

Aus der Augenklinik und Poliklinik der  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Siegfried G. Priglinger

**Langzeiteffekt vom Dexamethason Implantat als  
Therapieoption für das zystoide Makulaödem  
nach pars plana Vitrektomie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. univ. Sigrid Barbara Freissinger

aus Bozen

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Mayer

Mitberichterstatter: apl. Prof. Dr. Christos Haritoglou

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:  
Dr. med. Efsthathios Vounotripidis

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2021

---

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INHALTSVERZEICHNIS</b>  | <b>3</b>  |
| <b>ZUSAMMENFASSUNG</b>   | <b>5</b>  |
| <b>ABSTRACT (ENGLISH)</b>  | <b>6</b>  |
| <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>   | <b>7</b>  |
| <b>TABELLENVERZEICHNIS</b>   | <b>8</b>  |
| <br>   |           |
| <b>1. EINLEITUNG</b>   | <b>11</b> |
| <br>   |           |
| <b>1.1. ANATOMIE UND KRANKHEITSBILDER</b>  | <b>11</b> |
| 1.1.1. DER GLASKÖRPER (CORPUS VITREUM)   | 11        |
| 1.1.2. EPIRETINALE MEMBRAN   | 12        |
| 1.1.3. NETZHAUTABLÖSUNG  | 13        |
| 1.1.4. KOMBINIERTE PHAKOVITREKTOMIE  | 13        |
| 1.1.5. IRVINE GASS SYNDROM   | 14        |
| <br>   |           |
| <b>1.2. ZIEL DER STUDIE</b>  | <b>15</b> |
| <br>   |           |
| <b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>  | <b>16</b> |
| <br>   |           |
| <b>2.1. STUDIENDESIGN</b>  | <b>16</b> |
| <b>2.2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN</b>   | <b>17</b> |
| 2.2.1. EINSCHLUSSKRITERIEN:  | 17        |
| 2.2.2. AUSSCHLUSSKRITERIEN:  | 17        |
| <b>2.3. DATENERFASSUNG</b>   | <b>18</b> |
| 2.3.2. PRÄOPERATIVE DATEN  | 18        |
| 2.3.3. POSTOPERATIVE DATENN  | 20        |
| <b>2.4. OPERATIONSTECHNIK</b>  | <b>20</b> |
| <b>2.5. VERWENDETE MESSMETHODEN</b>  | <b>22</b> |
| 2.5.1. SPALTLAMPENUNTERSUCHUNG   | 22        |
| 2.5.2. BEURTEILUNG DES AUGENHINTERGRUNDES DURCH DIE FUNDUSKOPIE                        | 22        |
| 2.5.3. MESSUNG DES AUGENINNENDRUCKES DURCH DIE APPLANATIONSTONOMETRIE NACH<br>GOLDMANN | 22        |

---

|   |           |
|---|-----------|
| 2.5.4. ERHEBUNG DER NERVENFASERSCHICHT DURCH DAS SPECTRAL DOMAIN- OCT | 23        |
| 2.6. STATISTISCHE AUSWERTUNG  | 24        |
| <b>3. ERGEBNISSE</b>  | <b>26</b> |
| 3.1. REZIDIV, PERSISTENZ UND OCT-MORPHOLOGIE VOM PCMÖ                 | 29        |
| 3.2. DIE SEHSCHÄRFE UND ZENTRALE NETZHAUTDICKE                        | 30        |
| 3.3. PRÄDIKTIVE FAKTOREN  | 32        |
| 3.4. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE  | 34        |
| <b>4. DISKUSSION</b>  | <b>35</b> |
| 4.1. BISHERIGE STUDIENLAGE  | 35        |
| 4.2. PATIENTENKOLLEKTIV   | 39        |
| 4.3. LIMITIERUNGEN DER STUDIE   | 44        |
| 4.4. AUSBLICK   | 45        |
| <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>   | <b>47</b> |
| <b>DANKSAGUNG</b>   | <b>53</b> |
| <b>LEBENS LAUF</b>  | <b>55</b> |

Anmerkung: Aus Gründen leichterer Lesbarkeit wurde teilweise auf weibliche Formulierungen verzichtet; die in dieser Arbeit verwendeten Bezeichnungen richten sich an Benutzer beiderlei Geschlechts.

---

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Das Ziel dieser Arbeit war die Wirksamkeit des Dexamethason-Implantates (DEX) zur Behandlung des postoperativen zystoiden Makulaödems (PCMÖ) in vitrektomierten Augen zu evaluieren und mögliche visuelle und morphologische OCT-Prädiktionsfaktoren auszuwerten.

**Methodik:** In dieser retrospektiven Studie wurden seit 2010 all jene Augen evaluiert, die nach einer pars plana Vitrektomie (ppV) ein zystoides Makulaödem entwickelten und anschließend mit mindestens einer Injektion von Ozurdex® behandelt wurden. Die Diagnosen für die Indikationsstellung einer ppV waren einerseits das Vorliegen einer epiretinalen Membran (ERM), andererseits eine Netzhautablösung (NA). Neben der bestkorrigierten Sehschärfe wurde die zentrale Netzhautdicke (CRT), die organmorphologische Zusammensetzung der Makula (subretinale Flüssigkeit SRF; intraretinale Zysten IRZ; Kontinuität der ellipsoide Zone EZ), und die Anzahl der Injektionen untersucht. Ein Augenmerk wurde zusätzlich auf Steroidresponder durch das Dexamethason-Implantat gesetzt.

**Ergebnisse:** Es konnten 46 Augen mit ERM und 15 Augen mit Netzhautablösung in die Studie eingeschlossen werden. In der ERM-Gruppe war es wahrscheinlicher, einen guten BCVA als in der NA- Gruppe zu erhalten (Odds Ratio [OR], 1,168; 95% Konfidenzintervall [CI], 1,003-1,360;  $p=0,046$ ). Das Fehlen einer SRF war ein prädiktiver Faktor für eine niedrigere Sehleistung ( $p=0,043$ ), im Vergleich zu einer intakten EZ ( $p=0,209$ ) oder einem naivem Linsenstatus ( $p=0,853$ ). Bei jenen Augen, die einen schlechteren Ausgangsvisus aufwiesen, war nach 12 Monaten eine Steigerung von über einer Zeile an Visus feststellbar ( $p=0,001$ ). Ein erhöhter Augeninnendruck wurde bei 18% der Augen festgestellt.

**Schlussfolgerung:** Der beste korrigierten Visus, das Fehlen von SRF und die Indikation der Operation haben eine statistisch signifikante Auswirkung auf das endgültige Ergebnis nach Behandlung mit dem Dexamethason-Implantat gegen das PCMÖ bei vitrektomierten Augen. Ein naiver Status und eine intakte EZ scheinen keinen prädiktiven Wert auf die visuelle Vorhersehbarkeit zu haben.

---

## Abstract (English)

**Purpose:** To evaluate the efficacy of dexamethasone implant (DEX) for the treatment of postoperative cystoid macular edema (PCME) in vitrectomized eyes and to investigate visual and morphological OCT predictive factors.

**Methods:** In this retrospective study, eyes with PCME after vitrectomy were treated with at least one DEX injection and were observed over 12 months. Indications for surgery were epiretinal membrane (ERM) or rhegmatogenous retinal detachment (RRD) without macular involvement. Prior treatments, if any, were noted. Best corrected visual acuity (BCVA), central foveal thickness (CFT), and OCT morphology including the presence of intraretinal cysts/fluid or subretinal fluid (IRF, SRF) and ellipsoid zone (EZ) continuity were evaluated. Correlations between OCT measures and visual outcomes were analyzed by the generalized estimating equations procedure.

**Results:** Forty-six eyes with ERM and 15 eyes with RRD were enrolled. The ERM group was more likely to gain BCVA than RRD (odds ratio [OR], 1.168; 95% confidence interval [CI], 1.003-1.360;  $p=0.046$ ). The absence of SRF (OR, 0.860; 95% CI, 0.743-0.995;  $p=0.043$ ) was predictive of worse BCVA, whereas the integrity of EZ (OR, 1.094; 95% CI, 0.951-1.257;  $p=0.209$ ) or naïve status (OR, 0.946; 95% CI, 0.871-1.137,  $p=0.853$ ) was not. Eyes with a worse baseline BCVA were more likely to gain  $>1$  line after 12 months (OR, 1.485; 95% CI, 1.171-1.884,  $p=0.001$ ).

**Conclusion:** The efficacy of the treatment of PCME in vitrectomized eyes seems to be affected by baseline BCVA, the absence of SRF, and the indication for surgery. Naïve status appears not to play any significant role in the prediction of BCVA.

**Key Words:** Dexamethasone implant, epiretinal membrane, postoperative cystoid macular edema; vitrectomy, rhegmatogenous retinal detachment

---

## Abbildungsverzeichnis

Im Sinne einer Anpassung an das Arbeitsthema wurden bei einigen Abbildungen leichte Veränderungen (grafische Umgestaltung, Begriffsmodifikation) vorgenommen.

Diese veränderten oder ergänzten Abbildungen erhalten den Zusatz „modifiziert“ beziehungsweise „ergänzt“ nach/ aus mit anschließender Quellenangabe des Originals. Selbst entworfene oder entnommene Abbildungen erhalten den Zusatz „eigene Darstellung“ beziehungsweise „entnommen aus“ mit anschließender Quellenangabe.

|  |    |
|--|----|
| ABBILDUNG 1. SCHEMATISCHER SCHNITT DES RECHTEN AUGAPFELS.....  | 11 |
| ABBILDUNG 5 PROZENTUELLE ANGABE AN AUGEN, DIE 1,2 ODER 3 DEX-INJEKTIONEN<br>ERHIELTEN IN BEZUG AUF DIE INDIKATION FÜR DIE OPERATION. DER PROZENTSATZ AN<br>AUGEN NAHM MIT ZUNEHMENDER ANZAHL AN INJEKTIONEN FÜR BEIDE INDIKATIONEN<br>DER OPERATION PROGRESSIV AB. ....  | 28 |
| ABBILDUNG 6 PROZENTUELLE ANGABE AN AUGEN, DIE 1,2 ODER 3 DEX-INJEKTIONEN<br>ERHIELTEN IN BEZUG AUF DIE ZUVOR ERFOLGTE BEHANDLUNG. DER PROZENTSATZ NAHM<br>MIT ERHÖHTER NUMMER AN INJEKTIONEN UNABHÄNGIG VOM BEHANDLUNGS- STATUS AB.<br>.....   | 28 |
| ABBILDUNG 7: PROZENTSATZ ALLER AUGEN, DIE >1 ZEILE AN VISUS ABGENOMMEN HABEN,<br>GLEICH GEBLIEBEN SIND ODER >1 ZEILE AN VISUS DAZUGEWONNEN HABEN IM BEZUG AUF<br>DEN BEHANDLUNGSSTATUS UND DIE INDIKATION DER OPERATION. DAS NAIVE AUGE MIT<br>ERM WEIST EHER EINEN VISUSGEWINN AUF UND WENIGER WAHRSCHEINLICH EINEN<br>VISUSVERLUST IM VERGLEICH ZUM VORBEHANDELTEN AUGE MIT ERM. AUF DER<br>ANDEREN SEITE SCHEINEN DIE AUGEN MIT EINER NA EHER EINE VISUSSTEIGERUNG ZU<br>ERHALTEN, WENN SIE ZUVOR BEHANDELT WERDEN..... | 31 |

