

Habilitationsschrift – Dr. med. Tina Rike Herold

Aus der Augenklinik und Poliklinik des
Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

Neue Therapieansätze bei Makulaerkrankungen: Pharmakotherapie und Laser

Habilitationsschrift

zum Erwerb der Venia Legendi

für das Fach

Augenheilkunde

vorgelegt von Dr. med. Tina Rike Herold

2020

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	3
2.	EIGENE ARBEITEN ZUM THEMA	5
2.1.	Chorioretinopathia centralis serosa	5
2.2.	Diabetisches Makulaödem	12
2.3.	Persistierende, entzündliche Makulaödeme bei schwer geschädigten Augen	18
3.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	21
4.	VERZEICHNIS FREMDLITERATUR	22
5.	EIGENE ORIGINALARBEITEN ZUM THEMA	24
6.	GESAMTSCHRIFTENVERZEICHNIS	26

1. Einleitung

Die vorliegende kumulative Habilitationsarbeit beschäftigt sich mit dem Thema „Neue Therapieansätze bei Makulaerkrankungen: Pharmakotherapie und Laser“.

Die Arbeit gliedert sich in die drei Abschnitte Medikamentöse Behandlung der Chorioretinopathia centralis serosa (CRCS), Kombinationstherapie aus Pharmakotherapie und Laser beim diabetischen Makulaödem (DMÖ) und Behandlung von persistierenden, entzündlichen Makulaödemen bei schwer geschädigten Augen.

Den Erkrankungen der Netzhautmitte kommt diagnostisch und therapeutisch eine große Bedeutung zu, da die zentrale Netzhaut für circa 90% des menschlichen Seheindrucks, insbesondere die Sehschärfe und Lesefähigkeit, verantwortlich ist.

Erkrankungen in diesem Bereich der Netzhaut führen langfristig zu Veränderungen vor allem der äußeren Netzhautschichten, wo sich Photorezeptoren und retinales Pigmentepithel (RPE) befinden, und damit einhergehend zu irreversiblen Verlusten der Sehschärfe. Die Makula ist allerdings aufgrund der anatomischen Lage, der sensiblen neuronalen Struktur und somit auch aufgrund des Risikos einer möglichen Schädigung durch eine Therapie konservativen Behandlungsmethoden nur schwer

zugänglich. So konnten noch im vergangenen Jahrhundert viele Erkrankungen der Makula zwar klinisch diagnostiziert, aber therapeutisch nur schwer gezielt angegangen werden.

Große Fortschritte in der Diagnostik der Makulaerkrankungen wurden durch Etablierung und fortlaufende Verbesserung der Optischen Kohärenztomographie (OCT) erreicht, die ein hochauflösendes, mikroskopisch genaues Schnittbild aller Netzhautschichten ermöglicht. Mithilfe der OCT können Veränderungen exakt den retinalen Schichten zugeordnet werden und für die schichtenspezifischen Gewebsveränderungen auch gezieltere Therapieansätze entwickelt werden.

Zu einem therapeutischen Durchbruch in der Behandlung von Makulaerkrankungen, vor allem bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) und dem diabetischen Makulaödem (DMÖ), hat vor 10-15 Jahren die Etablierung der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe (IVOM) geführt. Mittels Injektion von anti-VEGF-Inhibitoren oder Cortisonimplantaten in den Glaskörperraum, können diese Erkrankungen heute sehschärfestabilisierend oder –verbessernd behandelt und kontrolliert werden.

2. Eigene Arbeiten zum Thema

2.1. Chorioretinopathia centralis serosa

Spiro nolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy - a case series.

Herold TR, Prause K, Wolf A, Mayer WJ, Ulbig MW.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Dec;252:1985-1991.

Bei der Chorioretinopathia centralis serosa (CRCS) handelt es um eine Erkrankung der Netzhautmitte, die vorwiegend bei Männern im jüngeren bis mittleren Lebensalter auftritt, und deren Pathophysiologie bis heute nicht ganz geklärt ist. Als evidenzbasierte Auslösefaktoren sind vor allem exogen wie endogen verursachte, erhöhte Cortisonspiegel und Stress (Typ-A-Persönlichkeit) gesichert. Es kommt zum Austritt von Flüssigkeit aus der gefäßreichen, verdickten Aderhaut in den subretinalen Raum, was im klinischen Bild zu einer Sehminderung, Metamorphopsien (Verzerrtes Sehen) und Verminderung des Kontrastsehens führt.¹

Aufgrund der hohen Spontanheilungsrate von etwa 70% müssen viele der Patienten nicht behandelt werden.² Bei 20-30% kann es allerdings zu chronisch-rezidivierenden Verläufen kommen. Diese gestalten sich sehr variabel, zudem gibt es lediglich „Off-Label“-Therapien wie thermische oder unterschwellige Lasertherapien oder die Behandlung mittels

Photodynamischer Therapie (Half-Dose-PDT).^{3,4} All diese Therapieoptionen bergen aber auch einen potentiellen Schaden des Makulabereiches im langfristigen Verlauf.

Auch aufgrund einer häufigen Beidseitigkeit der Erkrankung besteht der Bedarf, eine nicht-invasive, gut verträgliche, medikamentöse Therapie den „Off-Label“-Lasertherapien vorzuschalten.

Im Tiermodell wurde entdeckt, dass der Mineralkortikoidrezeptor bei der CRCS eine Rolle spielen könnte. Aufgrund erster positiver Pilotstudien an Patienten entstand die Hypothese, dass eine kompetitive Blockade des Mineralkortikoidrezeptors in der Aderhaut, an dem das endogene Cortisol andockt, die CRCS günstig beeinflussen kann.^{5,6} So haben wir in der **Arbeit A** erstmals die Effektivität und Sicherheit des Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten (MR-Antagonist) Spironolacton bei der Behandlung von Patienten mit chronischer CRCS prospektiv evaluiert.

Es konnte hier gezeigt werden, dass es unter oraler Behandlung mit Spironolacton zu einer signifikanten Reduktion der subretinalen Flüssigkeitsansammlung (SRF 219 μm bei Baseline auf 100 μm bei Visit 3, $p = 0,002$) und Reduktion der zentralen Netzhautdicke (CRT 405 μm Baseline auf 287 μm bei Visit 3, $p = 0,009$) kam (Abb. 1). Auch konnte gezeigt werden, dass diese Therapie insgesamt gut verträglich und ohne Nebenwirkungen bei diesen Patienten war.

