen, Köln  
Prof. Dr. Nicolas Feltgen, Göttingen (federführend)  
Prof. Dr. Lars-Olaf Hattenbach, Ludwigshafen  
Prof. Dr. Horst Helbig, Regensburg  
Prof. Dr. Hans Hoerauf, Göttingen  
Prof. Dr. Frank G. Holz, Bonn  
Prof. Dr. Gabriele E. Lang, Ulm  
Prof. Dr. Daniel Pauleikhoff, Münster  
Dr. Amelie Pielen, Hannover  
PD Dr. Matus Rehak, Leipzig  
Prof. Dr. Focke Ziemssen, Tübingen

**Angaben zu den Interessenkonflikten siehe Anhang 2**

**Literatur aus Datentabelle (Anhang 1), die nicht im Text genannt wird**

(57–66)

## Gesamtliteratur

1. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. *Ophthalmologie*. 2010;107:583–96.
2. Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, Thorne JE, Mruthyunjaya P, Schoenberger SD, et al. Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1412–23.
3. Berger AR, Cruess AF, Altomare F, Chaudhary V, Colleaux K, Greve M, et al. Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica* 2015;234(1):6–25.
4. Pulido JS, Flaxel CJ, Adelman RA, Hyman L, Folk JC, Olsen TW. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):P182-208.
5. Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, Schmucker C. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(10):e78538.
6. Mir TA, Kherani S, Hafiz G, Scott AW, Zimmer-Galler I, Wenick AS, et al. Changes in Retinal Nonperfusion Associated with Suppression of Vascular Endothelial Growth Factor in Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016 Mar;123(3):625-634.e1.
7. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):330–6.
8. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, Mariani AF, Croft DE, Schuetzle KL, et al. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina Phila Pa*. 2014 Sep;34(9):1728–35.
9. Thach AB, Yau L, Hoang C, Tuomi L. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1059–66.
10. Hattenbach L-O, Feltgen N, Bertelmann T, Schmitz-Valckenberg S, Berk H, Eter N, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018 Feb;96(1):e10–8.
11. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus E-M, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A, et al. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol*. 2016 Sep;169:258–67.
12. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2072–87.
13. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH, et al. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion:

---

MARVEL Report No. 1. Br J Ophthalmol. 2015 Jul;99(7):954–9.

14. Gado AS, Macky TA. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. Clin Experiment Ophthalmol. 2014 Oct;42(7):650–5.
15. Lotfy A, Solaiman KAM, Abdelrahman A, Samir A. EFFICACY AND FREQUENCY OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT VERSUS BEVACIZUMAB FOR MACULAR EDEMA SECONDARY TO CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION. Retina Phila Pa. 2017 Aug 1; online
16. Rajagopal R, Shah GK, Blinder KJ, Altaweel M, Elliott D, Wee R, et al. Bevacizumab Versus Ranibizumab in the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: 6-Month Results of the CRAVE Study. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015;46(8):844–50.
17. Bandello F, Augustin A, Tufail A, Leaback R. A 12-month, multicenter, parallel group comparison of dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab in branch retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol. 2018 Apr 1;1120672117750058.
18. Yoon YH, Kim JW, Lee JY, Kim IT, Kang SW, Yu HG, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Early Treatment and Retreatment of Macular Edema Related to Branch Retinal Vein Occlusion: The Multicenter COBALT Study. Ophthalmologica 2018 Apr 11; online
19. Goñi FJ, Stalmans I, Denis P, Nordmann J-P, Taylor S, Diestelhorst M, et al. Elevated Intraocular Pressure After Intravitreal Steroid Injection in Diabetic Macular Edema: Monitoring and Management. Ophthalmol Ther. 2016 Jun;5(1):47–61.
20. Parikh R, Ross JS, Sangaralingham LR, Adelman RA, Shah ND, Barkmeier AJ. Trends of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in Ophthalmology Among Privately Insured and Medicare Advantage Patients. Ophthalmology. 2017 Mar;124(3):352–8.
21. Wang MD, Jeng-Miller KW, Feng HL, Prenner JL, Fine HF, Shah SP. Retina specialists treating cystoid macular oedema secondary to retinal vein occlusion recommend different treatments for patients than they would choose for themselves. Br J Ophthalmol. 2016 Oct;100(10):1332–6.
22. Mishra SK, Gupta A, Patyal S, Kumar S, Raji K, Singh A, et al. Intravitreal dexamethasone implant versus triamcinolone acetonide for macular oedema of central retinal vein occlusion: quantifying efficacy and safety. Int J Retina Vitre. 2018;4:13.
23. Kube T, Sutter M, Trittler R, Feltgen N, Hansen LL, Agostini HT. Carboxymethylcellulose as a new carrier substance for intravitreal injection of reproducible amounts of triamcinolone. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Nov;244:1385–90.
24. Bressler NM. Treatment of Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: Another Score for Repackaged Bevacizumab. JAMA. 2017 23;317(20):2067–9.
25. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology. 2011 Oct;118(10):2041–9.
26. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology. 2011 Aug;118(8):1594–602.

