

**Umfrage zur Versorgungssituation von Patienten mit
erblichen Netzhautdegenerationen an universitären
und außeruniversitären Augenkliniken sowie
Schwerpunktpraxen in Deutschland**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Elias Mahren

aus Saarlouis

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Frank G. Holz
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Lorenz Grigull

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.02.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Deutsche Zusammenfassung	6
1.1 Einleitung	6
1.1.1 Soziale und ökonomische Auswirkungen von erblichen Netzhautdegenerationen (Inherited Retinal Degenerations, IRDs)	7
1.1.2 Genetik und Diagnostik von IRDs	8
1.1.3 Sonderform: <i>RPE65</i> -IRD	9
1.1.4 Ziele der Arbeit	10
1.2 Material und Methoden	10
1.2.1 Der Fragebogen	10
1.2.2 Teilnehmer	12
1.2.3 Statistische Analysen	12
1.3 Ergebnisse	13
1.3.1 Allgemeine Angaben zu den Einrichtungen	13
1.3.2 Spezialisierung der Einrichtungen auf IRDs	14
1.3.3 Quantitative Angaben zum IRD-Patienten-Kollektiv	15
1.3.4 Wege in die Einrichtungen und Altersstruktur der IRD-Patienten	16
1.3.5 Systematische Erfassung Betroffener	17
1.3.6 Angewandte Diagnostika und Diagnosefindung	17
1.3.7 Genetik als Teil der Facharztweiterbildung	19
1.3.8 Wissenschaftliche Studien und <i>RPE65</i> -IRD	19

1.4	Diskussion	20
1.4.1	IRDs in Deutschland	20
1.4.2	Genetische Testungen und systematische Erfassung	20
1.4.3	Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Einrichtungen	22
1.4.4	Ärztliche Weiter- und Fortbildung in der Ophthalmogenetik	24
1.4.5	Vergleich zu europäischen Umfragen	25
1.4.6	Prävalenz der IRDs	26
1.4.7	Stärken der Umfrage	27
1.4.8	Einschränkungen der Umfrage	28
1.4.9	Erkenntnisse und Schlussfolgerungen aus der Umfrage	28
1.5	Zusammenfassung	30
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	31
2.	Veröffentlichung	40
3.	Danksagung	41

Abkürzungsverzeichnis

EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittel Agentur
EVICR.net	European Vision Institute Clinical Research Network
FST	Full-Field-Stimulus-Threshold-Test / Ganzfeld-Reizschwellentest nach Dunkeladaptation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQR	Interquartile range / Interquartilsabstand
IRD	Inherited Retinal Degeneration / Disease = erbliche Netzhautdegeneration
NUK	Nicht-Universitäre Augenklinik
RPE65	Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein / Retinales Pigmentepithel spezifisches 65 kDa - Protein
SD-OCT	Spektral-Domänen-Optische-Kohärenztomographie
SPP	Schwerpunktpraxis mit Fokus auf IRD
SS-OCT	Swept-Source-Optische-Kohärenztomographie
UK	Universitäre Augenklinik
VN	Voretigen Neparvovec

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Im Folgenden wird aus Gründen der Lesbarkeit nur die männliche Form „Patient“ genutzt, nichtsdestotrotz beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

Aktuellen Schätzungen zufolge sind circa 30 000 bis 80 000 Menschen in Deutschland an erblichen Netzhautdegenerationen erkrankt (Elbaz et al., 2019; Hanany et al., 2020; Lorenz et al., 2023a; Weisschuh et al., 2020). In den letzten Jahren hat sich für diese Krankheitsbilder der englische Begriff der Inherited Retinal Diseases / Degenerations etabliert, kurz: IRDs. IRDs bezeichnen eine sehr heterogene Gruppe seltener erblicher Netzhauterkrankungen, die mit einer fortschreitenden Verschlechterung des Sehvermögens bis hin zur Erblindung einhergehen (Kellner et al., 2020). Pathophysiologisch können erbliche Netzhautdegenerationen unter anderem in zentrale und periphere Verteilungstypen eingeteilt werden (Bolz et al., 2023). Die Pathologien betreffen dabei initial entweder Stäbchen (und somit vor allem die peripheren Abschnitte der Netzhaut und das Sehen im Dunkeln) oder Zapfen (mit der höchsten Dichte im Zentrum, verantwortlich für Sehschärfe und Farbensehen) einzeln oder gemeinsam oder das retinale Pigmentepithel. Auch syndromale Formen wie beispielsweise das Usher- und das Bardet-Biedl-Syndrom sind beschrieben (Berger et al., 2010). Für die meisten Formen gibt es keine kausalen Therapien. Die genauen molekularen Vorgänge der einzelnen Erkrankungen sind Gegenstand aktueller Forschung (Manley et al., 2023). Dabei ist auch der Einfluss „moderierender“ Gene zu berücksichtigen, die die Erkrankung zwar nicht selbst auslösen, ihren Verlauf jedoch maßgeblich beeinflussen können (Duncan et al., 2018; Ebermann et al., 2010). Darüber hinaus wird intensiv an der Entwicklung weiterer wirksamer Therapien gearbeitet (Brar et al., 2024).

1.1.1 Soziale und ökonomische Auswirkungen von erblichen Netzhautdegenerationen (Inherited Retinal Degenerations, IRDs)

Der Einfluss dieser Krankheiten auf die soziale Teilhabe ist enorm und bedeutet einen hohen Leidensdruck für die Betroffenen. IRDs sind eine häufige Ursache für Erblindung im Kindes- und jungen Erwachsenenalter und Minderung der Erwerbsfähigkeit in Europa (Finger et al., 2011; Krumpaszký et al., 1999; Liew et al., 2014; Rohrschneider und Greim, 2004). Auch die sozioökonomischen Belastungen sind immens. Diese setzen sich sowohl aus den direkten Kosten für das Gesundheitswesen als auch aus Verdienstaussfällen durch eine frühe Erblindung (eventuell bereits vor einer Erwerbstätigkeit) zusammen (Chay et al., 2023). Verschiedene Studien auf nationaler Ebene hatten zum Ziel, die Kosten zu erheben, die durch IRDs entstehen. Diese sind beträchtlich: In Australien belaufen sie sich auf bis zu 1,56 Milliarden Dollar pro Jahr (Schofield et al., 2023), in den USA betrugen die sozioökonomischen Kosten 13,4 Milliarden Dollar im Jahr 2019 (Gong et al., 2021), in Irland waren es 42,6 Millionen Pfund Sterling für die zehn häufigsten Formen erblicher Netzhautdegenerationen (Galvin et al., 2020), während Viriato et al. (2019) die Kosten durch Erblindung bei *RPE65*-Mutations bedingten IRDs auf circa 2 Millionen Pfund Sterling pro Betroffenen schätzen. Hierbei ist es wichtig zu betonen, dass der Großteil der Kosten zwar aus den reduzierten Einkommensmöglichkeiten der Betroffenen selbst, aber auch aus den Kosten des direkten sozialen Umfelds und einer durch die Sehbeeinträchtigung verringerten Lebensqualität entsteht (Chay et al., 2023; Galvin et al., 2020). Zwar gibt es bereits technische Hilfsmittel und Gesetze, die die Teilhabe sehbeeinträchtigter beziehungsweise sehbehinderter Menschen an der Gesellschaft und im Berufsleben garantieren oder unterstützen sollen, jedoch fehlen kausale Ansätze meist noch. In der Folge ist ein hohes Interesse von Patientenseite vorhanden, neue Gentherapien zu entwickeln und anzuwenden (Kellner et al., 2022). Die Kosten für die medizinische Betreuung für die einzige derzeit therapierbare Form (*RPE65*-IRD, siehe unten) fallen in Relation eher gering aus (Galvin et al., 2020; Gong et al., 2021; Schofield et al., 2023; Viriato et al., 2019). Auch wenn diese Ergebnisse nicht passgenau auf Deutschland übertragbar sind (bspw. aufgrund anderer Formen der sozialen Absicherung, der Struktur des Gesundheitswesens), so lassen sich, trotz bis dato fehlender systematischer Studien, auch für die Bundesrepublik hohe Kosten durch IRDs antizipieren. Zwar steigern die aktuell (noch) hohen Kosten zur Behandlung Betroffener mit *RPE65*-IRD den finanziellen Aufwand der

Patientenversorgung, schwächen jedoch auch den Verlust an Quality-adjusted-life-years ab, was in Summe eine Reduktion der Gesamtkosten bedingt. Aus diesem und anderen Gründen wurde die Kosten-Nutzen-Relation für das Medikament Voretigen Neparvovec (VN, Präparatname: Luxturna™, Novartis, Basel) von vielen Autoren positiv bewertet (Johnson et al., 2019; Uhrmann et al., 2020; Viriato et al., 2020). Es ist somit auch vom ökonomischen Standpunkt her wünschenswert, dass weitere neue Therapien für IRDs entwickelt und klinisch angewendet werden, um einer größeren Zahl Betroffener besser helfen zu können.

1.1.2 Genetik und Diagnostik von IRDs

Ausgelöst werden die oft monogenetischen Erkrankungen durch unterschiedliche Mutationen in einer Vielzahl von Genen, deren Zahl durch die Möglichkeiten der modernen genetischen Diagnostik wie Next-Generation-Sequencing stetig weiter steigt (Daiger et al., 2013; Katsanis und Katsanis, 2013; O'Sullivan et al., 2012). Allein für das ABCA4-Gen sind über 150 verschiedene Mutationen bekannt, welche unterschiedliche Formen der Netzhautdegenerationen auslösen können (Gersch et al., 2022). Die klinische Variabilität dieser Gruppe von Erkrankungen ist enorm und reicht von geringen Einschränkungen im höheren Alter bis hin zur frühkindlichen Erblindung. Als initiale Symptome zeigen sich dabei oft eine Minderung der Sehschärfe (Visus), Nachtblindheit, Photophobie und / oder Gesichtsfeldausfälle (Gersch et al., 2022). Auch ein kindlicher Nystagmus kann auf eine erbliche Netzhautdegeneration hindeuten (Lambert et al., 1989; Lorenz und Gampe, 2001). Die große klinische Variabilität vermag die Diagnosestellung zu erschweren (Tsui et al., 2018). Die Diagnose selbst wird dabei klinisch durch Anamnese, ophthalmologische Standarddiagnostik sowie verschiedene speziellere elektrophysiologische, psychophysische und bildgebende Untersuchungen gestellt, wobei schnell verfügbaren Untersuchungen wie der Optischen-Kohärenz-Tomografie, der Fundus-Autofluoreszenz oder der Nahinfrarot-Autofluoreszenz eine zunehmend große Bedeutung zukommt. Anamnestisch können Rückschlüsse auf den Ort der Störung gezogen werden: So sind Nachtblindheit und Gesichtsfeldausfälle suspekt für Pathologien der Stäbchen, während eine Visusminderung und Einschränkungen bei der Farbenerkennung auf Störungen des Zapfen-Systems hindeuten (Birtel et al., 2018). Bei klinischem Verdacht sollte eine (molekular-) genetische

Diagnostik eingeleitet werden (Birtel et al., 2021; Kellner et al., 2020; Künzel et al., 2023; Lorenz et al., 2004).