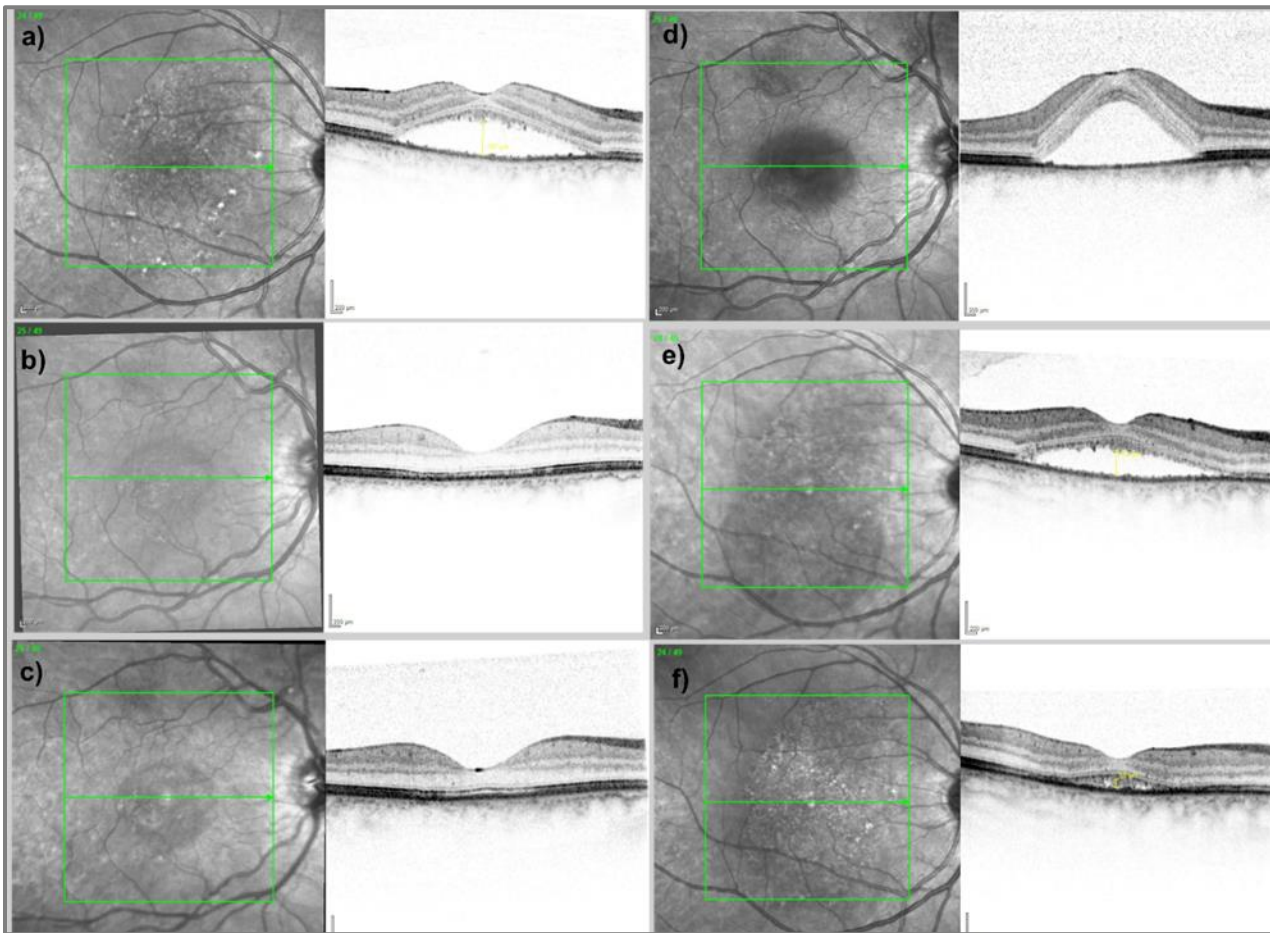


Abbildung 1: Optische Kohärenztomographie von zwei Beispielpatienten:
a)-c) Baseline und Visit 2 und 3 einer 37jährigen, weiblichen Patientin mit CRCS. Die bestkorrigierte Sehschärfe stieg von 0.4 logMAR (Baseline) auf 0 logMAR (Visit 3).
d)-f) Baseline und Visit 2 und 3 eines 40jährigen, männlichen Patienten mit CRCS. Hier war die bestkorrigierte Sehschärfe 0.4 logMAR bei Baseline und 0.2 logMAR bei Visit 3.

Long-term Results and Recurrence Rates after Spironolactone Treatment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy.

Herold TR, Prause K, Mayer W, Ulbig M, Wolf A.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Feb;255:221-229.

Den Fokus der weiteren **Arbeit B** stellte die Bewertung der Langzeitverläufe und Rezidivraten der Patienten unter Spironolactontherapie dar. Hier zeigte sich über ein Jahr hinweg eine Resorption der subretinalen Flüssigkeit (SRF) in 71% der Patienten (von 156 µm bei Baseline auf 53 µm bei Visit 12, $p = 0,003$), aber auch eine Rezidivrate von 48% mit im Schnitt einem Rezidiv innerhalb des ersten Jahres. Auch im Fall eines Rezidivs konnte ein erneutes Ansprechen auf Spironolacton gezeigt werden, wobei der Visus wieder auf Werte vor dem Rezidiv anstieg, der Rückgang der SRF allerdings nicht so stark wie bei Erstbehandlung war (Abb. 2, 3). Auch zeigte eine Subgruppenanalyse, dass die subretinale Flüssigkeit gut auf die Therapie ansprach, die reine Pigmentepithelabhebung jedoch von der Therapie mit Spironolacton weitestgehend unbeeinflusst blieb. Durch Analyse der Ansprechraten und des Rezidiv-Verhaltens schlussfolgerten wir, dass das Medikament eine gut verträgliche, nicht-invasive Behandlungsmethode bei der nicht selbst-resorbierenden CRCS und auch im Rezidivfall darstellt, aber aufgrund des

Wirkmechanismus der Rezeptoren-Blockade vermutlich nicht als Langzeittherapie oder Rezidivprophylaxe geeignet ist.

