

Zusammenfassung der Arbeit in deutscher Sprache

Originaltitel:

Impact of the COVID-19 pandemic's first wave on the care and treatment situation of intravitreal injections in a German metropolitan region

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die COVID-19-Pandemie, ausgelöst durch SARS-CoV-2, führte weltweit durch eingeschränkte oder zurückgehaltene Kapazitäten und Regierungsaufgaben zu Einschränkungen der Gesundheitsversorgung in allen medizinischen Bereichen [1]. Aus augenärztlicher Sicht gilt es besonders Notfall-, dringliche und elektive Behandlungen zu untersuchen.

Besondere Relevanz haben intravitreale Injektionen (IVOM) als häufigster durchgeführter medizinischer Eingriff (schätzungsweise 1.200.000 - 1.500.000 pro Jahr) in Deutschland, der 54% aller intraokularer Operationen ausmacht [2,3]. Häufigste Indikationen für IVOM sind die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration (nAMD), das diabetisches Makulaödem (DME) und venöse retinale Gefäßverschlüsse (RVO). Der Verlauf dieser Erkrankungen wird anhand der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), der zentralen Netzhautdicke (CRT) und Netzhautmorphologie, mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) und Fluoreszenzangiographie überwacht [4-7].

IVOM werden je nach Schema in der Regel in Abständen zwischen vier und zwölf Wochen geplant. Injektionen sind planbar aber nicht elektiv und ein Auslassen kann sowohl zur Visusminderung als auch zum irreversiblen Visusverlust führen. Große Studien zu Beginn der Pandemie konnten zeigen, dass ältere Patienten, was der vorherrschenden Altersgruppe für IVOM entspricht, ein höheres Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben [8]. Somit ergibt sich aus nicht nur aus augenärztlicher, sondern auch aus fachübergreifender Perspektive der Versorgungsforschung ein großes Interesse die IVOM-Versorgung während der COVID-19 Pandemie zu untersuchen.

Vorarbeiten

Besorgnis über erhebliche pandemiebedingte Behandlungsabbrüche wurde bereits früh geäußert. Wasser et al. berichteten über einen Rückgang um 36% als sie den vierwöchigen Zeitraum zwischen März und April 2020 mit dem Vorjahr 2019 verglichen [9]. Borelli et al. stellten einen Rückgang der IVOM um 53,6% während der ersten acht Wochen (März bis Mai 2020) der Pandemie in Italien im Vergleich zum gleichen Zeitraum 2019 fest [10]. Carnevali et al. berichteten sogar von einem Rückgang um 91% während der Pandemie [11].

Soweit uns bekannt, gibt es keine Daten über die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf intravitrealen Injektionen, die mit einzelnen Patienten und etwaigen Risikofaktoren korrelieren.

Bewerbung um den Dr.-Karl-Robert-Brauns-Preis für Augenheilkunde 2022

Methodik und Fragestellungen

Um ausreichende und repräsentative Daten über intravitreale Injektionen zu erhalten wurde ein Studienzeitraum von 20 Wochen gewählt, der am 15. März 2020 begann. Dieser Zeitraum deckt sich mit der offiziellen Ausrufung der Pandemie COVID-19 durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 11. März 2020 [12] und mit den von der Bundesregierung ab März 2020 angeordneten Einschränkungen des öffentlichen Lebens und der medizinischen Versorgung, wie z.B. der „Lockdown“. Folglich umfasste der Studienzeitraum den 15. März bis 31. Juli 2020. Zu den Einschlusskriterien gehörten die schriftliche Einwilligung, mindestens eine intravitreale Injektion im Studienzeitraum und eine Indikation für intravitreale Injektionen gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien. Wir rekrutierten Patienten aus allen vier Krankenhäusern mit einer Abteilung für Augenheilkunde in Hamburg: Asklepios Klinik Nord-Heidberg (AKN), Asklepios Klinik Barmbek (AKB), Asklepios Klinik Altona (AKA) und die Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). Patientendaten wie Behandlungsdiagnose, Anzahl der zuvor erhaltenen intravitrealen Injektionen und Behandlungsdauer pro Auge sowie jede IVOM mit Datum und Substanz innerhalb unseres Studienzeitraums wurden den Patientenakten der einzelnen Krankenhäuser entnommen. Darüber hinaus wurden die Patienten gebeten, einen eigens entworfenen Fragebogen auszufüllen, um weitere Informationen über COVID-19-bezogene Gesundheitsfragen zu erhalten. Der Fragebogen bestand aus 28 Fragen und war in drei Abschnitte unterteilt (1. Infektionsstatus in Bezug auf COVID-19, 2. ophthalmologische Behandlung während COVID-19 und 3. die häusliche und medizinische Versorgungssituation). Die Fragebögen wurden in Zusammenarbeit mit einem Forschungsassistenten entweder persönlich während eines Behandlungstermins oder per Telefon ausgefüllt. Patienten, die nicht persönlich oder telefonisch erreicht werden konnten, wurden per Post mit frankiertem Rückumschlag kontaktiert.