1.1.3 Sonderform: *RPE65*-IRD

Eine besondere Unterform der IRDs stellt die IRD aufgrund biallelischer Mutationen im *RPE65*-Gen dar. Dieses Gen kodiert eine Isomerase, die essentiell für die Regeneration des Retinals im Pigmentepithel und somit aktiver Sehpigmente wie des Rhodopsins ist (Uppal et al., 2019; Redmond et al., 1998). Die Erkrankung wird meist autosomal-rezessiv vererbt, jedoch werden auch autosomal-dominante Formen beobachtet (Choi et al., 2018). Schätzungen gehen von circa 200-300 Betroffenen in Deutschland aus (Lorenz et al., 2021b), wobei sich aus Daten von Hanany et al. (2020), die von circa 1400 Betroffenen in Europa ausgehen, bei einer gleichmäßigen Verteilung, auf circa 260 durch autosomal-rezessive Mutationen bedingte Erkrankte in Deutschland schließen lässt. Dieser IRD kommt, aufgrund der klinischen Zulassung des Gentherapeutikums Voretigen Neparvovec (EU-Zulassung: 2018) zur Behandlung der *RPE65*-IRD aufgrund biallelischer Mutationen als Genaugmentationstherapie, eine besondere Bedeutung zu (Lorenz et al., 2021b, 2024). Eine neue Ära therapeutischer Interventionen wurde eingeläutet und führte zu einem großen Interesse in Fachkreisen, bei Betroffenen sowie Patientenorganisationen und weckt Hoffnung auf weitere Therapien für andere Formen von IRDs (Martinez Velazquez und Ballios, 2021; Sengillo et al., 2017), welche teilweise bereits in Therapiestudien erprobt werden (Fu et al., 2018; Garafalo et al., 2020), wobei der Ansatz, gentherapeutische Interventionen durchzuführen bereits seit langem diskutiert wird (Narfström et al., 2005). Die Therapie mittels Voretigen Neparvovec ist Gegenstand aktueller Forschung an der Universitätsaugenklinik Bonn. So wurden hier zwischen 2020 und 2022 insgesamt 30 Augen von 19 Betroffenen mit Voretigen Neparvovec behandelt. Die Ergebnisse wurden kürzlich publiziert (Lorenz et al., 2024). Auch multizentrische europäische Studien, wie das von der European Medicines Agency (EMA) geforderte und von der das Präparat vertreibenden Firma Novartis gesponsorte PERCEIVE Register, untersuchen die Effekte von VN im klinischen Alltag (siehe: EUPAS31153; <https://catalogues.ema.europa.eu/encepp/viewResource.htm?id=37005>, Zugriffsdatum: 01.06.2024) (Fischer et al., 2024).

1.1.4 Ziele der Arbeit

Daten zur Demografie und Epidemiologie der IRDs im Allgemeinen und im Speziellen für die *RPE65*-Mutationen liegen in Deutschland nicht in ausreichender Quantität vor, um eine verlässliche Datengrundlage generieren zu können. Während für einzelne Länder und auch für die Europäische Union in ihrer Gesamtheit Daten erhoben wurden (Lorenz et al., 2021a, 2021b, 2023a, 2023b), ist dies exklusiv für Deutschland noch nicht geschehen. Diese Arbeit hat deshalb zum Ziel, erstmals in Deutschland Informationen zu erheben, die den Behandelnden und auch den Entscheidungsträgern in der Politik eine verlässlichere Datengrundlage zur Verfügung stellen sollen, um letztendlich den Betroffenen selbst zu Gute zu kommen. Eine realistische Einschätzung zu den in Deutschland derzeit behandelbaren Patienten ist sowohl vom Versorgungsaspekt als auch im Hinblick auf die konkrete Kosten-Nutzen-Relation von großem Interesse.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Der Fragebogen

Die Fragen orientierten sich an den englischsprachigen Fragebögen von Lorenz et al., die 2019 bzw. 2021 zur Befragung der European Vision Clinical Research-Network (EVICR.net) - Mitglieder in der Europäischen Union verwendet wurden. Diese wurden von mir ins Deutsche übertragen und an die Gegeben- und Besonderheiten der Bundesrepublik Deutschland angepasst und erweitert. So wurden Fragen zur aktualisierten Fassung der augenärztlichen Weiterbildung der Bundesärztekammer und deren Umsetzung hinzugefügt. Auch das Kollektiv wurde genauer, bspw. anhand der ambulanten Neupatienten, aufgeschlüsselt und Details zur weitergehenden, außerklinischen Unterstützung Betroffener erfragt. Ein Aspekt meiner Arbeit war die Differenzierung zwischen universitärer Einrichtung, extrauniversitärer Einrichtung (im Folgenden kommunale Einrichtung genannt) oder Schwerpunktpraxis. Der Fragebogen, bestehend aus 69 Fragen, gliederte sich auf in: (1) Angaben zur Einrichtung, (2) Berücksichtigung der neuen Weiterbildungsordnung, (3) Versorgung von IRD-Patienten vor Ort und genetische Testung, (4) Durchführung von Studien zum Thema „IRD“, (5) Betreuung und Behandlungen von Patienten mit *RPE65*-IRD. Der Fragenkatalog umfasste single-select, multiple-choice und Freitext-Fragen. Des

Weiteren verwendete ich Kombinationen verschiedener Fragetypen (siehe zusätzliche Materialien zur Publikation (S. 51)). Alle Angaben bezüglich der betreuten Patientenklientel wurden als geschätzte Angaben und in vorgegebenen Schätzbereichen erhoben, sodass keine Beratung durch eine Ethikkommission notwendig war. Dies wurde auf Rückfrage vom Vorsitzenden der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn (am 31.05.2021) bestätigt. Die Umfrage wurde als anonyme Online-Umfrage konzipiert. Hierbei nutzte ich das Programm [soscisurvey.de](https://www.soscisurvey.de) (SoSci Survey GmbH, München). Die Adressaten erhielten schriftlich den Link zur Umfrage sowie ein persönliches, kurzes Passwort, welches eine einmalige Teilnahme ermöglichte, um Doppelantworten derselben Institution zu vermeiden. Die unabdingbare Zuordnung von Seriennummer zur Einrichtung wurde nach Anfertigung der Schreiben vernichtet, sodass die Datenerhebung anonym durchgeführt werden konnte. Um das Ausfüllen zu erleichtern, nutzte ich Filterfragen, welche bei bestimmten Antworten Elemente des Fragebogens sinnvoll ausblendeten, einblendeten oder übersprangen und eine logische Abfolge der Fragen ermöglichten. Ziel war die Reduktion der zum Ausfüllen benötigten Zeit. Ich antizipierte, durch vorangegangene Test- und Probendurchläufe, eine maximale Ausfülldauer von circa 15 Minuten bei vollständiger Beantwortung des Fragebogens (vgl.: empfohlene maximale Zeit von 20 Minuten (Porst, 2001)). Die automatische Führung vereinfachte das Ausfüllen selbst, da nur solche Fragen präsentiert wurden, die zum sinnvollen Ausfüllen notwendig waren, um inkongruente Antworten zu vermeiden. Außerdem fertigte ich personalisierte Anschreiben mit individueller Anrede sowie händischer Unterschrift des Leiters der Universitätsaugenklinik Bonn, der Senior Clinical Expert IRDs und meinerseits an. Diese wurden postalisch versendet, um ein Herausstellungsmerkmal gegenüber den vorherrschenden digitalen Benachrichtigungen zu bilden (Jacob und Heinz, 2019). Die Teilnehmer mussten mindestens zehn und maximal 62 Fragen beantworten. Aufgrund des anonymen Studienaufbaus wurden die Erinnerungsschreiben an alle ursprünglichen Adressaten versendet. Insgesamt versendete ich drei postalische Anschreiben und eine digitale Erinnerung. Der Befragungszeitraum belief sich auf 90 Tage. Um einen Anreiz zur Teilnahme zu setzen, konnten die Teilnehmer der Umfrage angeben, ob sie als Koautor der „Arbeitsgruppe IRDs in Deutschland“ genannt werden wollten. Die Kontaktdaten wurden separat und pseudonymisiert gespeichert, sodass eine Zuordnung von ausgefülltem Fragebogen zum Ausfüllenden nicht möglich war, was auch entsprechend kommuniziert wurde. Es bestand die Möglichkeit, die Befragung

jederzeit zu unterbrechen und zu einem späteren Zeitpunkt fortzuführen, wenn zum Zeitpunkt der Unterbrechung mindestens 80 % der bis dahin präsentierten Fragen beantwortet wurden. Dies diente dazu, möglichst vollständige Antwortbögen und kongruente Aussagen innerhalb einer Befragung zu erhalten, da die Aussagekraft nur sporadisch ausgefüllter Bögen eingeschränkt ist.

1.2.2 Teilnehmer

Die Adressaten der Umfrage waren alle deutschen kommunalen und universitären Augenkliniken, welche auf der Website der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. (<https://www.dog.org/patienten/augenkliniken-in-deutschland>) gelistet waren (Stand Juni 2021) sowie Schwerpunktpraxen mit dem Fokus auf erblichen Netzhauterkrankungen. Insgesamt wurden 107 Einrichtungen befragt. Hierunter waren 41 Universitätskliniken, 63 kommunale Einrichtungen und 3 Praxen mit einem Schwerpunkt auf erbliche Netzhauterkrankungen. Verschiedene Standorte des gleichen Trägers (z.B. Universitätsklinikum Berlin: Campus Benjamin Franklin und Campus-Virchow-Kliniken) wurden als eigenständige Einrichtungen betrachtet und aufgrund des anonymen Versuchsaufbaus nicht zusammen ausgewertet.

1.2.3 Statistische Analysen

Die deskriptiv-statistische Auswertung und Darstellung der Daten erfolgte unter Zuhilfenahme der Programme IBM SPSS Statistics (Version 28.0.1.1 (14), IBM Deutschland, Ehningen) und Microsoft Excel (Version 2206, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). In die jeweilige Statistik wurden nur jene Einrichtungen einbezogen, die die präsentierte Frage beantworteten, sodass die Zahl der Stichprobengröße variieren konnte. Einrichtungen, die keinerlei Fragen beantworteten, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Aufgrund einer Dopplung wurde die Antwort einer Universitätsklinik exkludiert.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Allgemeine Angaben zu den Einrichtungen

Die Antwortquoten, in Abb. 1a der Publikation graphisch dargestellt, betrugen bei den Universitätskliniken (UKs) 63,4 % (n=25), bei den kommunalen Einrichtungen (NUKs) 31,7 % (n=20) und bei den Schwerpunktpraxen (SPP) 66,7 % (n=2). Insgesamt wollten 31 / 48 Einrichtungen (64,6 %) namentlich als Koautoren genannt werden (UKs: 76,9 %, NUKs: 55 %).