---

## Tabellenverzeichnis

|   |      |
|---|------|
| TABELLE 1 DEMOGRAPHISCHE DATEN, LINSENSATUS, VORBEHANDLUNG, MITTLERE ANZAHL AN INJEKTIONEN, MITTLERE DAUER ZWISCHEN PPV UND BEGINN PCMÖ, UND ZWISCHEN DIAGNOSE DES PCMÖ UND DER ERSTEN DEX-INJEKTION IN ALLE AUGENUND NACH ABHÄNGIGKEIT DER DIAGNOSEN. .... | 27   |
| TABELLE 2 VISUS (LOGMAR) AND CRT ( $\mu$ M) ALS MITTLERE STANDARDDEVIATION (BEREICH) ZUM BASELINE ZEITPUNKT UND 12 MONATE (12M) DANACH MIT BEZUG AUF DIE VORBEHANDLUNG UND DIE INDIKATION DER OPERATION.....  | 3131 |
| TABELLE 3 PRÄDIKTIVE FAKTOREN FÜR DAS ENDGÜLTIGE VISUELLE ERGEBNIS NACH 12 MONATEN NACH DER ERSTEN DEX-INJEKTION.....   | 3434 |

---

## Abkürzungsverzeichnis

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration

BRS = Blutretinaschranke

BSS = balanced salt solution

BZW = beziehungsweise

CI = Konfidenzintervall

CRT = Zentrale retinale Dicke

C<sub>2</sub>F<sub>6</sub> = Perfluorethan

DEX = Dexamethason

Dpt = Dioptrie

SRF = subretinale Flüssigkeit

ERM = epiretinale Membran

ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

EZ = ellipsoide Zone

GEE = Generalized estimating equation

IGS = Irvine Gass Syndrom

IOD = intraokulärer Druck

IRF = intraretinale Flüssigkeit

NA = Netzhautablösung

NSAID = nicht steroidale antirheumatische Therapie

OCT = Optische Kohärenztomografie

---

OR = Odds Ratios

O<sub>2</sub> = Sauerstoff

PCMÖ = postoperatives zystoides Makulaödem

PCME = postoperative cystoid macular edema (PCMÖ auf Englisch)

PFCL = Perfluorcarbon liquid

RNFL= retinal nerve fiber layer

RPE = Retinales Pigmentepithel

u.a. = unter anderem

---

# 1. Einleitung

## 1.1. Anatomie und Krankheitsbilder

Das Auge stellt jenes Sinnesorgan dar, welches 80% unserer Sinnesempfindungen aufnimmt.(1) Seine Anatomie und Physiologie wurde bereits vielfach beschrieben. Im Folgenden soll daher nur auf jene Strukturen und Krankheitsbilder näher eingegangen werden, welche zum Verständnis dieser Arbeit dienen.

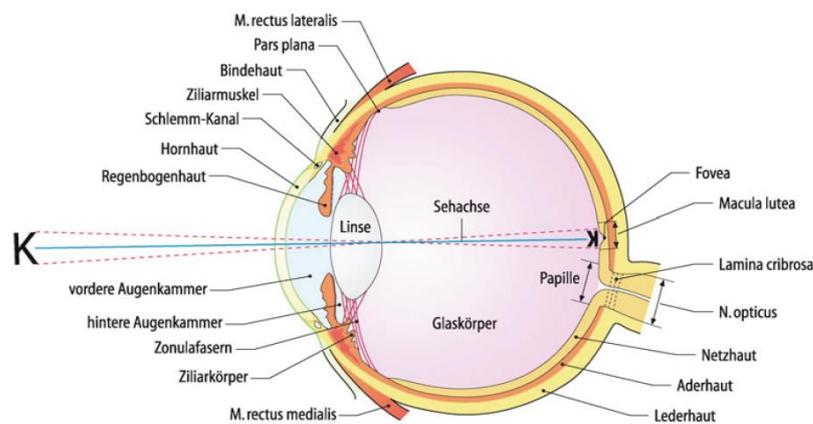


Abbildung 1. Schematischer Schnitt des rechten Augapfels

### 1.1.1. Der Glaskörper (corpus vitreum)

Der Glaskörper stellt die gallertartige transparente Substanz dar, die das Auge von innen auskleidet. Er füllt den Glaskörperraum zwischen Auge und Linse aus. Seine Hauptfunktion stellt das Aufrechterhalten der Struktur des Auges dar. Die durchsichtige Struktur setzt sich zusammen aus 98% Wasser, die restlichen 2% bestehen aus Hyaluronsäure und Kollagenfasern. Die Transparenz ist eine Grundvoraussetzung für die einfallenden Lichtstrahlen. (2)

### 1.1.2. Epiretinale Membran

Eine epiretinale Membran stellt eine flächige, fibrozelluläre Struktur dar, welche sich auf der Netzhautoberfläche bilden kann. Ein Wachstum der Zellen (Proliferation) dieser Membran kann zu einer Kontraktion der darunter liegenden Netzhaut führen und dadurch eine Visusminderung verursachen. In einem fortgeschrittenem Stadium kann diese sogenannte epiretinale Membran (ERM) zu einem Makulaödem mit intraretinaler Flüssigkeit,- zu einer Faltenbildung oder auch zu einer Trennung der Netzhautschichten führen. (2)

Die Ätiologie ist meist unklar (idiopathisch), es kann aber auch nach Traumata, Gefäßverschlüssen, Entzündungen, Lasertherapie oder Operationen zu einer sekundären ERM kommen. Nicht selten ist die Ursache eine vorangegangene Glaskörperablösung, welche restliches Gewebe auf der Netzhautoberfläche hinterlässt. (2)

Die Befunde einer Epiretinalen Membran können in diverse Stufen eingeteilt werden. So wird im Anfangsstadium eine transparente, unregelmäßige Schicht, die einen cellophanähnlichen Reflex bildet, beobachtet. In einem weiteren Schritt verdickt sich die Membran und führt dadurch durch Traktion zu einer Distorsion der Blutgefäße. In einem fortgeschrittenerem Stadium kann die ERM zu Verziehungen der Blutgefäße führen, bis hin zu Netzhautfalten. Diese können wiederum darunterliegende Strukturen verdecken. Ein fortgeschrittener Befund kann bis hin zu beginnenden Löchern, sogenannte Pseudoforamen, zystoidem Makulaödem oder kleineren Blutungen führen.(2)

Ein Makulaödem mit intraretinaler Flüssigkeit oder traktiver Komponente kann eine Visusminderung mit störenden Metamorphopsien auslösen.

In einem fortgeschrittenen Fall kann ein operatives Entfernen der Membran, ein sogenanntes „Peeling“, durchgeführt werden im Rahmen einer Pars Plana Vitrektomie.

### 1.1.3. Netzhautablösung

Eine Netzhautablösung ist gekennzeichnet durch eine Abhebung der neurosensorischen Netzhaut von dem darunter gelegenen Pigmentepithel. Es gibt drei Formen der Netzhautablösung (NA):

- Rhegmatogene NA: die häufigste Art der NA, ursächlich hierfür sind Netzhautrisse oder Netzhautlöcher
- Exsudative NA: hierbei führt eine Flüssigkeit aus den Aderhautgefäßen zu einer Schädigung des Pigmentepithels
- Traktive NA: ein Zug der Glaskörpergrenzmembran führt zu einer sogenannten „Traktionsablösung“.

In dieser Arbeit wird lediglich die rhegmatogene NA thematisiert. Diese wird durch eine pars plana Vitrektomie behandelt, wobei hierbei die Netzhaut durch fokale Laserung und eine Gasamponade wieder angelegt wird.

### 1.1.4. Kombinierte Phakovitrektomie

Die Vitrektomie generell wird durchgeführt, um den Glaskörper zu entfernen. Dafür gibt es diverse Indikationen. Eine kombinierte Phakovitrektomie umfasst eine Vitrektomie kombiniert mit einer Kataraktoperation.

Diese Kombination hat multiple Gründe. So kann dadurch zum Beispiel einerseits ein verminderter Einblick durch die Linse für den Operateur verhindert werden. (3) Darüber hinaus hat der Großteil der Patienten, die eine Vitrektomie benötigen, nach einem Jahr eine vorliegende beginnende oder fortgeschrittene Katarakt. (4) Dies heißt man beugt einer weiteren Operation vor und kann somit ebenfalls Kosteneffizienz gewinnen. Eine beschleunigte Kataraktentwicklung nach der Vitrektomie ist unvermeidbar und tritt mit einer erhöhten Inzidenz von 68% bis 80% in einem zweijährigen Follow-up auf. (4) Zu den Ursachen zählen hierbei eine verminderte Nährstoffhalt der Linse, sowie eine mechanische Komponente durch die diversen Tamponaden im Glaskörperraum.

### 1.1.5. Irvine Gass Syndrom

Ray Irvine Jr. und J. Donald M. Gass waren vor circa 50 Jahren die ersten, die es beschrieben: das postoperative zystoide Makulaödem (PCMÖ), auch Irvine Gass Syndrom (IGS) genannt. (5) Es zählt zu den Hauptursachen eines Sehverlustes nach einer Kataraktoperation, einer pars plana Vitrektomie (ppV), sowie kombinierter Phakovitrektomie und tritt in der Regel 4 bis 12 Wochen postoperativ auf, wobei der Gipfel bei 4-6 Wochen liegt. (6) Das akute PCMÖ mag zu einer Spontanremission führen, aber bei manchen Augen kommt es zu einer chronischen, visuslimitierenden Form, deren Therapie sich als schwierig herausstellt.

Der Pathomechanismus ist multifaktoriell: die größte Ätiologie scheint entzündlichen Ursprungs zu sein. (7) Ein chirurgisches Trauma an der Iris, dem Linsenepithel, sowie dem Ziliarkörper verursachen einen Entzündungsreiz im vorderen Augenabschnitt. Dadurch wird eine Entzündungskette aktiviert, die zu einer Ausschüttung von Zytokinen, Histaminen und Prostaglandinen führt. Im Rahmen eines endogenen Prozesses führen folglich vasopermeable Faktoren zu Veränderungen der Blut-Kammerwasserschranke, aber auch zur Steigerung der Permeabilität der Blut-Retinaschranke (BRS). Infolgedessen, kommt es zu einer Akkumulation von extrazellulärer Flüssigkeit in der äußeren plexiformen Schicht, sowie in der äußeren Körnerschicht der Netzhaut. (7)(8)(9) Das Resultat ist die Erscheinung eines zystoiden Makulaödems, das gekennzeichnet ist durch perifoveale Zysten, bis hin zu lamellären Löchern, eine Unterbrechung der Ellipsoid-Zone (EZ) in der optischen Kohärenz Tomographie (OCT), sowie in manchen Fällen die Bildung von subretinaler Flüssigkeit (SRF).

Die Inzidenz eines akuten PCMÖs in der Fluoreszenzangiographie wird mit bis zu 20-30% angegeben, im OCT sogar mit bis zu 41%. (10) Allerdings sind nur wenige PCMÖs durch Metamorphopsien oder ein zentrales Skotom symptomatisch.