Ergebnisse

Es konnten insgesamt 1038 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. 818 füllten den Fragebogen vollständig aus und kamen für die Analyse in Frage. 459 Patienten (56 %) waren weiblich und das Durchschnittsalter betrug 77 ± 10 Jahre. Insgesamt wurden 1231 Augen behandelt (828 [67 %] bei AMD, 189 [15 %] bei DME, 179 [15 %] aufgrund eines Makulaödems bei RVO und 35 [3 %] wegen anderer choroidaler Neovaskularisationen [CNV]).

Im Studienzeitraum wurden insgesamt 2472 Injektionen durchgeführt. 136 (16 %) der Patienten erhielten eine, 216 (25 %) zwei, 266 (31 %) drei, 184 (20 %) vier, 56 (6 %) fünf und 15 (2 %) sechs intravitreale Injektionen während unseres Studienzeitraums. Die mittlere Vorbehandlungsdauer mit IVOM betrug $3,1 \text{ Jahre} \pm 3,0$. 101 Patienten (12 %) wurden COVID-19-Abstriche entnommen, von denen vier Patienten (0,5 %) positiv getestet wurden. Es wurden zwei positive COVID-19-Fälle bei Personen im selben Haushalt festgestellt. Sieben Patienten (1 %) meldeten positive COVID-19-Fälle bei einer Person, mit der sie in engerem Kontakt standen, und 13 (2 %) wurden unter Quarantäne gestellt. Kein

Bewerbung um den Dr.-Karl-Robert-Brauns-Preis für Augenheilkunde 2022

Patient musste aufgrund einer COVID-19-Infektion stationär versorgt werden. Im Durchschnitt hatten die Patienten $3,9 \pm 3,3$ Besuche bei ihrem niedergelassenen Augenarzt und $4,0 \pm 3,0$ Besuche in der behandelnden Augenklinik. 748 Patienten (93 %) sagten keinen Termin, 37 (5 %) einen, 12 (1 %) zwei und 10 (1 %) drei oder mehr (bis zu 11) Termine bei ihrem niedergelassenen Augenarzt selbst ab. 34 Patienten (7 %) sagten einen, zwei oder drei Termine in ihrer Augenklinik ab. 104 Patienten (13 %) hatten eine offizielle Pflegestufe: 29 (4 %) Pflegestufe 1, 51 (7 %) Pflegestufe 2, 21 (3 %) Pflegestufe 3, 2 (0,3%) Pflegestufe 4, 1 (0,1 %) Pflegestufe 5. 8 Patienten (1 %) hatten aufgrund von COVID-19 Probleme mit dem ambulanten Pflegedienst.

Im Rahmen von Korrelationsanalysen, bei denen patientenbezogene Einflüsse auf abgesagte Termine mit eindimensionalen Regressionsmodellen untersucht wurden, wurde eine längere Dauer der vorangegangenen intravitrealen Therapie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Terminabsage verbunden ($p < 0,001$). Jedes zusätzliche Jahr der intravitrealen Behandlung erhöhte die Wahrscheinlichkeit zusätzlich. Andererseits war jedes zusätzliche Lebensjahr mit einem um 2,6 % geringeren Risiko für einen Behandlungsabbruch verbunden, so dass ältere Patienten eine bessere Compliance aufwiesen ($p < 0,001$). Eine COVID-19-Infektion im familiären Umfeld wies eine 5,5-fache Wahrscheinlichkeit einer Terminabsage auf ($p < 0,001$). Ein niedriger Ausgangsvisus des behandelten Auges war signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Absage verbunden ($p < 0,001$). Die Absagerate nahm mit abnehmendem Visus des nicht behandelten Auges ab ($p < 0,001$). Eine bestehende Pflegestufe reduzierte das Risiko nicht signifikant ($p = 0,148$). Die Nutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln und Taxis ($p = 0,538$), Versorgungsproblemen im Haushalt ($p = 0,391$) sowie Unterstützung durch Angehörige ($p = 0,994$) hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss.