27. Campochiaro PA, Wyckoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2432–42.
28. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Pearce I, Priglinger S, et al. Individualized Stabilization Criteria-Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Results of BRIGHTER. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1332–44.
29. Korobelnik J-F, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):202–8.
30. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. 2013 Mar;155(3):429-437.e7.
31. Ziemssen F, Bertelmann T, Hufenbach U, Scheffler M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S. [Delayed treatment initiation of more than 2 weeks Relevance for possible gain of visual acuity after anti-VEGF therapy under real life conditions (interim analysis of the prospective OCEAN study)]. *Ophthalmologie* 2016 Feb;113(2):143–51.
32. Dirani A, Mantel I, Ambresin A. Recurrent Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion Treated with Intravitreal Ranibizumab using a Modified Treat and Extend Regimen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2015 Apr;232(4):538–41.
33. Freund KB, Korobelnik J-F, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina Phila Pa*. 2015 Aug;35(8):1489–506.
34. Hufendiek K, Pielen A, Framme C. Injektionsstrategien bei der Anwendung intravitrealer VEGF-Inhibitoren: „Pro Re Nata versus Treat and Extend“ *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2017 Jan 23; online
35. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Monés J, Tadayoni R, et al. Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1101–11.
36. Wai KM, Khan M, Srivastava S, Rachitskaya A, Silva FQ, Deasy R, et al. Impact of initial visual acuity on anti-VEGF treatment outcomes in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusions in routine clinical practice. *Br J Ophthalmol*. 2017 May;101(5):574–9.
37. Wecker T, Ehlken C, Bühler A, Lange C, Agostini H, Böhringer D, et al. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol*. 2017 Mar;101(3):353–9.
38. Eter N, Mohr A, Wachtlin J, Feltgen N, Shirlaw A, Leaback R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion: real-life data from a prospective, multicenter clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017 Jan;255(1):77–87.
39. Callizo J, Schmitz-Valckenberg S, Spital G, Liakopoulos S, Bertelmann T, Voegeler J, et al. Erläuterung des Behandlungserfolges bei RVV-Patienten mit VEGF Inhibition in einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie über 12 Monate. *Retina: Intravitreale Injektionen*;

2017 Oct 1; Berlin.

40. Feltgen N, Ziemssen F, Spital G, Liakopoulos S, Voegeler J, Koch M, et al. Analysis of baseline factors affecting outcome of RVO patients to ranibizumab therapy in a prospective, non-interventional trial (OCEAN study). *Vascular Diseases and Diabetic Retinopathy*; 2017 Sep 7; Barcelona, Spain.
41. Korobelnik J-F, Kodjikian L, Delcourt C, Gualino V, Leaback R, Pinchinat S, et al. Two-year, prospective, multicenter study of the use of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in the clinical setting in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016 Dec;254(12):2307–18.
42. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009 Sep;127:1101–14.
43. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Gekkieva M, Barnes E, et al. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: 24-Month Results of the BRIGHTER Study. *Ophthalmology*. 2017 Dec;124(12):1778–87.
44. Pielen A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015 Feb;93(1):e29-37.
45. Leitritz MA, Gelisken F, Ziemssen F, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Jaissle GB. Grid laser photocoagulation for macular oedema due to branch retinal vein occlusion in the age of bevacizumab? Results of a prospective study with crossover design. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb;97(2):215–9.
46. Lam FC, Chia SN, Lee RMH. Macular grid laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 11;(5):CD008732.
47. Donati S, Barosi P, Bianchi M, Al Oum M, Azzolini C. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Aug;22(4):607–14.
48. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2009 Apr;29:511–5.
49. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jan;157(1):237-247.e1.
50. BVOS. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1984 Sep 15;98:271–82.
51. Tomiyasu T, Hirano Y, Yoshida M, Suzuki N, Nishiyama T, Uemura A, et al. Microaneurysms cause refractory macular edema in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep*. 2016 Jul 8;6:29445.
52. Gozawa M, Takamura Y, Miyake S, Matsumura T, Morioka M, Yamada Y, et al. Photocoagulation of the Retinal Nonperfusion Area Prevents the Expression of the Vascular

---

Endothelial Growth Factor in an Animal Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Nov 1;58(13):5946–53.

53. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Solomon S, Zimmer-Galler I, et al. Scatter Photocoagulation Does Not Reduce Macular Edema or Treatment Burden in Patients with Retinal Vein Occlusion: The RELATE Trial. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1426–37.

54. Wykoff CC, Ou WC, Wang R, Brown DM, Cone C, Zamora D, et al. Peripheral Laser for Recalcitrant Macular Edema Owing to Retinal Vein Occlusion: The WAVE Trial. *Ophthalmology.* 2017 Jun;124(6):919–21.

55. Rehak M, Tilgner E, Franke A, Rauscher FG, Brosteanu O, Wiedemann P. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 May;252(5):745–52.

56. Tomomatsu Y, Tomomatsu T, Takamura Y, Gozawa M, Arimura S, Takihara Y, et al. Comparative study of combined bevacizumab/targeted photocoagulation vs bevacizumab alone for macular oedema in ischaemic branch retinal vein occlusions. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2016 May;94(3):e225-230.

57. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology.* 2012 Apr;119:802–9.

58. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology.* 2015 Mar;122(3):538–44.

59. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology.* 2011 Dec;118:2453–60.

60. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117:1134-1146 e3.

61. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1124-1133.e1.

62. Kreutzer TC, Wolf A, Dirisamer M, Strauss RW, Foerster P, Feltgen N, et al. Intravitreal ranibizumab versus isovolemic hemodilution in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Ophthalmologica* 2015;233(1):8–17.

63. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2014 Jul;121(7):1414-1420.e1.

64. Epstein DLJ, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology.* 2012 Jun;119(6):1184–9.

65. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a

prospective, randomized study. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2587–91.

66. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150(3):310–4.

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indikation	Anzahl Patienten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zw. ersten Symptomen und erster Behandlung (Monate)	Behandlungsprotokoll	Dosierung (mg)*	Einschlussvisus	Behandlungen 1. Jahr	Ausgangsvision (Buchstaben)	Behandlung/Kontrolle: Visusverbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visusverbesserung von Baseline Buchstaben	Visusverlust ≥ 15 Buchstaben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor	
VAV	BVOS 1984	50	fokaler Laser versus Scheinbehandlung	prospektiv, randomisiert, zweiarmig	VAV	78	Laser: 43	36	ng	einmalig Laser, Laserprotokoll: ng	ng	≤0,5	ng	ng	65% ≥2 Zeilen	ng	ng	National Eye Institute Bethesda, Maryland,
							Scheinbehandlung: 35	36	ng	ng	≤0,5	ng	ng	37% ≥ 2 Zeilen	ng	ng		
Tan 2014	49	fokaler Laser versus Ranibizumab	Prospektiv, randomisiert, zweiarmig	VAV	36	Laser: 21	12	3,75	fokaler Laser nach 13 und 25 Wochen möglich	ng	0,05-0,4	8,9	46,2	19	-1,6	28,6	Lions Eye Institute, Perth, Australien	
						Ranibizumab: 15	12	4,5	IVOM Ranibizumab 0,5mg und ergänzend fokaler Laser nach 13 und 25 Wochen möglich. Ranibizumab monatlich bis Monat 5, danach PRN	0,5	0,05-0,4	8,1	39,5	53	12,5	6,7		
BRAVO	Brown 2011	26	Ranibizumab in 2 Dosierungen versus Scheinbehandlung	Phase 3a, prospektiv, randomisiert, dreiarmig	VAV	397	Ranibizumab 0,5mg: 131	12	3,3	IVOM monatlich bis Monat 6, danach PRN monatlich	0,5	0,05-0,5	8,7	53	60,3	18,3	2,3	Novartis
							Ranibizumab 0,3mg: 134	12	3,6	IVOM monatlich bis Monat 6, danach PRN monatlich	0,3	0,05-0,5	8,8	56	56	16,4	0,7	
							Scheinbehandlung: 132	12	3,7	Laser bis Monat 6, danach IVOM 0,5mg PRN möglich, Laserbehandlung: ng	0,5	0,05-0,5	3,6	54,7	43,9	12,1	6,1	



# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indikation	Anzahl Patienten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zw. ersten Symptomen und erster Behandlung (Monate)	Behandlungsprotokoll	Dosierung (mg)*	Einschlussvisus	Behandlung 1. Jahr	Ausgangsvisus (Buchstaben)	Behandlung/Kontrolle: Visusverbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visusverbesserung von Baseline Buchstaben	Visusverlust ≥ 15 Buchstaben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Heier 2012	57	Ranibizumab in 2 Dosierungen versus Scheinbehandlung	Extension von CRUISE und BRAVO	VAV	304	Ranibizumab 0,5mg/ 0,5 mg: 104	24	3,3	ab Monat 12 alle 3 Monate IVOM PRN 0,5mg	0,5	0,05-0,5	im zweiten Jahr: 2,1	72,2		14,9	ng	Genentech
HORIZON		2-Jahres-Folgestudie der BRAVO	prospektiv, randomisiert, dreiarmlig			Ranibizumab 0,3mg/0,5mg: 103	24	3,6	ab Monat 12 alle 3 Monate IVOM PRN 0,5mg	0,5	0,05-0,5	im zweiten Jahr: 2,4	73,6		17,5	ng	
						Sham/0,5mg: 97	24	3,7	ab Monat 12 alle 3 Monate IVOM PRN 0,5mg	0,5	0,05-0,5	im zweiten Jahr: 2	68,1		15,6	ng	
Tadayoni 2017	43	Ranibizumab versus fokaler Laser versus Kombination	Phase 3b, prospektiv, randomisiert, dreiarmlig	VAV	455	Ranibizumab 0,5 mg: 161	24	10,3	IVOM monatlich bis Visus stabil, danach PRN	0,5	0,05-0,5	11,4 in 2 Jahren	59,5	52,8	15,5	ng	Novartis
BRIGHTER						Ranibizumab 0,5mg + Laser: 154	24	19,9	IVOM monatlich bis Visus stabil, danach PRN	0,5	0,05-0,5	11,3 in 2 Jahren	56,6	59,6	17,3	ng	
						Laser: 65	24	2,2	IVOM PRN ab Monat 6, Laserbehandlung: ng	0,5	0,05-0,5	8,1 in 2 Jahren	55,6	45,8	11,6	ng	
Pielen 2014	44	Ranibizumab versus fokaler Laser versus Kombination	Phase 3, prospektiv, randomisiert, dreiarmlig	VAV	30	Ranibizumab 0,5 mg: 10	6	5	Initial 3x monatlich IVOM, dann Stopp	0,5	≤0,5	3 in 6 Monaten	59	70	17	0	Novartis
RABAMES						Ranibizumab 0,5mg + Laser: 10	6	5,1	Initial 3x monatlich IVOM, dann Stopp	0,5	≤0,5	4 in 6 Monaten	57,5	70	6	0	
						Laser: 10	6	6	Re-Laser möglich nach 2 Monaten, Laserbehandlung: ng		≤0,5	0	64	20	2	0	

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indi- kation	An- zahl Patien- ten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nach- beobach- tung (Monat e)	Zeit zw. ersten Symptom en und erster Behandlu ng (Monate)	Behandlungs- protokoll	Dosie- rung (mg)*	Ein- schluss- visus	Behand- lungen 1. Jahr	Aus- gangs- visus (Buch- staben)	Behandlung/ Kontrolle: Visus- verbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visus- verbesse- rung von Baseline Buch- staben	Visus- verlust ≥ 15 Buch- staben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Clark 2016, Campo- chiaro 2015	7, 58	fokaler Laser mit Aflibercept sofort versus Aflibercept verzögert	Phase 3, prospektiv, randomisiert, zweiarmig	VAV	181	Aflibercept 2mg: 91	12	1,5	IVOM montlich bis Monat 6, danach alle 8 Wochen	2	0,0625-0,5	9	57,7	57,1	17,1	2,2	Regeneron
<b>VIBRANT</b>						Sham/Laser: 90	12	1,5	Ab Monat 6: 3x monatliche IVOM möglich, danach alle 8 Wochen, Laserbehandlung: ng	2	0,0625-0,5	4,4	58,6	41,1	12,2	1,1	
Nara-yanan 2015	13	Ranibizumab versus Bevacizumab	Prospektiv, randomisiert, zweiarmig	VAV	75	Ranibizumab 0,5 mg: 37	6	ng	IVOM PRN von Monat 1 an	0,5	0,0625-0,5	3,2 in 6 Monaten	52,8	43,2	18,1	ng	Brian Holden Eye Research Center, L.V. Prasad Eye Institute, Hyderabad,
<b>MARVEL</b>						Bevacizumab 1,25 mg: 38	6	ng	IVOM PRN von Monat 1 an	1,25	0,0625-0,5	3 in 6 Monaten	56,1	42,1	15,6	ng	
Russo 2009	48	Bevacizumab versus fokaler Laser	Prospektiv, randomisiert, zweiarmig	VAV	30	Bevacizumab 1,25mg: 15	12	ng	IVOM PRN von Monat 1 an	1,25	≤0,4	1,7	41,5	80	15,5	ng	
						GRID-Laser: 15	12	ng	einmalig Laser	100µm, 100 ms, 55 Herde	≤0,4	1,5	40,5	53	10	ng	
Donati 2012	47	Bevacizumab versus fokaler Laser	Prospektiv, randomisiert, zweiarmig	VAV	18	Bevacizumab 1,25mg: 9	12	3,2	IVOM 3x monatlich, danach PRN Monat 3 und 6	1,25	ng	3	50	33	15	ng	
						GRID-Laser: 9	12	3,1		50-100µm, 100-150ms, 65 Herde	ng		55	77,8	20	ng	