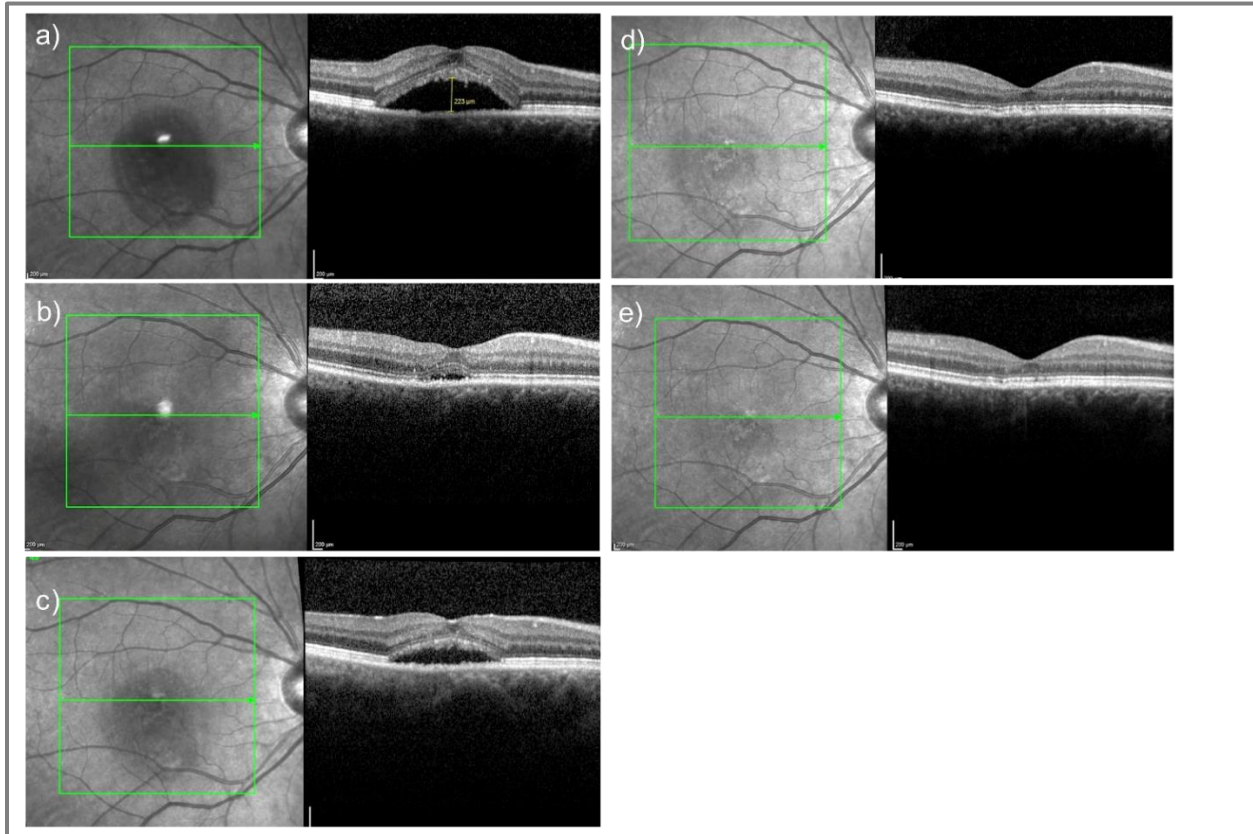


Abbildung 2: Optische Kohärenztomographie eines Beispielpatienten: a), b) Baseline und Visit 3 eines 50jährigen, männlichen Patienten mit non-resolving CRCS. Bestkorrigierte Sehschärfe war 0.2 logMAR bei Baseline und bei Visit 3. c) Rezidiv und Verschlechterung der Sehschärfe auf 0.3 logMAR; erneuter Start der Therapie mit Spironolacton. d), e) Visiten 9 und 12 mit komplett resorbierter subretinaler Flüssigkeit und Anstieg der Sehschärfe auf 0.1 logMAR.

Die orale Therapie mit MR-Antagonisten wurde in die aktuelle Stellungnahme von BVA, DOG und Retinologischer Gesellschaft zur Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) vom Januar 2018 aufgenommen und als „Off-Label“-Initialtherapie bei nicht spontan ausheilender CRCS weiteren invasiveren

Therapien als empfohlen vorgeschaltet. Eine aktuelle, prospektive Studie zu Therapieverfahren bei der CRCS konnte jedoch den Stellenwert des MR-Antagonisten Eplerenon nicht bestätigen, so dass derzeit bei Patienten mit chronischer CRCS eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung der verschiedenen „Off-Label“-Therapien erfolgen muss.⁷

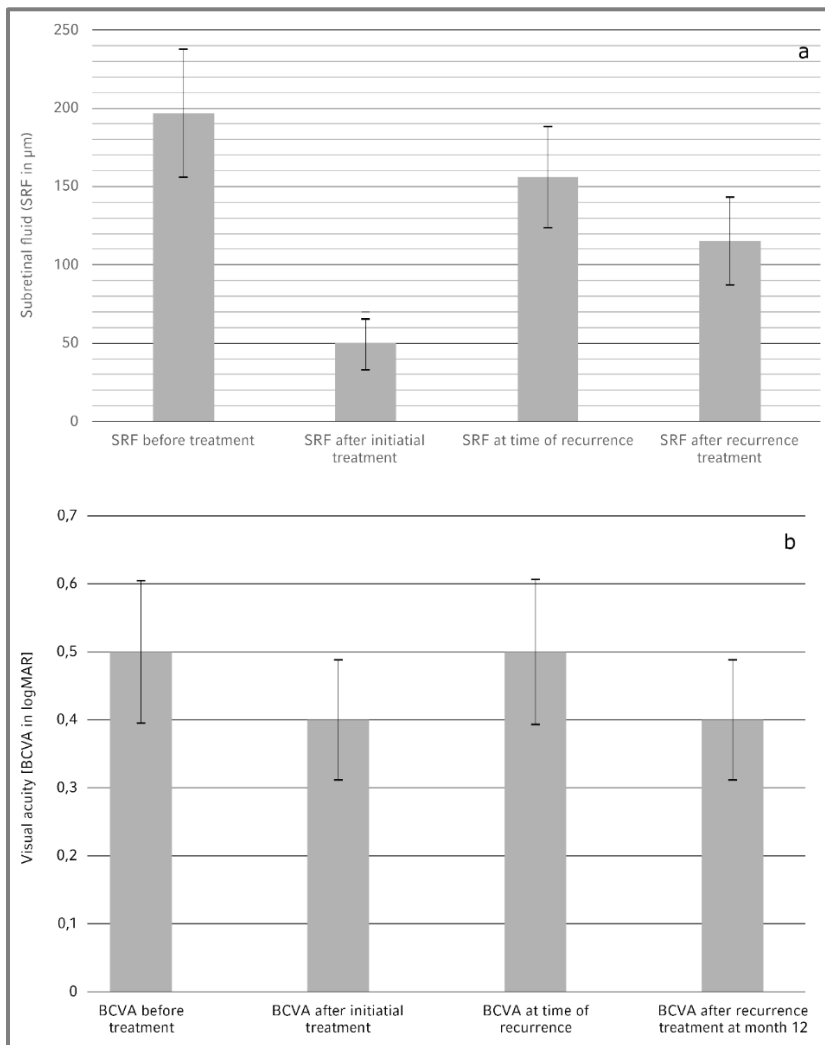


Abbildung 3: Entwicklung der subretinalen Flüssigkeit (SRF) (a) und bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) (b) in der Rezidivgruppe. Sowohl BCVA als auch SRF besserten sich unter Wiederbehandlung des Rezidivs, wobei die Sehschärfe wieder auf den ursprünglichen Wert vor dem Rezidiv anstieg.

Weitere Arbeiten zur Chorioretinopathia centralis serosa beschäftigten sich mit der Behandlung von sekundären choroidalen Neovaskularisationen (CNV), die bei chronischen Verläufen der CRCS auftreten und oft mit einem eingeschränkten langfristigen Visusverlauf einhergehen.^{8,9} Diese werden mit einer intravitrealen operativen Medikamenteneingabe (IVOM) von anti VEGF-Inhibitoren behandelt.