Patienten mit nAMD als Behandlungsdiagnose hatten ein um 36 % verringertes Risiko, einen Termin nicht wahrzunehmen ($p = 0,016$). Dagegen sagten Patienten, die wegen eines DME behandelt wurden ihre Termine häufiger ab ($p = 0,033$). Bilaterale IVOM ($p = 0,541$) oder das Geschlecht ($p = 0,630$) zeigten keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Absagen. Aufgrund der geringen Anzahl von Erkrankungen an COVID-19 ($n=4$) in unserer Studie konnten keine statistischen Auswirkungen festgestellt werden.

Diskussion

Da eine anfänglich erzielte Verbesserung der Sehschärfe bei der Behandlung der nAMD in den ersten Jahren nicht langfristig aufrechterhalten werden kann, könnte dies zu höheren Absageraten bei Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer geführt haben [13,14]. Dass eine COVID-19-Infektion in der unmittelbaren Umgebung zu mehr Absagen führte überrascht nicht und ist wahrscheinlich auf die Angst vor einer Ausbreitung oder Ansteckung mit der Krankheit oder auf die mögliche Notwendigkeit einer Quarantäne zurückzuführen. Während des Studienzeitraums beobachteten wir einen Rückgang der Compliance bei Patienten mit geringerer Sehschärfe zu Studienbeginn. Dies wurde auch schon vor

**Bewerbung um den
Dr.-Karl-Robert-Brauns-Preis für Augenheilkunde 2022**

COVID-19 beschrieben [15]. Darüber hinaus stellten wir fest, dass eine bessere Sehschärfe des anderen, unbehandelten Auges, ebenfalls zu vermehrten Terminabsagen führte.

Auch wenn nicht speziell danach gefragt wurde, vermuten wir, dass Patienten mit guter Sehkraft des anderen Auges die Dringlichkeit einer Behandlung weniger stark empfanden, während die Angst vor einer Ansteckung mit dem Virus zunahm. Eine verminderte Compliance bei Diabetikern, die aufgrund eines DME mit IVOM behandelt werden, ist bekannt und wurde auch schon vor der Pandemie beschrieben [16,17]. Dies war auch in unserer Studie der Fall. Interessanterweise und unerwartet zeigte sich, dass ein höheres Alter einen protektiven Effekt in Bezug auf Terminabsagen aufwies. Dies steht im Gegensatz zu der Annahme, dass ein höheres Alter per se zu einer schlechteren Versorgung aufgrund von Komorbiditäten und einer höheren Anfälligkeit führt.

Es zeigte sich auch, dass das Alter nicht mit der Dauer der IVOM-Behandlung gleichgesetzt werden kann, wenn es um die medizinische Versorgung geht. Immobilität, ein bekannter Risikofaktor für eine schlechtere medizinische Versorgung, führte während der COVID-19-Pandemie überraschenderweise zu weniger Absagen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Pandemie eine schnell akzeptierte Krise war, bei der die Angst vor einer Verschlechterung der medizinischen Versorgung weit verbreitet war, und dass daher Bekannte und Mitarbeiter des Gesundheitswesens den schwächeren Mitgliedern der Gesellschaft mehr Aufmerksamkeit schenkten. Anders als angenommen und zuvor von Droege et al. beschrieben [18], hatte der Transport in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss. Bilateral verabreichte intravitreale Injektionen während unseres Studienzeitraums zeigten ebenfalls keinen Einfluss auf die Absageraten. Die bisher gesammelten Daten über die Auswirkungen der bilateralen IVOM sind widersprüchlich. So konnte in bisherigen Studien eine erhöhte und verminderte Compliance gezeigt werden [19].

Nach unserem Kenntnisstand wurde in dieser Studie die größte Anzahl von Augen (1231) und Patienten (1038) im Rahmen von COVID-19 hinsichtlich der individualisierten IVOM-Versorgung analysiert.

Insgesamt zeigte sich, dass die Hamburger Augenkliniken trotz eingeschränkter Kapazitäten und unter schwierigen Rahmenbedingungen die IVOM-Therapie aufrechterhalten und fortführen konnten.

Im Rahmen dieser großen multizentrischen Versorgungsforschungsstudie konnten eine lange vorangegangene IVOM-Behandlungsdauer, ein niedriger Visus des behandelten Auges, ein hoher Visus der Partnerauges, eine Erkrankung an COVID-19 im familiären Umfeld und ein DME als Behandlungsdiagnose als Risikofaktoren für eine IVOM-Terminabsage während der COVID-19-Pandemie identifiziert werden. Anhand der neu beschriebenen Risikofaktoren könnten in Zukunft Risikopatienten erkannt und geeignete Vorkehrungen für eine individuellere und bessere medizinische Versorgung getroffen werden.