Bei dem akuten IGS kann es spontan und ohne Therapie zu einer Remission kommen. Bei fehlender Resorption des Ödems treten langsam strukturelle Veränderungen in den Netzhautschichten auf, die zu einem irreversiblen Sehkraftverlust führen können. (11) Ein PCMÖ wird als chronisch gekennzeichnet, wenn intraretinale Flüssigkeit (IRF) länger als sechs Monate persistiert.

## 1.2. Ziel der Studie

Die Indikationen für Vitrektomien, bzw. für Phakovitrektomien nehmen Jahr für Jahr zu. Daher steigt auch das zwar seltene Risiko eines PCMÖs kumulativ.

Dieses kann sich zwar auch durch spontane Regression zurückbilden. Ist dies allerdings nicht der Fall, so kann diese Sonderform eines Makulaödems mit irreversiblen Strukturveränderungen mit Visusminderung einhergehen.

Der multifaktorielle Pathomechanismus des PCMÖs macht einen klar definierten Therapieansatz umso schwieriger. Nach wie vor gibt es hierfür auch keinen Goldstandard. Therapieansätze bestehen in topischer Medikation mit NSAID, Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) oder in Steroiden im topischen, parabulbären Modus (Triamcinolon) oder intravitreal appliziert. Bei Persistenz des Ödems oder großer zentraler retinaler Dicke wird auch in der Literatur häufiger vom Ozurdex gesprochen, dem länger haltbaren Dexamethason Implantat (Ozurdex®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA und Allergan Pharmaceuticals, Irland). Dieses wird als biologisch abbaubares Depotform intravitreal verabreicht und zielt eine steroidale Abschirmung in Fällen mit postoperativem Makulaödem an. (12)(13) Die Zulassung für das Dexamethason Implantat ist derzeit für die Therapie von diabetischem Makulaödem, nicht-infektiöser Uveitis und sekundärem Makulaödem nach Venenverschlüssen gegeben. (14)(15)(16)(17)

Dennoch wurde das Implantat in den letzten Jahren für die Behandlung des postoperativen Makulaödems, unabhängig von der präoperativen Diagnose, aufgrund der guten Ergebnisse häufiger angewandt. (18)(19)(20)

Basierend auf diesem Hintergrund ist es das Ziel dieser Studie ein Datenkollektivs auszuarbeiten, welches den Therapieansatz des Dexamethason Präparates bei Irvine Gass Syndrom nach Vitrektomien bewertet. Der Langzeiteffekt (12 Monate) und die Effizienz von Ozurdex® für die Behandlung des PCMÖs soll in vitrektomierten Augen evaluiert werden.

Diverse Parameter, die einen Einfluss auf das funktionelle Ergebnis haben könnten, wurden zudem im retrospektiven Charakter untersucht, um die Wirksamkeit des Dexamethason-Implantats zudem einzugrenzen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Es wurde eine retrospektive longitudinale Fallserie an der Universitätsklinik für Augenheilkunde der Ludwig Maximilians Universität in München durchgeführt.

Zunächst war die Studie vom Prüfungsausschuss der Institution Augenklinik der Ludwig Maximilians Universität in München akzeptiert worden. Die Zustimmung der Ethikkommission lag zudem vor.

Das Projekt entsprach den Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen gemäß dem Weltärztebund und der Deklaration von Helsinki. Die Nutzen-Risiko-Bewertung war akzeptabel, da die Studie einen retrospektiven Charakter aufwies, und es sich bei den Messmethoden um nicht invasive und schmerzlose handelte.

Basierend auf dem elektronischen Datenbanklager (Smart eye data base) konnten all jene vitrektomierten Augen, die postoperativ ein PCMÖ entwickelten und mit mindestens einem Dexamethason Implantat behandelt wurden, evaluiert werden. Der Nachbeobachtungszeitraum war auf mindestens ein Jahr gesetzt. Die Indikationen für die Operation waren auf eine epiretinale Membran (ERM) und eine Netzhautablösung (NA) ohne makuläre Beteiligung beschränkt. Alle Augen waren postoperativ pseudophak und hatten eine implantierte Hinterkammerlinse. Das postoperative zystoide Makulaödem wurde klinisch und mittels Spectral Domain optischer Kohärenztomographie (SD-OCT, Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) diagnostiziert.

Augen mit komplexer Vorerkrankung, die einen Risikofaktor für die Entwicklung eines PCMÖs aufwiesen, oder die eine postoperative Komplikation entwickelten wurden ausgeschlossen (siehe 5.2.2. Ausschlusskriterien).

## 2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

### 2.2.1. Einschlusskriterien:

Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte anhand folgender Kriterien:

- PCMÖ nach ppV aufgrund von ERM oder NA ohne makuläre Beteiligung
- Postoperative Pseudophakie (präoperativ war Phakie oder Pseudophakie möglich)
- Therapie mit mindestens einem Dexamethason Implantat
- Follow-up Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Behandlung mit Dexamethason Implantaten

### 2.2.2. Ausschlusskriterien:

Sobald bei einem der Probanden eines der folgenden Ausschlusskriterien vorgefunden wurde, konnte er nicht in die Studie eingeschlossen werden:

- Augenverletzung in der Krankengeschichte
- Vorgehende pars plana Vitrektomie
- Postoperative NA
- Weitere chirurgische Interventionen während des Nachbeobachtungszeitraums von einem Jahr
- Topische Therapie mittels Prostaglandin-Analoga
- Komplexe ophthalmologische Vorgeschichte
- Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)
- Diabetes mellitus
- Retinale venöse Gefäßverschlüsse
- Proliferative Vitreoretinopathie (PVR)
- Uveitis

- Postoperative Silikonölfüllung
- Vitreale Hämorrhagien

## 2.3. Datenerfassung

Die Erfassung der Daten erfolgte durch die Auswertung der elektronischen Krankenakten und OCT-Befunde.

Die einzelnen Parameter wurden hierbei in eine standardisierte Excel-Tabelle und SPSS-Tabelle eingetragen und anschließend ausgewertet. Fehlende Werte in der Akte wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Es wurden epidemiologische, prä-, intra- und postoperative Daten erhoben und statistisch ausgewertet. Hierzu zählten:

### 2.3.1. epidemiologische Daten

- Biologisches Geschlecht (Männlich/Weiblich)
- Alter: In absoluten Zahlen angegeben (Jahre)
- betroffenes Auge (Rechts/Links)

### 2.3.2. präoperative Daten

- Linsenstatus: Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt:
  1. Phake PatientInnen mit klarer Linse oder einer Katarakt. Das Stadium der Katarakt spielte hierbei keine Rolle.
  2. Pseudophake PatientInnen; hierzu zählen all jene PatientInnen denen bereits eine künstliche Linse implantiert worden ist.
- Indikation für die Operation
- präoperativer Visus: Ausgewertet wurde die Sehstärke des betroffenen Auges mit bestmöglicher Korrektur (Visus cum correctione) mittels Snellen Optotypen

- Zeitspanne zwischen pars plana Vitrektomie und Auftreten PCMO
- Zeitspanne zwischen Operation und erster Ozurdex® – Injektion
- Frühere therapeutische Ansätze, wobei keine vorangehende Therapie als „Naivität“ bezeichnet wurde
- Anzahl an Ozurdex®- Injektionen

### 2.3.3. Postoperative Daten

- Postoperativer Visus: Ausgewertet wurde die Sehstärke des betroffenen Auges mit bestmöglicher Korrektur (Visus cum correctione) mittels Snellen Optotypen
- OCT-Morphologie (OCT Spectralis Heidelberg Engineering GmbH). Hierbei wurde die zentrale retinale Dicke (CRT) gemäß der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) erhoben. Die morphologischen Veränderungen wie IRF, SRF, und EZ Kontinuität wurden dokumentiert und analysiert.
- Klinische Untersuchung mit Funduskopie
- Augeninnendruckmessung mittels Goldmann Applanationstonometrie

All diese Parameter wurden nach der pars Plana Vitrektomie und vor der ersten Ozurdex®- Injektion erhoben. Die gleichen Parameter wurden zudem ein Jahr nach der ersten Ozurdex®-Eingabe wiederholt überprüft.

Es wurden Subgruppenanalysen gemäß der Diagnosen der epiretinale Membran oder der Netzhautablösung ohne Makula-Beteiligung generiert.

Eine weitere Subgruppenanalyse differenzierte zwischen vorheriger Therapie oder keiner vorangegangener Therapie (vorbehandelt oder naiv). Weitere Parameter wie Rezidiv (Wiederholtes Auftreten eines IGS mit einer CRT > 400 µm und das Vorkommen von IRF und/ oder SRF) und Persistenz (kein Rückgang der CRT im Vergleich zu vor der Ozurdex®- Injektion und das Vorhandensein von IRF und/oder SRF trotz multiplen Dexamethason Injektionen) wurden ausgewertet.

Die studien-spezifischen unerwünschten Nebenwirkungen des Implantats wurden festgehalten. Ein besonderes Augenmerk fiel auf den erhöhten Augeninnendruck (>25 mmHg) nach der Injektion mit der Notwendigkeit augeninnendrucksenkende Augentropfen zu verschreiben. Diese Augen wurden als Steroid-Responder definiert.

## 2.4. Operationstechnik

Nach Weitstellung der Pupille des zu operierenden Auge wurde eine retrobulbäre Anästhesie zur Betäubung angewandt (Bupivikaine 0,5 %).

Falls die Augen noch phak waren, so wurde während der Operation die **Kataraktoperation** als primärer Schritt mit angeschlossen. Dafür erfolgte nach gründlicher Desinfektion bei allen Katarakteingriffen die Eröffnung des Auges mittels eines kornealen Tunnelschnitts (Clear-Cornea-Inzision). Das Viskoelastikum, das während der Operation für ein stabiles Volumen sorgt, wurde in die Vorderkammer gegeben. Als nächste Schritte folgten die Kapsulorhexis, sowie dann die Phakoemulsifikation. Bei letzterem Schritt wurde der Kern erstmal angespült, damit sich Kern und Rinde von der Kapsel trennten, die sogenannte Hydrodissektion. Im Anschluss wurde die Linse durch die Stop-and-Chop-Technik mit dem Ultraschallgerät in Fragmente zerkleinert. Diese Fragmente wurden dann aspiriert. Nach der Irrigation von Kortexresten wurde die verbleibende, intakte hintere Kapsel und der vordere Rhexisrand poliert. Die Hinterkammerlinse wurde nun in die Vorderkammer platzert und optimal zentriert. Zum Abschluss wurden die Inzisionen hydriert und verschlossen.