In **Arbeit C** konnte gezeigt werden, dass ein verlängerter Upload von sechs Injektionen zu einem besseren „Remodeling“ der CNV in Form von Rückgang des horizontalen und vertikalen Durchmessers der Pigmentepithelabhebung, der subretinalen Flüssigkeit und zentralen Netzhautdicke führte als ein Upload mit nur drei Injektionen.

Arbeit D beschäftigte sich hingegen mit dem möglichen Wechsel unter den anti-VEGF-Inhibitoren bei der Behandlung der pachychoroidalen neovaskulären Komplikation der CRCS.

2.2. Diabetisches Makulaödem

3-Year-Data of Combined Navigated Laser Photocoagulation (Navilas) and Intravitreal Ranibizumab compared to Ranibizumab Monotherapy in DME patients.

Herold TR, Langer J, Vounotrypidis E, Kernt M, Liegl R, Priglinger SG.

PLoS One. 2018 Aug 23; 13:e0202483. doi:

10.1371/journal.pone.0202483. 2018.

Beim diabetischen Makulaödem war seit den Ergebnissen der Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study in den 1990ern eine gitterartige, flächenhafte, thermische Laser-Koagulation der Makula die einzige Therapieoption.¹⁰ Diese führte zwar evidenzbasiert zu einer Ödemreduktion und bildete eine effektive Therapieoption verglichen mit Sham-Behandlung, barg jedoch das Risiko einer irreversiblen Minderung der zentralen Sehschärfe durch Zerstörung der Photorezeptoren und Zellen des retinalen Pigmentepithels.

Eine nahezu therapeutische Revolution brachte die Etablierung der Pharmakotherapie mittels intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM), die 2011 mit den anti-VEGF-Inhibitoren begonnen und 2014 um die ersten Steroidimplantate erweitert wurde. Diese ermöglichte erstmalig nicht nur eine Stabilisierung, sondern auch einen Wiederanstieg der Sehschärfe bei

Patienten mit DMÖ.^{11,12} Seither wurde der Stellenwert der zusätzlichen Laserkoagulation innerhalb einer fortlaufenden IVOM-Therapie beim diabetischen Makulaödem immer neu mit teils kontroversen Ergebnissen diskutiert.¹⁴

In unserer **Arbeit E** haben wir Patienten mit diabetischem Makulaödem, die in einer prospektiven 1-Jahres-Studie entweder eine reine IVOM-Therapie oder IVOM-Therapie mit einer zusätzlichen fokal-navigierten Laserbehandlung erhielten, im Langzeitverlauf evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass im 3-Jahresverlauf die Hinzunahme der navigierten Laserbehandlung zu einer signifikant geringeren Anzahl an Injektionen führt. Die größte Einsparung an Injektionen wurde im therapieintensivsten ersten Jahr der DMÖ-Therapie gefunden (Abb. 4). Trotz der geringeren Injektionsanzahl in der Gruppe der kombinierten IVOM- und Lasertherapie im ersten Jahr, zeigten sich nach 3 Jahren dennoch vergleichbare Visusergebnisse und eine vergleichbare Reduktion der Netzhautdicke in beiden Gruppen (Abb. 5, 6). Auch führten die geringere Anzahl der Injektionen im ersten Jahr nicht zur Notwendigkeit einer Mehrbehandlung in den Folgejahren.

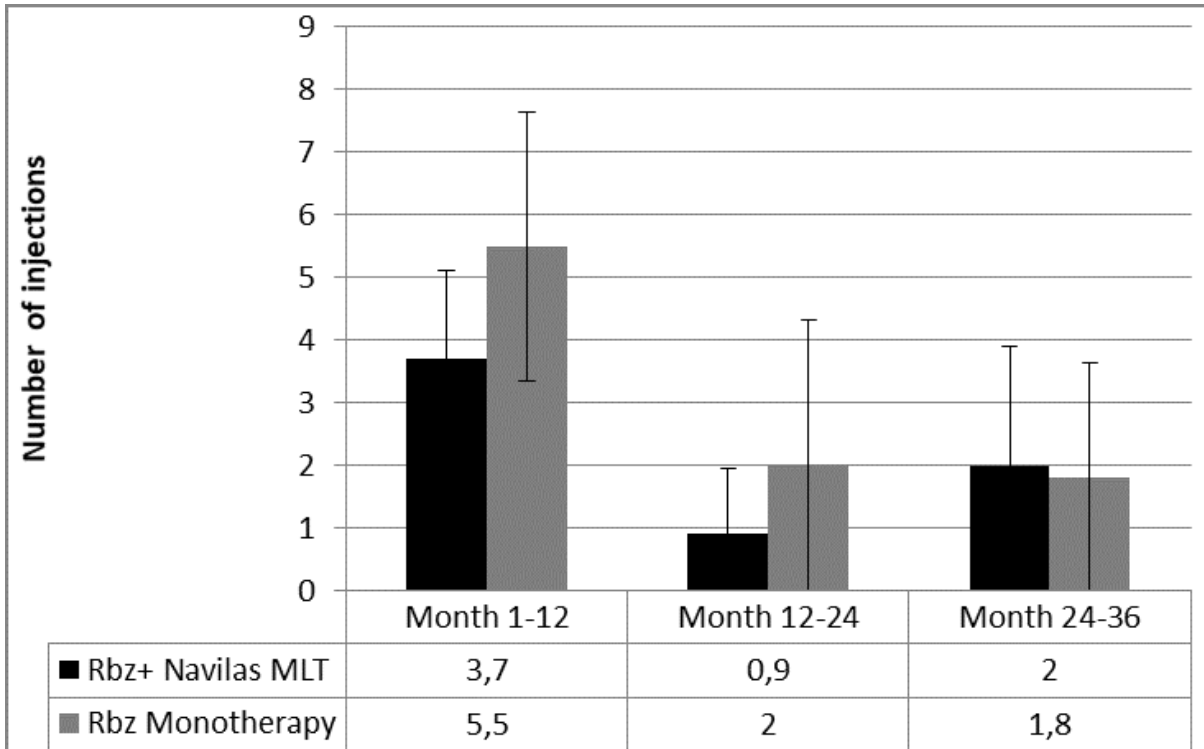


Abbildung 4 : Anzahl der Injektionen mit Ranibizumab in jedem einzelnen Jahr des 36-Monats-Follow-up.