Ich erfasste auch Daten zur zum Ausfüllen des Fragebogens benötigten Zeit. Im Median waren es 10,5 Minuten (min.: 3,4 Minuten, max.: 20 Minuten). Die Zahl aller Neupatienten pro Quartal, also jener Patienten, die mindestens einmal im Quartal die jeweilige Einrichtung aufsuchten, ist in Abb. 1b der Publikation dargestellt. Sie variierte zwischen den einzelnen Einrichtungen stark: Im Median verzeichneten die UKs 1000-2000 und die NUKs 500-1000 Neupatienten pro Quartal. Während 50 % der kommunalen Kliniken angaben, weniger als 1000 Neupatienten / Quartal zu betreuen, waren es bei den universitären Kliniken 36 %. Zwischen 1000 und 2000 Neupatienten verzeichneten 12 % der universitären Einrichtungen und 15 % der kommunalen Häuser. In der Kategorie mit 2000 bis 5000 Neupatienten pro Quartal ordneten sich 12 % der universitären und 20 % der kommunalen Krankenhäuser ein. Nur 4 % der Universitätskliniken und 5 % der kommunalen Häuser betreuten mehr als 10 000 Patienten pro Quartal und bildeten somit die Spitze der Versorgung. Jedoch machten in Summe 20 % der Hochschuleinrichtungen keine Angabe zur betreuten Patientenzahl beziehungsweise gaben an, die Zahl nicht zu kennen. Die Schwerpunktpraxen betreuten zwischen 500-2000 Neupatienten im Quartal (Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=20, SPP: n=2).

Auf die Frage, wie lange es im Durchschnitt dauerte, bis Patienten einen Termin in der Klinik erhielten, wurde wie folgt geantwortet (Abb. 2c der Publikation): Bei nur 12 % der Hochschulkliniken und 31,3 % der Häuser in kommunaler Trägerschaft dauerte es weniger als 4 Wochen bis zu einem Termin. Bei circa der Hälfte sowohl der kommunalen als auch der universitären Einrichtungen (universitär: 52,0 %, kommunal: 50,0 %) betrug die Wartezeit ein bis zwei Monate. Doch auch längere Wartezeiten von drei bis vier Monaten

wurden von 28,0 % der Universitätskliniken und 12,5 % der kommunalen Kliniken angegeben. Bis zu einem halben Jahr warteten Betroffene aber nur selten (8,0 % (UK) bzw. 6,3 % (NUK)). In den Schwerpunktpraxen dauerte es 1-2 bzw. 3-4 Monate bis Betroffene Termine erhielten (Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=16, SPP: n=2).

1.3.2 Spezialisierung der Einrichtungen auf IRDs

Die angeschriebenen Kliniken beantworteten auch Fragen bezüglich der Tätigkeit von auf IRDs spezialisierten Ärzten in der Einrichtung. Die Ergebnisse sind graphisch in Abb. 3c und Abb. 3d der Publikation zu finden. In 96 % der universitären Kliniken war ein spezialisierter Kollege oder eine spezialisierte Kollegin vor Ort tätig. Bei den kommunalen Einrichtungen hingegen war dies nur in 3 / 20 Kliniken der Fall (15 %, Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=20, SSP: n=2). Die Einrichtungen, die angaben, dass sich ein Spezialist vor Ort befand, wurden auch zum Angebot einer Sprechstunde speziell für erbliche Netzhautdegenerationen befragt. Hier boten 75 % der Universitätsaugenkliniken und 66,7 % der kommunalen Häuser eine Sprechstunde an. Bei den Schwerpunktpraxen bot nur eine der beiden Praxen eine gesonderte Sprechzeit an (Stichprobenumfang: UKs: n=24, NUKs: n=3, SPP: n=2).

Dennoch betreuten auch alle universitären Einrichtungen ohne spezialisierte Ärzte oder IRD-Sprechstunde (100 %) und insgesamt 17 / 20 kommunalen Einrichtungen (85 %) IRD-Patienten (Abb. 3a der Publikation).

Ein weiterer Gegenstand der Umfrage war die Realisierung der Betreuung von Patienten mit IRDs. Die Ergebnisse sind graphisch in der Abb. 3b der Publikation zu finden. Die Wahl bestand dabei zwischen einer „initialen Behandlung in eigener Einrichtung, dann Weiterüberweisung“ und „Patienten erhalten auch weitere Kontrollen in eigener Einrichtung“. Die Stichprobe der kommunalen Häuser (n=17) teilte sich beinahe hälftig auf (47,1 % betreuten nur zu Anfang), während 92 % der Universitäts-Augenkliniken (n=25) auch weitere Kontrollen durchführten und lediglich 8 % ausschließlich die initiale Behandlung übernahmen. Die beiden augenärztlichen Schwerpunktpraxen führten ebenfalls die weitere Betreuung durch (n=2).

1.3.3 Quantitative Angaben zum IRD-Patienten-Kollektiv

Insgesamt gaben 93,6 % (44 / 47) aller antwortenden Einrichtungen an, IRD-Patienten in ihrem Patientenkollektiv zu kennen.

Die Anzahl der erstmals pro Jahr vorstellig werdenden IRD-Patienten ist in Abb. 1d der Publikation dargestellt. Während bei mehr als der Hälfte der extrauniversitären Kliniken (52,9 %) weniger als 10 IRD-Patienten erstmalig vorstellig wurden, war dies nur bei 8,0 % der universitären Einrichtungen der Fall. Keine der antwortenden Kliniken gab an, mehr als 500 oder mehr als 1000 neue IRD-Patienten pro Jahr zu sehen. Im Median wurden in den extrauniversitären Einrichtungen weniger als 10 und in den universitären Häusern 100-200 neue IRD-Patienten pro Jahr vorstellig. Zwölf Prozent (universitär) bzw. 6,0 % (kommunal) der Antwortenden konnten dazu keine Angabe machen. Die beiden antwortenden Schwerpunktpraxen betreuten 20-49 bzw. 100-199 neue IRD-Patienten pro Jahr (Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=17, SPP: n=2).

Unterschiede zwischen kommunalen und universitären Einrichtungen wurden bei Betrachtung der insgesamt betreuten Patienten mit IRDs deutlich: Die Ergebnisse sind graphisch in Abb. 1c der Publikation dargestellt. Während 20 % der antwortenden Unikliniken zwischen 200-499 IRD-Patienten betreuten, wählten nur 5,9 % der kommunalen Kliniken diese Kategorie aus. Außerdem gaben 8 % der universitären Augenkliniken an, 500-999 Patienten mit erblichen Netzhautdegenerationen zu ihrer Klientel zu zählen und 12 % betreuten sogar mehr als 1000. Keine kommunale Einrichtung in der Stichprobe gab an, mehr als 500 Betroffene mit IRDs im Patientenkollektiv zu haben. Die Schwerpunktpraxen versorgten 200-499 bzw. 500-999 Patienten mit IRDs. Im Median betreuten Universitätskliniken 100-199 IRD-Patienten, kommunale Einrichtungen 10-19. Insgesamt machten 12 % der Universitätskliniken und 5,9 % der kommunalen Einrichtungen keine Angabe oder kannten die Zahl nicht (Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=17, SPP: n=2). Die Verteilung der Werte der insgesamt betreuten Betroffenen ähnelte der Verteilung der Werte der Neuvorstellungen von IRD-Patienten.

1.3.4 Wege in die Einrichtungen und Altersstruktur der IRD-Patienten

In der Umfrage erhub ich außerdem auch Daten zur Art und Weise, wie Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf erbliche Netzhautdegenerationen vorstellig wurden. Die graphische Darstellung der Ergebnisse ist in Abb. 2b der Veröffentlichung zu finden. Während nur ein sehr geringer Teil der Patienten auf Anraten eines Allgemeinmediziners (Median: 0 %, Interquartilabstand (IQR): UKs: 5 %, NUKs: 0 %) oder Pädiaters (Median: 5 %, IQR: UKs: 15 %, NUKs: 10 %) vorstellig wurde, suchte der größte Teil der Patienten sowohl in kommunalen als auch universitären Häusern die entsprechende Einrichtung auf Anraten des niedergelassenen Ophthalmologen auf. Hier waren es im Durchschnitt 50 % (IQR: 52,5 %) bei den universitären und 75 % (IQR: 40,0 %) in den kommunalen Einrichtungen. Andere ophthalmologische Kliniken überwiesen im Median nur 3,5 % der Patienten universitärer Einrichtungen (IQR: 15,5 %) und 0 % der Patienten kommunaler Häuser (IQR: 0 %). Passend dazu verzeichneten die Spezialpraxen den höchsten Zulauf durch die Selbstvorstellung von Patienten (Stichprobenumfang: UKs: n=18, NUKs: n=15, SPP: n=2). Andere Wege über die die Patienten den Weg ins Krankenhaus fanden, waren die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Selbsthilfegruppen oder Frühförderer.

Jüngere Kinder wurden in der Befragung eher in universitären Zentren vorstellig als in kommunalen Häusern (vergleiche: Kategorie <3 Jahre: Median: UKs: 5,0 % (IQR: 7,0 %) zu NUKs: 0 % (IQR: 9,75 %) und Kategorie Grundschulalter (6-10 Jahre): UKs: 9,5 % (IQR: 5,0 %) zu NUKs: 5 % (IQR: 10 %) (Stichprobenumfang: UKs: n= 25, NUKs: n= 15, SPP: n= 3)).

Bezüglich des Alters bei Diagnosestellung war eine analoge Verteilung zum Alter bei Vorstellung zu sehen (siehe Abb. 2a der Publikation): Die Diagnose einer IRD wurde am häufigsten im Alter von 18-30 Jahren gestellt (Median: UKs: 30 % (IQR: 23,8 %); NUKs: 32,5 % (IQR: 20 %)). Bei Kindern wurde eine erbliche Netzhautdystrophie deutlich häufiger in Universitätskliniken diagnostiziert. Die Schwerpunktpraxen zeigten Parallelen zu den Universitätskliniken (Stichprobenumfang: UKs: n=23, NUKs: n=12, SPP: n=2).

1.3.5 Systematische Erfassung Betroffener

Auch die systematische Erfassung von Patienten mit IRDs war Gegenstand der Umfrage und ist in Abb. 4a und 4b der Veröffentlichung zu finden: Hier zeigte sich, dass in 60 % der Universitätskliniken eine Datenbank eigens für IRD-Patienten vorhanden war und genutzt wurde (n=25). Im Umkehrschluss hatten 40 % der UKs keine Datenbank. Bei den kommunalen Kliniken nutzten nur 5,9 % ein systematisches Verzeichnis (n=1 / 17). Bei der Realisierung der Datenbanken wurden mehrheitlich lokale Möglichkeiten externen, webbasierten Anwendungen vorgezogen. In den Datenbanken hatten nur drei Kliniken weniger als 100 Patienten erfasst. Sechs weitere Einrichtungen (fünf universitäre und eine kommunale) teilten mit, 100-499 Patienten erfasst zu haben und zwei universitäre Zentren mehr als 5000 Betroffene. Eine Schwerpunktpraxis nutzte eine eigene Datenbank mit 2000-4999 Einträgen.