Nach der extrakapsulären Kataraktextraktion wurde der Eingriff in der gleichen Sitzung erweitert, indem der Operateur eine Pars-plana-Vitrektomie durchführte. Falls noch keine Kataraktoperation erfolgt war, weil die Patienten bereits pseudophak waren, erfolgte nun die Desinfektion. Alle Augen erhielten jedoch eine **Pars Plana Vitrektomie**. Zu diesem Zweck wurden insgesamt drei Trokare 3,5 mm limbusfern gesetzt (temporal inferior, nasal superior und temporal superior). Bei der Peeling Operation wurde für die Trokare die Größe 25 Gauge; bei der Reparatur der NA 23 Gauge gewählt. Die Trokare dienten im Anschluss

als Zugänge für die Infusionskanüle, den Glaskörperschneider (Vitrektom) und die Faseroptik. Nach der Entfernung des zentralen Glaskörpers durch das oszillierende Messer des Vitrektoms wurde in der Peripherie mittels Eindellen der restliche Glaskörper entfernt. In jedem Falle wurde nun die periphere Netzhaut inspiziert. Bei einem Peeling der ERM wurde ein internes Membranpeeling mit Farbstoff (brillant blau) und im Anschluss mit der Eckart-Pinzette durchgeführt. Die Präparation der Membran erfolgte je von der Peripherie beginnend zum Netzhautzentrum (Fovea) hin. Je nach Lage wurde die vorhandene epiretinale Membran oder Membrana limitans interna von der Netzhaut entfernt. Im Falle einer NA wurde diese mittels schwerer Flüssigkeit, nämlich Perfluorcarbon (PFCL) an ihre ursprüngliche Position gebracht. Im Anschluss wurden die instabilen Stellen, wie Hufeisenforamina oder Hufeisenrisse durch Laserkoagulation umriegelt. Diesem Schritt folgte das Ausspülen des PFCLs. Anstelle des Glaskörpers wurde bei Patienten mit epiretinale Membran BSS und bei Patienten mit NA eine Gasfüllung (C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>, 15 %) als Tamponade verwendet. Zum Schluss wurden die Trokare entfernt. Die drei Einstichstellen wurden in der Regel nur dann genäht, wenn sie sich nicht sofort intraoperativ verschließen ließen.

Die Eingriffe wurden von drei erfahrenen Operateuren durchgeführt.

Die **Injektion des Dexamethason-Implantats** wurde unter Lokalanästhesie (topisches Lidocain) und sterilen Bedingungen gemäß den Empfehlungen des Herstellers mit dem mitgelieferten 22-Gauge-Injektionsapplikator durchgeführt. Die Injektion wurde im inferotemporalen oder superotemporalen Quadranten durchgeführt.

## 2.5. Verwendete Messmethoden

Sämtliche Messmethoden waren routinemäßig am Studienauge durchgeführt worden.

### 2.5.1. Spaltlampenuntersuchung

Dieses Routineverfahren einer augenärztlichen Untersuchung war bei den Untersuchungen vor- und nach der Operation, bzw. nach der Ozurdex®-Injektion durchgeführt worden, um den vorderen Augenabschnitt zu begutachten. Im präoperativen Setting war hierfür der Linsenstatus entscheidend (Phakie oder Pseudophakie). Bei einer Phakie wurde nämlich eine Kataraktoperation geplant. Im postoperativen Setting war der Ausschluss von Komplikationen wesentlich, wie etwa ein zu grober Entzündungsreiz.

### 2.5.2. Beurteilung des Augenhintergrundes durch die Funduskopie

Nachdem die Augen durch pupillenerweiternde Augentropfen wie Tropicamid („Mydriaticum stulln UD“ ®,Pharma Firma Stulln) erweitert wurden, konnte durch die indirekte Spaltlampenmikroskopie ein Einblick auf den hinteren Augenabschnitt möglich. Bei der indirekten Ophthalmoskopie wird eine 78- oder 90 dpt – Lupe vor das Auge gehalten. Dadurch wird ein umgekehrtes reales Bild des Fundus erzeugt, welches durch die Spaltlampe vergrößert dargestellt wird. (1) Insbesondere die Retina, die Papille, die Makula und der Gefäßstatus konnte dadurch beurteilt werden. Im postoperativen Status wurde die Lokalisation des Ozurdex-Stäbchens, die Netzhautanlage sowie die gesamte Retina begutachtet.

### 2.5.3. Messung des Augeninnendruckes durch die Applanationstonometrie nach Goldmann

Zu der ophthalmologischen Untersuchung gehört ebenfalls die Messung des Augeninnendruckes, oder auch intraokulären Druckes (IOD). Dieser Druck hatte in dieser Studie einen besonderen Stellenwert, da er Indiz für eine Steroid-Response, vor allem beim

postoperativem Status sein kann. Ein Glaukom sollte aber bei den Probanden ausgeschlossen sein.

Der normale Augeninnendruck unterliegt Tagesschwankungen von 4 mmHg und steigt im Alter physiologisch. Er liegt zwischen 15 und 21 mmHg. Eine Erhöhung entspräche einem Ausschlusskriterium durch eine pathologische intraokuläre Veränderung. Ab einem Augeninnendruck über 25 mmHg wurden die Patienten als „Steroid-Responder“ eingestuft.

#### 2.5.4. Erhebung der Nervenfaserschicht durch das Spectral Domain-OCT

Das verwendete OCT war das hochauflösende Spectral Domain-OCT (OCT Spectralis Heidelberg Engineering GmbH). Die nicht-invasiv erhobenen Aufnahmen durch dieses OCT dienten später als Unterlage für Auswertung und Begutachtung der Morphologie der Makula.

Hier wurde ein Augenmerk gesetzt auf folgende Parameter:

**-die intraretinale Flüssigkeit (IRF)** bildet sich initial durch die erhöhte Permeabilität der retinalen Kapillaren perifoveal. Typischerweise kommt es zu einer diffusen Flüssigkeitsansammlung gestützt durch die Verbreitung entlang der Müller Zellen. Ein Vorhandensein von IRF wurde ab  $\geq$  einer Zyste gewertet.

**-die subretinale Flüssigkeit (SRF)** entsteht durch den Verlust der festigenden Struktur der tight junctions in den vaskulären Endothelzellen und dadurch zur Steigerung der Permeabilität der Blut Retina Schranke. Die Akkumulation der extrazellulärer Flüssigkeit in der äußeren plexiformen Schicht, sowie in der äußeren Körnerschicht der Netzhaut im Foveabereich lässt sich im OCT gut darstellen.

**-die Kontinuität der ellipsoiden Zone (EZ)** stellt sich im OCT dar als durchgehendes hyperreflektives Band der äußeren Netzhaut. Die Zone entspricht dem äußeren und dem inneren Segment der Photorezeptorschicht.

Für die Bewertung der Morphologie der OCT-Aufnahmen wurde folgende Kürzel verwendet:

„0“ stand für kein Vorhandensein der Entität, „1“ hingegen wies ein Vorhandensein eines Parameters auf. Für den Parameter der EZ bedeutete „1“, dass diese Zone intakt war; „2“ wies auf eine Unterbrechung der Zone hin, „3“ bedeutete, dass der gesamte Bereich der Fovea unterbrochen war.

## 2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, NY, USA). Um eine Normalverteilung zu berechnen, war der Smirnov-Kolmogorov-Test angewandt worden. Zum Vergleich der ursprünglichen Daten mit den Daten (OCT und Visus – Daten) nach 12 Monaten dienten parametrische und nichtparametrische Tests. Die Daten wurden je mit dem mittleren Wert und der Standardabweichungen (Mean±SD) angegeben. Ein p-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Das Verfahren der generalisierten Schätzgleichung (Generalized Estimating Equation, GEE) wurde zur Berechnung von Unterschieden im funktionellen Ansprechen auf die Behandlung zwischen naiven und refraktären Patienten verwendet und beinhaltete den Basis-BCVA (vor der ersten DEX-Injektion) als Kovariate. Eine Verbesserung des BCVA um mehr als 0,1 logMAR gegenüber dem Ausgangswert wurde als Visusgewinn, eine Veränderung innerhalb von ±0,1 logMAR als keine Veränderung und ein Verlust von mehr als 0,1 logMAR als Visusverlust eingestuft.

Das GEE-Modell wurde durch Testen der folgenden prädiktiven Faktoren zu Beginn der Studie durchgeführt: 1. Visus; 2. Diagnose als Indikation für die Operation; 3. Linsenstatus (naiv oder pseudophak); 4. Naivität der Therapie; 5. Vorhandensein von IRF; 6. Vorliegen von SRF; 7. Kontinuität der EZ; 8. Zeitspanne zwischen Operation und Beginn des Auftretens des PCMÖs; 9. Dauer zwischen Operation und erster Dexamethason-Injektion. Prädiktoren wurden in das Modell eingegeben und im Modell beibehalten, wenn der P-Wert unter 0,10 lag. Das endgültige GEE-Modell wurde zur Berechnung der Odds Ratios (ORs) und ihrer 95%-Konfidenzintervalle (CIs) verwendet. Eine Veränderung der

Sehschärfe um 0,1 logMAR im Vergleich zum Ausgangsvisus wurde als Standardeinheit der Veränderung betrachtet. Die Werte werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (95% CI) dargestellt.

### 3. Ergebnisse

Es konnten insgesamt 61 Augen (30 rechte / 31 linke Augen) von 61 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Davon waren 34 weiblich und 27 männlich mit einem mittleren Alter von  $64,8 \pm 10,2$  Jahren (35-90). Die Indikation für eine Operation für 46 Augen (24 phake / 22 pseudophake Augen) das Vorliegen einer ERM und Netzhautablösungen bei 15 Augen (6 phake / 9 pseudophake Augen).

Tabelle 1 bildet die demographischen Daten der Arbeit ab. Darin enthalten sind die Indikation für die Operation, der Linsenstatus, die zuvor behandelten Augen (oder naiven Augen), die mittlere Anzahl der Injektionen, die mittlere Dauer zwischen Operation und Beginn der PCMÖ und die mittlere Dauer zwischen Diagnose des Makulaödems und der ersten Dexamethason-Injektion (DEX-Injektion).

Die durchschnittliche Anzahl der steroidalen Injektionen mittels DEX betrug  $1,57 \pm 0,7$ . Die Anzahl der Augen, die einer zweiten oder dritten Injektion bedurften, nahm während der Nachbeobachtungszeit progressiv ab, unabhängig von der Indikation der Operation oder vom naiven Therapie-Status. Der Prozentsatz der Augen, die eine, zwei oder drei Injektionen benötigten, je im Bezug auf die Indikationsstellung, ist in Abbildung 5 und in Bezug auf den naiven Status in Abbildung 6 dargestellt.