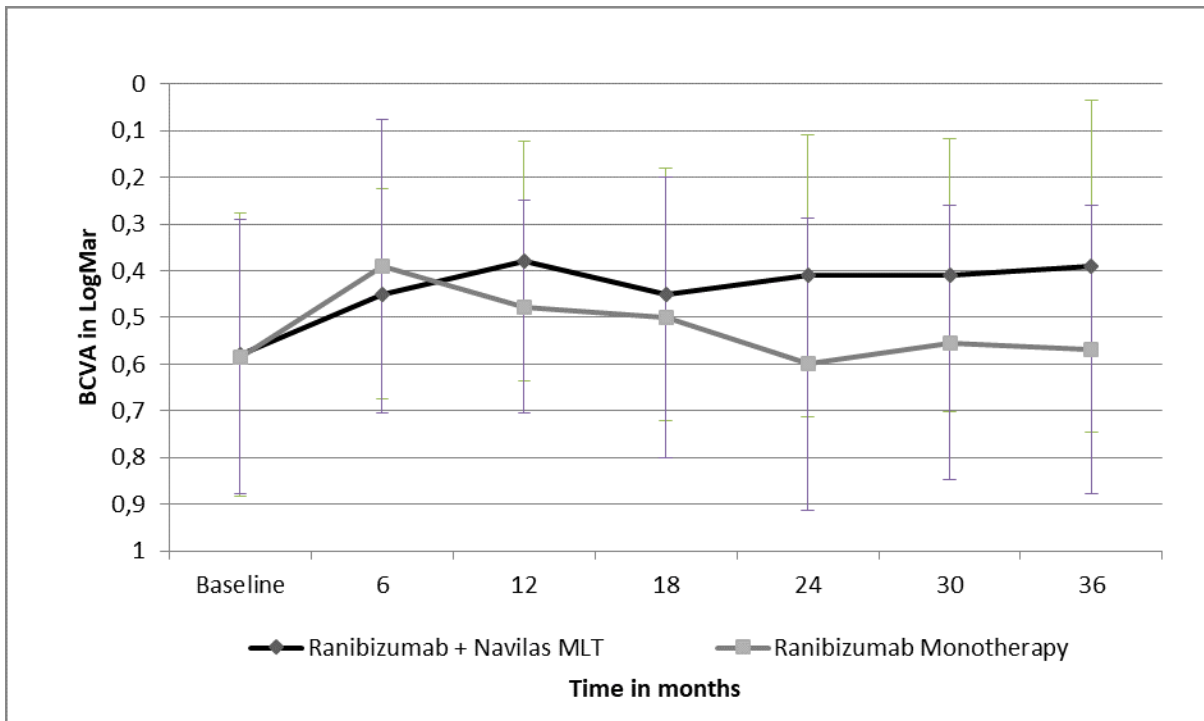


Abbildung 5: Bestkorrigierte Sehschärfe in logMAR von Baseline bis Monat 36 in den zwei Behandlungsgruppen (BCVA).

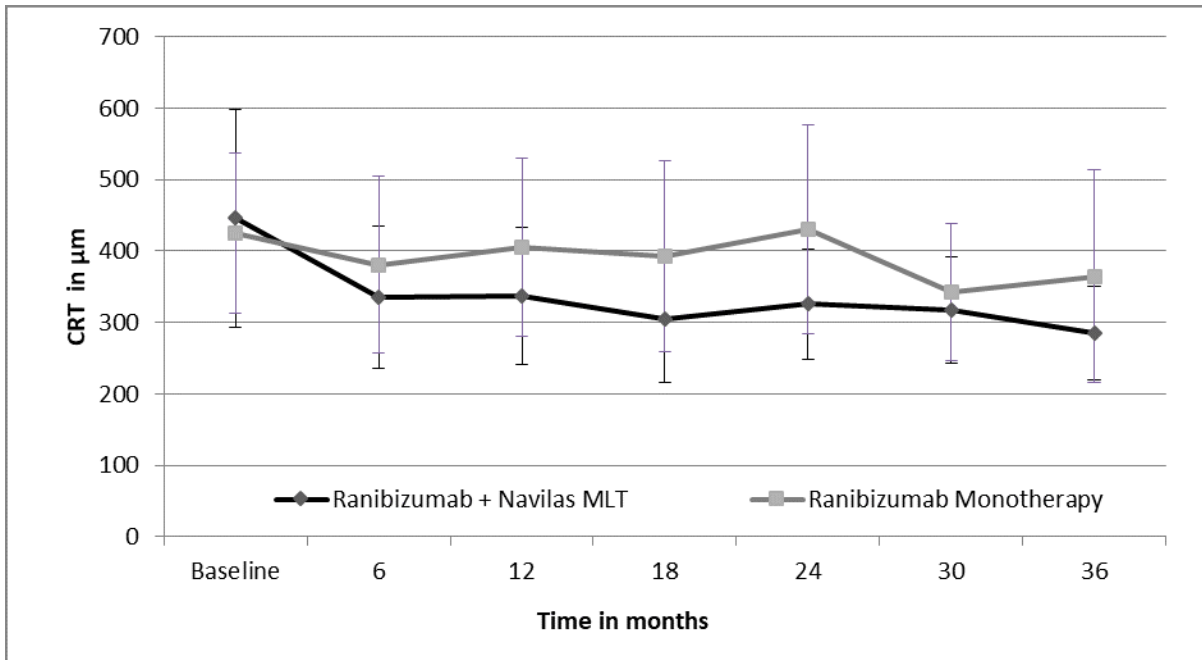


Abbildung 6: Reduktion der zentralen Netzhautdicke in μm von Baseline bis Monat 36.

Wenn auch in der Gesamtheit als Monotherapie der Injektionstherapie beim DMÖ deutlich unterlegen, so behält im Kontext der Vielzahl an wissenschaftlichen Arbeiten zum DMÖ die zentrale Laserkoagulation nach wie vor einen gewissen Stellenwert, so auch in der aktuellen Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft von 2019. Dieser gilt vor allem für die das Sehzentrum (Fovea) nicht involvierenden Makulaödeme, sowie vasogene, extrafoveale Ödeme innerhalb der IVOM-Therapie.

Weitere Arbeiten zum diabetischen Makulaödem hatten das Verständnis von gruppenspezifischen Unterschieden des langfristigen Behandlungserfolgs beim diabetischen Makulaödem zum Ziel.

In der **Arbeit F** wurden 245 Patienten mit DMÖ oder AMD hinsichtlich ihrer Termin-Adhärenz und Therapie-Compliance untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Krankheitsbilder deutlich unterscheiden und dass die höhere Rate an nicht wahrgenommenen Terminen in der DMÖ-Gruppe auch mit einer schlechteren Visusentwicklung einhergeht.

Arbeit G zeigte geschlechterspezifische Unterschiede bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems mit anti VEGF-Inhibitoren. Hier wurden 112 Augen im Jahresverlauf unter der Therapie mit intravitrealen Injektionen untersucht. Nicht nur, dass bei Frauen bei Diagnosestellung und Therapiebeginn die Sehschärfe schlechter und Netzhautdicke höher war als in der männlichen Gruppe, auch hatte dieser Unterschied trotz vergleichbarer Anzahl von Injektionen über ein Jahr Bestand, was die Wichtigkeit und den Benefit der frühzeitigen Diagnose und Therapie beim diabetischen Makulaödem untermauert.

Arbeit H war eine retrospektive Analyse von 139 Augen, die aufgrund eines diabetischen Makulaödems mit dem anti VEGF-Inhibitor Aflibercept über zwei Jahre behandelt und beobachtet wurde. Neben den evidenzbasierten positiven funktionellen und anatomischen Behandlungsergebnissen, zeigte diese Studie vor allem aber auch den Unterschied von „Real-life-Setting“ und der Situation in großen klinischen Studien dergestalt, dass in unserer Analyse nicht die ähnlich hohen Injektionszahlen und Visusanstiege erreicht werden

konnten wie in den kontrollierten Zulassungsstudien dieser Medikamente. Dies ist bei Makulaerkrankungen, die einer langfristigen, intensiven Behandlung und Compliance von Arzt- und Patientenseite bedürfen, von besonderer Bedeutung.

2.3. Persistierende, entzündliche Makulaödeme bei schwer geschädigten Augen

Scleral fixation of fluocinolone acetonide implant in eyes with severe iris-lens diaphragm disruption and recalcitrant CME: The Fluocinolone-loop-anchoring Technique (FLAT).

Herold TR, Liegl R, Koenig S, Almarzooqui A, Priglinger SG, Wolf A.

Ophthalmol Ther. 2020 Feb 13. doi: 10.1007/s40123-020-00232-2.

Eine weitere, bisher nicht gelöste Herausforderung, stellen persistierende Makulaödeme bei Augen mit zerstörter Vorder- und Hinterabschnittsgrenze dar. Eine Disintegrität des Iris-Linsendiaphragmas findet sich oft bei Patienten nach komplizierter Kataraktchirurgie mit Kapselriss oder aber bei Patienten nach Trauma mit Zerstörung des Linsenhalteapparates bzw. Ruptur des Iris-Linsendiaphragmas. Diese Augen haben nicht nur ein vielfach höheres Risiko ein chronisches Makulaödem zu entwickeln.¹⁵ Diese Ödeme sind auch einer Pharmakotherapie mittels IVOM von Steroidimplantaten nur schwer zugänglich, da diese über das zerstörte Iris-Linsendiaphragma in die Vorderkammer des Auges migrieren und erhebliche toxische und mechanische Schäden der Hornhaut verursachen können.¹⁶

Arbeit I hatte zum Ziel, die Sicherheit und Durchführbarkeit einer neuen, operativen Methode der Sklera-Fixation des Langzeit-Steroidimplantates

Fluocinolon bei Patienten mit chronisch persistierendem Makulaödem bei hohem Migrationsrisiko eines nicht fixierten Implantates, oder die eine vorangegangene Komplikation eines losen Steroidimplantates hatten, zu bewerten. Bei der neu entwickelten „FLAT“-Technik wird das Fluocinolon-Implantat mittels Faden fixiert und mithilfe zweier Schlaufen kontrolliert in den Glaskörperraum eingeführt (Abb. 7). Durch die Fixierung an der Sklera mit dem gleichen Faden kann die Lage des Implantates gehalten werden, so dass das Risiko einer Dislokation des Implantates oder Migration in die Vorderkammer des Auges minimiert wird. Durch die sklerale Fixierung des Implantates stellt dieses Verfahren bei Komplikationen oder im Falle eines nicht kontrollierbaren Druckanstieges somit auch ein potentiell reversibles Verfahren dar. In dieser Arbeit wurde die Sicherheit, Durchführbarkeit und Effektivität dieser neuen Implantationstechnik bewiesen. In einer laufenden prospektiven Studie werden die Langzeit-Effektivität und –Sicherheit der Fluocinolonbehandlung dieser schwierig behandelbaren Makulaödeme derzeit bewertet.

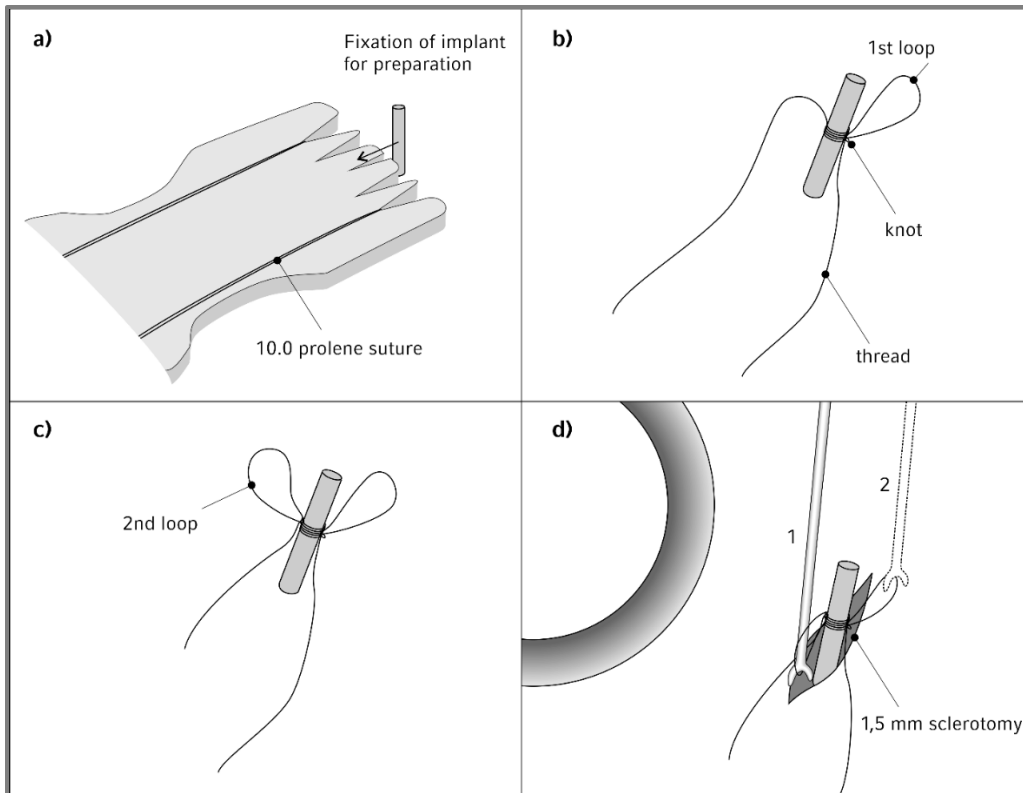


Abbildung 7: Schematische Darstellung der "the fluocinolone-loop anchoring technique (FLAT)". a) zeigt die Präparation des Implantates mit einem 10.0 Prolenefaden, b) + c) die Bildung zweier Schlaufen und d) die Eingabe des fixierten Implantates in das Auge über die Sklera.

In einer weiteren **Arbeit J** wurde die klinische Effektivität des zweiten zur Verfügung stehenden Steroidimplantates Dexamethason bei postoperativem Makulaödem nach Vitrektomie bei epiretinaler Gliose oder Netzhautablösung hinsichtlich Visusentwicklung und Rückgang der Netzhautdicke untersucht. Hier zeigten sich bessere Visusentwicklung durch die Therapie in der Gruppe der epiretinalen Gliose verglichen mit der Gruppe der Netzhautablösung, ebenso wie ein höherer Visusgewinn bei schlechterem Ausgangsvisus.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich über die vorliegende Arbeit sagen, dass der Stellenwert neuer Therapieansätze für Erkrankungen der Makula, die bis dato keinen zugelassenen Goldstandard haben, und der Stellenwert von Kombinationstherapien aus Laserverfahren und Pharmakotherapie für die weltweit große Herausforderung des diabetischen Makulaödems prospektiv wie retrospektiv untersucht wurden. Dank der sich fortlaufend entwickelnden diagnostischen Methoden im Makulabereich und Entwicklung weiterer neuerer Medikamente für die Pharmakotherapie, kann man hoffen, zukünftig Patienten mit Makulaerkrankungen, die keiner operativen Therapie zugänglich sind, noch gezielter und sehschärfeverbessernd behandeln zu können.

4. Verzeichnis Fremdliteratur

- 1) Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, Jaisser F, Behar-Cohen F. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2015; 48:82–118.
- 2) Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1984; 68(11):815–820.
- 3) Roisman L, Magalhaes FP, Lavinsky D, Moraes N, Hirai FE, Cardillo JA, Farah ME. Micropulse diode laser treatment for chronic central serous chorioretinopathy: a randomized pilot trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013; 44(5):465–470.
- 4) Son BK, Kim K, Kim ES, Yu SY. Long-Term Outcomes of Full-Fluence and Half-Fluence Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2019; 241(2):105-115.
- 5) Zhao M, Celerier I, Bousquet E, Jeanny JC, Jonet L, Savoldelli M, Offret O, Curan A, Farman N, Jaisser F, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 2012; 122(7):2672–2679.
- 6) Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, Hassan L, Offret O, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2013; 33(10):2096–2102.
- 7) Willcox A, Culliford L, Ellis L, Rogers CA, Cree A, Chakravarthy U, Ennis S, Behar-Cohen F, Reeves BC, Sivaprasad S, Lotery A. Clinical efficacy of eplerenone versus placebo for central serous chorioretinopathy: study protocol for the VICI randomised controlled trial. *Eye (Lond)*. 2019 Feb; 33(2):295-303.
- 8) Spaide RF, Campeas L, Haas A, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996; 103(12):2070–2079.
- 9) Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, Gass JD, Murray TG, Lewis ML, Rosenfeld PJ, Smiddy WE. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002; 22(1):19–24.

- 10) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol. 1985; Dec;103(12):1796-1806.
- 11) Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012; 119(4):789-801.
- 12) Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014 Oct; 121(10):1904-1914.
- 13) Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010; 117(6):1064-1077.
- 14) Payne JF, Wyckoff CC, Clark WL, Bruce BB, Boyer DS, Brown DM; TREX-DME Study Group. Randomized Trial of Treat and Extend Ranibizumab With and Without Navigated Laser Versus Monthly Dosing for Diabetic Macular Edema: TREX-DME 2-Year Outcomes. Am J Ophthalmol. 2019 Jun;202:91-99.
- 15) Zur D, Fischer N, Tufail A, Monés J, Loewenstein A. Postsurgical cystoid macular edema. Eur J Ophthalmol. 2011;21 Suppl 6:62-68.
- 16) Rahimy E, Khurana RN. Anterior segment migration of dexamethasone implant: risk factors, complications, and management. Curr Opin Ophthalmol. 2017 May;28(3):246-251.

5. Eigene Originalarbeiten zum Thema

- A.** Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy - a case series.
Herold TR, Prause K, Wolf A, Mayer WJ, Ulbig MW.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Dec; 252:1985-1991.
Impact Factor (2014): 1,908
- B.** Long-term Results and Recurrence Rates after Spironolactone Treatment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy.
Herold TR, Prause K, Mayer W, Ulbig M, Wolf A.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Feb; 255:221-229.
Impact Factor (2017): 2,249
- C.** Response of neovascular central serous chorioretinopathy to an extended upload of anti-VEGF agents.
Schworm B, Luft N, Keidel LF, Hagenau F, Kern C, **Herold T**, Kortuem KU, Priglinger SG, Siedlecki J.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020, Feb 28. doi: 10.1007/s00417-020-04623-w.
Impact Factor (2018): 2,25
- D.** Ranibizumab non-response in pachychoroid neovascularopathy: Effects of switching to aflibercept
Schworm B, Luft N, Keidel L, **Herold T**, Wolf A, Priglinger S, Siedlecki J
Sci Rep. 2020 May 21;10(1):8439. doi: 10.1038/s41598-020-65370-w.
Impact factor (2018): 4,01
- E.** 3-Year-Data of Combined Navigated Laser Photocoagulation (Navilas) and Intravitreal Ranibizumab compared to Ranibizumab Monotherapy in DME patients.
Herold TR, Langer J, Vounotrypidis E, Kernt M, Liegl R, Priglinger SG.
PLoS One. 2018 Aug 23; 13:e0202483. doi: 10.1371/journal.pone.0202483. 2018.
Impact Factor (2018): 2,776
- F.** Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice.
Weiss M, Sim DA, **Herold T**, Schumann RG, Liegl R, Kern C, Kreutzer T, Schiefelbein J, Rottmann M, Priglinger S, Kortuem KU.
Retina. 2018; 38(12):2293-2300.
Impact Factor (2018): 3,815

- G.** Gender-related differences in patients treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medication for diabetic macular edema.
Schiefelbein J, Müller M, Kern C, **Herold T**, Liegl R, Fasler K, Jeliaskova D, Priglinger SG, Kortuem KU.
Eur J Ophthalmol. 2020 Jan 14;1120672119899627.
Impact Factor (2018): 1,716
- H.** Two-year visual acuity and structural outcomes in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal Aflibercept - a retrospective cohort study.
Kern C, Schiefelbein J, Fu DJ, Schworm B, Sim D, **Herold T**, Priglinger SG, Kortuem KU.
Clinical Ophthalmology 2020;14 533–541
Impact factor (2018): 2,04
- I.** Scleral fixation of fluocinolone acetonide implant in eyes with severe iris-lens diaphragm disruption and recalcitrant CME: The Fluocinolone-loop-anchoring Technique (FLAT).
Herold TR, Liegl R, Koenig S, Almarzooqui A, Priglinger SG, Wolf A.
Ophthalmol Ther. 2020 Feb 13. doi: 10.1007/s40123-020-00232-2.
Impact factor (2018): 3,0
- J.** Evaluation of functional outcomes and OCT-biomarkers after intravitreal dexamethasone implant for postoperative cystoid macular edema in vitrectomized eyes.
Freissinger S, Vounotrypidis E, Wolf A, Kortüm K, Sakkias F, **Herold T**, Priglinger S, Mayer WJ, Shajari M.
J Ophthalmol 2020, Apr 28;2020:3946531. doi: 10.1155/2020/3946531.
Impact Factor (2019): 1,58

6. Gesamtschriftenverzeichnis

1. Originalarbeiten als Erst - oder Letztautor:

- 1.1. Scleral fixation of fluocinolone acetonide implant in eyes with severe iris-lens diaphragm disruption and recalcitrant CME: The Fluocinolone-loop-anchoring Technique (FLAT).
Herold TR, Liegl R, Koenig S, Almarzooqui A, Priglinger SG, Wolf A.
Ophthalmol Ther. 2020 Feb 13. doi: 10.1007/s40123-020-00232-2.
Impact factor (2018): 3,0
- 1.2. 3-Year-Data of Combined Navigated Laser Photocoagulation (Navilas) and Intravitreal Ranibizumab compared to Ranibizumab Monotherapy in DME patients.
Herold TR, Langer J, Vounotrypidis E, Kernt M, Liegl R, Priglinger SG.
PLoS One. 2018 Aug 23;13:e0202483. doi: 10.1371/journal.pone.0202483.
Impact Factor (2018): 2,776
- 1.3. Long-term Results and Recurrence Rates after Spironolactone Treatment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy.
Herold TR, Prause K, Mayer W, Ulbig M, Wolf A.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Feb;255:221-229.
Impact Factor (2017): 2,249
- 1.4. Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy - a case series.
Herold TR, Prause K, Wolf A, Mayer WJ, Ulbig MW.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Dec;252:1985-1991.
Impact Factor (2014): 1,908
- 1.5. Interferon alpha for the treatment of melanocytic conjunctival lesions.
Herold TR, Hintschich C.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Jan;248:111-115.
Impact Factor (2010): 2,158
- 1.6. Intravitreal triamcinolone and laser photocoagulation for retinal angiomatous proliferation.
Kriegelstein TR, Kampik A, Ulbig M.
Br J Ophthalmol. 2006 Nov;90:1357-1360. Epub 2006 Aug 2.
Impact Factor (2006): 2,542

- 1.7. Consenting to cornea donation: influencing factors.

Krieglstein TR, Welge-Lüssen UC, Priglinger S, Kampik A, Priemer F, Neubauer AS.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002 Oct;240:816-821.

Impact Factor (2002): 1,191

- 1.8. Cornea donation. Factors influencing consent.

Krieglstein TR, Neubauer AS, Welge-Lüssen U, Priglinger S, Kampik A, Priemer F.

Ophthalmologe. 2001 Jun;98:545-549.

Impact Factor (2001): 0,552

2. Originalarbeiten als Koautor:

- 2.1. Ranibizumab non-response in pachychoroid neovasculopathy: Effects of switching to Aflibercept
Schworm B, Luft N, Keidel L, **Herold T**, Wolf A, Priglinger S, Siedlecki J
Sci Rep. 2020 May 21;10(1):8439. doi: 10.1038/s41598-020-65370-w.
Impact factor (2018): 4,01
- 2.2. Evaluation of functional outcomes and OCT-biomarkers after intravitreal dexamethasone implant for postoperative cystoid macular edema in vitrectomized eyes.
Freissing S, Vounotrypidis E, Wolf A, Kortüm K, Sakkias F, **Herold T**, Priglinger S, Mayer WJ, Shajari M.
J Ophthalmol 2020, Apr 28; 2020:3946531. doi: 10.1155/2020/3946531.
Impact Factor: 1,58
- 2.3. Response of neovascular central serous chorioretinopathy to an extended upload of anti-VEGF agents.
Schworm B, Luft N, Keidel LF, Hagenau F, Kern C, **Herold T**, Kortuem KU, Priglinger SG, Siedlecki J.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020, Feb 28. doi: 10.1007/s00417-020-04623-w.
Impact Factor (2018): 2,25
- 2.4. Two-year visual acuity and structural outcomes in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal Aflibercept - a retrospective cohort study.
Kern C, Schiefelbein J, Fu DJ, Schworm B, Sim D, **Herold T**, Priglinger SG, Kortuem KU.
Clinical Ophthalmology 2020:14 533–541.
Impact factor (2018): 2,04
- 2.5. Gender-related differences in patients treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medication for diabetic macular edema.
Schiefelbein J, Müller M, Kern C, **Herold T**, Liegl R, Fasler K, Jeliaskova D, Priglinger S, Kortuem KU.
Eur J Ophthalmol. 2020 Jan 14:1120672119899627.
Impact Factor (2018): 1,716

- 2.6. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice.
Weiss M, Sim DA, **Herold T**, Schumann RG, Liegl R, Kern C, Kreutzer T, Schiefelbein J, Rottmann M, Priglinger S, Kortuem KU.
Retina. 2018; 38(12):2293-2300.
Impact Factor (2018): 3,815
- 2.7. Evaluation of a short-term topical interferon α -2b treatment for histologically proven melanoma and primary acquired melanosis with atypia.
Garip A, Schaumberger MM, Wolf A, **Herold TR**, Miller CV, Klingenstein A, Schebitz-Walter K, Hintschich CR.
Orbit. 2016; 35(1):29-34.
Impact Factor (2016): 0,79
- 2.8. Comparison of Intravitreal Dexamethasone Implant versus Intravitreal Ranibizumab as a First-Line Treatment of Macular Oedema due to Retinal Vein Occlusion.
Mayer WJ, Hadjigoli A, Wolf A, **Herold T**, Haritoglou C.
Klin Monbl Augenheilkd. 2015 Nov;232(11):1289-1296.
Impact Factor (2015): 0,689
- 2.9. Utility values in patients with acquired anophthalmus.
Hirneiss C, Neubauer AS, **Herold TR**, Kampik A, Hintschich C.
Orbit. 2009; 28(6):332-336.
Impact factor (2009) : 0,85
- 2.10. Image quality characteristics of a novel colour scanning digital ophthalmoscope (SDO) compared with fundus photography.
Strauss RW, **Krieglstein TR**, Priglinger SG, Reis W, Ulbig MW, Kampik A, Neubauer AS.
Ophthalmic Physiol Opt. 2007;27(6):611-618.
Impact Factor (2007): 1,097
- 2.11. Comparison of optical coherence tomography and fundus photography for measuring the optic disc size.
Neubauer AS, **Krieglstein TR**, Chryssafis C, Thiel M, Kampik A.
Ophthalmic Physiol Opt. 2006;26(1):13-18.
Impact Factor (2006): 1,483

3. Kasuistiken/Case Reports:

- 3.1. Hemianopia and visual loss due to progressive multifocal leukoencephalopathy in natalizumab-treated multiple sclerosis.

Herold TR, Jakl V, Graser A, Eibl-Lindner K.

Clin Ophthalmol. 2012;6:1131-1133.

Impact Factor (2012): 1,31

4. Buchkapitel:

- 4.1. Standardabläufe in der Augenheilkunde

Kapitel 7.1. CRCS und Kapitel 7.2 Netzhaut diabetisch

Hirnei, Mackert, Messmer, Priglinger (Herausgeber)

Verlag: Thieme; Auflage: 1 (2. September 2020)

Sprache: Deutsch

ISBN-10: 3132419508

ISBN-13: 978-3132419506

5. Sonstige Veröffentlichungen:

- 5.1. Chorioretinopathia centralis serosa – bisherige und neue Therapiestrategien.

Herold TR, Prause K, Wolf A, Ulbig MW.

ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde und augenärztliche Fortbildung
2014; 35:368-372.