1.3.6 Angewandte Diagnostika und Diagnosefindung

Im Hinblick auf die Basisdiagnostik und spezielle Diagnostik, die IRD-Patienten erhielten, zeigte sich ein homogenes Bild (graphisch in Abb. S2 der zusätzlichen Materialien der Publikation (S. 70) dargestellt). So boten alle universitären und kommunalen Einrichtungen Visusbestimmungen, Refraktometrie, Perimetrie und als retinale bildgebende Verfahren Optische-Kohärenz-Tomographie (SD-OCT/SS-OCT) und / oder Fundusfotografie an. Während alle Hochschulkliniken auch elektrophysiologische Untersuchungen anboten, war dies nur bei 70 % der Häuser in kommunaler Trägerschaft der Fall. Ein Ganzfeld-Reizschwellentest nach Dunkeladaptation (englisch: Full-Field-Stimulus-Threshold-Test (FST)) wurde meist nur mit weißem Stimulationslicht durchgeführt (circa 40 % in beiden Gruppen), am zweithäufigsten mit Blau und Rot (UKs: 16 %, NUKs: 11,8 %). Eine FST-Untersuchung sowohl mit Blau, Rot als auch Weiß fand bei 12 % der universitären und 5,9 % der kommunalen Einrichtungen statt. Die Dunkeladaptometrie wurde in über der Hälfte der Universitätsaugenkliniken (56 %) und etwas weniger als der Hälfte der kommunalen Häuser angeboten (41,2 %) (Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=17, SPP: n=2).

Eine molekulargenetische Testung bei Verdacht auf eine IRD wurde von allen universitären Kliniken und von 76,5 % der kommunalen Häuser durchgeführt bzw. angeboten (siehe Abb. 5a der Publikation). Kliniken, die keine Testung vornahmen, überwiesen Betroffene an humangenetische Beratungsstellen (Stichprobengröße: UKs: n=25, NUKs: n=17, SPP: n=2). Die Zeit bis zum Erhalt des Ergebnisses der Untersuchungen betrug oft Monate (NUKs: 46,2 %, UKs: 76 %, Abb. 5c der Publikation). Lediglich 16 % der Universitätsaugenkliniken benötigten nur 2-4 Wochen und 4 % weniger als vier Wochen; in den kommunalen Kliniken lag bei 53,9 % das Ergebnis spätestens nach 4 Wochen vor. Eine Universitätsklinik gab an, die Zeit nicht einschätzen zu können (Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=13, SPP: n=2).

Zusätzlich befragte ich die Teilnehmer auch zur Anzahl der Patienten, die eine molekulargenetische Diagnose erhalten hatten (siehe Abb. 5b der Publikation). Zwölf Prozent der 25 Universitätskliniken gaben an, dass maximal 20 % ihrer IRD-Patienten molekulargenetisch diagnostiziert wurden. Ein Fünftel der Kliniken vermerkte, dass 21-40% der Patienten eine genetische Diagnose erhalten hatten und 24 % der Kliniken kannten bei 41-60 % der Betroffenen den molekulargenetischen Befund. Bei einem weiteren Fünftel der UKs erhielten 61-80 % der Patienten eine genetische Diagnose und bei 12 % der Kliniken wurden 81-100 % molekulargenetisch diagnostiziert (weitere 12 % der antwortenden UKs kannten die Zahl nicht). Bei den kommunalen Kliniken gaben 56,3 % der 16 Kliniken an, dass weniger als 20 % der betreuten Patienten eine genetische Diagnose erhalten hatten und circa einem Fünftel der Kliniken (18,8 %) war bei 21-40 % der Klientel die genetische Diagnose bekannt. In 6,3 % der kommunalen Einrichtungen hatten 61-80 % der Klientel eine genetische Diagnose. Keine kommunale Klinik gab an, mehr als diesen Prozentsatz an genetischen Diagnosen gestellt zu haben. Es lässt sich resümieren, dass bei 75 % der kommunalen und bei 32 % der universitären Einrichtungen weniger als die Hälfte der Patientengruppe mit Verdacht auf eine erbliche Netzhautdegeneration eine molekulargenetische Diagnose erhalten hatte. Im Gegensatz dazu konnten 12 % der Universitätskliniken Diagnoseraten von über 81 % vorweisen. Die Schwerpunktpraxen kannten bei bis zu 60 % beziehungsweise bis zu 80 % eine molekulargenetische Diagnose (Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=16, SPP: n=2).

Die Zeit bis zur finalen klinischen Diagnose einer erblichen Netzhautdystrophie variierte zwischen weniger als 4 Wochen und maximal 9 Monaten. Hier benötigten 40 % der Universitätskliniken und 47,1 % der kommunalen Kliniken weniger als vier Wochen zur klinischen Diagnosestellung. Circa die Hälfte aller Augenkliniken teilte mit, dass es Monate dauerte, bis die klinische Diagnose gestellt werden konnte (UKs: 52,0 %; NUKs: 52,9 %). Zwei Hochschulkliniken gaben an, die Zeit nicht zu kennen (Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=17). Die Schwerpunktpraxen (n=2) benötigten weniger als vier Wochen bis zur finalen klinischen Diagnose.

1.3.7 Genetik als Teil der Facharztweiterbildung

Die Daten zur ärztlichen Weiter- und Fortbildung sind in Abb. 6 der Publikation graphisch dargestellt. Circa 64 % der 25 universitären Kliniken gaben an, die neu in die Weiterbildungsordnung aufgenommene Genetik berücksichtigen zu wollen (NUKs: 55 % von 20), während ungefähr ein Viertel in beiden Gruppen dies nicht tun wollte (UK: 28 %, NUKs: 25 %). Ein Fünftel der NUKs wusste es nicht oder machte keine Angabe zur Umsetzung (UKs: 8 %) (Stichprobenumfang: UKs: n=25, NUKs: n=20). Am häufigsten wurden ophthalmogenetische (UKs: 100 %, NUKs: 63,6 %), seltener humangenetische Fortbildungsveranstaltungen durchgeführt (UKs: 6,3 %, NUKs: 9,1 %). Eine Schwerpunktpraxis gab an, eine Weiterbildung in Ophthalmogenetik durchzuführen (Stichprobenumfang: UKs: n=16, NUKs: n=11, SPP: n=1).

1.3.8 Wissenschaftliche Studien und *RPE65*-IRD

Vierundzwanzig Prozent der 25 Universitätskliniken und 11,1 % der extrauniversitären Häuser führten zum Zeitpunkt der Umfrage Studien zum natürlichen Verlauf von IRDs durch. Studien mit gentherapeutischem Fokus wurden nur in 4 UKs durchgeführt. Eine Schwerpunktpraxis wirkte an gentherapeutischen Studien und solchen zum natürlichen Verlauf mit (Stichprobenumfang: UKs: N=25, NUKs: n=17, SPP: n=2).

In 9 / 25 Universitätskliniken und einer Schwerpunktpraxis wurden Patienten mit *RPE65*-IRD vorstellig. Drei universitäre Häuser gaben an, Betroffene mittels Gentherapie behandelt zu haben.

1.4 Diskussion

1.4.1 IRDs in Deutschland

Die Umfrage zeigte, dass Patienten mit IRDs trotz der für die einzelnen Erkrankungen geringen Prävalenz in Europa (Hanany et al., 2020; Lorenz et al., 2023a) beziehungsweise Deutschland (Elbaz et al., 2019; Weisschuh et al., 2020) in den allermeisten Einrichtungen, meist vom niedergelassenen Ophthalmologen überwiesen, vorstellig werden. Dass in 93,6 % der Einrichtungen IRD-Patienten betreut wurden, verdeutlicht, dass diese Erkrankungen in der klinischen Routine, nicht nur in universitären Häusern oder Schwerpunktpraxen, relevant sind. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Befragung australischer Optometristen, die angaben, dass IRD-Patienten zwar selten, aber dennoch regelmäßig vorstellig wurden (Britten-Jones et al., 2023).

1.4.2 Genetische Testungen und systematische Erfassung

Obwohl in dieser Umfrage alle Antwortenden angaben, eine genetische Testung von Patienten zu initiieren oder eine Weiterüberweisung an eine humangenetische Beratungsstelle vorzunehmen, erhielten in mehr als der Hälfte der nicht universitären Einrichtungen maximal 20 % der Betroffenen eine molekulargenetische Diagnose. Dabei führt jedoch die Hälfte der Kliniken in kommunaler oder städtischer Trägerschaft (53 %) weitere Kontrollen der IRD-Patienten durch und ist somit eventuell der alleinige Ansprechpartner (Künzel et al., 2023). Kellner et al. (2022) stellten in einer Patientenbefragung fest, dass nur 63 % aller Betroffenen eine molekulargenetische Abklärung erhalten hatten, obwohl diese nur selten von Betroffenen explizit abgelehnt wurde. Eine norwegische Forschungsgruppe kam 2019 zu dem Schluss, dass in ihrer Stichprobe nur 32 % der Patienten mit der klinischen Diagnose einer IRD auch eine genetische Diagnose erhalten hatten (Holtan et al., 2020). Um neue gentherapeutische Ansätze zu entwickeln und in Studien testen sowie anwenden zu können, ist eine genaue genetische Abklärung essentiell. Nur so können die molekularen Ursachen der Erkrankungen und folglich mögliche Targets zukünftiger Immuntherapien gefunden werden.

Auch ist eine systematische Erfassung unabdingbar, um Patienten mit Mutationen im gleichen Gen zusammenzuführen, wenn Studien mit hoher Aussagekraft zum natürlichen

Verlauf, aber auch zu neuen Behandlungsoptionen, ermöglicht werden sollen. Lokale Häufungen können so erkannt und wertvolle epidemiologische Daten erhoben werden. Eine solche Speicherung führten in der vorliegenden Kohorte jedoch nur 38 % der Einrichtungen durch. Dass Datenbanken aber ein probates Mittel zur Aufschlüsselung des Patientenkollektivs darstellen können, zeigt die mitunter große Anzahl an Patienten in den Datenbanken einzelner Einrichtungen: Schätzt man mit dem jeweils niedrigsten möglichen Wert pro Kategorie, wären somit in den Datenbanken dieser Studie bereits circa 15 000 Patienten mit IRDs erfasst. Auch würden innerhalb von 18 Jahren alle IRD-Patienten Deutschlands erfasst werden, wenn man von circa 30 000 Betroffenen in der Bundesrepublik Deutschland ausgeht. Diese Zahlen erscheinen relativ hoch. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Doppelerfassungen nicht auszuschließen sind, ein Teil der Patienten möglicherweise bereits verstorben ist oder dass falsch hohe Schätzungen gemacht wurden. Die Prävalenz der IRDs in Deutschland ist Gegenstand aktueller Forschung und reicht von Angaben von 30 000 bis circa 80 000 (Elbaz et al., 2019; Hanany et al., 2020; Lorenz et al., 2023a; Weisschuh et al., 2020). Auch hier wäre eine einheitliche, deutschlandweite Datenbank folgerichtig, um tatsächliche Prävalenzen bei einer größeren Zahl von IRDs abschätzen zu können. Gerade bei der Erforschung seltener Erkrankungen ist eine systematische Speicherung eine Grundvoraussetzung, um Fortschritte zu erzielen und sollte nicht unterschätzt werden (La Posada de Paz, 2017). Die Patientenvertretung Pro Retina e.V. hat bereits eine deutschlandweite Datenbank konzipiert, in der aktuell circa 2000 Patienten (persönliche Mitteilung) mit IRDs erfasst sind (Pro Retina e.V., 2022). Diesem Vorbild könnte ein nationales Verzeichnis folgen. Klinisch tätige Ärzte sollten Betroffene konsequent über diese Möglichkeiten informieren, um zukünftig Verbesserungen zu ermöglichen. Ein solcher Hinweis ist auch im Sinne des Patienten, dem so die Möglichkeit gegeben wird, wenn auch nicht die eigene Krankheit zu heilen, so doch zukünftigen Generationen Betroffener neue Perspektiven zu bieten.

Es scheint sich in Deutschland der Trend einer Zusammenführung von Patienten in einzelnen spezialisierten Zentren abzuzeichnen, was sich in der Größe der Datenbanken widerspiegelt. Ein solcher Prozess ist grundsätzlich zu begrüßen, da nur so Betroffene einerseits die für ihre seltene Erkrankung adäquate Betreuung erhalten, andererseits über aktuelle Möglichkeiten der Studienteilnahme informiert und derzeit nur im Falle einer

RPE65-IRD einer adäquaten Behandlung zugeführt werden können. Dies kann für Betroffene bei weiten Wegen in die entsprechende Einrichtung jedoch auch eine Belastung darstellen, weshalb die interklinische Zusammenarbeit zwischen den Einrichtungen gestärkt werden sollte, um Betroffenen, beispielsweise durch die Etablierung der notwendigen Spezialuntersuchungen in größerer Breite zur bestmöglichen Dokumentation des Therapieverlaufs, die bestmögliche Versorgung zukommen zu lassen (Lorenz et al., 2024). Auch ist eine rasche Weiterüberweisung an spezialisierte Zentren sinnvoll, um die begrenzten Ressourcen effizient zu nutzen.

1.4.3 Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Einrichtungen

Zwischen Universitätskliniken und extrauniversitären Häusern zeigten sich einige relevante Unterschiede im Umgang mit IRDs. Beispielsweise wurden Patienten mit *RPE65*-IRD ausschließlich in universitären oder spezialisierten ambulanten Einrichtungen betreut. Außerdem gab es nur in sehr wenigen kommunalen Häusern Experten oder Spezialprechstunden für IRDs. Nichtsdestotrotz verwiesen lediglich 47 % der kommunalen Häuser die Patienten zur weiteren Behandlung an andere Zentren, während nur ein kleiner Teil der universitären Kliniken eine Weiterüberweisung durchführte (8 %). Im Hinblick auf zukünftige klinische Studien (Dhurandhar et al., 2021), sollte eine Überweisung zur weiteren Kontrolle in ein auf IRDs spezialisiertes Zentrum möglichst frühzeitig erwogen werden. Bezüglich der Diagnostik, die Patienten bei Verdacht auf eine IRD erhalten, waren zwischen den kommunalen und universitären Häusern keine großen Unterschiede festzustellen. Basisuntersuchungen wurden konsequent durchgeführt. Diagnostika mit spezieller Fragestellung fanden seltener Anwendung. So wurde die Full-Field-Stimulus-Untersuchung mit blauem, rotem und weißem Stimulus, auch wenn dieser in der Diagnostik erblicher Netzhautdegenerationen und im Speziellen auch in der Therapiekontrolle der Behandlung mit Voretigen Neparvovec große Bedeutung zukommt, nur in wenigen Einrichtungen angewendet (Lorenz et al., 2024; Stingl et al., 2022; Stingl et al., 2023).

Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis ist, dass nur eine geringe Zahl von Zentren eine große Anzahl an IRD-Patienten betreuten: lediglich drei Unikliniken betreuten zum Zeit-

punkt der Befragung mehr als 1000 Betroffene. Da IRD-Patienten bei fehlenden Behandlungsmöglichkeiten und langsamer Progression oft einen weiten Zeitabstand zwischen den Kontrollterminen haben, könnten die Schätzungen hier falsch-niedrig sein. Nichtsdestotrotz deuten die Daten darauf hin, dass hier eine Schwerpunktbildung stattfindet. Dieser Trend ist möglicherweise auch auf die zurzeit noch sehr hohen Kosten der neuen gentherapeutischen Intervention zurückzuführen (Yannuzzi und Smiddy, 2019). Des Weiteren sollte berücksichtigt werden, dass auch der finanzielle Druck, unter dem einzelne Kliniken stehen, einer intensiven, sehr zeitaufwändigen Betreuung von Patienten mit erblichen Netzhautdegenerationen ohne entsprechende Gegenfinanzierung im Wege stehen könnte.

Die Umfrage beschäftigte sich ferner mit den Zeiten bis zur finalen Diagnose. Hier zeigte sich, dass die kommunalen Häuser die klinische Diagnose einer IRD schneller stellten als die universitären Kliniken. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die Diagnose „erbliche Netzhautdystrophie“ in den kommunalen Häusern möglicherweise nicht weiter spezifiziert wurde. Hierzu muss jedoch noch die Zeit bis zum Vorliegen der molekulargenetischen Diagnose addiert werden, welche im Bereich von Monaten lag. Auch die Zeit bis zum Termin in der Einrichtung ist miteinzubeziehen, wenngleich viele Kliniken hier eine geschätzte maximale Wartezeit von vier Wochen angaben. Da jedoch die Überweisung meist von niedergelassenen Ophthalmologen erfolgte, sind die Wartezeiten im ambulanten Sektor ebenfalls noch zu berücksichtigen. Dies bedeutet in der Konsequenz, dass Patienten mit Verdacht auf IRDs typischerweise einige Monate bis zur richtigen Diagnose warten müssen. Arbeiten von Pro Retina e.V. legen jedoch den Schluss nahe, dass es eher Jahre dauert bis Betroffene eine gesicherte definitive Diagnose erhalten (Gizycki et al., 2020; Kellner et al., 2022). Hier muss auch dem Umstand Rechnung getragen werden, dass eine Diagnosedauer von einigen Monaten aus therapeutisch-ärztlicher Sicht gegebenenfalls akzeptabel erscheint, dies für die Betroffenen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft bereits eine relevante Symptomatik besitzen, aber durchaus sehr belastend sein kann.

Die Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach Alter bei Vorstellung und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose zeigte, dass Kinder häufiger in Universitätskliniken vorgestellt werden und dort auch öfter die Diagnose einer IRD gestellt wird. Dies könnte darin begründet

sein, dass eine unklare Visusminderung im Kindesalter eher an eine IRD denken lässt und zu einer früheren Vorstellung in spezialisierten Zentren führt als eine unklare Visusminderung im Erwachsenenalter, obwohl IRDs in jedem Alter klinisch in Erscheinung treten können. Auch die eher in Hochschulkliniken vorhandenen pädiatrisch-ophthalmologischen Abteilungen können ein Grund für die häufigeren Diagnosen in den Universitätskliniken sein.

1.4.4 Ärztliche Weiter- und Fortbildung in der Ophthalmogenetik

Aufschlussreich waren die Fragen zur Weiter- bzw. Fortbildung der Assistenz- und Fachärzte im Bereich „Genetik“. Dieser wurde neu in den Weiterbildungskatalog für Augenheilkunde auf Bundesebene aufgenommen (Bundesärztekammer, 2018). Auch wenn 59,6 % der Kliniken diesen Abschnitt bereits umsetzten, teilten 40,4 % der Einrichtungen mit, die neuen Vorgaben nicht zu berücksichtigen, es nicht zu wissen oder keine Angabe machen zu wollen. Hier besteht Handlungsbedarf (Künzel et al., 2023) . Da diese progredienten Erkrankungen oft nicht nur auf das selbstständige Leben der Patienten, sondern ggf. auch auf Familienangehörige oder die Familienplanung Einfluss haben, sollte nicht nur die Theorie der genetischen Testung, der anzuwendenden Diagnostika und die ophthalmologischen-pathologischen Auffälligkeiten vermittelt werden, sondern auch eine Ausbildung in geeigneter Gesprächsführung erfolgen. Hier müssen niedrigschwellige Weiterbildungsangebote geschaffen werden, die die Vorgehensweise bei IRDs einfach und praxisnah erläutern. Die bestehende Weiterbildungsordnung fordert unter anderem ein 72-stündiges Curriculum zur Weiterbildung in der fachgebundenen, genetischen Beratung, welcher eine besondere Bedeutung zukommt, wenn Diagnose, Betreuung, Beratung und Behandlung aus einer Hand, ohne weitere Wartezeiten auf Termine in anderen Fachzentren sowie eine hohe fachspezifische Expertise ermöglicht werden sollen. Aktuell werden vermehrt solche Weiterbildungsangebote geschaffen, die auch E-Learning Elemente beinhalten. Diese bieten den Vorteil, größeren Gruppen von Teilnehmern, bei einem steigenden Bedarf aufgrund der aktualisierten Weiterbildungsordnung, offen zu stehen sowie besonders zeitökonomisch zu sein. Aber auch Weiterbildungskurse in Präsenz, die praktische Aspekte des ärztlichen Handelns vermitteln, sind zu begrüßen (Laborarztpraxis, 2024; Universi-

tätsklinikum Tübingen, 2024; Schottler, 2022). Die S1-Leitlinie „Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen“ der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft formuliert einige Vorgehensweisen bei Verdacht auf eine erbliche Netzhauterkrankung und kann eine erste Hilfe sein (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., 2021). Darüber hinaus sollten jedoch weitere klinische Algorithmen etabliert werden, die bei diesen doch seltenen Erkrankungen dem Umstand, dass man nicht auf allen Fachgebieten Experte sein kann, Rechnung tragen, und die eine Erleichterung der täglichen Arbeit darstellen. Gerade in Bezug auf die retinale Bildgebung fehlt ein standardisiertes Protokoll. Solche Angebote müssen sich auch an niedergelassene Augenärzte richten, die oft die ersten Ansprechpartner sind und durch eine Überweisung in eine geeignete Klinik die Geschwindigkeit der Diagnosestellung maßgeblich mitbestimmen können.

1.4.5 Vergleich zu europäischen Umfragen

Meine Umfrage ist angelehnt an die Umfragen von Lorenz et al. (2021a, 2021b, 2023a, 2023b) unter gut 100 Mitgliedern des European Vision Clinical Research-Network (EVICR.net) in Europa. In der Zusammenschau unterscheiden sich die Ergebnisse der nationalen gegenüber den europäischen Umfragen teilweise deutlich. Der Prozentsatz antwortender Kliniken war ähnlich (europäisch: 53 %, deutsch: 44,8 %). Auch die relative Anzahl der Kliniken, die Betroffene mit IRD mindestens einmal sahen, war vergleichbar (europäisch: 86 %, deutsch: 93,6 %). Die mittlere Anzahl betreuter Patienten war jedoch in Europa mit 200-499 höher als mit 100-200 in den Universitätskliniken Deutschlands. Die Nutzung von Datenbanken ist in den Zentren des EVICR.net wesentlich weiter verbreitet (europäisch: 80 %, deutsch: 39 %). In 4 Zentren wurden nationale Datenbanken genutzt, die in Deutschland in dieser Form nicht existieren (Lorenz et al., 2021a, 2023a; Marques et al., 2022; Stephenson et al., 2021). Eine augenfällige Differenz bestand auch in den relativen Zahlen der Patienten, die eine genetische Diagnose erhielten: Während in der europäischen Befragung knapp drei Viertel der Einrichtungen 41-80 % ihrer Patienten genetisch diagnostizierten, kannten in Deutschland 76,1 % der kommunalen Kliniken bei höchstens 40 % der Patienten die molekulargenetische Diagnose. Sechsfünfzig Prozent der Hochschulkliniken kannten bei 41-100 % der Betroffenen eine molekulargenetische Diagnose. Eine nicht durchgeführte Testung wurde im europäischen Survey

am häufigsten durch eine fehlende Kostenübernahme begründet. In Deutschland wird die Testung jedoch grundsätzlich von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen, wenn ein Überweisungsschein nach Muster 10 ausgestellt wird (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, 2023). Bei privaten Kostenträger empfiehlt es sich, die Kostenübernahme im Vorhinein abzuklären. Betrachtet man die *RPE65*-IRD, so wurden Betroffene in Deutschland nur in 9 / 25 (36 %) universitären Zentren betreut, während in der europäischen Umfrage 62 % der Einrichtungen diese Patientengruppe betreuten. Vergleicht man jedoch die Zahl der Kliniken, die zum Zeitpunkt meiner Umfrage auch eine Behandlung mittels Voretigen Neparvovec anboten, zeigten sich ähnliche Prozentwerte (europäisch 31 %, deutsch: 33 %). Die Wartezeiten für einen Termin scheinen im europäischen Durchschnitt, verglichen mit denen der Universitätskliniken in Deutschland, kürzer zu sein: 88 % der UKs gaben Zeiten von mindestens 1-2 Monaten bis maximal 6 Monaten an; die EVICR.net-Mitglieder der Befragung von 2019 boten den Betroffenen in 43 % einen Termin in weniger als vier Wochen an. Die längste Wartezeit wurde dabei von einer Klinik in Deutschland mit 30 Monaten im Jahr 2019 angegeben. Das grundsätzlich hohe Interesse der EVICR.net-Mitglieder an klinischer Forschung wurde auch darin deutlich, dass 26 % in gentherapeutische Studien involviert und 59 % an einer Teilnahme interessiert waren (vergleiche: UK: 16 % involviert und 44 % interessiert an Teilnahme). Diese unterschiedlichen Angaben begründen sich zumindest teilweise aus der Art der kontaktierten Kliniken: Das EVICR.net ist ein Zusammenschluss europäischer Kliniken mit einem großen Interesse an klinischer Forschung und somit auch an seltenen Erkrankungen wie den IRDs, während ich alle Kliniken Deutschlands ohne Einschränkungen anscrieb, um eine allgemeine und möglichst realitätsnahe Stichprobe zu erhalten, um die tatsächliche Versorgung Betroffener mit IRDs in Deutschlands darzustellen, da diese, wie diese Arbeit zeigt, nicht nur in spezialisierten Zentren erfolgt.

1.4.6 Prävalenz der IRDs

Die Daten zur Prävalenz der IRDs sind uneinheitlich und reichen beispielsweise für die Retinitis pigmentosa, die häufigste Unterform der IRDs, von 1:372 in bestimmten Regionen Südasiens über 1:2000 bis zu Schätzungen von 1:9000 (Na et al., 2017; Nangia

et al., 2012; Sen et al., 2008; Sohocki et al., 2001). Im Themenheft „Blindheit und Sehbehinderung“ der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2017) wird eine Prävalenz von 1:4000 angegeben, was in Deutschland bei 83 Millionen Einwohnern etwa 20750 Betroffenen entspräche. Für IRDs im Allgemeinen gehen Bolz et al. (2023) auf Basis von Daten der Krankenkassen von einer Prävalenz von 1:1150 aus. Epidemiologische Berechnungen von Hanany et al. (2020) auf Grundlage molekulargenetischer Daten zeigen eine theoretische Prävalenz von 0,076 %. Lorenz et al. (2023a) nahmen, basierend auf zu diesem Zeitpunkt verfügbarer Publikationen, eine Prävalenz von 1:3000–1:5000 in Europa an. Grundsätzlich bestehen jedoch wie bei allen Schätzungen Ungenauigkeiten. So ist fraglich, inwiefern genetische Untersuchungen allein dazu geeignet sind, die Prävalenz klinisch relevanter IRDs zu bestimmen. Auch sind die Daten der Krankenkassen, die sich unter anderem auf ICD-10-Codes stützen, aufgrund der weitgefassten Definitionen der ICD-10-Codes möglicherweise fehlerbehaftet (Bolz et al., 2023). Die dort angegebene Zahl könnte zu hoch sein, da Krankenkassen mit dem ICD-System nicht nur sichere Diagnosen übermittelt werden, sondern auch Verdachtsdiagnosen, beispielsweise im Rahmen von Familienuntersuchungen. Diese Erfahrung wurde bei einer Studie zur Prävalenz von Strabismus in Bayern gemacht (Lorenz, nicht veröffentlichte Daten). Eine im Frühjahr 2024 veröffentlichte Studie, die die Prävalenzen verschiedener IRDs für Israel, einem Land mit einem relativ hohen Anteil konsanguiner Ehen, untersuchte, gibt Zahlen von 1:1043 bis 1:1249 für IRDs im Allgemeinen an. Aufgrund der engen Zusammenarbeit des „Israeli IRD Consortium“, einem Zusammenschluss von auf IRDs spezialisierten Zentren, war es möglich, solche genauen Schätzungen für Israel vorzunehmen (Shalom et al., 2024). In Deutschland fehlt eine solche Arbeitsgemeinschaft bis dato. Hier ist weitere wissenschaftliche Forschung von Nöten, um die realen Prävalenzen zu ermitteln. Solche Daten sind auch von großem gesundheitsökonomischem und beispielsweise in Hinblick auf die Klassifizierung neuer Medikamente als Orphan Drug ebenfalls von sozioökonomischem Interesse.

1.4.7 Stärken der Umfrage

Ich erreichte mit der Umfrage eine Antwortquote von 63,4 % der Universitätskliniken und 31,7 % der extrauniversitären Einrichtungen (vergleiche hierzu Antwortquote von 28 %

bei Liang et al. (2023) und 14 % bei Wolfram et al. (2022) in der Augenheilkunde). Somit erhielt ich eine relativ große Stichprobe aller deutschen augenärztlichen Einrichtungen. Auch war die Zahl der Kliniken, die den Fragebogen nur aufriefen, aber nicht beantworteten, gering (nur eine Einrichtung). Dies erreichte ich durch ein lineares, aber dynamisches und barrierefreies Design, welches die Ausfüllzeit auf im Median 10,5 Minuten begrenzte. Auch die sukzessive Verlängerung der Deadline führte durch die wiederkehrenden Erinnerungen zu einer höheren Rückläuferquote (Theobald, 2017), während bei rein postalischen Umfragen regelhaft nur Rücklaufquoten von circa 20 % erreicht werden (Porst, 2001). So konnten Aussagen von relativ hoher Validität erhoben werden. Die Konzeption als anonymer Online-Fragebogen scheint eine gute Möglichkeit darzustellen, um deutschlandweite Umfragen schnell und kostengünstig durchführen zu können. Da ein digitaler Fragebogen die Bearbeitungs- und Auswertungsdauer reduziert, ist er zudem geeignet, jene zu befragen, deren Interesse am jeweiligen Thema nicht besonders hoch erscheint. Auch das Angebot der Koautorenschaft könnte die Rücklaufquote positiv beeinflusst haben (64,6 % der Antwortenden (UKs: 76,9 %, NUKs: 55 %) wollten namentlich genannt werden).

1.4.8 Einschränkungen der Umfrage

Grundsätzlich ist anzunehmen, dass ich eher Antworten von Kliniken erhielt, die ein wissenschaftliches Interesse an IRDs haben. Aus datenschutzrechtlichen Gründen und zwecks der einfacheren Beantwortung der Fragen für die Adressaten erhob ich nur geschätzte Daten. Somit ist eine Extrapolation nur bedingt geeignet, um zum Beispiel die Patientenzahlen in Deutschland exakt zu quantifizieren, da auch die Schätzungen an sich, durch Doppelerfassung, aber auch vorhergehenden Antworten (Konsistenzeffekt) ungenau sein könnten (Scholl, 2018).

1.4.9 Erkenntnisse und Schlussfolgerungen aus der Umfrage

Meine Umfrage ist die erste, die als anonymer Survey konzipiert, alle deutschen Augenkliniken sowie drei Schwerpunktpraxen kontaktierte mit dem Ziel, differenzierte Daten zur

Gruppe der IRD-Patienten auf nationaler Ebene zu erheben. Es wurden Daten zum klinischen Management von IRDs, die routinemäßige und speziellere Diagnostik sowie die Bereitschaft zur Teilnahme an klinischen Studien erfragt. Außerdem wurden die Angebote zur Weiterbildung in der Ophthalmogenetik erhoben. Dass die Relevanz erblicher Netzhauterkrankungen in der Fachwelt ernst genommen wird, spiegelt sich in der Gesamtantwortquote von circa 45 % wider. Gerade durch die neu aufkommenden Therapieoptionen hat sich in den letzten Jahren das Bewusstsein für diese Krankheitsbilder deutlich positiv entwickelt und breites Interesse in den Praxen und Kliniken gefunden, was nicht zuletzt eine Analyse der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit erblichen Netzhautdegenerationen in Deutschland notwendig machte, um eine Grundlage für zukünftige Forschungsarbeiten zu schaffen sowie langfristig die Versorgungssituation von IRD-Patienten (bspw. durch die Etablierung einer systematischen Erfassung auf nationaler Ebene) positiv zu beeinflussen.

Diese Arbeit hat einige gravierende Defizite in der Versorgung und Diagnostik von Betroffenen mit IRDs aufgedeckt, wie die geringe Rate molekulargenetischer Diagnosen oder das Fehlen systematischer Datenbanken in den Einrichtungen. Sie hat neue Einblicke in die Zahl der betreuten Patienten in Deutschland gebracht. So zeigte sich, dass die Zahl Betroffener, die in den Augenkliniken vorstellig werden, höher ist als bisher angenommen. Es ist eine aktuelle Aufgabe, wichtige Entscheidungen zu treffen und die Weichen für die gerade erst begonnene Ära gentherapeutischer Interventionen zu stellen, um die Entwicklungen auch seitens der Kliniken aktiv zu unterstützen, sodass die Betroffenen bestmöglich davon profitieren.

Meine Umfrage zum Management von IRDs in Deutschland hat wichtige Informationen über Unterschiede bei der Diagnosestellung und dem Management von IRD-Patienten und ihren Familien in Deutschland allgemein und im Vergleich zwischen universitären und extrauniversitären Einrichtungen geliefert. Diese Grundlagendaten, welche bisher in diesem Umfang noch nicht erhoben wurden, sind für Forscher, politische Entscheidungsträger, Kliniker und Patientenvertreter von großer Bedeutung. Die aufgedeckten Defizite bei der optimalen Versorgung von Patienten und Familien mit IRDs können bekämpft werden. Nur so ist es möglich, neue Therapien wie die okuläre Gentherapie effizient geprüft und zeitnah möglichst vielen Patienten zugänglich zu machen.

1.5 Zusammenfassung

Der Terminus „Erbliche Netzhauterkrankungen“ steht für eine Gruppe seltener Erkrankungen, die sich in genetischer und symptomatischer Hinsicht unterscheiden (englisch: Inherited retinal Diseases / Degenerations, kurz IRDs). Durch die Einführung des Gentherapeutikums Voretigen Neparvovec (Luxturna™), dem ersten kausalen Therapeutikum für die erbliche Netzhauterkrankung aufgrund biallelischer Mutationen im *RPE65*-Gen, entwickelte sich ein breites Interesse an diesen Erkrankungen. Jedoch fehlen Daten zur Epidemiologie und den genetischen Ursachen. Diese sind für klinisch tätige Ärzte, Patienten und die weitere Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze jedoch von großer Relevanz. Meine Arbeit hatte zum Ziel, zum ersten Mal in Deutschland Augenärztinnen und Augenärzte eingehend zu befragen, um das klinische Management, die durchgeführten Diagnostika systematisch in einer wissenschaftlichen Arbeit zu erfassen und die Versorgungssituation von Patienten mit erblichen Netzhautdegenerationen darzustellen. Darüber hinaus wurde die Umsetzung der aktuellen augenärztlichen Weiterbildung im Bereich der Ophthalmogenetik erfragt und Angaben zu den derzeit vorhandenen Datenbanken für Patienten mit IRDs erhoben. Dazu führte ich eine anonyme Online-Umfrage an 107 deutschen universitären und extrauniversitären Einrichtungen sowie Schwerpunktpraxen durch. Ich konnte deutliche Defizite und Unterschiede bei der Versorgung von Patienten mit erblichen Netzhautdegenerationen im Vergleich zwischen universitären und kommunalen Häusern aufzeigen. So erhielten in einem Großteil der kommunalen Häuser höchstens 20 % der Betroffenen eine molekulargenetische Diagnose. Nichtsdestotrotz sind die extrauniversitären Häuser auch längerfristig Ansprechpartner dieser Patienten. Eine Steigerung der molekulargenetischen Diagnoseraten kann zukünftige Studien zum natürlichen Verlauf und zu neuen Therapieoptionen erleichtern. Ohne diese Studien sind die Chancen Betroffener für eine schnelle Translation experimenteller Studien in die klinische Anwendung wesentlich geringer. Die Befragung hat auch ergeben, dass die in der neuen Weiterbildungsordnung geforderte Weiterbildung im Bereich der Ophthalmogenetik noch nicht ausreichend umgesetzt wird. Dies ist aber für eine möglichst umfassende Betreuung und Beratung der betroffenen Patienten und deren Familien dringend notwendig.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29: 335–375

Birtel J, Gliem M, Holz FG, Herrmann P. Bildgebung und molekulargenetische Diagnostik zur Charakterisierung von Netzhautdystrophien. *Ophthalmologe* 2018; 115: 1021–1027

Birtel J, Yusuf IH, Priglinger C, Rudolph G, Charbel Issa P. Diagnose erblicher Netzhauterkrankungen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2021; 238: 249–259

Bolz HJ, Kochs CL, Holz FG, Bucher F, Herrmann P. Erbliche Netzhautdystrophien in Deutschland – Versorgungsstrukturelle und diagnostische Herausforderungen. *Ophthalmologie* 2023; 120: 1251-1257

Brar AS, Parameswarappa DC, Takkar B, Narayanan R, Jalali S, Mandal S, Fujinami K, Padhy SK. Gene Therapy for Inherited Retinal Diseases: From Laboratory Bench to Patient Bedside and Beyond. *Ophthalmol Ther* 2024; 13: 21–50

Britten-Jones AC, Mack HG, Vincent AL, Hill LJ, Edwards TL, Ayton LN. Genetic testing and gene therapy in retinal diseases: Knowledge and perceptions of optometrists in Australia and New Zealand. *Clinical genetics* 2023; 105(1): 34-43

Bundesärztekammer, 2018: Weiterbildungsordnung für Augenheilkunde. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Aus-Fort-Weiterbildung/Weiterbildung/20240614_MWBO-2018.pdf (Zugriffsdatum: 05.01.2025)

Chay J, Tang RWC, Tan T-E, Chan CM, Mathur R, Lee BJH, Chan HH, Sim SSKP, Farooqui S, Teo KYC, Fenwick EK, Lamoureux EL, Cheung CMG, Fenner BJ. The economic burden of inherited retinal disease in Singapore: a prevalence-based cost-of-illness study. *Eye (Lond)* 2023; 37: 3827-3833

Choi EH, Suh S, Sander CL, Hernandez CJO, Bulman ER, Khadka N, Dong Z, Shi W, Palczewski K, Kiser PD. Insights into the pathogenesis of dominant retinitis pigmentosa associated with a D477G mutation in RPE65. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 2225–2243

Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet* 2013; 84: 132–141

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. 2021. Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen: S1-Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-023l_S1_Erbliche-Netzhaut-Aderhaut-Sehbahn-Erkrankungen_2021-09_01.pdf (Zugriffsdatum: 05.01.2025)

Dhurandhar D, Sahoo NK, Mariappan I, Narayanan R. Gene therapy in retinal diseases: A review. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 2257–2265

Duncan JL, Pierce EA, Laster AM, Daiger SP, Birch DG, Ash JD, Iannaccone A, Flannery JG, Sahel JA, Zack DJ, Zarbin MA. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. *Transl Vis Sci Technol* 2018; 7: 6

Ebermann I, Phillips JB, Liebau MC, Koenekoop RK, Schermer B, Lopez I, Schäfer E, Roux A-F, Dafinger C, Bernd A, Zrenner E, Claustres M, Blanco B, Nürnberg G, Nürnberg P, Ruland R, Westerfield M, Benzing T, Bolz HJ. PDZD7 is a modifier of retinal disease and a contributor to digenic Usher syndrome. *J Clin Invest* 2010; 120: 1812–1823

Elbaz H, Schulz A, Ponto KA, Nickels S, Pfeiffer N, Mirshahi A, Peto T. Posterior segment eye lesions: prevalence and associations with ocular and systemic parameters: results from the Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257: 2127–2135

Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HPN. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1061–1067

Fischer MD, Simonelli F, Sahni J, Holz FG, Maier R, Fasser C, Suhner A, Stiehl DP, Chen B, Audo I, Leroy BP. Real-World Safety and Effectiveness of Voretigene Neparvovec: Results up to 2 Years from the Prospective, Registry-Based PERCEIVE Study. *Biomolecules* 2024; 14: 122

Fu X, Huu VAN, Duan Y, Kermany DS, Valentim CCS, Zhang R, Zhu J, Zhang CL, Sun X, Zhang K. Clinical applications of retinal gene therapies. *Precis Clin Med* 2018; 1: 5–20

Galvin O, Chi G, Brady L, Hippert C, Del Valle Rubido M, Daly A, Michaelides M. The Impact of Inherited Retinal Diseases in the Republic of Ireland (ROI) and the United Kingdom (UK) from a Cost-of-Illness Perspective. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 707–719

Garafalo AV, Cideciyan AV, Héon E, Sheplock R, Pearson A, WeiYang Yu C, Sumaroka A, Aguirre GD, Jacobson SG. Progress in treating inherited retinal diseases: Early subretinal gene therapy clinical trials and candidates for future initiatives. *Prog Retin Eye Res* 2020; 77: 100827

Gersch J, Hufendiek K, Delarocque J, Framme C, Jacobsen C, Stöhr H, Kellner U, Hufendiek K. Investigation of Structural Alterations in Inherited Retinal Diseases: A Quantitative SD-OCT-Analysis of Retinal Layer Thicknesses in Light of Underlying Genetic Mutations. *Int J Mol Sci* 2022; 23

Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2017: Themenheft Blindheit und Sehbehinderung. https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.fundstellen?p_uid=gast&p_aid=22086406&p_sprache=D&p_thema_id=215&p_action=TRT#wrap (Zugriffsdatum: 05.01.2025)

Gizycki R von, Gusseck H, Brunsmann F. Forschungsförderung durch eine Patientenorganisation: Das Beispiel der PRO RETINA und ihrer Stiftung. *Ophthalmologe* 2020; 117: 760–764

Gong J, Cheung S, Fasso-Opie A, Galvin O, Moniz LS, Earle D, Durham T, Menzo J, Li N, Duffy S, Dolgin J, Shearman MS, Fiorani C, Banhazi J, Daly A. The Impact of Inherited Retinal Diseases in the United States of America (US) and Canada from a Cost-of-Illness Perspective. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 2855–2866

Hanany M, Rivolta C, Sharon D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 2710–2716

Holtan JP, Selmer KK, Heimdal KR, Bragadóttir R. Inherited retinal disease in Norway - a characterization of current clinical and genetic knowledge. *Acta Ophthalmol* 2020; 98: 286–295

Jacob R, Heinz A, Décieux JP. Umfrage. Berlin - Boston: De Gruyter Oldenbourg, 2019

Johnson S, Buessing M, O'Connell T, Pitluck S, Ciulla TA. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl vs Standard Care for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 1115–1123

Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nature reviews. Genetics* 2013; 14: 415–426

Kellner U, Jansen S, Bucher F, Stingl K. 2022. Diagnostik erblicher Netzhautdystrophien. Stellenwert molekulargenetischer Diagnostik aus Patientenperspektive. *Ophthalmologie* 2022; 119: 820-826

Kellner U, Kellner S, Saleh M, Deutsch S, Weinitz S, Farmand G. Hereditäre Netzhautdystrophien: Kombination ophthalmologischer Methoden zur Optimierung des Readout. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237: 275–287

Künzel S, Mahren E, Morr M, Holz FG, Lorenz B. Diagnostik und Management von Patient*innen mit erblichen Netzhautdegenerationen in Deutschland. *Ophthalmologie* 2023; 120: 1127-1137

Krumpaszky HG, Lüdtke R, Mickler A, Klauss V, Selbmann HK. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Württemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologica* 1999; 213: 176–182

Posada de la Paz M, Taruscio D, Groft SC. Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. 2nd ed. 2017. Cham: Springer International Publishing, 2017

Laborarztpraxis, 2024: Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung. <https://www.laborarztpraxis.de/quicklinks/veranstaltungen/qualifikation-zur-fachgebunden-genetischen-beratung> (Zugriffsdatum: 14.02.2024)

Lambert SR, Taylor D, Kriss A. The infant with nystagmus, normal appearing fundi, but an abnormal ERG. *Surv Ophthalmol* 1989; 34: 173–186

Liang P, Wacker K, Schlunck G, Agostini H, Raffelhüschen B, Reinhard T, Bucher F. Die wirtschaftliche Bedeutung von Individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL) in der Augenheilkunde über die Zeit: Umfrageergebnisse aus 2010 und 2020. *Ophthalmologie* 2023; 120: 390–399

Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open* 2014; 4: e004015

Lorenz B, Gampe E. Analyse von 180 Patienten mit sensorischem Defektnystagmus (SDN) und kongenitalem idiopathischen Nystagmus (CIN). *Klin Monbl Augenheilkd* 2001; 218: 3–12