Insgesamt waren 43 Augen (70,5%) bereits vorbehandelt vor der ersten Dexamethason-Injektion, während 18 Augen (29,5%) primär mit DEX behandelt wurden. 33 Augen (davon 23 mit ERM, 10 mit NA) waren zuvor mit einer parabolbären Triamcinolon-Injektion behandelt worden, und 10 Augen (davon 8 mit ERM, 2 mit NA) mit topischen, nicht-steroidal, entzündungshemmenden Augentropfen. In 10 dieser Fälle sprach das Irvine Gass Syndrom nicht auf die zuvor verabreichte Therapie an (davon 6 mit ERM, 4 mit NA) und in den übrigen 33 Fällen kam es zu einem erneuten Auftreten des Makulaödems. Zum Zeitpunkt der Dexamethason-Injektion erhielten 21 Patienten blutdrucksenkende Medikamente, aber während der Studie waren zu keinem Zeitpunkt retinale Anzeichen von Bluthochdruck vorhanden.

| <b>Parameter</b>   | <b>Alle Augen</b>          | <b>ERM</b>                 | <b>NA</b>                 |
|--|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| <b>Mittleres Alter <math>\pm</math>SD, Jahre</b><br><b>(Bereich)</b>           | 64,8 $\pm$ 10,2<br>(35-90) | 66,2 $\pm$ 10,5<br>(35-90) | 60,5 $\pm$ 8,0<br>(42-75) |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>   |                            |                            |                           |
| <b>Männlich</b>  | 27 (44,3)                  | 19 (31,1)                  | 8 (13,1)                  |
| <b>Weiblich</b>  | 34 (55,7)                  | 27 (44,3)                  | 7 (11,5)                  |
| <b>Lateralität, n (%)</b>  |                            |                            |                           |
| <b>Rechts</b>  | 30 (49)                    | 23 (37,7)                  | 7 (11,5)                  |
| <b>Links</b>   | 31 (51)                    | 23 (37,7)                  | 8 (13,1)                  |
| <b>Linsenstatus präoperativ, n (%)</b>   |                            |                            |                           |
| <b>Phakie</b>  | 27 (44,3)                  | 24 (39,3)                  | 3 (4,9)                   |
| <b>Pseudophakie</b>  | 34 (55,7)                  | 22 (36,1)                  | 12 (19,7)                 |
| <b>Behandlungsstatus, n (%)</b>  | 43 (70,5)                  | 31 (50,8)                  | 12 (19,7)                 |
| <b>Topisch</b>   | 11 (18)                    | 9 (14,7)                   | 2 (3,3)                   |
| <b>Parabulbäres Triamcinolon</b>   | 33 (54,1)                  | 23 (37,7)                  | 10 (16,4)                 |
| <b>Naive Augen</b>   | 18 (29,5)                  | 15 (24,6)                  | 3 (4,9)                   |
| <b>Mittlere Nummer an Injektionen, n<math>\pm</math>SD</b>                     | 1,57 $\pm$ 0,7             | 1,67 $\pm$ 0,8             | 1,3 $\pm$ 0,6             |
| <b>1 Injektion, n (%)</b>  | 35 (57,4)                  | 23 (37,7)                  | 12 (19,7)                 |
| <b>2 Injektionen, n (%)</b>  | 17 (27,9)                  | 15 (24,6)                  | 2 (3,3)                   |
| <b>3 Injektionen, n (%)</b>  | 9 (14,7)                   | 8 (13,1)                   | 1 (1,6)                   |
| <b>Mittlere Dauer zwischen ppV und Beginn PCMÖ, (Monate)</b>                   | 3,4 $\pm$ 3,1<br>(0-12)    | 3,2 $\pm$ 3,2<br>(0-12)    | 4,1 $\pm$ 2,8<br>(1-12)   |
| <b>Mittler Dauer zwischen Diagnose PCMÖ und erster DEX-Injektion, (Monate)</b> | 7,7 $\pm$ 12,9<br>(0-44)   | 6,5 $\pm$ 11,1<br>(0-44)   | 11,5 $\pm$ 17,5<br>(0-18) |

**Tabelle 1 Demographische Daten, Linsensatus, Vorbehandlung, mittlere Anzahl an Injektionen, mittlere Dauer zwischen ppV und Beginn PCMÖ, und zwischen Diagnose des PCMÖ und der ersten DEX-Injektion in alle Augen und nach Abhängigkeit der Diagnosen.**

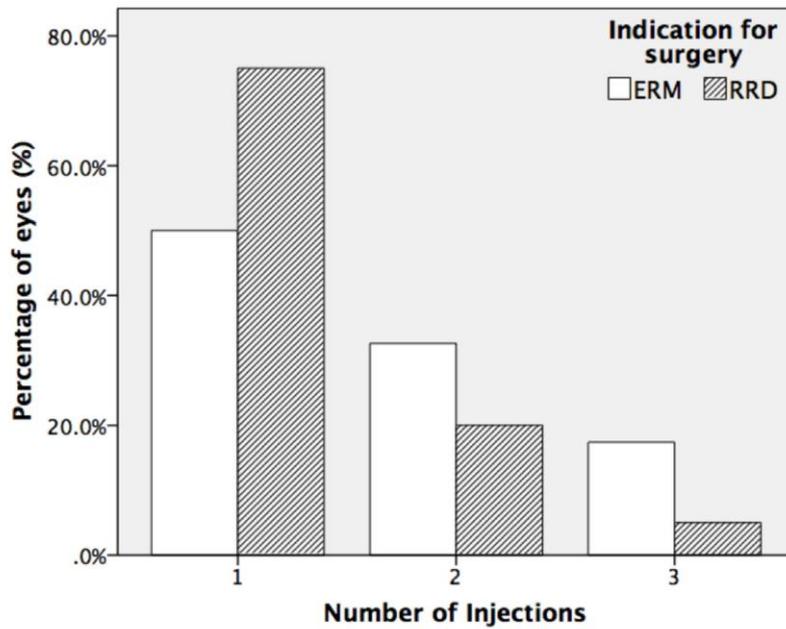


Abbildung 5 Prozentuelle Angabe an Augen, die 1,2 oder 3 DEX-Injektionen erhielten in Bezug auf die Indikation für die Operation. Der Prozentsatz an Augen nahm mit zunehmender Anzahl an Injektionen für beide Indikationen der Operation progressiv ab.

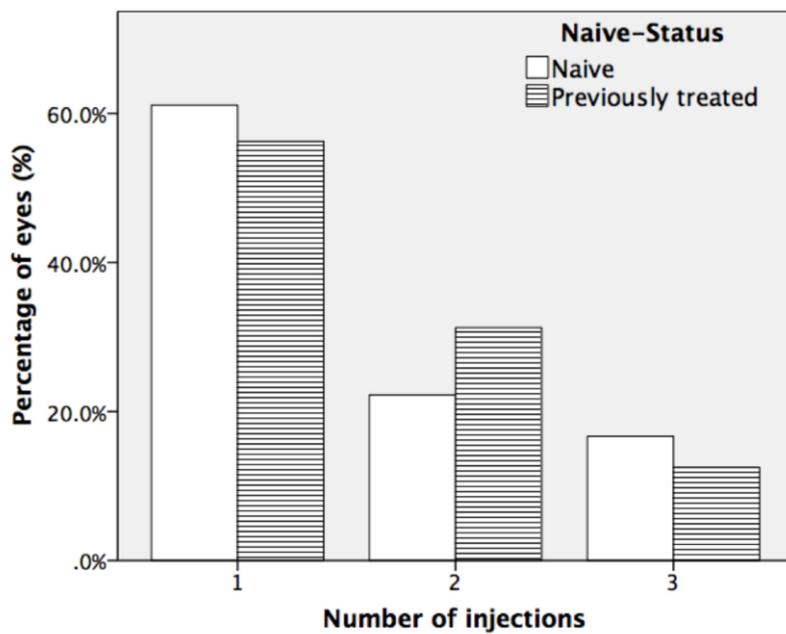


Abbildung 6 Prozentuelle Angabe an Augen, die 1,2 oder 3 DEX-Injektionen erhielten in Bezug auf die zuvor erfolgte Behandlung. Der Prozentsatz nahm mit erhöhter Nummer an Injektionen unabhängig vom Behandlungs-Status ab.

### 3.1. Rezidiv, Persistenz und OCT-Morphologie vom PCMÖ

Von den 35 Augen, die nur eine einzige Dexamethason-Injektion erhielten (davon 23 mit ERM, 12 mit NA), wiesen vier Augen nach 12 Monaten noch bzw. wieder ein erneutes Makulaödem auf. Zwei Augen davon zeigten ein wieder aufgetretenes Makulaödem, also ein Rezidiv auf (davon 1 mit ERM, 1 mit NA) mit massiver IRF, Zunahme der zentralen retinalen Dicke (CRT) und Sehminderung. Die anderen zwei Augen (davon 1 mit ERM, 1 mit NA) hingegen wiesen ein anhaltendes PCMÖ auf, ohne Veränderung der Sehstärke und mit einer Persistenz der CRT von über 510  $\mu\text{m}$ . Die Augen mit dem persistierenden PCMÖ zeigten bei der letzten Nachuntersuchung eine gänzlich veränderte EZ.

Von den 17 Augen, die zwei Dexamethason-Injektionen erhielten (davon 15 mit ERM, 2 mit NA), wiesen vier nach dem letzten Nachbeobachtungszeitraum nach wie vor ein PCMÖ auf. In drei Fällen (3 ERM) wurde ein Rezidiv diagnostiziert. Nur in einem Fall (ERM) wurde ein persistierendes PCMÖ mit einer CRT von über 400  $\mu\text{m}$  und keiner Veränderung des Visuses beobachtet.

Ebenso zeigten von den neun Augen (davon 8 mit ERM, 1 mit NA), die drei DEX-Injektionen erhielten, drei Augen ein Rezidiv auf (davon 2 mit ERM, 1 mit NA) und ein Auge eine Persistenz des PCMÖs mit einer vollständig veränderten EZ (ERM).

Bei der letzten Nachuntersuchung wiesen 49 Augen (80,3%) kein Makulaödem mehr auf. Von den 19 Augen, die vor der ersten DEX-Injektion subretinale Flüssigkeit im OCT zeigten, hatten nur fünf (8,2%) bei der letzten Nachuntersuchung noch eine residuelle subretinale Flüssigkeit ( $p=0,004$ , Mc-Nemar-Test). Vor der ersten DEX-Injektion war die EZ bei 12 Augen (19,7%) intakt, bei 31 Augen (50,8%) teilweise unterbrochen und bei 18 Augen (29,5%) vollständig unterbrochen. Beim letzten Follow-up zeigten 31 Augen (50,8%) eine intakte EZ, 23 Augen (37,7%) eine teilweise unterbrochene EZ und 7 Augen (11,5%) eine vollständig unterbrochene EZ ( $p=0,001$ , Cochrans Q-Test).

### 3.2. Die Sehschärfe und zentrale Netzhautdicke

In der ERM-Gruppe verbesserte sich der bestkorrigierte Visus von  $0,69 \pm 0,21$  (0,3-1,1) auf  $0,46 \pm 0,29$  (0,1-1,1) logMAR ( $p < 0,0001$ , Wilcoxon-Test), und die CRT sank von  $512,3 \pm 125 \mu\text{m}$  (285-740 $\mu\text{m}$ ) auf  $369,6 \pm 108,3 \mu\text{m}$  (225-733 $\mu\text{m}$ ) ( $p < 0,0001$ , Wilcoxon-Test). Die Verbesserung des bestkorrigierten Visus in der NA-Gruppe von  $0,58 \pm 0,17$  (0,3-0,8) auf  $0,53 \pm 0,34$  (0-1,2) logMAR war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,542$ , gepaarter t-Test), obwohl die CRT von  $457,1 \pm 85,2 \mu\text{m}$  (302-639 $\mu\text{m}$ ) auf  $377,6 \pm 99,6 \mu\text{m}$  (245-566 $\mu\text{m}$ ) ( $p = 0,016$ , gepaarter t-Test) zurückging. Tabelle 2 zeigt den bestkorrigierten Visus und die CRT zu Studienbeginn und nach einem Jahr in Bezug auf die Indikation der Operationen und im Bezug auf frühere Behandlungen.

| Parameter                         | Alle Augen                   |                                | ERM                          |                                | NA                           |                               |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                                   | Naive<br>(n=18)              | vorbekannt<br>(n=43)           | Naive<br>(n=15)              | vorbekannt<br>(n=31)           | Naive<br>(n=3)               | vorbekannt<br>(n=12)          |
| <b>Visus als<br/>Ausgangswert</b> | $0.82 \pm 0.32$<br>(0.2-1.3) | $0.55 \pm 0.27$<br>(0.1-1.1)   | $0.87 \pm 0.30$<br>(0.4-1.3) | $0.55 \pm 0.28$<br>(0.1-1.2)   | $0.57 \pm 0.4$<br>(0.2-1.0)  | $0.54 \pm 0.25$<br>(0.2-1.0)  |
| <b>Visus nach 12<br/>M</b>        | $0.59 \pm 0.33$<br>(0.1-1.2) | $0.43 \pm 0.28$<br>(0-1.2)     | $0.57 \pm 0.33$<br>(0.1-1.1) | $0.41 \pm 0.25$<br>(0.1-1.0)   | $0.70 \pm 0.36$<br>(0.3-1.0) | $0.49 \pm 0.35$<br>(0-1.2)    |
| <b>p-Wert</b>                     | <i>0.008*</i>                | <i>0.003*</i>                  | <i>&lt;0.0001</i><br>†       | <i>0.004*</i>                  | <i>0.655*</i>                | <i>0.410†</i>                 |
| <b>CRT als<br/>Ausgangswert</b>   | $472.4 \pm 29.4$             | $507.2 \pm 114.9$<br>(346-645) | $485.9 \pm 33.3$             | $525.1 \pm 121.0$<br>(350-645) | $405.0 \pm 98.8$             | $460.9 \pm 85.2$<br>(346-639) |

|                      |                          |                          |                          |                          |                          |                         |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                      | (285-677)                |                          | (285-677)                |                          | (302-499)                |                         |
| <b>CRT nach 12 M</b> | 380.2±109.9<br>(225-660) | 365.5±102.5<br>(243-733) | 377.6±104.3<br>(225-660) | 365.7±111.7<br>(243-733) | 393.3±161.9<br>(245-566) | 365.1±78.1<br>(250-510) |
| <b>p-Wert</b>        | 0.031*                   | <0.0001*                 | 0.017†                   | <0.0001*                 | 1.0*                     | 0.08†                   |

Tabelle 2: Visus (logMAR) and CRT ( $\mu\text{m}$ ) als mittlere Standardabweichung (Bereich) zum Ausgangs- Zeitpunkt und 12 Monate (12M) danach mit Bezug auf die Vorbehandlung und die Indikation der Operation.

\*: Wilcoxon test

†: paired t-test

Der Prozentsatz der Augen, die einen funktionellen Gewinn, Verlust oder keine Veränderung in Bezug auf Diagnose und vorherige Behandlung zeigten, ist in der Abbildung 7 für alle Studienaugen dargestellt.

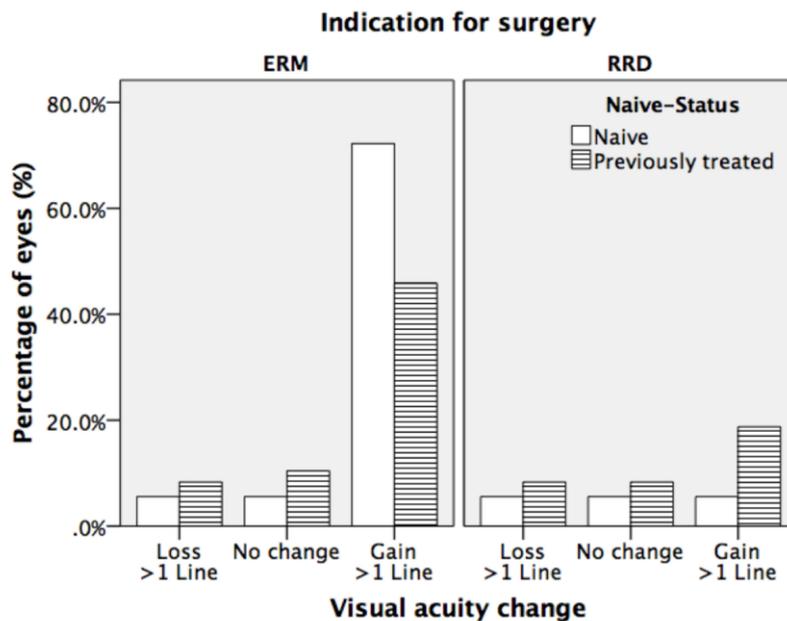


Abbildung 7: Prozentsatz aller Augen, die >1 Zeile an Visus abgenommen haben, gleich geblieben sind oder >1 Zeile an Visus dazugewonnen haben im Bezug auf den Behandlungsstatus und die Indikation der Operation. Das naive Auge mit ERM weist eher einen Visusgewinn auf und weniger wahrscheinlich einen Visusverlust im Vergleich zum vorbehandelten Auge mit ERM. Auf der anderen Seite scheinen die Augen mit einer NA eher eine Visussteigerung zu erhalten, wenn sie zuvor behandelt werden.

### 3.3. Prädiktive Faktoren

Die Ergebnisse des GEE im Bezug auf die Prädiktoren für ein gutes funktionelles Behandlungsergebnis nach 12 Monaten sind in Tabelle 3 dargestellt. Sei es die Indikation für eine Operation, das Fehlen der SRF und der Baseline-Visus scheinen einen signifikanten Einfluss auf das Endergebnis zu haben. Der Linsenstatus, hingegen, die EZ-Kontinuität, das Vorhandensein von IRF und die Anzahl der DEX-Injektionen scheinen die Verbesserung des Visuses ein Jahr nach der ersten DEX-Injektion nicht zu beeinflussen. Die Wahrscheinlichkeit eines Visusgewinns war bei Augen, die wegen einer ERM operiert wurden, im Vergleich zur NA (OR, 1.168; 95% CI, 1.003-1.360;  $p=0.046$ ) und bei Augen mit einem schlechteren Baseline Visus (OR, 1.485; 95% CI, 1.171-1.884,  $p=0.001$ ) erhöht. Das Fehlen von SRF bei der Ausgangsuntersuchung war ein prädiktiver Faktor für eine Verschlechterung des bestkorrigierten finalen Visuses (OR, 0,860; 95% CI, 0,743-0,995;  $p=0,043$ ). In einer weiteren Subanalyse, in der Augen ausgeschlossen wurden, die keine Reaktion auf DEX zeigten, schien das Fehlen von SRF wieder ein prädiktiver Faktor für ein schlechteres visuelles Ergebnis zu sein (OR, 0,848; 95%CI, 0,759-0,948;  $p=0,004$ ), während die intakte EZ-Kontinuität ein prädiktiver Faktor für einen besseren endgültigen Visus war (OR, 1,137; 95%CI, 1,015-1,273;  $p=0,027$ ).

| <b>Baseline Messungen</b>              | <b>Visus<br/>verlust&gt;1<br/>Zeile<br/><br/>n (%)</b> | <b>Visusgewinn<br/>oder – verlust<br/>≤1 Zeile<br/><br/>n (%)</b> | <b>Visusgewin<br/>n &gt;1 Zeile<br/><br/>n (%)</b> | <b>P-<br/>Wert</b> | <b>OR (95% CI)*</b>     |
|--|--|---|--|--------------------|-------------------------|
| <b>Baseline Visus<br/>(logMAR±SD)†</b> | 0,47±0,34  | 0,50±0,26   | 0,70±0,30  | 0,001              | 1,485 (1,171-<br>1,884) |

|                                 |           |           |            |       |                     |
|---------------------------------|-----------|-----------|------------|-------|---------------------|
| <b>Indikation für Operation</b> |           |           |            | 0,046 | 1,168 (1,003-1,360) |
| ERM                             | 5/46 (11) | 6/46 (13) | 35/46 (76) |       |                     |
| NA                              | 4/15 (27) | 4/15 (27) | 7/15 (46)  |       |                     |
| <b>Linsenstatus</b>             |           |           |            | 0,820 | 1,015 (0,890-1,159) |
| Phak                            | 3/27 (11) | 5/27 (19) | 19/27 (70) |       |                     |
| Pseudophak                      | 6/34 (18) | 5/34 (15) | 23/34 (67) |       |                     |
| <b>Vorbehandlungsstatus</b>     |           |           |            | 0,853 | 0,946 (0,871-1,137) |
| Näive                           | 2/18(11)  | 2/18 (11) | 14/18 (78) |       |                     |
| Vorbehandelt                    | 7/43 (16) | 8/43 (19) | 28/43 (65) |       |                     |
| <b>IRF/Zysten</b>               |           |           |            | 0.465 | 1.055 (0.915-1.216) |
| Abwesenheit IRF/IRZ             | 1/8 (12)  | 2/8 (25)  | 5/8 (63)   |       |                     |
| Anwesenheit IRF/IRZ             | 7/53 (13) | 8/53 (15) | 38/53 (72) |       |                     |
| <b>SRF</b>                      |           |           |            | 0,043 | 0,860 (0,743-0,995) |
| Absence SRF                     | 8/43 (19) | 9/43 (21) | 26/43 (60) |       |                     |
| Presence SRF                    | 0/18 (0)  | 1/18 (6)  | 17/18 (94) |       |                     |
| <b>EZ Kontinuität</b>           |           |           |            | 0,209 | 1,094 (0,951-1,257) |
| Komplett durchgehend            | 4/12 (33) | 2/12 (17) | 6/12 (50)  |       |                     |
| Teilweise unterbrochen          | 3/31 (10) | 3/31 (10) | 25/31 (80) |       |                     |
| Komplett unterbrochen           | 1/18 (6)  | 5/18 (28) | 12/18 (66) |       |                     |
| <b>Beginn PCMÖ nach ppV</b>     |           |           |            | 0,827 | 0,985 (0,871-1,137) |
| < 3 Monate                      | 7/38 (18) | 3/38 (8)  | 28/38 (74) |       |                     |
| > 3 Monate                      | 2/23 (9)  | 7/23 (30) | 14/23 (61) |       |                     |

|  |           |           |            |       |                     |
|--|-----------|-----------|------------|-------|---------------------|
| <b>Zeit zwischen ppV und erste DEX-Injektion</b> |           |           |            | 0,982 | 0,999 (0,901-1,107) |
| < 6 Monate                                       | 6/36 (17) | 7/36 (19) | 23/36 (64) |       |                     |
| >6 Monate  | 3/25 (12) | 3/25 (12) | 19/25 (76) |       |                     |

**Tabelle 3 prädiktive Faktoren für das endgültige visuelle Ergebnis nach 12 Monaten nach der ersten DEX-Injektion.**

CI: Konfidenzintervall; \*odd ratio (OR für einen Patienten, der nach 12 Monaten einen Visusgewinn >1 Zeile aufweist; † für jede verlorene Zeile (+0,1 logMAR) des Visuses stieg die Wahrscheinlichkeit, das sein Patient 12 Monate nach der ersten DEX-Injektion > 1 Zeile Visus gewinnt

### 3.4. Unerwünschte Ereignisse

Mit einer Dexamethason-Injektion waren keine schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Glaskörperblutungen, Endophthalmitis oder Verlagerung des Implantats in die Vorderkammer assoziiert. Ein erhöhter Augeninnendruck (IOD), definiert als Druck über 25 mmHg, wurde in 18% der Fälle festgestellt. Der IOD war jederzeit nach der DEX-Injektion gemessen worden. Die Patienten mit einem erhöhten IOD erhielten eine topische IOD-senkende Behandlung, aber es war keine zusätzliche Glaukomoperation erforderlich.