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indi- kation	An- zahl Patien- ten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nach- beobach- tung (Monat e)	Zeit zw. ersten Symptomen und erster Behandlu ng (Monate)	Behandlungs- protokoll	Dosie- rung (mg)*	Ein- schluss- visus	Behand- lungen 1. Jahr	Aus- gangs- visus (Buch- staben)	Behandlung/ Kontrolle: Visus- verbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visus- verbesse- rung von Baseline Buch- staben	Visus- verlust ≥ 15 Buch- staben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Haller 2010	59,6	Dexamethason versus Scheinbehandlung	Phase 3a, prospektiv, randomisiert, dreiarmlig	VAV	830	Dex 0,7mg: 291	12	4	IVOM an Tag 1 und Monat 6	0,7	0,1-0,4	2	54	ng	7,2	7	Allergan
GENEVA						Dex 0,35mg: 260	12	4	IVOM an Tag 1 und Monat 6	0,35mg ab Monat 6: 0,7mg	0,1-0,4	2	54	ng	7,2		
						Scheinbehandlung: 279	12	4	IVOM nach 6 Monaten möglich	0,7 ab Monat 6	0,1-0,4	1	55	ng	7	11	
Hattenbach 2016	10	Dexamethason versus Ranibizumab	Phase 3b, prospektiv, randomisiert, zweiarmlig	VAV	244	Dex 0,7mg: 118	6	ng	IVOM einmalig bei Studienbeginn	0,7	0,05-0,5	1 in 6 Monaten	ng	37,3	9,3	ng	Novartis
COMRADE-B						Ranibizumab 0,5mg: 126	6	ng	IVOM monatlich bis Visus stabil, danach PRN	0,5	0,05-0,5	4,7 in 6 Monaten	ng	61,1	17,3	ng	
Bandello 2018	17	Dexamethason versus Ranibizumab	Phase 3b, prospektiv, randomisiert, zweiarmlig	VAV	307	Dex 0,7mg: 154	12	1,5	Dexamethason 0,7mg initial und bei Monat 5 und in der zweiten Jahreshälfte PRN	0,7	0,05-0,5	2,5	56,6	33,8	7,4	14,9	Allergan
COMO						Ranibizumab 0,5mg: 153	12	1,5	Ranibizumab 0,5mg monatlich bis Monat 5, danach PRN	0,5	0,05-0,5	8	59,2	59,5	17,4	4,6	

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indikation	Anzahl Patienten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zw. ersten Symptomen und erster Behandlung (Monate)	Behandlungsprotokoll	Dosierung (mg)*	Einschlussvisus	Behandlungen 1. Jahr	Ausgangsvisus (Buchstaben)	Behandlung/Kontrolle: Visusverbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visusverbesserung von Baseline Buchstaben	Visusverlust ≥ 15 Buchstaben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Ip 2009  SCORE	42	Triamcinolon 1mg versus 4 mg versus fokaler Laser	prospektiv, randomisiert, dreiarmlig	VAV	411	Triam 1 mg: 136	12	4,1	Triam 1 mg alle 4 Monate	1	0,05-0,5	2,1	58,2	25,6	5,4	12	National Eye Institute Grants/
						Triam 4 mg: 138	12	4,6	Triam 4 mg alle 4 Monate	4	0,05-0,5	2,2	56,1	27,2	4	12	
						Scheinbehandlung: 137	12	4,5	Laser alle 4 Monate, Laserbehandlung: 50-100µm; 50-100ms; 500-3000µm von Fovea, grüner oder gelber Laser	0	0,05-0,5	1,5	56,8	28,9	4,5	15	
Leiritz 2013	45	Mit Bevacizumab vorbehandelte VAV-Patienten entweder mit fokalem Laser oder Bevacizumb behandelt	prospektiv, konsekutiv, crossover, zweiarmlig	VAV	51	Bevacizumab: 26	12	7,1	IVOM PRN		≤0,5	3,4	60	ng	15	0	Universität s-Augenklinik Tübingen
			nicht-randomisiert														
Yoon 2018	18	Dexamethason alleine	prospektive Fallserie	VAV	59	Dex 0,7mg	12	0,5	Dexamethason 0,7mg initial ,danach alle 4 Monate nach PRN	0,7	≤0,5	2,2	52	56,0	15,3	5	Universität s-Augenklinik Seoul, Korea