Lorenz B, Künzel SH, Preising MN, Scholz JP, Chang P, Holz FG, Herrmann P. Single Center Experience with Voretigene Neparvovec Gene Augmentation Therapy in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Degeneration in a Clinical Setting. *Ophthalmology* 2024; 131: 161–178

Lorenz B, Tavares J, van den Born LI, Marques JP, Pilotto E, Stingl K, Charbel Issa P, Leroux D, Dollfus H, Scholl HPN. Current management of Inherited Retinal Degenerations (IRD) patients in Europe. Results of a 2 years follow-up multinational survey by the European Vision Institute Clinical Research Network - EVICR.net. *Ophthalmic Res* 2023a, 66: 550–568

Lorenz B, Tavares J, van den Born LI, Marques JP, Pilotto E, Stingl K, Charbel Issa P, Leroux D, Dollfus H, Scholl HPN. Current management of patients with RPE65 mutation-associated Inherited Retinal Degenerations (RPE65-IRD) in Europe. Results of a 2 years follow-up multinational survey. *Ophthalmic Res* 2023b; 66: 727–748

Lorenz B, Tavares J, van den Born LI, Marques JP, Scholl HPN. Current Management of Inherited Retinal Degeneration Patients in Europe: Results of a Multinational Survey by

the European Vision Institute Clinical Research Network. *Ophthalmic Res* 2021a; 64: 622–638

Lorenz B, Tavares J, van den Born LI, Marques JP, Scholl HPN. Current Management of Patients with RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Degenerations in Europe: Results of a Multinational Survey by the European Vision Institute Clinical Research Network. *Ophthalmic Res* 2021b; 64: 740–753

Lorenz B, Wabbels B, Wegscheider E, Hamel CP, Drexler W, Preising MN. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology* 2004; 111: 1585–1594

Manley A, Meshkat BI, Jablonski MM, Hollingsworth TJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Pathogenesis Underlying Inherited Retinal Dystrophies. *Biomolecules* 2023; 13

Marques JP, Vaz-Pereira S, Costa J, Marta A, Henriques J, Silva R. Challenges, facilitators and barriers to the adoption and use of a web-based national IRD registry: lessons learned from the IRD-PT registry. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 323

Martinez Velazquez LA, Ballios BG. The Next Generation of Molecular and Cellular Therapeutics for Inherited Retinal Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22

Na K-H, Kim HJ, Kim KH, Han S, Kim P, Hann HJ, Ahn HS. Prevalence, Age at Diagnosis, Mortality, and Cause of Death in Retinitis Pigmentosa in Korea-A Nationwide Population-based Study. *Am J Ophthalmol* 2017; 176: 157–165

Nangia V, Jonas JB, Khare A, Sinha A. Prevalence of retinitis pigmentosa in India: the Central India Eye and Medical Study. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e649-50

Narfström K, Vaegan, Katz M, Bragadottir R, Rakoczy EP, Seeliger M. Assessment of structure and function over a 3-year period after gene transfer in RPE65-/- dogs. *Documenta Ophthalmol* 2005; 111: 39–48

O'Sullivan J, Mullaney BG, Bhaskar SS, Dickerson JE, Hall G, O'Grady A, Webster A, Ramsden SC, Black GC. A paradigm shift in the delivery of services for diagnosis of inherited retinal disease. *J Med Genet* 2012; 49: 322–326

Porst R. Wie man die Rücklaufquote bei postalischen Befragungen erhöht. Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen -ZUMA, 2001

Pro Retina e.V., 2022: Patientenregister: Mehr Wissen und Forschung für bessere Therapie- und Heilungschancen. <https://www.pro-retina.de/patientenregister-mehr-wissen-und-forschung-fuer-bessere-therapie-und-heilungschancen> (Zugriffsdatum: 05.01.2025)

Redmond TM, Yu S, Lee E, Bok D, Hamasaki D, Chen N, Goletz P, Ma JX, Crouch RK, Pfeifer K. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nat Genet* 1998; 20: 344–351

Rohrschneider K, Greim S. Erblindungsursachen in Baden von 1980 bis 1999. *Klin Monbl Augenheilkd* 2004; 221: 116–121

Schofield D, Kraindler J, Tan O, Shrestha RN, West S, Hart N, Tan L, Ma A, Grigg JR, Jamieson RV. The health care and societal costs of inherited retinal diseases in Australia: a microsimulation modelling study. *Med J Aust* 2023; 219: 70–76

Scholl A. Die Befragung. Konstanz - München: UVK Verlagsgesellschaft mbH, 2018

Schottler W. Optimierung von E-Learning in der Vermittlung von Praxisanforderungen und Schlüsselkompetenzen im Gesundheitswesen. in: Pfannstiel MA, Steinhoff P, Hrsg. E-Learning im digitalen Zeitalter. Wiesbaden, Heidelberg: Springer Gabler, 2022: 219–241

Sen P, Bhargava A, George R, Ve Ramesh S, Hemamalini A, Prema R, Kumaramanickavel G, Vijaya L. Prevalence of retinitis pigmentosa in South Indian population aged above 40 years. *Ophthalmic Epidemiol* 2008; 15: 279–281

Sengillo JD, Justus S, Cabral T, Tsang SH. Correction of Monogenic and Common Retinal Disorders with Gene Therapy. *Genes (Basel)* 2017; 8

Shalom S, Ben-Yosef T, Sher I, Zag A, Rotenstreich Y, Poleg T, Birk OS, Gradstein L, Ehrenberg M, Deitch I, Mezer E, Hecht I, Pras E, Ramon D, Khateb S, Zur D, Newman H, Kharouba R, Goldenberg-Cohen N, Leibur R, Soudry S, Perlman I, Banin E, Sharon D. Nationwide Prevalence of Inherited Retinal Diseases in the Israeli Population. *JAMA Ophthalmol* 2024

Sohocki MM, Daiger SP, Bowne SJ, Rodriguez JA, Northrup H, Heckenlively JR, Birch DG, Mintz-Hittner H, Ruiz RS, Lewis RA, Saperstein DA, Sullivan LS. Prevalence of mutations causing retinitis pigmentosa and other inherited retinopathies. *Hum Mutat* 2001; 17: 42–51

Stephenson KAJ, Zhu J, Wynne N, Dockery A, Cairns RM, Duignan E, Whelan L, Malone CP, Dempsey H, Collins K, Routledge S, Pandey R, Crossan E, Turner J, O'Byrne JJ, Brady L, Silvestri G, Kenna PF, Farrar GJ, Keegan DJ. Target 5000: a standardized all-Ireland pathway for the diagnosis and management of inherited retinal degenerations. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 200

Stingl K, Kempf M, Bartz-Schmidt KU, Dimopoulos S, Reichel F, Jung R, Kelbsch C, Kohl S, Kortüm FC, Nasser F, Peters T, Wilhelm B, Wissinger B, Wozar F, Zrenner E, Fischer MD, Stingl K. Spatial and temporal resolution of the photoreceptors rescue dynamics after treatment with voretigene neparvovec. *Br J Ophthalmol* 2022; 106: 831–838

Stingl K, Kempf M, Jung R, Kortüm F, Righetti G, Reith M, Dimopoulos S, Ott S, Kohl S, Stingl K. Therapy with voretigene neparvovec. How to measure success? *Prog Retin Eye Res* 2023; 92: 101115

Theobald A. *Praxis Online-Marktforschung*. Wiesbaden: Springer Gabler, 2017

Tsui I, Song BJ, Lin C-S, Tsang SH. A Practical Approach to Retinal Dystrophies. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1085: 245–259

Uhrmann MF, Lorenz B, Gissel C. Cost Effectiveness of Voretigene Neparvovec for RPE65-Mediated Inherited Retinal Degeneration in Germany. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9: 17

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, 2023: Molekulargenetik.
<https://www.uksh.de/humangenetik/Diagnostik/Molekulargenetik.html> (Zugriffsdatum:
 05.01.2025)

Universitätsklinikum Tübingen, 2024: Fachgebundene genetische Beratung Neurosenso-
 rik. [https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/veranstaltungskalender/veranst-](https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/veranstaltungskalender/veranstaltung/3120)
 altung/3120 (Zugriffsdatum: 14.02.2024)

Uppal S, Liu T, Poliakov E, Gentleman S, Redmond TM. The dual roles of RPE65 S-pal-
 mitoylation in membrane association and visual cycle function. *Sci Rep* 2019; 9: 5218

Viriato D, Bennett N, Sidhu R, Hancock E, Lomax H, Trueman D, MacLaren RE. An Eco-
 nomic Evaluation of Voretigene Neparvovec for the Treatment of Biallelic RPE65-Media-
 ted Inherited Retinal Dystrophies in the UK. *Adv Ther* 2020; 37: 1233–1247

Viriato D, Glen F, Bennett N, Aouadj C, Hancock E, Lomax H, Sidhu R. PSS6 What is the
 lifetime cost of blindness in people with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy in the
 UK? *Value in Health* 2019; 22: S886-S887

Weisschuh N, Obermaier CD, Battke F, Bernd A, Kuehlewein L, Nasser F, Zobor D, Zren-
 ner E, Weber E, Wissinger B, Biskup S, Stingl K, Kohl S. Genetic architecture of inherited
 retinal degeneration in Germany: A large cohort study from a single diagnostic center over
 a 9-year period. *Hum Mutat* 2020; 41: 1514–1527

Wolfram C, Schuster AK. Glaukomversorgung in Deutschland – Ergebnisse einer Mitglie-
 derumfrage von DOG und BVA – Teil 1: Diagnostik. *Ophthalmologe* 2022; 119: 38–45

Yannuzzi NA, Smiddy WE. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl Therapy.
JAMA Ophthalmol 2019; 137: 1123–1124

3. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Künzel S, Mahren E, Morr M, Holz FG, Lorenz B. Diagnostik und Management von Patient*innen mit erblichen Netzhautdegenerationen in Deutschland. Ophthalmologie 2023; 120: 1127-1137.

<https://doi.org/10.1007/s00347-023-01902-9>

4. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders bei Frau Prof. Dr. med. Birgit Lorenz, die jederzeit für Fragen erreichbar war, möchte ich mich an dieser Stelle für ihre wertvollen Ratschläge, stete Unterstützung und Anregungen bedanken. Ohne ihre Expertise und Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Frank G. Holz bedanken, der mir diese Promotion ermöglichte und der diese Arbeit in jeder Hinsicht unterstützte.

Auch Dr. med. Sandrine Künzel will ich an dieser Stelle für die gute Zusammenarbeit danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mich stets unterstützt und immer, zu jeder Tageszeit, für mich da ist. Danke fürs ganze Korrekturlesen.

Außerdem möchte ich mich ganz persönlich bei Sonja Bähr bedanken, die immer ein offenes Ohr hat, mir hilft, mir zur Seite steht. Vielen Dank für deine Hilfe und Unterstützung!

Jannis Köpke, meinem langjährigen Kommilitonen, der mich durch die Höhen und Tiefen des Studiums begleitet hat und zu meinem besten Freund wurde, dessen Rückmeldungen mir stets eine große Hilfe sind, gebührt großer Dank.

Und auch allen meinen Kommilitonen und Freunden, die mich auf meinem Weg begleitet haben, danke ich.