**Bewerbung um den
Dr.-Karl-Robert-Brauns-Preis für Augenheilkunde 2022**

Literatur

1. Wong LE, Hawkins JE, Langness S, Murrell KL, Iris P, Sammann A (2020) Where Are All the Patients? Addressing Covid-19 Fear to Encourage Sick Patients to Seek Emergency Care. NEJM Catal Innov Care Deliv: 10.1056/CAT.1020.0193 DOI 10.1056/CAT.20.0193
2. Wenzel M, Dick B, Scharrer A, Schayan K, Agostini H, Reinhard T (2020) Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2019: Ergebnisse der aktuellen Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. Ophthalmochirurgie 32: 341-350
3. Schuster AK, Wolfram C, Pfeiffer N, Finger RP (2019) Augenheilkunde 2019 – Wo stehen wir? Der Ophthalmologe 116: 829-837 DOI 10.1007/s00347-019-0894-2
4. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittit R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U (2012) Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 119: 2537-2548 DOI 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
5. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A (2017) Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift für Augenheilkunde 237: 185-222 DOI 10.1159/000458539
6. Sacconi R, Giuffrè C, Corbelli E, Borrelli E, Querques G, Bandello F (2019) Emerging therapies in the management of macular edema: a review. F1000Research 8 DOI 10.12688/f1000research.19198.1
7. Cornel S, Adriana ID, Mihaela TC, Speranta S, Algerino S, Mehdi B, Jalaladin HR (2015) Anti-vascular endothelial growth factor indications in ocular disease. Romanian journal of ophthalmology 59: 235-242
8. Korobelnik JF, Loewenstein A, Eldem B, Jousen AM, Koh A, Lambrou GN, Lanzetta P, Li X, Lövestam-Adrian M, Navarro R, Okada AA, Pearce I, Rodríguez FJ, Wong DT, Wu L (2020) Guidance for anti-VEGF intravitreal injections during the COVID-19 pandemic. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 258: 1149-1156 DOI 10.1007/s00417-020-04703-x
9. Wasser LM, Weill Y, Brosh K, Magal I, Potter M, Strassman I, Gelman E, Koslowsky M, Zadok D, Hanhart J (2020) The Impact of COVID-19 on Intravitreal Injection Compliance. SN Compr Clin Med: 1-4 DOI 10.1007/s42399-020-00614-4
10. Borrelli E, Grosso D, Vella G, Sacconi R, Querques L, Zucchiatti I, Prascina F, Bandello F, Querques G (2020) Impact of COVID-19 on outpatient visits and intravitreal treatments in a referral retina unit: let's be ready for a plausible "rebound effect". Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 258: 2655-2660 DOI 10.1007/s00417-020-04858-7
11. Carnevali A, Giannaccare G, Gatti V, Scuteri G, Randazzo G, Scordia V (2020) Intravitreal injections during COVID-19 outbreak: Real-world experience from an Italian tertiary referral center. European journal of ophthalmology: 1120672120962032 DOI 10.1177/1120672120962032
12. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST (2020) COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. Molecules (Basel, Switzerland) 26 DOI 10.3390/molecules26010039
13. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ (2011) Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. The New England journal of medicine 364: 1897-1908 DOI 10.1056/NEJMoa1102673
14. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, Holz FG (2015) [Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany]. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 112: 246-254 DOI 10.1007/s00347-014-3217-7
15. Ehlken 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 DOI 10.2147/oph.S151611
16. Holekamp NM, Campbell J, Almony A, Ingraham H, Marks S, Chandwani H, Cole AL, Kiss S (2018) Vision Outcomes Following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Edema in Clinical Practice. American journal of ophthalmology 191: 83-91 DOI 10.1016/j.ajo.2018.04.010
17. Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF (2018) Real-world Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema in the United States. Ophthalmology Retina 2: 1179-1187 DOI 10.1016/j.oret.2018.06.004
18. Droege KM, Muether PS, Hermann MM, Caramoy A, Viebahn U, Kirchhof B, Fauser S (2013) Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 251: 1281-1284 DOI 10.1007/s00417-012-2177-3
19. Okada M, Mitchell P, Finger RP, Eldem B, Talks SJ, Hirst C, Paladini L, Barratt J, Wong TY, Loewenstein A (2021) Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review. Ophthalmology 128: 234-247 DOI 10.1016/j.ophtha.2020.07.060

dr. med.. Joel Lüthy, Prof. Dr. med. Marc Schargus, PD Dr. med. Birthe Stemplewitz,

Hamburg 01.03.2022