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indi- kation	An- zahl Patien- ten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nach- beobach- tung (Monat e)	Zeit zw. ersten Symptom en und erster Behandlu ng (Monate)	Behandlungs- protokoll	Dosie- rung (mg)*	Ein- schluss- visus	Behand- lungen 1. Jahr	Aus- gangs- visus (Buch- staben)	Behandlung/ Kontrolle: Visus- verbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visus- verbesse- rung von Baseline Buch- staben	Visus- verlust ≥ 15 Buch- staben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
<b>ZVV</b>																	
Campo- chiaro 2011	25,3	Ranibizumab in 2 Dosierungen versus Scheinbehandlung	Phase 3a, prospektiv, randomisiert, 3- armig	ZVV	392	Ranibizumab 0,5mg: 130	12	3,3	IVOM monatlich bis Monat 6, danach PRN monatlich mit 0,5mg	0,5	≤0,5	8,8	48,1	50,8	13,9	2,3	Genentech
<b>CRUISE</b>						Ranibizumab 0,3 mg: 132	12	3,6	IVOM monatlich bis Monat 6, danach PRN monatlich mit 0,3mg	0,3	≤0,5	9,6	47,4	47	13,9	3,8	
						Scheinbehandlung: 130	12	2,9	ab Monat 6: IVOM PRN 0,5mg	0,5 mg Ranibizum ab PRN	≤0,5	3,7	49,2	33,1	7,3	10	
Heier 2012	57	Ranibizumab in 2 Dosierungen versus Scheinbehandlung	Extension von CRUISE und BRAVO	ZVV	304	Ranibizumab 0,5mg: 99	24	3,3	ab Monat 12 alle 3 Monate PRN 0,5mg	0,5	0,05-0,5	im 2. Jahr 3,5	64,7	45,1	17,5	ng	Genentech
<b>HORIZON</b>		2-Jahres- Folgestudie der CRUISE	prospektiv, randomisiert, dreiarmig			Ranibizumab 0,3 mg: 107	24	3,6	ab Monat 12 alle 3 Monate PRN 0,5mg	0,5	0,05-0,5	im 2. Jahr 3,8	62,5	38,6	14,9	ng	
			Phase 3			Scheinbehandlung: 98	24	2,9	ab Monat 12 alle 3 Monate PRN 0,5mg	0,5	0,05-0,5	im 2. Jahr 2,9	59,8	38,3	15,6	ng	
Campo- chiaro 2014	27	Ranibizumab dauerhaft versus PRN ab Monat 7	Phase 4, prospektiv, randomisiert, 2- armig	ZVV	202	Ranibizumab 0,5mg monatlich bis Monat 6, danach weiter monatlich bis Monat 15: 85	15	ng	Randomisierung ab Monat 6, dann IVOM monatlich bis Monat 15	0,5	ng	16,5 in 15 Monaten	54,9	66,3	18,7	1,2	National Eye Institute, National Institutes of Health Bethesda, Maryland/
<b>SHORE</b>			nicht verblindet			Ranibizumab 0,5mg monatlich bis Monat 6, danach weiter PRN bis Monat 15:86	15	ng	Randomisierung ab Monat 6, dann IVOM PRN bis Monat 15	0,5	ng	10,6 in 15 Monaten	53,8	70,7	21	1,2	

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indikation	Anzahl Patienten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zw. ersten Symptomen und erster Behandlung (Monate)	Behandlungsprotokoll	Dosierung (mg)*	Ein-schluss-visus	Behand-lungen 1. Jahr	Aus-gangs-visus (Buch-staben)	Behandlung/ Kontrolle: Visus-verbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visus-verbesserung von Baseline Buch-staben	Visus-verlust ≥ 15 Buch-staben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Kreutzer 2014	62	Ranibizumab versus Hämodilution mit Ranibizumab	Phase 4, prospektiv, randomisiert, 2-armig	ZVV	58	Hämodilution und verzögert Ranibizumab 0,5mg PRN: 30	12	0,75	IVOM ab Woche 8 PRN	0,5	0,025-0,4	3,2	38,3	67	22,3	ng	Novartis
						RAVO	Hämodilution und Ranibizumab 0,5mg PRN: 28	12	0,5	IVOM PRN sofort	0,5	0,025-0,4	5,5	32,4	75	22,9	
Larsen 2016	35	Ranibizumab alleine	Phase 3b, prospektiv, nicht-randomisiert, einarmig	ZVV	357		12	8,9	IVOM 3x monatlich, danach bis Visus stabil	0,5	0,05-0,5	8,1	53	63,8	12,3	5,9	Novartis
CRYSTAL																	
Koro-belnik 2014	29	Aflibercept versus Scheinbehandlung	Phase 3, prospektiv, randomisiert, zweiarmig	ZVV	177	Aflibercept 2mg: 106	12	2,5	IVOM monatlich bis Monat 6 je 2mg, danach PRN	2	0,0625-0,5	11,8	53,6	60,2	16,9	1	Bayer Helthcare
						GALILEO	Scheinbehandlung: 71	12	2,5	Sham mit monatlichen Kontrollen		0,0625-0,5		50,9	32,4	3,8	
Brown 2013	30	Aflibercept versus Scheinbehandlung	Phase 3, prospektiv, randomisiert, zweiarmig	ZVV	187	Aflibercept 2mg: 114	12	2,73	IVOM monatlich bis Monat 6, danach PRN	2	0,0625-0,5	ng	50,7	55,3	17,3	5,3	Regeneron
						COPERNICUS	Scheinbehandlung: 73	12	1,88	Sham mit monatlichen Kontrollen, ab Monat 6 IVOM PRN	2	0,0625-0,5	ng	48,9	30,1	-4	
Heier 2014	63	Aflibercept versus Scheinbehandlung	Phase 3, prospektiv, randomisiert, zweiarmig	ZVV	188	Aflibercept 2mg: 114	24	2,73	ab Monat 12 alle 3 Monate Kontrolle und Aflibercept 2mg PRN	2	0,0625-0,5	12 in 2 Jahren	50,7	49,1	13	Regeneron	
						COPERNICUS	2. Studienjahr	Scheinbehandlungsgruppe (Aflibercept im 2. Jahr): 74	24	1,88	ab Monat 12 alle 3 Monate Kontrolle und Aflibercept 2mg PRN	2	0,0625-0,5	13,1 in 2 Jahren	48,9		23,3

Anhang 1 – Datentabelle  
 Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss  
 Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indikation	Anzahl Patienten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zw. ersten Symptomen und erster Behandlung (Monate)	Behandlungsprotokoll	Dosierung (mg)*	Einschlussvisus	Behandlungen 1. Jahr	Ausgangsvisus (Buchstaben)	Behandlung/Kontrolle: Visusverbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visusverbesserung von Baseline Buchstaben	Visusverlust ≥ 15 Buchstaben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Scott 2017	12	Aflibercept versus Bevacizumab	prospektiv, randomisiert, dreiarmlig	ZVV	362	Aflibercept 2mg: 180	6	8	Aflibercept monatlich bis Monat 6, dann PRN	2	0,05-0,5	6 in 6 Monaten	50,3	65,1	19	1,7	National Eye Institute, USA
						Bevacizumab 1,25mg: 182	6	5	Bevacizumab monatlich bis Monat 6, dann PRN	1,25	0,05-0,5	6 in 6 Monaten	50,4	61,3	18,9	1,7	
SCORE 2																	
Epstein 2012	64,7	Bevacizumab versus Scheinbehandlung		ZVV	60	Bevacizumab 1,25 mg alle 6 Wochen, PRN: 30	12	2,2	IVOM alle 6 Wochen, PRN	1,25	0,04-0,4	9	43,9	60	16	ng	Department of Ophthalmology, Karolinska Institutet, St. Eriks Eye Hospital, Stockholm, Sweden
						Shaminjektion alle 6 Wochen, nach Monat 6 Bevacizumab: 30	12	2	Sham alle 6 Wochen, ab Monat 6 IVOM mit Bevacizumab alle 6 Wochen	1,25	0,04-0,4	4	44,4	33,3	4,6	ng	
Hoerauf 2016	11	Dexamethason versus Ranibizumab	Phase 3b, prospektiv, randomisiert, zweiarmlig	ZVV	243	Dex 0,7mg: 119	6	1,5	Einmalig bei Studienbeginn Dexamethason	0,7	0,05-0,5	1 in 6 Monaten	51,5	18,5	-0,7	Novartis	
						Ranibizumab 0,5mg: 124	6	1	IVOM monatlich bis Visus stabil, danach PRN	0,5	0,05-0,5	4,5 in 6 Monaten	51,7	58,9	16,9		
COMRADE-C																	

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indikation	Anzahl Patienten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zw. ersten Symptomen und erster Behandlung (Monate)	Behandlungsprotokoll	Dosierung (mg)*	Einschlussvisus	Behandlungen 1. Jahr	Ausgangsvisus (Buchstaben)	Behandlung/Kontrolle: Visusverbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visusverbesserung von Baseline Buchstaben	Visusverlust ≥ 15 Buchstaben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Gado 2014	14	Dexamethason versus Bevacizumab	Prospektiv randomisiert, zweiarmig	ZVV	60	Dex 0,7mg: 30	6	ng	IVOM initial, dann monatliche Kontrolle, Re-IVOM nach PRN	0,7	FZ-0,5	2 in 6 Monaten	55	65	10		Department of Ophthalmology, Kasr El Aini Hospitals, Cairo University, Ägypten
						Bevacizumab 1,25mg: 30	6	ng	IVOM initial, dann monatliche Kontrolle, Re-IVOM nach PRN	1,25	FZ-0,5	4,3 in 6 Monaten	55	65	10		
Haller 2010	59,6	Dexamethason versus Scheinbehandlung	Phase 3a, prospektiv, randomisiert, dreiarmig	ZVV	437	Dex 0,7mg: 136	12	4	IVOM an Tag 1 und Monat 6	0,7	0,1-0,4	2	54	ng	3	ng	Allergan
						Dex 0,35mg: 154	12	4	IVOM an Tag 1 und Monat 6	0,35mg ab Monat 6: 0,7mg	0,1-0,4	2	54	ng	3	ng	
						Scheinbehandlung: 147	12	4	IVOM nach 6 Monaten möglich	0,7 ab Monat 6	0,1-0,4	1	55	ng	-1	ng	
Kinge 2010	66	Ranibizumab versus Scheinbehandlung	Prospektiv, randomisiert, zweiarmig	ZVV	29	Ranibizumab 0,5mg: 15	6	2,5	IVOM 3x monatlich, danach PRN	0,5	0,025-0,55	4,3 in 6 Monaten	45	ng	12	ng	Universität Oslo, Norwegen und
						Scheinbehandlung: 14	6	2,5			0,025-0,55		41	ng	-1	ng	
Lotfy 2017	15	Aflibercept versus Bevacizumab	Prospektiv, randomisiert, zweiarmig	ZVV	79	Aflibercept 2mg: 39	12	1	Aflibercept PRN ab Monat 1	2	ng	5,4	44	ng	24	ng	Universität Zagazig Ägypten
						Bevacizumab 1,25mg: 40	12	1	Bevacizumab PRN ab Monat 1	1,25	ng	3,7	47	ng	20	ng	



# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indi- kation	An- zahl Patien- ten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nach- beobach- tung (Monat e)	Zeit zw. ersten Symptom en und erster Behandlu ng (Monate)	Behandlungs- protokoll	Dosie- rung (mg)*	Ein- schluss- visus	Behand- lungen 1. Jahr	Aus- gangs- visus (Buch- staben)	Behandlung/ Kontrolle: Visus- verbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visus- verbesse- rung von Baseline Buch- staben	Visus- verlust ≥ 15 Buch- staben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Raja-gopal 2015	16	Ranibizumab versus Bevacizumab	prospektiv, randomisiert, zweiarmig	ZVV und VAV	98	Bevacizumab 1,25mg: 49 (30 VAV; 19 ZVV)	6	1,3	Bevacizumab monatlich	1,25	0,0625- 0,5	6 in 6 Monaten	47	71	16,5	ng	Washingto n University, St. Louis,
<b>CRAVE</b>						Ranibizumab 0,5mg: 49 (29 VAV; 20 ZVV)	6	1,6	Ranibizumab monatlich	0,5	0,0625- 0,5	6 in 6 Monaten	48	71	17	ng	

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indi- kation	An- zahl Patien- ten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nach- beobach- tung (Monat e)	Zeit zw. ersten Symptom en und erster Behandlu ng (Monate)	Behandlungs- protokoll	Dosie- rung (mg)*	Ein- schluss- visus	Behand- lungen 1. Jahr	Aus- gangs- visus (Buch- staben)	Behandlung/ Kontrolle: Visus- verbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visus- verbesse- rung von Baseline Buch- staben	Visus- verlust ≥ 15 Buch- staben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor	
<b>Real-Life</b>																		
Wecker 2016	37	Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept zwischen 2009-2014	Retrospektive Auswertung	VAV und ZVV	351	ng	12	ng	PRN	ng	ng	6	ng	24,2	4,2	25	Universität s- Augenklinik Freiburg	
Wai 2016	36	Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept zwischen 2011-2014	Retrospektive Auswertung	VAV und ZVV	177	VAV	12	1	Kontrolle alle 4-8 Wochen, PRN	ng	ng	5,7	58,2	ng	11,6	ng	Cole Eye Institute Cleveland	
						ZVV												Bevacizumab: 70; Ranibizumab: 14
						54 Personen haben die 12 Monate nicht beendet												
Ziem-ssen, Callizo, Feltgen 2017	31,39,40	Phase 4, Ranibizumab, 2011-2016	Prospektive multizentrische Studie	VAV und ZVV	744	VAV: 214; ZVV: 121; Rest: unklar	24	ng	Monatliche Kontrollen PRN	0,5	ng	7,2	52	40	13,2	ng	Novartis	
<b>OCEAN</b>					einarmig													234 Patienten beenden Monat 24