## 4. Diskussion

### 4.1. Bisherige Studienlage

Für die Therapie des IGS ist derzeit noch kein Goldstandard definiert. Der multifaktorielle Pathomechanismus erschweren einen gezielten Therapieansatz zudem.

Betrachtet man die diversen Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCMÖs, so kann man auf eine große retrospektive Studie in England verweisen, bei der 81.984 Augen ausgewertet wurden. Unterschiedliche Pathologien wurden dokumentiert und es wurde zusätzlich das relative Risiko der einzelnen Pathologien kalkuliert. Ein erhöhtes Risiko stellten demgemäß Venenverschlüsse, intraoperative Komplikationen (Kapselrupturen, forciertes Membran-Peeling mit relativem Risiko (RR): 2,61), epiretinale Membranen (RR: 5,6), Diabetes (RR: ohne Augenkomplikationen: 1,8; mit Augenkomplikationen: 6,23) und Uveitis (RR: 2,88) dar. Das höchste Risiko stellen neben dem Diabetiker das Alter und das männliche Geschlecht dar. Altersbedingte Makula Degeneration (AMD) und Myopie, hingegen hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung des Irvine Gass Syndroms. (21)(22)

Obwohl das PCMÖ seit den 70er Jahren bekannt ist und seine Pathophysiologie zum größten Teil aufgedeckt wurde, ist bis heute kein festgelegter Goldstandard in Bezug auf seine Therapie etabliert.

Therapieansätze beginnen bereits in der Prophylaxe des PCMÖs, wobei hierbei vor allem mit topischen nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAIDs) und topischen Steroiden gearbeitet wird.

First Line - Therapieansätze des postoperativen zystoiden Makulaödems bestehen aus topischen NSAIDs, sowie Steroiden in topischer, parabulbärer, systemischer oder intravitrealer Applikationsform. (23)

Auch der Wirkstoff Acetazolamid zählt zur First-Line Therapie. (24) Der Carboanhydrasehemmer hat neben seinen anderen Wirkungen auch eine antiödematöse Wirkung. Dabei wird einerseits die Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe gehemmt, andererseits auch der aktive Abtransport über die BRS stimuliert. (25) Acetazolamid sollte jedoch aufgrund seiner unerwünschten Nebenwirkungen nicht als Langzeittherapie eingesetzt werden.

NSAIDs führen zu einer Reduktion von Prostaglandinen durch die Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX 1 und 2) und vermeiden somit eine Miosis. Darüber hinaus vermindern sie die Muskelkontraktion der Iris, reduzieren den Schmerz, induzieren weniger Reiz und führen zu einer Prävention des postoperativen zystoiden Makulaödems, bzw. der Proliferation von Linsenendothelzellen. (24) Unerwartete Nebenwirkungen stellen vor allem Oberflächenstörungen dar, wie Brennen, Reizungen oder Epithelschädigung der Hornhaut.

Der Wirkmechanismus der Kortikosteroide verfügt über zwei Ansatzstellen. So hemmen sie vor allem die Anfangsreaktion der Biosynthese der Prostaglandine und Leukotriene durch die Phospholipase A<sub>2</sub>, aber sie unterdrücken auch das Enzym COX-2 und somit führen sie zu einer weiteren Herunterregulation der Prostaglandine. Zum breiten Nebenwirkungsspektrum zählen ein erhöhter Augeninnendruck, postoperative Entzündung, sowie eine eingeschränkte Wundheilung. (26)

Neben der topischen Applikation kann bei Persistenz des Makulaödems eine parabolbäre Applikation von Triamcinolon erfolgen. Die Konzentration des Steroids und somit der Effekt ist allerdings höher, wenn dies intravitreal verabreicht wird. Bei den Steroiden weisen die topische und intravitreale Applikationsform grundsätzlich Vorteile gegenüber den parabolbären und systemischen Anwendungsformen auf. Eine intravitreale Applikation von Kortikosteroiden wird bevorzugt dann durchgeführt, wenn es sich um ein Ödem mit ernsthafter vitreoretinaler und inflammatorischer Komponente handelt. Der kurz anhaltende Effekt des intravitrealen Triamcinalons oder Dexamethasons stellt allerdings eine große Einschränkung dar. Wie in Hasenaugen beschrieben, überragt deren Effekt nicht über einen Monat. (27) Handelt es sich nun um Augen, die vitrektomiert wurden, so stellt die schnellere „Clearance“ und der kürzere Effekt dieser Substanzen eine weitere Herausforderung dar, im Vergleich zu nicht vitrektomierten Augen. (28)

Das länger haltbare Dexamethason Implantat (Ozurdex®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA und Allergan Pharmaceuticals, Irland) wird als biologisch abbaubare Depotform intravitreal verabreicht und zielt eine steroidale Abschirmung in Fällen mit postoperativem Makulaödem an. (12)(13) Es bleibt bis zu 180 Tage nach Verabreichung erhalten (29)(30) und sein Effekt kann noch bis zu sechs Monaten nachgewiesen werden, auch in vitrektomierten Augen. (16)

Wenn man die aktuelle Studienlage begutachtet, stellt sich zunehmend die Frage, welches Präparat bei der Prävention des PCMÖs bevorzugt werden sollte, um die postoperative Inzidenz eines PCMÖs zu minimieren. Kessel et al. haben in einem Review 15

randomisierte Studien nach der Kontrolle der Infektion, sowie nach der Prävention bei vorangegangener unkomplizierter Kataraktoperation untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass NSAIDs sowohl in der postoperativen Therapie (Prävalenz des PCMÖs 3,8% bei NSAIDs vs. 25,3% bei Steroiden), aber vor allem in der Prävention des PCMÖs mehr Effektivität aufwiesen. (31)

Des Öfteren wird auch eine Kombination der topischen Kortikosteroiden und NSAIDs beschrieben. So bewiesen Cardascia et al., dass Indomethacin und Nepafenac in einer prä-, intra- und postoperativen Gabe kombiniert mit topischen Steroiden am effizientesten die zentrale retinale Dicke reduzieren bei unkomplizierter Kataraktoperation. (32)

Unter besonderes Augenmerk der NSAIDs tritt Nepafenac, welches eine hohe Hornhaut-Penetranz (6 Mal höher als Diclofenac), hohe Potenz (25)(33)(34) und zudem eine große Bioverfügbarkeit aufweist. (35)

Zacsek et al. überprüften in einer randomisierten, doppelt maskierten Studie die Wirkung von Nepafenac 0,1%. Dabei wurden den 75 Augen der Nepafenac-Gruppe, 77 Augen einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. Beide Gruppen erhielten zusätzlich das topische Steroid Dexamethason 0,1%. Letztlich wies die Gruppe mit Nepafenac nach 3 und 6 Wochen eine reduzierte subklinische makuläre Schwellung, eine reduzierte Inflammation, sowie weniger subjektive Beschwerden im Sinne von Dolor und Missempfinden etc. auf. (25)

Bei chronischen, länger bestehenden Ödemen oder Therapieversagern gibt es stets die Therapieoption mittels Dexamethason-Implantaten.

In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie an 23 Augen von 23 Patienten und einer minimalen Ödemdauer von zwei Monaten wurden von Mayer et al. die bestkorrigierte Sehschärfe, die Netzhautdicke, sowie die Morphologie der äußeren Netzhautschichten über 12 Monate beobachtet, nachdem eine Implantation von Ozurdex® erfolgt war. Es kam zu einem Visusgewinn von  $20.2 \pm 4.9$  Buchstaben ( $p = 0.0016$ ), sowie zu einer signifikanten Reduktion der fovealen Netzhautdicke ( $p < 0.002$ ). Nach 12 Monaten war bei allen Patienten ein Visusanstieg dokumentiert, unabhängig von der Ödemdauer. (12)

Mylonas et al., hingegen beteuern, dass intravitreales Triamcinolon zu einem schnelleren Rückgang des Makulaödems führt als Ozurdex®. (36) In dieser Studie waren jedoch Patienten nach Kataraktoperation, aber auch nach pars plana Vitrektomie aufgrund von unterschiedlichen präoperativen Pathologien eingeschlossen.

Nach einer Vitrektomie kommt es zu einer erhöhten „Clearance“ im Corpus vitreum, dies vermindert wiederum die Wirkungsdauer eines Medikaments.

Einzig bei Dexamethason-Implantaten zeugen klinische und experimentelle Studien von der lang anhaltenden Pharmakokinetik und Effizienz in nicht-vitrektomierten gleich wie in vitrektomierten Augen. (29)(14)(37)(38) Die Potenz ist fünf Mal so groß wie bei Triamcinolon, durch die hydrophile Eigenschaft des Dexamethason- Implantats. (15) Unerwünschte Nebenwirkungen des Implantats erweisen sich nach Vitrektomie nicht erhöht. (39)

Niedrige Fallzahlen, aber auch die unterschiedlichen präoperativen Diagnosen führen zu unterschiedlichen Ergebnissen im Zusammenhang mit Ozurdex®. Während manche Autoren die Effizienz der Applikation bei Vitrektomien beteuern, (40) stellen andere diese in Frage. (41)

Zheng et al. beweisen, dass intraoperativ appliziertes Ozurdex® bei bereits präoperativem Makulaödem aufgrund von diversen Diagnosen sicher und effektiv zur Reduktion der zentralen retinalen Dicke und zu einem Visusanstieg führt. Hierfür wurden 15 Fälle untersucht. (40)

Neben der weiten Reichweite von unterschiedlichen Ergebnissen, inkludierten die meisten Studien eine kleine Studienpopulation. Nur zwei Studien werteten die Effizienz des Dexamethason-Implantats in größeren Kohorten aus. Während Hattenbach et al. über die Effizienz des Implantats bei persistierendem Makulaödem berichten, (19) beteuern Mylonas et al, dass Triamcinolon bessere sowie schnellere Ergebnisse liefert bei verdickter zentraler retinalen Dicke in diesem Zusammenhang. (36)

In einem weiters durchgeführten Review wurden seit 2009 all jene Studien ausgewertet, bei denen Ozurdex® bei verschiedenen zugrundeliegenden Pathologien angewandt wurde. So wurden die Ergebnisse bei neovaskulärer AMD, IGS, vasoproliferativen retinalen Tumoren, retinalen Teleangiektasien, Morbus Coats, Strahlungsmakulopathien und Retinitis pigmentosa untersucht. Bei den meisten untersuchten Diagnosen kam es zu einer Reduktion der zentralen retinalen Dicke kombiniert mit einer Besserung der Sehschärfe. Bei einer vorangegangenen Vitrektomie war Ozurdex® als die einzige effiziente Therapiestrategie beschrieben worden. (18)

Diese Studie ist in der Lage die positiven Assoziationen des DEX-Implantats durchaus zu bestätigen. Darüber hinaus gibt sie Augenmerk auf prädiktive Faktoren, welche ein funktionelles Ergebnis favorisieren oder eben keinen Effekt nach der Therapie aufzeigen.

## 4.2. Patientenkollektiv

In die Studie waren insgesamt 61 Augen eingeschlossen worden. Dabei waren die Auswertungen erst seit 2011 möglich, da bis dahin der Klinik kein Dexamethason Präparat zur Verfügung stand.

Die Verteilung der Diagnosen fiel zu Gunsten der Augen mit ERM aus. In der Gruppe der NA konnten nämlich nicht alle Augen eingeschlossen werden. So waren all jene Augen mit einer makulären Beteiligung a priori nicht in Frage gekommen, sondern nur jene Augen, die keine makuläre Beteiligung aufwiesen.

Die Ausschlusskriterien waren zusätzlich sehr strikt gewählt worden, damit alle Risikofaktoren für die Entwicklung eines Irvine Gass Syndroms keine Bias zuließen.

Dadurch wurden letztendlich in Studie nur zwei Diagnosen für eine Vitrektomie miteingeschlossen. Der retrospektive Charakter der Studie macht einen Vergleich mit einer Kontrollgruppe darüber hinaus schwierig. Eine Kontrollgruppe wäre mit Sicherheit ein interessanter Ansatz für eine weitere prospektive randomisierte Studie.

Die Thematik der Arbeit bleibt nach wie vor von hohem Interesse, da trotz der rasanten Modernisierung der Kataraktoperation aber auch der Vitrektomie, den neuen Techniken und dem minimal-invasiven Eingriff, weiterhin postoperativ Komplikationen auftreten, die die Sehkraft stark beeinflussen, wie das Irvine Gass Syndrom. Eine ansonsten komplikationslos durchgeführte Operation kann durch diese Nebenwirkung eine deutliche Visusminderung aufweisen. Allerdings gibt es bis heute noch kein Goldstandard in der Therapie des PCMÖs, obwohl dem Augenarzt eine Menge an therapeutischen Optionen zur Verfügung steht.

Bei Risikopatienten, wie u.a. Diabetikern, sollte als präventive Maßnahme bereits präoperativ mit topischen NSAIDs begonnen werden. Die postoperative konservative Therapie umfasst lokale Kortikosteroide, NSAIDs oder orale Carboanhydrasehemmer. Parabulbäre Injektionen von Kortikosteroiden können auch bei ausbleibender Besserung nach lokaler Therapie kurzfristig erfolgreich sein. Jedoch bei fehlender Resorption oder Rezidiven stellt sich die intravitreale Injektion von Kortikosteroiden als eine wirkungsvolle Therapieoption dar. Vor allem, das Dexamethason-Implantat weist den stärksten und am längsten anhaltenden Effekt auf. Weitere Studien sind nötig, um prospektiv die lokale NSAID Therapie oder Kombinationen von NSAIDs und Kortisonpräparaten mit der parabulbären Kortisoneingabe und der intravitrealen Eingabe von Ozurdex® zu

vergleichen. Zusätzlich sollte bei vitrektomierten Augen der Faktor der präoperativen Diagnose, sowie die Dauer des Ödems bis zur Behandlung evaluiert werden. Damit könnte die richtige therapeutische Strategie zum richtigen Zeitpunkt angewandt werden.

Der Effekt des DEX Implantats für die Therapie des PCMÖs war in diversen Studien nach der Kataraktoperation nachgewiesen worden. (12)(42)(43) Auch bei vitrektomierten Augen aufgrund von diversesten Diagnosen war neulich in zwei Kohorten eine gute Effizienz des Implantats beschrieben worden; (19) wie etwa bei Augen mit Netzhautablösung und makulärer Beteiligung. (39) Die beschriebenen Studien haben ihren Fokus meist auf die bestkorrigierte Sehschärfe und die CRT, sowie die Nebenwirkungen des Präparats gesetzt. Des Öfteren war DEX intraoperativ verabreicht worden, um einem Ödem präventiv entgegen zu wirken. Die EPISODIC-2 Arbeit war die erste Studie, in der prädiktive Faktoren, wie bestehende Risikofaktoren, Behandlungsstatus und Alter, in Bezug auf die Wirksamkeit und ein besseres Sehergebnis nach DEX untersucht wurden. (44) Kürzlich hat eine weitere Studie den Schwerpunkt auf die prädiktiven OCT-Biomarker bei diabetischem Makulaödem gesetzt. (45) Neben den diversen Studien, die vor allem in letzter Zeit durchgeführt wurden, zeigt unsere Arbeit die Ergebnisse der positiven funktionellen und morphologischen Effekte von DEX in vitrektomierten Augen nach einer Operation für ERM oder NA auf. Die BCVA verbesserte sich bei 76,1% der Augen mit ERM und bei 46,7% der Augen mit NA. Dies korrelierte mit einem Rückgang der CRT bei der letzten Nachuntersuchung. Die Verbesserungen bei BCVA und CRT bestätigen die positive Wirkung von DEX bei der Behandlung von PCMÖ in vitrektomierten Augen, wie bereits in mehreren Studien berichtet. (20)(19)(42)(39)(45)

Die Pharmakokinetik des 0,7-mg DEX-Implantats stellt sich in vitrektomierten und nicht-vitrektomierten Augen vergleichbar ähnlich dar. (27)(46) DEX verbessert die Sehschärfe, verringert die zentrale retinale Dicke und reduziert das funktionelle und anatomische Wiederauftreten von PCMÖ nach Kataraktoperationen in nicht-vitrektomierten Augen. (44)(12) Es sind zudem auch positive Ergebnisse bei der Behandlung von PCMÖ bei vitrektomierten Augen (38)(47)(40)(20)(48)(49) beschrieben, und das ohne ein erhöhtes Risiko an Nebenwirkungen. (50)

Interessanterweise hat sich die durchschnittliche Anzahl der DEX-Injektionen in unserer Studie im Laufe des Follow-up-Zeitraums schrittweise verringert, was die Wirksamkeit von DEX widerspiegelt, unabhängig von der Indikation der Operation. Diese Ergebnisse

stehen in Einklang mit der Studie von Hattenbach et al. (19) Hierbei benötigten 17 von 39 Augen eine zweite DEX-Injektion und 8 von 17 eine dritte Behandlung bedurften. In der genannten Studie hatten jedoch nur 6 Augen ein längeres Follow-up (>200 Tage). Es wurde keine Verbesserung der CRT festgestellt und zudem nur über eine leichte Verbesserung der bestkorrigierten Sehstärke berichtet. Darüber hinaus wurden drei der Augen später mit Fluocinolonacetat-Implantaten behandelt. Es wurden darüber hinaus keine weiteren Informationen über die OCT-Morphologie vor der DEX-Injektion in ihrer Untersuchung gegeben.

In unserer Studie wiesen nach 12 Monaten immerhin 80,33% der Augen kein zystoides Makulaödem mehr auf. Von jeder der Injektionsanzahl-Gruppen hatten nach 12 Monaten je 4 Augen pro Gruppe entweder ein Rezidiv oder eine Persistenz aufgewiesen. Insgesamt hatten also 12 Augen noch ein Makulaödem nach 12 Monaten aufgewiesen, was den verbleibenden 19,67 % entspricht. Eine intakte EZ war in 50,8% der Fälle beobachtet worden.

Der Visus ist in allen Gruppen 12 Monate nach der ersten Ozurdex®-Injektion im Mittel um 0,18 logMAR angestiegen ( $p=0.005$ ). Zudem wurde eine signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke von  $478\mu\text{m}$  auf  $382\mu\text{m}$  nach der Behandlung mittels DEX notiert. Die Sehschärfe war in der ERM Gruppe, korrespondierend zu einem statistisch signifikanten Rückgang der CRT, signifikant angestiegen. In der NA-Gruppe war diese Auswertung nicht statistisch signifikant. Dies war vermutlich deshalb, da in diesem Falle eine kleinere Fallzahl an Augen vorlag.

Wichtig bleibt zudem die Tatsache, dass insgesamt 27,9% aller Augen eine zweite und 14,7% eine dritte Injektion innerhalb des ersten Jahres bedurften. Acht Augen, wiesen nämlich innerhalb des zwölfmonatigen Intervalls ein Rezidiv auf. Dies entspricht 13,1% der Fälle. Daher scheint es wichtig, nach der DEX Injektion Kontrollen durchzuführen, um Rezidive frühzeitig zu erkennen und um gegebenenfalls erneut zu therapieren. Eine Persistenz des Ödems war nur in 6,6% der Fälle beobachtet worden.

In der Studie schien die mittlere Anzahl an Injektionen unabhängig zu sein von der Vorbehandlung. Eine Vorbehandlung schien darüber hinaus das visuelle Endergebnis ebenfalls nicht zu beeinflussen. Dies spiegelt nicht die Studienlage der Literatur wieder. In der EPISODIC-2 Studie benötigten die vitrektomierten Augen, die nicht vorbehandelt waren nur eine DEX-Injektion. Man sollte jedoch berücksichtigen, dass in der EPISODIC-

2 Studie nur 31 vitrektomierte Augen beobachtet wurden (23 mit ERM und 8 mit NA). Davon waren nur 14 der 100 Augen naiv brlassen worden. (44) Es bestand zudem eine fehlende Information über die Operationstechnik dieser Augen. So geht aus den Daten nicht hervor, ob der Linsenstatus für das finale funktionelle Ergebnis ausschlaggebend war oder nicht. In unserer Studie war für den Linsenstatus keine signifikante Relevanz bezüglich des finalen Visuses beobachtet worden. Auch ein frühes (vor 3 Monaten) oder spätes (nach 3 Monaten) Auftreten eines PCMÖs, gemessen als Zeit nach der Operation, hatte keinen prädiktiven Wert für das finale funktionelle Ergebnis. Zudem zeigte ein „promptes“ Therapieren mittels DEX-Implantat (prompt sei definiert als innerhalb der ersten 6 Monate) oder ein „spätes“ (spät sei definiert als Zeitraum später als 6 Monate nach der Operation) Injizieren von DEX keinen prädiktiven Wert auf das Endergebnis.

In der ERM-Gruppe war das beste Ergebnis, das die Sehschärfe betrifft, in jenen Augen aufgefallen, die nur eine Injektion an DEX erhielten. Progressiv mit der Injektionsanzahl war auch der finale Visus folglich abgefallen. In der NA-Gruppe, hingegen war das beste funktionelle Ergebnis nach zwei Injektionen beschrieben. Interessanterweise war hierbei das beste funktionelle Ergebnis bei den naiven Augen und zwei Injektionen oder bei vorbehandelten Augen und drei Injektionen aufgefallen.

Auch Thanos et al. hatten das Ergebnis von DEX in vitrektomierten Augen aufgrund einer ursprünglichen NA untersucht. Zwischen seiner Kohorte, die 17 Augen inkludierte, und unserer Studie waren allerdings große Unterschiede aufgefallen. (39) Die Studienpopulation war als erstes bereits divers gewählt worden. So hatten all die Augen der Studie von Thanos et al. eine makuläre Beteiligung. 12 der 17 Augen wiesen eine PVR-Reaktion auf, weshalb in 8 Fällen auch eine Silikonöltamponade notwendig war, sowie in einigen Fällen sogar eine kombinierte Vitrektomie mit Buckelchirurgie durchgeführt wurde. In unserer Studie waren, hingegen nur Augen ohne makuläre Beteiligung und ohne Silikonöltamponade eingeschlossen worden. