

Ophthalmologie 2020 · 117:765–774
<https://doi.org/10.1007/s00347-019-01005-4>
 Online publiziert: 12. November 2019
 © Der/die Autor(en) 2019



F. G. Holz¹ · K. T. Johnson² · U. Bauer-Steinhilber³ · C. Rech⁴ · T. Machewitz⁵ · S. Müller⁶ · R. P. Finger¹

¹ Dep. of Ophthalmology, Universitäts-Augenklinik Bonn, University of Bonn, Bonn, Deutschland

² Medical Affairs Ophthalmology, Bayer Consumer Care AG, Basel, Schweiz

³ Neurologie, Immunologie & Ophthalmologie, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland

⁴ Innovation Management & Medical Information Data Generation, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland

⁵ Medical Affairs Statistics, Bayer AG, Berlin, Deutschland

⁶ Ingress-Health HWM GmbH/Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V., Wismar, Deutschland

ANDROMEDA – Eine Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Adhärenz von Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration mithilfe des neu konzipierten Patientenfragebogens LAF-IVT

Zusatzmaterial online

Zusätzliche Informationen sind in der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00347-019-01005-4>) enthalten.

Hintergrund

Augenerkrankungen, die mit einem Sehverlust einhergehen, sind mit erheblichen Einschränkungen der emotionalen, psychischen und sozialen Lebensqualität der Betroffenen verbunden [1]. Von Patienten erlebte Symptome, die wahrgenommene Belastung durch eine Behandlung und schließlich auch die Veränderung der Lebensqualität beeinflussen das Patientenverhalten sowie die Therapieumsetzung. Daher sollten bei der Beurteilung von Erkrankungsfolgen und Behandlungseffekten nicht nur funktionelle oder strukturelle Endpunkte, sondern auch patientenberichtete Endpunkte („patient-reported outcomes“ [PROs]) berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere, wenn mithilfe von

klinischen Diagnostikverfahren erfasste Effekte (wie morphologische Veränderungen) nicht mit den Symptomen und der Belastung des Patienten übereinstimmen [2, 3]. PROs erfassen den durch den Patienten erlebten Einfluss einer Erkrankung und deren Behandlung auf den Alltag. Sie sind wichtig, da sie eine Patientenperspektive liefern, die durch klinische Maße nicht erfasst wird, jedoch für den Patienten und seine Therapietreue genauso wichtig wie ein klinisches Maß sein kann. Als Therapietreue wird das Maß bezeichnet, zu welchem sich der Patient an die mit dem Behandler vereinbarten Therapieabsprachen hält. Demgegenüber abzugrenzen ist der Begriff der Persistenz, welcher das Fortsetzen einer Therapie über einen längeren Zeitraum beschreibt [4].

Eine hohe Therapietreue (Adhärenz) und eine dauerhafte Therapieumsetzung (Persistenz) sind essenziell für den Erfolg einer intravitrealen operativen Medikamentengabe (IVOM) mit Vascular-endothelial-growth-factor-Inhibitoren (Anti-

VEGF) [5, 6]. Die Anti-VEGF-Therapie zeichnet sich im Praxisalltag durch komplexe Regime mit bis zu monatlichen Kontroll- und Behandlungsterminen aus. Dies resultiert in einer hohen Belastung der Patienten und entsprechend assoziiertem hohem Risiko für fehlende Adhärenz und Persistenz. Insbesondere bei der Therapie von Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) konnte die mangelnde Therapieumsetzung – sowohl arztseitig im Hinblick auf bekannte Evidenz zur erforderlichen Injektions-/Kontrollhäufigkeit als auch patientenseitig im Hinblick auf die Einhaltung der Therapieempfehlungen – im klinischen Alltag bereits mehrfach belegt werden [5–10]. Dabei konnte eine Assoziation zwischen mangelnder Therapietreue und negativen klinischen Resultaten gezeigt werden [5, 6, 11–13]. Es gibt nur wenige, unzureichende Untersuchungen zu den Ursachen mangelnder Therapietreue [8, 9, 13, 14]. Des Weiteren ist unbekannt, in welchem Zusammenhang patientenberichtete Endpunk-

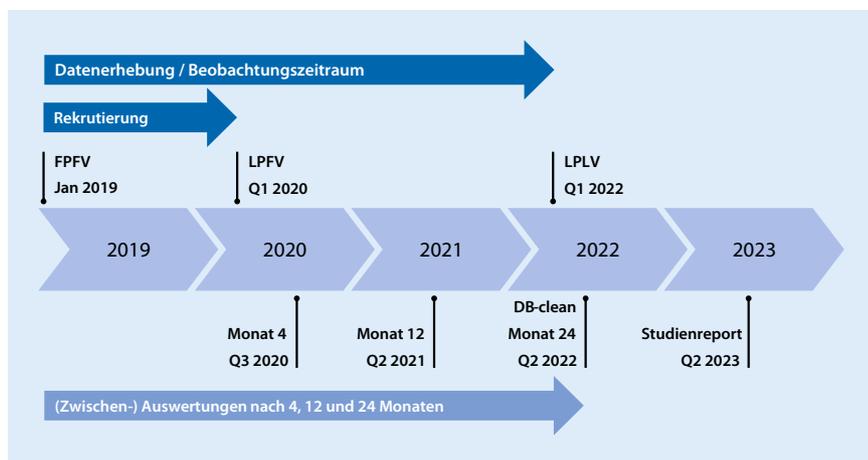


Abb. 1 ▲ Zeitplan der ANDROMEDA-Studie^a. ^aPPFV First Patient First Visit, LPFV Last Patient First Visit, LPLV Last Patient Last Visit, DB-clean Datenbankbereinigung

te wie Lebensqualität oder Therapietreue mit der Adhärenz/Persistenz stehen.

Ein klares Verständnis der Ursachen sowie der Wirkungen von mangelnder Therapietreue ist jedoch essenziell, um Maßnahmen zu ergreifen, die die Versorgungsqualität dauerhaft verbessern können. Vor diesem Hintergrund wurde die ANDROMEDA-Studie („intravitreal Aflibercept in Neovascular AMD: an observational study assessing patient relevant Outcomes, real-world treatment pattern and effectiveness“) konzipiert. Diese Beobachtungsstudie soll die Therapietreue von Patienten mit nAMD untersuchen und dabei insbesondere mögliche Einflussfaktoren der Adhärenz und Persistenz identifizieren.

Hier werden das Design der ANDROMEDA-Studie und insbesondere die innerhalb der Studie verwendeten Instrumente zur Erfassung der patientenberichteten Endpunkte vorgestellt.

Design der ANDROMEDA-Studie

Es wurde eine prospektive, nicht kontrollierte, nichtinterventionelle multizentrische Beobachtungsstudie zur Untersuchung der Therapietreue von Patienten mit nAMD konzipiert (ClinicalTrials.gov: NCT03714308). Eingeschlossen werden nAMD-Patienten, die eine Behandlung mit Aflibercept (Handelsname Eylea, Bayer AG Leverkusen, Deutschland) erhalten. Der Beobachtungszeitraum beträgt 2 Jahre, unabhängig davon, ob zwischenzeitlich ein

Wirkstoffwechsel (wichtig für die korrekte Beurteilung der Persistenz) oder eine Therapieunterbrechung erfolgt.

Es ist geplant, deutschlandweit etwa 1000 nAMD-Patienten in ca. 120 Augenkliniken und ophthalmologischen Facharztpraxen (im Folgenden: Studienzentren) einzuschließen. Da die Studie einen primär explorativen und keinen konfirmatorischen Charakter hat, ist keine Stichprobenkalkulation auf Basis einer Hypothesentestung erfolgt. Es wurde jedoch gezeigt, dass mit einer Stichprobengröße von 1000 Patienten eine ausreichend präzise Beurteilung der Adhärenz und etwaiger Einflussfaktoren vorgenommen werden kann.

Die Studie ist Ende Januar 2019 gestartet, aktuell läuft die Zentren- und Patientenrekrutierung (Abb. 1).

Innerhalb des 24-monatigen Beobachtungszeitraums werden klinische und therapiebezogene Daten durch die Studienzentren fortlaufend erhoben. Dabei sind keine studienspezifischen Dokumentationsvisiten vorgegeben. Vielmehr wird die Datenerhebung gemäß der patientenindividuellen Terminplanung bzw. -wahrnehmung durchgeführt und erfolgt unter Verwendung von studienspezifischen Patientenidentifikationsnummern auf Basis eines Online-Dokumentationstools, welches sämtliche datenschutzrechtliche Anforderungen erfüllt. Die Tab. 1 gibt einen Überblick über die auf Basis der ärztlichen Dokumentationen erhobenen Daten.

Ein besonderer Fokus der Studie liegt auf der Erfassung von patientenberichteten Endpunkten, sodass zusätzlich zur ärztlichen Dokumentation Telefoninterviews mit den Patienten zum Studienstart sowie nach 4, 12 und 24 Monaten erfolgen. Die in den Telefoninterviews erhobenen Daten lassen sich den folgenden Themen zuordnen:

- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität („Health-related Quality of Life“ [HrQoL]),
- visusbezogene HrQoL,
- Behandlungszufriedenheit,
- mögliche Ursachen für mangelnde Therapietreue sowie patientenseitige Wahrnehmung der Behandlungsumstände/des Behandlungsumfeldes.

Die Abb. 2 zeigt zur Veranschaulichung die Erhebungszeitpunkte auf einem exemplarischen Zeitstrahl.

Die Patienten werden durch geschulte, neutrale Interviewer auf Basis eines vorstrukturierten Fragebogens befragt. Um die Befragung möglichst patientenfreundlich zu gestalten und den Aufwand zu minimieren, werden die Interviews telefonisch zu einem vorab individuell festgelegten Zeitpunkt durchgeführt. Die Befragungsdaten werden ebenfalls in einem Online-Dokumentationstools erfasst, sodass später pro Patient sowohl die ärztlich erhobenen als auch die patientenberichteten Endpunkte in einer Datenbank verfügbar sind.

Vor Studienteilnahme wird von jedem Patienten eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme eingeholt.

Primäres Studienziel: „Nicht-Therapietreue und deren Ursachen“

Zentrales Studienziel ist es, das Ausmaß fehlender Therapietreue (Nicht-Adhärenz) bei der Anti-VEGF-Therapie von nAMD-Patienten sowie deren Ursachen festzustellen. Die Definition von Nicht-Adhärenz ist bei der Anti-VEGF-Therapie deutlich herausfordernder als in den meisten anderen chronischen Indikationen, in welchen z. B. täglich Tabletten mit einer festen Dosierung eingenommen werden und eine ärztliche Kontrolle zur Überwachung der Therapie zwar regel-

Ophthalmologie 2020 · 117:765–774 <https://doi.org/10.1007/s00347-019-01005-4>
© Der/die Autor(en) 2019

F. G. Holz · K. T. Johnson · U. Bauer-Steinhilber · C. Rech · T. Machewitz · S. Müller · R. P. Finger

ANDROMEDA – Eine Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Adhärenz von Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration mithilfe des neu konzipierten Patientenfragebogens LAF-IVT

Zusammenfassung

Hintergrund. Mangelnde Therapietreue ist ein weitverbreitetes Versorgungsproblem in der Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Behandlung von Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD). Im Gegensatz zum Ausmaß mangelnder Therapietreue gibt es bislang keine ausreichende Evidenz zu den Ursachen. Die ANDROMEDA-Studie wurde initiiert, um die Einflussfaktoren der Therapietreue von nAMD-Patienten zu untersuchen. Der Fokus der Studie liegt auf patientenberichteten Endpunkten, da die Wahrnehmungen und Erfahrungen der Patienten für die Untersuchung der vielfältigen Aspekte von Therapietreue von enormer Bedeutung sind. **Ziel der Arbeit.** In dieser Publikation werden das Design der Studie sowie die Entwicklung eines neuen Patientenfragebogens zur Erfassung von Therapieerfahrungen vorgestellt. **Material und Methoden.** Anfang 2019 wurde die prospektive, nichtinterventionelle Beobachtungsstudie zur Erfassung der

Therapietreue von nAMD-Patienten und Anti-VEGF-Behandlung gestartet. Es ist geplant, deutschlandweit 1000 Patienten in 120 Studienzentren für 24 Monate zu beobachten. Dabei werden zu Beginn sowie nach 4, 12 und 24 Monaten Patienteninterviews zur allgemeinen und visusbezogenen Lebensqualität, zur Behandlungszufriedenheit und zu möglichen Therapieerfahrungen durchgeführt. Sämtliche Visiten werden im Rahmen der klinischen Routine durch die Studienzentren dokumentiert. Bislang existierte zur Erfassung patientenseitiger Begleitumstände und potenzieller Hürden der Anti-VEGF-Therapie kein geeignetes Instrument, weshalb ein spezifischer Patientenfragebogen, der „Patient Questionnaire for Longitudinal Assessment of Adherence Factors to Intravitreal (anti-VEGF) Therapy“ (LAF-IVT), entwickelt wurde. Vor dem Einsatz in dieser Studie wurde der von einem Expertenpanel entwickelte Fragebogen mittels qualitativer Interviews hinsichtlich seiner kognitiven Eigenschaften geprüft.

Ergebnisse. Die Ergebnisse der Studie werden Anfang 2023 erwartet. Die kognitive Prüfung des LAF-IVT bestätigte die Einsatzfähigkeit des neuen Fragebogens. Die Praktikabilität und Aussagekraft des neuen Instruments können nach Abschluss der quantitativen Datenerhebung beurteilt werden.

Diskussion. Die von Patienten erlebten Symptome, Hürden, Lasten und Lebensqualitätseffekte einer Therapie beeinflussen die Therapietreue und damit die Therapieergebnisse. Ein besseres Verständnis der Patientensichtweisen und -erfahrungen ist die Grundlage für eine dauerhafte Optimierung der Versorgung.

Schlüsselwörter

Altersabhängige Makuladegeneration · Anti-VEGF-Therapie · Therapieadhärenz · Therapieerfahrungen · Patientenberichtete Endpunkte

ANDROMEDA—an investigation of factors influencing the adherence of patients with neovascular age-related macular degeneration using the newly developed patient questionnaire LAF-IVT

Abstract

Background. Lack of adherence to treatment is a widespread problem in the anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD). In contrast to the extent of the lack of treatment adherence, there is so far insufficient evidence for elucidating the causes of nonadherence. The ANDROMEDA study was initiated to investigate the influencing factors on the adherence of nAMD patients to treatment. The focus of the study was on patient reported endpoints, as the perceptions and experiences of the patients are of enormous importance for the investigation of the various aspects of adherence to treatment. **Objective.** This publication presents the design of the ANDROMEDA study as well as the development of a new patient questionnaire for the assessment of barriers to treatment within the design of the study.

Material and methods. This prospective noninterventional observational study to assess the compliance of patients with nAMD and anti-VEGF treatment was started at the end of January 2019. It is planned to include 1000 patients in 120 study centers throughout Germany with an observational period of 24 months. Patient interviews on general and vision-related quality of life, treatment satisfaction and possible barriers to treatment will be conducted at the beginning and after 4, 12 and 24 months. All patient visits will be documented by the study centers as part of the clinical routine. To date, there has been no suitable instrument for recording patient-related circumstances and potential barriers to anti-VEGF treatment. Therefore, a specific patient questionnaire for longitudinal assessment of adherence factors to intravitreal (anti-VEGF) therapy (LAF-IVT) was developed as part of the study concept.

The questionnaire, developed by an expert panel, was tested via qualitative interviews for its cognitive characteristics ahead of its use.

Results. The results of the study are expected in early 2023. The cognitive examination of the LAF-IVT confirmed the feasibility of the new questionnaire. The practicability and significance of the new instrument can be assessed after completion of the quantitative data collection.

Conclusion. The symptoms, barriers, burdens and quality of life effects experienced by patients influence the adherence to treatment and thus the outcome. A better understanding of the patient's views and experiences is the basis for long-term optimization of care.

Keywords

Age-related macular degeneration · Anti-VEGF treatment · Adherence · Adherence barriers · Patient-reported outcomes

Tab. 1 Übersicht der durch Studienzentren zu dokumentierenden Daten^a

	Initialer Besuch	Follow-up-Visiten im 24-monatigen Beobachtungszeitraum
Datum der jeweiligen Visite	✓	✓
Demografische Daten des Patienten	✓	–
Zuweisender Arzt	✓	–
Krankenversicherung	✓	–
Krankheitsgeschichte/Anamnese	✓	–
Relevante Begleiterkrankungen	✓	–
Spaltlampenbefund	✓	✓
Augennendruck	✓	✓
Funduskopiebefund	✓	✓
Visual Acuity/bestkorrigierter Fernvisus	✓	✓
Optische Kohärenztomographie	✓	✓
Angiographiebefund	✓	✓
Startzeitpunkt Anti-VEGF-Therapie	✓	–
Art der Visite	–	✓
Visiten seit letzter Dokumentation, die außerhalb des Studienzentrums stattfanden	–	✓
Begleitbehandlung	–	✓
Behandlung mit Aflibercept	–	✓
Gründe für Injektion bzw. für Aufschub	–	✓
Behandlungsführung	–	✓
Unerwünschte Ereignisse	✓	✓
Gründe für Beendigung der Beobachtung	–	✓

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

^aSofern diese Untersuchungen in der klinischen Routine durchgeführt wurden

mäßig, aber weniger restriktiv erfolgt. In diesen Indikationen können Maße zur Ableitung der mit der Medikation gedeckten Tage herangezogen werden oder auch verfügbare PRO-Instrumente zur Adhärenzmessung genutzt werden [15]. Für die Anti-VEGF-Therapie stehen solche Methoden bislang nicht zur Verfügung [12]. Dies liegt zum einen darin begründet, dass die Applikation von Anti-VEGF nur durch einen qualifizierten Arzt erfolgt. Zudem werden unterschiedliche Therapieregime/Kontrollschemas angewandt, sodass die Therapiedurchführung uneinheitlich erfolgt. Daher lässt sich Therapietreue nur (1) im Kontext eines angewendeten Therapieschemas und (2) über Kontrolluntersuchungen und Injektionen quantifizieren.

In der ANDROMEDA-Studie wird von Nicht-Adhärenz ausgegangen, sobald eine relevante Abweichung von der zugelassenen Anwendung von Afliber-

cept (gemäß Fachinformation) beobachtet wird (Supplemental Material 1).

Die Identifizierung der Einflussfaktoren für mangelnde Therapietreue wird in der Studie sowohl auf schrittweisen Selektionsmodellen als auch auf univariaten Regressionsanalysen beruhen. Mit diesen Modellen werden alle möglichen erhobenen Einflussfaktoren wie beispielsweise Patienten- und Zentrencharakteristika sowie Angaben zur Therapie als potenzielle Ursachen für fehlende Therapietreue überprüft. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf den in den Patientenbefragungen erhobenen Daten, um die Patientensicht auf Erkrankung und Therapie sowie ihren Einfluss auf die Therapietreue bewerten zu können. Im Rahmen der Patientenbefragungen wird – neben allgemeinen Fragen zu Einstellungen, Wahrnehmungen, Erwartungen sowie zur Aufgeklärtheit des Patienten – auch direkt erfragt, welche Gründe für etwaige Terminversäumnisse existierten.

Sekundäres Studienziel: Zusammenhang zwischen Wirksamkeit, Adhärenz und PROs

Neben der Untersuchung des Ausmaßes von Nicht-Adhärenz und deren Ursachen ist es Ziel dieser Studie, die Wirksamkeit der Behandlung zu beschreiben und den Zusammenhang zwischen der Behandlungseffektivität, dem Ausmaß der Adhärenz sowie PROs zu analysieren. Die PRO-Instrumente zur Messung der allgemeinen und visusbezogenen Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit sowie zur Beantwortung weiterer Fragestellungen im Kontext der Ursachenforschung von Nicht-Adhärenz werden im Rahmen der Patienteninterviews eingesetzt.

Im Rahmen der Studie erhobene PROs

Allgemeine und visusbezogene Lebensqualität

Die allgemeine und visusbezogene HrQoL der eingeschlossenen Patienten wird in allen 4 Telefoninterviews erfasst. Zur Messung der HrQoL von Patienten mit nAMD stehen spezifische, in dieser Indikation validierte Instrumente zur Verfügung. Die bekanntesten Instrumente sind der „Daily Living Tasks Dependent on Vision questionnaire“ (DLTV), die „Activities of Daily Vision Scale“ (ADVS), der „Visual Function Index“ (VF-14) und der „National Eye Institute Visual Functioning questionnaire“ (NEI VFQ-25). Der NEI VFQ-25 wurde seit seiner Entwicklung in zahlreichen Studien eingesetzt und konnte in verschiedensten ophthalmologischen Indikationen adäquate Gütekriterien aufzeigen [16, 17]. Die Messung der visusbezogenen Lebensqualität auf Basis des NEI VFQ-25 erfolgt multidimensional mit insgesamt 12 Subskalen, welche u. a. Limitationen bezüglich des „allgemeinen Sehvermögens“, der „Nahsicht“, der „Fernsicht“, des „Fahrvermögens“, des „peripheren Sehvermögens“ und der „Augenschmerzen“ unterscheiden. Vor allem die häufige Anwendung in der Praxis und damit belegte Praktikabilität führte zu der Entscheidung, den NEI VFQ-25 auch in der ANDRO-

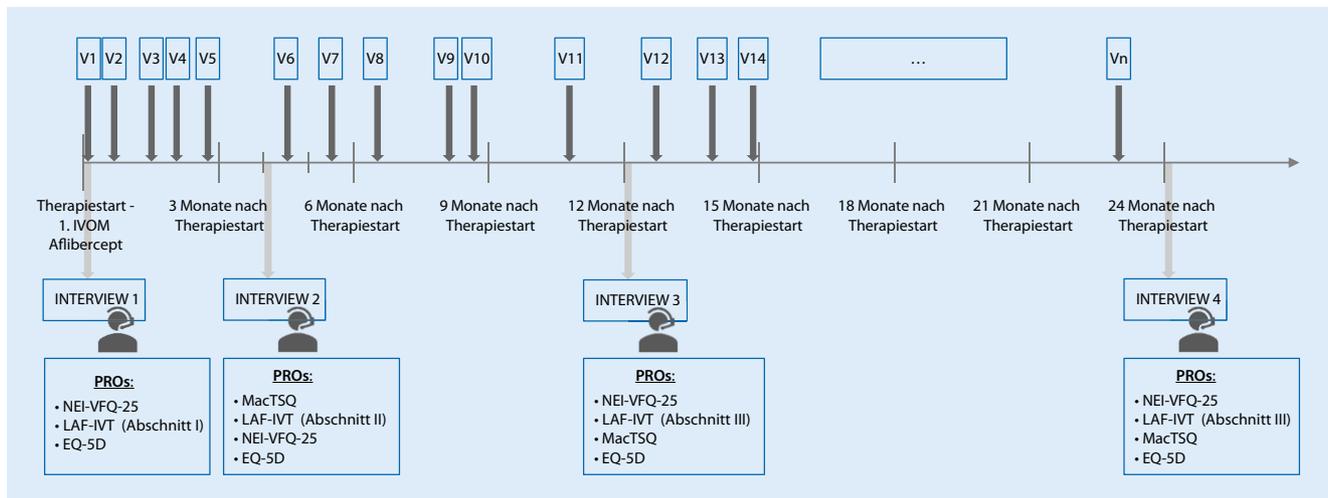


Abb. 2 ▲ Erhebungszeitpunkte innerhalb der ANDROMEDA-Studie^a. ^aVisiten bilden die klinische Routine ab und können daher Injektionstermine, Post-OP-Kontrollen und Kontrolluntersuchungen beinhalten. *NEI VFQ-25* National Eye Institute Visual Functioning questionnaire, *LAF-IVT* Longitudinal assessment of Adherence Factors to Intravitreal (anti-VEGF) Therapy, *EQ-5D-5L* 5-level EuroQol 5-Dimension, *MacTSQ* Macular Disease Treatment Satisfaction Questionnaire

MEDA-Studie zu nutzen. Spätere Vergleiche der Ergebnisse dieser Studie mit Ergebnissen klinischer Studien sind damit ebenso möglich.

Es wurde bewusst ein visusbezogenes HrQoL-Instrument gewählt, da generische Instrumente weitaus weniger in der Lage sind, Sehschärfe-/nAMD-bezogene Effekte zu identifizieren und deutlich geringer mit der Krankheitsschwere/-progression korrelieren [18]. Allerdings ist ein Vergleich der Lebensqualität von Patienten über Indikationsgrenzen hinweg auf Basis indikationsspezifischer Instrumente nicht möglich. Hier kann der Einsatz generischer Lebensqualitätsfragebögen, welche die HrQoL im Allgemeinen bewerten, aber weitaus weniger auf Änderungen des ophthalmologischen Erkrankungsstatus reagieren, geboten sein. Im Bereich der nAMD wurden in der Vergangenheit v. a. der „EuroQol 5-Dimension“ (EQ-5D), der „Health Utilities Index Mark 3“ (HUI-3) sowie der „Short-Form 6 Dimensions“ (SF-6D) verwendet [19]. Die Eignung dieser Instrumente bei Patienten mit Augenerkrankungen/Sehstörungen wird kontrovers diskutiert [18]. Um den Einfluss des allgemeinen Gesundheitszustandes auf die Therapietreue besser bewerten zu können, aber auch um die Ergebnisse in den Gesamtkontext einer gesundheitspolitischen Diskussion einordnen zu können, wurde entschieden,

den EQ-5D-5L-Fragebogen in die Studie einzubeziehen. Der EQ-5D-5L ist ein validiertes und etabliertes generisches Instrument [19], welches die 5 Dimensionen „Mobilität“, „Selbstversorgung“, „Allgemeine Tätigkeiten“, „Schmerz/Körperliche Beschwerden“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“ betrachtet. Die 5-Level-Version des EQ-5D berücksichtigt dabei 5 Antwortmöglichkeiten pro Dimension (Level 1 „Keine Probleme“, Level 2 „Leichte Probleme“, Level 3 „Mäßige Probleme“, Level 4 „Große Probleme“ und Level 5 „Extreme Probleme“) [20]. Ergänzend werden die Patienten gebeten, ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Analogskala von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) zu bewerten.

Behandlungszufriedenheit

„Behandlungszufriedenheit“ ist ein Konstrukt, das mit der Lebensqualität von Patienten korreliert, aber in bestimmten Dimensionen weitaus spezifischer erfasst, welchen Einfluss eine Therapie auf die Einstellungen und Meinungen von Patienten hat. Dies schließt Therapieerfolge und -misserfolge, etwaige Nebenwirkungen, aber auch Belastungen im Kontext der Therapiedurchführung (inklusive Vor- und Nachuntersuchungen) ein.

Mangelnde Therapiezufriedenheit kann dabei ein wesentlicher Grund für mangelnde Adhärenz/Persistenz eines Patienten sein [21]. In bisherigen nAMD-Studien wurden primär die mit der Injektionstherapie verbundenen Ängste und Schmerzen von Patienten adressiert [22]. Wenige Studien befassten sich auch mit anderen Aspekten der Therapieerfahrung, welche jedoch ausschließlich mit qualitativen Fragen statt eines standardisierten und validierten Erhebungsinstruments abgefragt wurden [23, 24]. Erst durch die Entwicklung des „Macular Disease Treatment Satisfaction Questionnaire (MacTSQ)“ steht ein spezifisches PRO-Instrument, welches die Therapiezufriedenheit von nAMD-Patienten misst, zur Verfügung. Der MacTSQ wurde auf Basis des weit verbreiteten „Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire“ entwickelt und im Rahmen der IVAN-Studie validiert [25]. Seither wurde der MacTSQ bereits in verschiedenen Beobachtungsstudien angewendet [26, 27] und wird auch in der ANDROMEDA-Studie eingesetzt, um mögliche Änderungen der Therapiezufriedenheit im Zeitverlauf zu erfassen.

Die **Tab. 2** fasst die innerhalb der Patienteninterviews eingesetzten Fragebogeninstrumente überblicksartig zusammen.

Tab. 2 Übersicht der im Rahmen der Patienteninterviews eingesetzten Instrumente

PRO	Instrument	Aufbau/Kurzbeschreibung
Visusbezogene Lebensqualität	NEI VFQ-25	<i>Ermittlung alltagsrelevanter Einbußen des Sehvermögens für die Betroffenen in 12 Subskalen:</i> (1) Allgemeiner Gesundheitszustand (2) Allgemeine Sehkraft (3) Augenschmerzen (4) Nahsicht (5) Fernsicht (6) Soziale Funktionsfähigkeit (7) Psychisches Befinden (8) Ausübung sozialer Rollen (9) Abhängigkeit von anderen (10) Probleme mit dem Autofahren (11) Fernsehen (12) Peripheres Sehen <i>Beantwortungszeit: ca. 5–10 min</i>
Allgemeine Lebensqualität	EQ-5D-5L	<i>Erfassung der allgemeinen Lebensqualität von Patienten, unabhängig von vorliegenden Erkrankungen</i> <i>Beinhaltet eine vertikale visuelle Analogskala (0–100 Punkte) und ein deskriptives EQ-5D-5L-System, welches 5 Dimensionen betrachtet:</i> (1) Mobilität (2) Selbstversorgung (3) Allgemeine Tätigkeiten (4) Schmerzen/körperliche Beschwerden (5) Angst/Niedergeschlagenheit <i>Beantwortungszeit: weniger als 5 min</i>
Behandlungszufriedenheit	MacTSQ	<i>Evaluation der Behandlungszufriedenheit mit insgesamt 14 Items, welche jeweils auf einer 7er-Likert-Skala von „Sehr zufrieden“ bis „Sehr unzufrieden“ beantwortet werden</i> <i>Innerhalb der Validierungsanalyse wurden 2 Subskalen identifiziert:</i> (1) Allgemeine Zufriedenheit/Annehmlichkeit/Information (2) Sicherheit/Wirksamkeit/Unbehagen <i>Beantwortungszeit: ca. 5–10 min</i>
Patientenberichtete Ursachen für Nicht-Adhärenz in der IVOM-Therapie	LAF-IVT	<i>Fragebogen zur Erfassung möglicher Hürden der Therapietreue</i> <i>Konzipiert für den longitudinalen Einsatz nach Therapiestart/Studienstart mit 3 unterschiedlichen Fragebogenteilen, deren Einsatz auf die Dauer der Therapie ausgerichtet ist (s. Details Tab. 3)</i> <i>Beantwortungszeit: ca. 5–10 min</i>

NEI VFQ-25 National Eye Institute Visual Functioning questionnaire, EQ-5D-5L 5-level EuroQol 5-Dimension, MacTSQ Macular Disease Treatment Satisfaction Questionnaire, LAF-IVT Longitudinal assessment of Adherence Factors to Intravitreal (anti-VEGF) Therapy

Patientenberichtete Ursachen für Nicht-Adhärenz in der IVOM-Therapie

Durch die Erfassung der visusbezogenen und allgemeinen Lebensqualität der Patienten sowie die Messung von Behandlungszufriedenheit können erste wichtige Faktoren zur Erklärung einer etwaigen Nicht-Adhärenz/Nicht-Persistenz adressiert werden. Weitere patientenseitige Faktoren außerhalb dieser Konstrukte, welche die Therapietreue in der Anti-VEGF-Therapie beeinflussen, wurden in den letzten Jahren zwar wiederholt in

Ansätzen untersucht und diskutiert [7, 8, 23], bislang allerdings nicht in einem anerkannten standardisierten Instrument zusammengefasst. Deshalb wurde im Rahmen der Studienkonzeption ein spezifischer Patientenfragebogen entwickelt („Patient Questionnaire for Longitudinal Assessment of Adherence Factors to Intravitreal [anti-VEGF] Therapy“ [LAF-IVT]) und vor Anwendung in der quantitativen Befragung zunächst einer kognitiven Überprüfung unterzogen.

LAF-IVT

Fragebogenkonzept

Der LAF-IVT wurde auf Basis bisheriger Evidenz zu den Ursachen mangelnder Therapieumsetzung in der IVOM-Behandlung konzipiert. Dazu wurde ein „Targeted Literature Review“ durchgeführt, welcher deutsch- und englischsprachige, in der Datenbank EMBASE gelistete Publikationen im Zeitraum von 01/2007 bis 03/2018 berücksichtigte, die auf Basis definierter Suchbegriffe (Supplemental Material 2) gefunden wurden.

Weiterhin wurden Erkenntnisse aus einer vorangegangenen Studie zur Adhärenz und Patientenpräferenz in der Anti-VEGF-Therapie (PONS-Studie) herangezogen [23]. Ein initialer Entwurf des Fragebogens wurde in einem Expertenpanel, bestehend aus Ophthalmologen mit praktischer Erfahrung in der Anti-VEGF-Therapie, Naturwissenschaftlern sowie Versorgungsforschern, detailliert diskutiert und gemeinsam überarbeitet. Der Fragebogen wurde in 3 unterschiedliche Bestandteile gegliedert, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Therapiestart/zu Studienstart anzuwenden sind ([Tab. 3](#)). Dies soll ermöglichen, auf Faktoren, welche sich im Therapieverlauf verändern oder erst im Verlauf der Therapie entstehen, einzugehen.

Der erste Fragebogenteil soll zu Beginn der Beobachtung eingesetzt werden und umfasst insgesamt 11 Fragen, welche zunächst auf mögliche Komorbiditäten des Patienten und auf generelle/organisatorische Aspekte im Vorfeld der Behandlung (Terminplanung, Information zur Erkrankung/Behandlung, Kommunikation zwischen Patient und Arzt) sowie auf die Hilfebedürftigkeit und die Therapieerwartung des Patienten eingehen.

Der zweite Abschnitt des Fragebogens (zur Verwendung nach etwa 4-monatiger Therapiedauer) umfasst ebenfalls 11 Fragen und adressiert die patientenberichtete Adhärenz/Persistenz. Im Falle von berichteter Nicht-Adhärenz/-Persistenz werden die Gründe erfragt. Ebenfalls werden potenzielle Hürden bei der Therapiewahrnehmung erfasst (z. B. An-

Tab. 3 Überblick Fragen-/Themenbereiche des LAF-IVT

Zeitpunkte	Fragen	Themenbereiche	
Baseline	1	Erhalt von intravitrealen Injektionen	
	2	Abfrage nach Komorbiditäten	
	3	Zeit zwischen Indikationsstellung und Therapiestart	
	4	Organisation der Terminvergabe	
	5–7	Information zur Erkrankung und Behandlung	
	8	Verständlichkeit der Informationen	
	9	Einbeziehung von Begleitpersonen	
	10	Unterstützungsbedarf im Rahmen der Behandlung	
	11	Erwartung an die Behandlung	
	4 Monate	1–2	Bisher erfolgte Behandlung
		3	Zukünftige Behandlung/Gründe Therapieende
4		Belastung durch Behandlung	
5		Unterstützung durch Begleitpersonen	
6–7		Barrieren bei der Terminwahrnehmung	
8–11		Organisation der Terminvergabe	
12/24 Monate		1	Erhalt von intravitrealen Injektionen/Gründe Therapieende
	2	Belastung durch Behandlung	
	3	Unterstützung durch Begleitpersonen	
	4–5	Barrieren bei der Terminwahrnehmung	
	6–8	Organisation der Terminvergabe	
	9–10	Informationen zum Therapieverlauf	

reise zur injizierenden Klinik/Praxis, Erfordernis von Begleitung).

Der letzte Fragebogenteil (nach mindestens 12-monatiger Therapieerfahrung) umfasst 10 Fragen, welche im Follow-up erneut die patientenseitige Adhärenz/Persistenz, die Regelmäßigkeit von Injektionen sowie die Kommunikation zwischen Patient und Arzt thematisieren.

Methodik der kognitiven Validierung

Es entspricht den Prinzipien der PRO-Forschung, einen neuen Fragebogen qualitativ-kognitiv im Rahmen von Vortests zu validieren [28]. Dies ist ein wesentlicher Aspekt zur Sicherung der Kontextvalidität (auch Inhaltsvalidität), welche beurteilt, inwiefern ein entwickeltes Instrument das beabsichtigte Konzept tatsächlich misst. Die Kontextvalidität muss gegeben sein, bevor weitere Validitäts- oder Reliabilitätsmaße auf Basis von quantitativen Daten evaluiert werden können. In den qualitativ-kognitiven Tests soll primär das Antwortverhalten der Befragten untersucht und

sichergestellt werden, dass die ursprüngliche Intention einer Frage sowohl durch deren Formulierung als auch durch deren Antwortskala wiedergespiegelt wird. Die kognitive Validierung des LAF-IVT wurde auf Basis von Interviews mit 6 nAMD-Patienten, die zum Zeitpunkt der Interviews eine Anti-VEGF-Therapie erhielten, durchgeführt. Die Patienten wurden in 2 Studienzentren (1 Universitätsaugenklinik und 1 Praxis) rekrutiert. Die kognitiven Interviews wurden mit den Patienten separat und persönlich sowie durch „neutrale“ Interviewer (kein Praxispersonal) geführt, um ein Umfeld zu schaffen, welches es den Patienten erleichtert, offen zu antworten und mit dem Interviewer frei zu diskutieren [28]. Ein geschulter Interviewer erklärte jedem Patienten vorab die Ziele der Diskussion. Der Interviewer führte anschließend durch den LAF-IVT und verwendete auf Basis eines Interview-Leitfadens kognitive Techniken, die jede Frage und die dazugehörige Antwortmöglichkeit im Hinblick auf das Verständnis des Patienten bewerteten. Grundsätzlich wurde während des gesamten Interviews die Think-aloud-Methode (Technik des lauten Den-

kens) angewandt [29, 30]; zu Beginn des Interviews wurde jeder Patient gebeten, sämtliche Gedanken laut und ungefiltert zu äußern. Während des Interviews wurde der Befragte immer wieder daran erinnert, seine Gedanken laut auszusprechen. Zusätzlich bat der Interviewer die Patienten, jede Frage, die gestellt wurde, vor der Beantwortung mit eigenen Worten zu wiederholen (Paraphrasieren [29]). Abschließend wurden bei einigen Fragen die folgenden Nachfragetechniken („comprehensive probing“) angewendet [31, 32]:

- Nachfragen zum Verständnis (Beispiel: „Was verstehen Sie unter chronischen Erkrankungen?“)
- Nachfragen zur Antwortauswahl (Beispiel: „Warum haben Sie ‚unzufrieden‘ gewählt?“)
- Nachfragen bezüglich des Vorhandenseins benötigter Informationen/Erinnerungen (Beispiel: „Wie haben Sie sich an diesen Zeitraum erinnert?“)
- Nachfragen zur Sicherheit/Genauigkeit von Antworten (Beispiel: „Wie sicher sind Sie sich bei Ihrer Angabe der Anzahl der vereinbarten Injektionstermine?“).

Während der Interviews wurden Besonderheiten in den Äußerungen bei der Entscheidungsfindung der Patienten sowie andere Auffälligkeiten oder Verständnis-/Interpretationsprobleme durch einen zweiten geschulten, dem Patientengespräch beiwohnenden Interviewer dokumentiert.

Ergebnisse der kognitiven Validierung

Die 6 interviewten Patienten waren im Schnitt 82 Jahre alt (Range: 76 bis 91 Jahre) und zum Großteil weiblich (5 von 6 Patienten). Drei der 6 interviewten Patienten litten beidseitig an nAMD und wurden bereits seit mehr als 2 Jahren mit IVOM behandelt. Der Zeitpunkt der letzten IVOM, welche die Patienten erhalten hatten, reichte von 1 Tag bis zu 5 Monaten zurück.

Insgesamt wurden 29 unterschiedliche Fragen/Unterfragen des LAF-IVT im Rahmen der kognitiven Interviews ge-

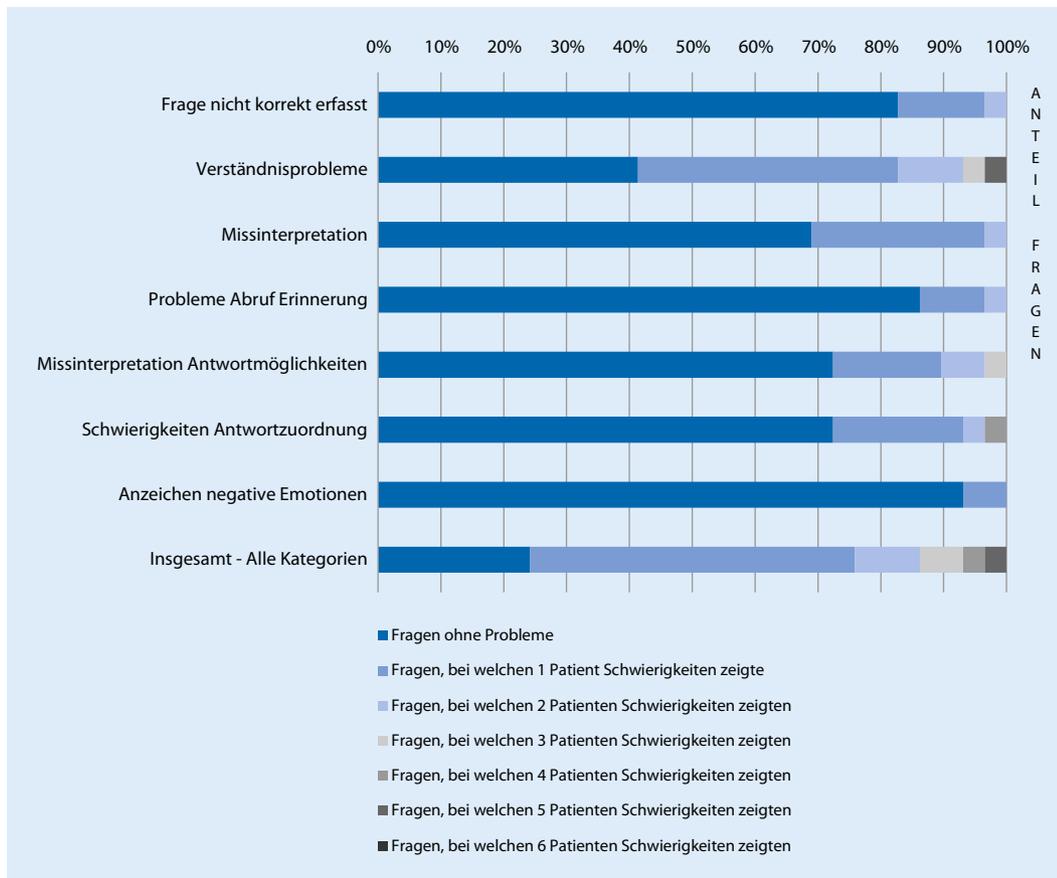


Abb. 3 ◀ Anteil der Fragen, bei welchen Patienten Verständnisprobleme innerhalb der kognitiven Validierung aufzeigten

testet. Bei insgesamt 24% der Fragen zeigte keiner der Patienten Anzeichen eines Verständnisproblems. Bei den restlichen Fragen zeigte zumindest ein Patient ein Problem im Hinblick auf das Verständnis, die Interpretation der Frage oder Antwortmöglichkeiten, das Abrufen von Erinnerungen, die Antwortzuordnung oder das Auslösen von negativen Emotionen. Die wenigsten Fragen (14%) wurden von mehr als 2 Patienten missverstanden (■ **Abb. 3**).

Am häufigsten wurden Verständnisprobleme und/oder Missinterpretationen der Fragen aufgedeckt, gefolgt von Missinterpretationen von Antwortmöglichkeiten und/oder Antwortzuordnungsschwierigkeiten. Vordergründig kam es dabei zu Verständnisproblemen bei den Begrifflichkeiten „chronische Erkrankung“, „Injektion“, „Diagnose“ oder „Stabilisierung“. Missinterpretationen wurden v. a. bei den Formulierungen „Kontrollen“ (Post-Operation vs. Verlaufskontrollen), „Behandelnder Arzt“ (Injekteur vs. Zuweiser) und „Zufriedenheit mit Information“ (Projektion

auf Zufriedenheit mit Praxis/Arzt) identifiziert. Nur bei 2 Fragen kam es zur Auslösung/Assoziation negativer Emotionen bei jeweils 1 Patienten (in Bezug auf Hilfebedürftigkeit und Dauerhaftigkeit der Therapie).

Sämtliche Fragen wurden auf Basis der Ergebnisse der kognitiven Interviews überarbeitet und erneut durch klinische Experten geprüft. Zusätzlich wurden konkrete Hinweise für die Interviewer in den Fragebogen integriert, um etwaige Missverständnisse hinsichtlich der Fragestellung zu vermeiden sowie die korrekte Antwortzuordnung zu unterstützen. Der finalisierte Fragebogen (Supplemental Material 3) wird wie geplant in der ANDROMEDA-Studie eingesetzt und konnte bereits in den ersten Telefoninterviews erfolgreich angewandt werden. In dieser Pilotphase waren die Patienten problemlos in der Lage, die Fragen des gesamten Baseline-Interviews vollständig zu beantworten.

Diskussion

Bisherige Real-World-Studien in Deutschland zur Anti-VEGF-Therapie in der Indikation nAMD wie AURA [33], PONS [12], WAVE [34], OCEAN [35] oder PERSEUS [5] konnten die Therapie in der klinischen Praxis bereits beschreiben. Jedoch flossen v. a. in Deutschland bislang nur selten auch patientenberichtete Endpunkte in die Bewertung des Therapieerfolges ein. Die ANDROMEDA-Studie wird wesentliche PROs zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Studienstart erfassen und damit einen Erkenntnisgewinn zu patientenrelevanten Effekten in der klinischen Praxis generieren. Ursachen für die in vergangenen Untersuchungen bereits aufgezeigten Versorgungsdefizite und die allgemein geringere Injektionshäufigkeit in der klinischen Routine im Vergleich zu klinischen Studien konnten bislang nur unzureichend identifiziert werden. Um sich einer umfassenden Erhebung der möglichen Therapiehürden zu nähern, wurde der LAF-IVT entwickelt, dessen

grundsätzliche Anwendbarkeit in einer kognitiven Überprüfung gezeigt werden konnte. Die Praktikabilität und Aussagekraft des Fragebogens werden innerhalb der ANDROMEDA-Studie erprobt.

Das hier beschriebene Studiendesign unterliegt den bekannten Verzerrungsgefahren von Beobachtungsstudien. Insbesondere kann ein Selektionsbias – sowohl im Hinblick auf teilnehmende Zentren als auch auf Patienten – nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren besteht die Gefahr, dass die beobachteten Patienten aufgrund der wiederholten Telefoninterviews ein anderes Adhärenzverhalten aufweisen als Nichtstudienteilnehmer. Beide Verzerrungsmöglichkeiten sind vermutlich mit dem Risiko verbunden, eine höhere Therapietreue zu beobachten als in der „unbeeinflussten“ klinischen Routine. Somit kann die Adhärenzrate, welche innerhalb der geplanten Studie ermittelt wird, als unterer Grenzwert der tatsächlichen Adhärenzrate interpretiert werden. Ungeachtet eines möglichen Selektions- oder Beobachtungsbias ist es für die Untersuchung der Studienziele von enormer Bedeutung, dass die Datenerhebung präzise und vollständig erfolgt. Dies soll durch ein konstantes Datenerhebungsmonitoring und den Einsatz von geschultem Personal (insbesondere erfahrene Interviewer) sichergestellt werden.

In jedem Fall wird die ANDROMEDA-Studie die genannten Informationslücken verringern und wertvolle Erkenntnisse zu patientenberichteten Endpunkten liefern. Das bessere Verständnis der Sichtweisen und Empfindungen von Patienten mit nAMD wird dazu beitragen, konkrete Ansatzpunkte zur Optimierung der Anti-VEGF-Therapie in der Routineanwendung ableiten zu können.

Fazit für die Praxis

- In bisherigen Real-World-Studien in der Indikation neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) wurde die Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Therapie in der klinischen Praxis in Deutschland beschrieben, jedoch flossen bislang nur selten pa-

tientenberichtete Endpunkte in die Bewertung des Therapieerfolges ein. Dies ist jedoch wichtig, da die von Patienten erlebten Symptome, die wahrgenommene Belastung durch eine Behandlung und schließlich auch die Veränderung der Lebensqualität die Therapieadhärenz und -persistenz beeinflussen können.

- Zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf Adhärenz und Persistenz wurde ein Fragebogen entwickelt und kognitiv validiert. Dieser wird zusammen mit weiteren Instrumenten im Rahmen der ANDROMEDA-Studie genutzt, um wesentliche „patient-reported outcomes“ (PROs) zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Studienstart zu erfassen.
- Der so erzeugte Erkenntnisgewinn zu patientenrelevanten Effekten in der klinischen Praxis kann zukünftig dabei helfen, die Versorgung der Patienten zu optimieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. G. Holz

Dep. of Ophthalmology, Universitäts-Augenklinik Bonn, University of Bonn
Ernst-Abbe-Str. 2, 53127 Bonn, Deutschland
Frank.Holz@ukbonn.de



Prof. Dr. R. P. Finger

Dep. of Ophthalmology, Universitäts-Augenklinik Bonn, University of Bonn
Ernst-Abbe-Str. 2, 53127 Bonn, Deutschland
Robert.Finger@ukb.uni-bonn.de

Förderung. Die ANDROMEDA-Studie wird durch die Bayer Vital GmbH finanziert. Ingress-Health HWM GmbH wurde beauftragt, die kognitive Validierung des LAF-IVT durchzuführen und im Anschluss den Manuskriptentwurf zur Studie auf Basis der durch die Autoren zur Verfügung gestellten Informationen zu skizzieren. Ingress-Health HWM GmbH war weiterhin für den internen Reviewprozess und daraus resultierende Überarbeitungen des Manuskriptes verantwortlich. Die Leistungen der Ingress-Health HWM GmbH wurden durch die Bayer-Vital GmbH finanziert.

Mitwirkung der Autoren. K.T. Johnson, U. Bauer-Steinhilber, C. Rech und T. Machewitz haben das Design der ANDROMEDA-Studie konzipiert und wurden dabei durch F.G. Holz und R.P. Finger als klinische Berater unterstützt. U. Bauer-Steinhilber hat den LAF-IVT entwickelt. C. Rech und S. Müller waren für die Konzipierung der kognitiven Validierung des LAF-IVT verantwortlich. Alle Autoren haben die Er-

gebnisse der kognitiven Validierung diskutiert und waren an der Überarbeitung des LAF-IVT beteiligt. S. Müller verfasste den Manuskriptentwurf auf Basis des Inputs aller Autoren. Alle Autoren sichteten das Manuskript detailliert und haben zur finalen Manuskriptversion maßgeblich beigetragen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F.G. Holz: Beratung/Vorträge: Acucela, Apellis, Allergan, Formycon, Galimedix, Grayburg Vision, Heidelberg Engineering, Novartis, Lin Bioscience, Bayer, Ellex, Oxurion, Roche/Genentech, Pixium, Zeiss; Forschungsförderung: Acucela, Allergan, Apellis, Formycon, Ellex, Heidelberg Engineering, Novartis, Bayer, CenterVue, Heidelberg Engineering, Roche/Genentech, NightStar X, Zeiss; K.T. Johnson, U. Bauer-Steinhilber, C. Rech, T. Machewitz sind Angestellte von Bayer; S. Müller ist Angestellte der Ingress-Health HWM GmbH, deren Leistungen im Rahmen der Manuskripterstellung durch die Bayer Vital GmbH finanziert wurden, und R.P. Finger: Beratung/Vorträge: Novartis, Bayer, Ellex, Santhera, Santen, Opthea, Retinal Implant, Inositec, Alimera, Novelon; Forschungsförderung: Novartis, Bayer, CenterVue, Heidelberg Engineering, Zeiss.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Dean S, Mathers JM, Calvert M, Kyte DG, Conroy D, Folkard A et al (2017) "The patient is speaking": discovering the patient voice in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 101:700–708
2. Müller T, Welke J (2018) Patientenberichtete Lebensqualität in der klinischen Forschung und Arzneimittelbewertung. *Forum* 64:122
3. Chaudry I, Brown GC, Brown MM (2015) Medical student and patient perceptions of quality of life associated with vision loss. *Can J Ophthalmol* 50:217–224
4. Schlüssel K, Leuner K, Schulz M, Versorgungsforschung MWE (2007) Persistenz und Compliance bei Antihypertensiva. *Pharm Ztg* 14:62–68
5. Framme C, Eter N, Hamacher T, Hasanbasic Z, Jochmann C, Johnson KT et al (2018) Aflibercept for patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in Germany. *Ophthalmol Retina* 2:539–549
6. Sachs HG, Wilke RG (2016) Real-Life-Daten zur Anti-VEGF-Therapie: Therapieadhärenz bestimmt den Visuserhalt bei neovaskulärer AMD. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 233:958–964
7. Boulanger-Scemama E, Querques G, About F, Puche N, Srour M, Mane V et al (2015) Ranibizumab

- for exudative age-related macular degeneration: a five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophthalmol* 38:620–627
8. Droege KM, Muether PS, Hermann MM, Caramoy A, Viebahn U, Kirchhof B et al (2013) Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251:1281–1284
 9. Heimes B, Gunnemann F, Ziegler M, Gutfleisch M, Spital G, Pauleikhoff D et al (2016) Compliance von Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration unter Anti-VEGF-Therapie: Analyse und Verbesserungsvorschläge. *Ophthalmologie* 113:925–932
 10. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z et al (2015) Retrospektive Untersuchung der Anti-VEGF-Behandlungsrealität und Wirksamkeit bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) in Deutschland: Behandlungsrealität von Ranibizumab bei nAMD in Deutschland. *Ophthalmologie* 112:246–254
 11. Ehiklen C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A (2018) Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol* 12:13–20
 12. Ehiklen C, Wilke T, Bauer-Steinhilber U, Agostini HT, Hasanbasic Z, Müller S (2018) Treatment of neovascular age-related macular degeneration patients with vascular endothelial growth factor inhibitors in everyday practice: Identification of Health Care Constraints in Germany-The PONS Study. *Retina* 38:1134–1144
 13. 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
 14. Wintergerst MWM, Bouws J, Loss J, Heimes B, Pauleikhoff D, Holz FG et al (2018) Gründe für Therapieverzögerung und -abbruch bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 115:1035–1041
 15. Lam WY, Fresco P (2015) Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 2015:217047
 16. Yuzawa M, Fujita K, Tanaka E, Wang ECY (2013) Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. *Clin Ophthalmol* 7:1325–1332
 17. Krezel AK, Hogg RE, Azuara-Blanco A (2015) Patient-reported outcomes in randomised controlled trials on age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 99:1560–1564
 18. Toshi J, Brazier J, Evans P, Longworth L (2012) A review of generic preference-based measures of health-related quality of life in visual disorders. *Value Health* 15:118–127
 19. Butt T, Tufail A, Rubin G (2017) Health state utility values for age-related macular degeneration: review and advice. *Appl Health Econ Health Policy* 15:23–32
 20. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D et al (2011) Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 20:1727–1736
 21. Albrecht G, Hoogstraten J (1998) Satisfaction as a determinant of compliance. *Commun Dent Oral Epidemiol* 26:139–146
 22. Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K, Itsiopoulos C (2015) Experiences of patients undergoing anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Psychol Health Med* 20:296–310
 23. Müller S, Ehiklen C, Bauer-Steinhilber U, Lechtenfeld W, Hasanbasic Z, Agostini H et al (2017) Treatment of age-related neovascular macular degeneration: The patient's perspective. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:2237–2246
 24. Rodríguez Ramírez M, del Barrio Manso MI, Martín Sánchez MD (2014) Intravitreal injections: What do patients prefer? Analysis of patient's satisfaction and preferences about where to perform intravitreal injections. *Arch Soc Esp Oftalmol* 89:477–483
 25. Mitchell J, Bradley C (2017) Design and development of the MacTSQ measure of satisfaction with treatment for macular conditions used within the IVAN trial. *J Patient-Reported Outcomes* 2:5
 26. Gohil R, Crosby-Nwaobi R, Forbes A, Burton BJ, Hykin P, Sivaprasad S (2016) Treatment satisfaction of patients undergoing ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in a real-life setting. *PPA* 10:949–955
 27. Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K, Itsiopoulos C, Rees G (2018) Experiences of patients undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. *Psychol Health Med* 23:127–140
 28. Brédart A, Marrel A, Abetz-Webb L, Lasch K, Acquadro C (2014) Interviewing to develop patient-reported outcome (PRO) measures for clinical research: eliciting patients' experience. *Health Qual Life Outcomes* 12:15
 29. Willis GB, Royston P, Bercini D (1991) The use of verbal report methods in the development and testing of survey questionnaires. *Appl Cogn Psychol* 5:251–267
 30. Ericsson KA, Fox MC (2011) Thinking aloud is not a form of introspection but a qualitatively different methodology: reply to Scholer. *Psychol Bull* 137:351–354
 31. Belson WA (1981) The design and understanding of survey questions. Gower: Aldershot
 32. Schuman H (1966) The random probe: a technique for evaluating the validity of closed questions. *Am Sociol Rev* 31:218–222
 33. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P et al (2016) Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol* 100:1623–1628
 34. 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
 35. Brinkmann CK, Chang P, Schick T, Heimes B, Vögeler J, Haegeler B, Kirchof B, Holz FG, Pauleikhoff D, Ziemssen F, Liakopoulos S, Spital G, Schmitz-Valckenberg S (2019) Baseline diagnostics and initial treatment decision for anti-vascular endothelial growth factor treatment in retinal diseases: Comparison between results by study physician and reading centers (ORCA/OCEAN study). *Ophthalmologie* 116(8):753–765

Terminankündigung

2020

EURETINA 2020

virtuell, 01.10. – 04.10.2020

<http://www.euretinatv.org/amsterdam2020/>

DOG 2020

virtuell, 08.10. – 11.10.2020

<https://www.dog.org/>

2021

AAD 2021

Düsseldorf, 16.03. – 20.03.2021

Kongressorganisation: Berufsverband der Augenärzte e.V. (BVA)

<http://www.aad.to/>

DOG 2021

Berlin, 30.09. – 03.10.2021

<https://www.dog.org/>

2022

AAD 2022

Düsseldorf, 15.03. – 19.03.2022

Kongressorganisation: Berufsverband der Augenärzte e.V. (BVA)

<http://www.aad.to/>

DOG 2022

Ort noch in Absprache, 29.09. – 02.10.2022

<https://www.dog.org/>

2023

AAD 2023

Düsseldorf, 21.03. – 25.03.2023

Kongressorganisation: Berufsverband der Augenärzte e.V. (BVA)

<http://www.aad.to/>

DOG 2023

Berlin, 28.09. – 01.10.2023

<https://www.dog.org/>