Anhang 1 – Datentabelle  
 Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss  
 Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indikation	Anzahl Patienten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zw. ersten Symptomen und erster Behandlung (Monate)	Behandlungsprotokoll	Dosierung (mg)*	Einschlussvisus	Behandlungen 1. Jahr	Ausgangsvisus (Buchstaben)	Behandlung/Kontrolle: Visusverbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visusverbesserung von Baseline Buchstaben	Visusverlust ≥ 15 Buchstaben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Koro-belnik 2016	41	Phase 4, Dexamethason, 2011-2014	Prospektive multizentrische Studie	VAV und ZVV	375	VAV: 202; ZVV: 173	24	10,8	Visiten nach Einschluss: Woche 6, Monat 4, Monat 6, Monat 12, Monat 18, Monat 24	0,7	ng	2,6 in 2 Jahren	VAV: 52,8	VAV: 39,9	VAV: 4,8		Universität Bordeaux/ Allergan
			einarmig									Laser: 28,3%; Ranibizum ab 30,4%; Bevcizumab 3,2%; Aflibercept 1,3%	ZVV: 41,5	ZVV: 37,4	ZVV: 4,4		
Eter 2016	38	Phase 4, Dexamethason, 2012-2014	Prospektiv, open-label, multizentrische Studie	VAV und ZVV	573	VAV: 367; ZVV: 206	6	1,7	Visiten nach Einschluss: bis 90 Tage; 90-180 Tage; über 180 Tage	0,7	ng	VAV: 1,18 in 6 Monaten	VAV: 54	ng	VAV: 6	ng	Universität Münster/ Allergan
			einarmig									ZVV: 1,14 in 6 Monaten	ZVV: 45		ZVV: 3		

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indikation	Anzahl Patienten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zw. ersten Symptomen und erster Behandlung (Monate)	Behandlungsprotokoll	Dosierung (mg)*	Einschlussvisus	Behandlungen 1. Jahr	Ausgangsvisus (Buchstaben)	Behandlung/Kontrolle: Visusverbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visusverbesserung von Baseline Buchstaben	Visusverlust ≥ 15 Buchstaben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
<b>peripherer Laser und Makulaödem</b>																	
Rehak 2014	55	Ranibizumab versus Ranibizumab mit gezieltem peripherem Laser	Phase 2b, prospektiv, randomisiert, zweiarmig	ZVV	22	Ranibizumab: 12	6	2,5	In beiden Gruppen IVOM 3x monatlich, dann monatliche Kontrolle Re-IVOM nach PRN	0,5	0,0625-0,5	4 in 6 Monaten	61,6	ng	6,5	ng	Universität s-Augenklinik Leipzig/ Novartis
		Proof of concept Studie				Ranibizumab und Laser: 10											
Wykoff 2017	54	Ranibizumab versus Ranibizumab mit peripherem Laser	Phase 4, prospektiv, randomisiert, zweiarmig	VAV und ZVV	30	Ranibizumab: 6	12	ng	IVOM monatlich bis Monat 6, danach monatliche Kontrolle, Re-IVOM PRN	0,5	ng	9,5	ng	ng	10,7	ng	Genentech
WAVE						Ranibizumab und Laser: 24	12	ng	IVOM monatlich bis Monat 6, danach monatliche Kontrolle, Re-IVOM PRN	0,5	ng	8,8	ng	ng	14,9		

# Anhang 1 – Datentabelle

## Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss

### Therapeutische Strategien

Studie	Lit. Nr	Testsubstanz/ Methode	Design	Indi- kation	An- zahl Patien- ten	Anzahl behandelte Patienten in den Gruppen	Nach- beobach- tung (Monat e)	Zeit zw. ersten Symptom en und erster Behandlu ng (Monate)	Behandlungs- protokoll	Dosie- rung (mg)*	Ein- schluss- visus	Behand- lungen 1. Jahr	Aus- gangs- visus (Buch- staben)	Behandlung/ Kontrolle: Visus- verbesserung 15 Buchstaben (≥3 Zeilen) (%)	Visus- verbesse- rung von Baseline Buch- staben	Visus- verlust ≥ 15 Buch- staben (≥ 3 Zeilen) (%)	Sponsor
Campo- chiaro 2015	53	Ranibizumab in 2 Dosierungen bis 6 Monate, danach neue Randomisierung	Prospektiv, randomisiert, zweiarmig	VAV und ZVV	ZVV: 39	Ranibizumab 0,5mg: 22 VAV, 19 ZVV	144	15-18,4	IVOM monatlich bis Monat 6, danach monatliche Kontrolle, Re-IVOM PRN	0,5		VAV + Laser: 21,6 in 144 Monaten; VAV ohne Laser: 20,9	VAV: 54,3; ZVV: 47,1	50-60	VAV+ Laser: - 2,6; VAV ohne Laser: 0,4		Genentech
RELATE		Ranibizumab versus Ranibizumab mit peripherem Laser			VAV: 42	Ranibizumab 2 mg (1mg): 20 VAV, 20 ZVV  Laser: 300µm	144	12,7-15,7	IVOM monatlich bis Monat 6, danach monatliche Kontrolle, Re-IVOM PRN  Ab Monat 6 in beiden Gruppen peripherer Laser möglich	2		ZVV + Laser: 23,9 in 144 Monaten; ZVV ohne Laser: 18,4	VAV: 54,8,9; ZVV: 46,7	50-60	ZVV + Laser: 0,4; ZVV ohne Laser: 6,7		
Tomomatsu 2016	56	Bevacizumab alleine oder in Kombination mit gezieltem peripherem Laser	prospektiv, randomisiert, zweiarmig	ischä-mi- scher VAV	Bevaciz umab: 19		6	2,5	IVOM PRN ab Monat 1	1,25	0,0625- 0,67	2,58 in 6 Monaten	52		9		Universität Fukui, Japan
					Bevaciz umab und Laser: 18		6	2,75	IVOM PRN ab Monat 1, Laser initial	1,25, Laser 200µm	0,0625- 0,67	1,08 in 6 Monaten	56		14		

Anhang 2 – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte  
 Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss  
 Therapeutische Strategien

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte
Agostini, Prof. Dr. med. Hansjürgen	Ja Im Auftrag des Universitätsklinikums Freiburg für die Firmen Novartis, Bayer, Allergan, Zeiss	Nein	Ja Im Auftrag des Universitätsklinikums Freiburg für die Firmen Novartis, Zeiss	Nein	Nein	Nein	Ja RG, BVA, DOG, BDOC	Nein	Universitäts-Augenklinik Freiburg	Nein
Bertram, Prof. Dr. med. Bernd	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DOG-, RG- und BVA-Mitglied; Sprecher der DOG-BVA-Leitlinien-Kommission	Nein	selbständiger Augenarzt	Nein
Bornfeld, Prof. Dr. med. Norbert	Ja Alimera Ad Board	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja RG, DOG, BVA	Nein	Univ. Essen	Nein

Anhang 2 – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte  
 Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss  
 Therapeutische Strategien

Bresgen, Dr. med. Martin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja BVA: DV Vorsitzender, stellv. Landesvorsitzender Nordrhein, stellv. Bezirksvorsitzender Köln, VOA Mitglied des Beirats, DOG, BDOC,KVNO Kreisstellen- vorstand, ÄKNO Mitglied der Kammerversam- mlung	Nein	Selbständiger AA in Berufsaus- übungsgemein- schaft mit Frau Dr. Karin Bresgen	Nein
Feltgen, Prof. Dr. Nicolas	Nein	Ja Novartis Pharma, Allergan, Bayer Healthcare, Heidel- berg Engineering, Alimera	Ja Novartis Pharma, Bayer Healthcare, Allergan, Roche,	Nein	Nein	Nein	Ja Makula- kommission der DOG	Nein	Georg-August- Universität Göttingen	Nein
Hattenbach, Prof. Dr. med. Lars-Olof	Nein	Ja Referententätig- keit: Novartis, Bayer, Allergan, Alimera	Ja Studienteilnahme/ Forschungsvor- haben: Novartis, Roche, Bayer	Nein	Nein	Nein	Ja BVA, DOG, RG	Nein	Klinikum Lud- wigshafen	Nein
Helbig, Prof. Dr. med. Horst	Ja Bayer, Novartis, AAQ, Implantsdata	Ja Bayer, Novartis, Apotheker Verlag, Thieme Verlag	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DOG, RG	Nein	Universitäts- klinikum Regens- burg	Nein
Hoerauf, Prof. Dr. med. Hans	Nein	Ja Bayer HealthCare, Novartis, Alcon, Heidelberg Engi- neering, Allergan	Ja Bayer, Novartis, Alcon, Heidelberg Engineering, Aller- gan	Nein	Ja Novartis, 3M, Roche, Johnson& Johnson	Nein	Ja Mitglied im Vorstand des Berufsverbands der Augenärzte,DOG	Nein	Universitäts- medizin Göttingen	Nein

Anhang 2 – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte  
 Stellungnahme intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss  
 Therapeutische Strategien

Holz, Prof. Dr. med. Frank G.	Ja Acucela, Allergan, Apellis, Bayer, Genentech/ Roche, Graybug, Heidelberg Engineering, Lin BioScience, Novartis, Zeiss	Ja Acucela, Allergan, Apellis, Bayer, Formycon, Genentech/ Roche, Graybug, Heidelberg Engineering, Lin BioScience, NightStar, Novartis, Zeiss	Ja Acucela, Allergan, Bayer, Genentech/ Roche, Heidelberg Engineering, Optos, Zeiss	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschland (BVA), EURETINA, Retinologische Gesellschaft	Nein	Universitätsklinikum Bonn	Nein
Lang, Prof. Dr. med. Gabriele	Ja Böhringer Ingelheim, Bayer AG	Ja Zeiss	Ja Novartis, Bayer AG, Zeiss, Alcon, Böhringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein	Ja DOG	Nein	Universität Ulm	Nein
Pauleikhoff, Prof. Dr. med. Daniel	Ja Novartis, Bayer	Nein	Ja Novartis, Bayer	Nein	Nein	Nein	Ja DOG, RG	Nein	Freiberuflich	Nein
Pielen, Dr. med. Amelie	Ja Beratungstätigkeit für Novartis, Bayer, Allergan	Ja Honorare für Vortrags-/Schulungstätigkeiten für Novartis, Bayer, Allergan, Thea	Ja Drittmittel für Forschungsvorhaben und klinische Studien von Novartis, Bayer, Roche, Nicox, Böhringer Ingelheim, Bioeq	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied bei DOG und BVA	Nein	Medizinische Hochschule Hannover, Universitätsklinik für Augenheilkunde	Nein
Rehak, PD Dr. med. Matus	Ja Advise für Novartis Pharma, Bayer Vital, Alimera, Allergan	Ja Vorträge: Novartis Pharma, Bayer Vital, Alimera, Allergan	Ja Novartis Pharma	Nein	Nein	Nein	Ja DOG	Nein	Charité Berlin, in letzten 3 Jahren Universitätsklinikum Leipzig	Nein
Ziemssen, Prof. Dr. med. Focke	Ja Alimera, Allergan, Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Novartis, Roche	Ja Bayer, Novartis, VDBD	Ja Allergan, Biogen, Novartis, Roche	Nein	Nein	Nein	Ja DOG, RG, BVA	Nein	Universität Tübingen (Land BW)	Nein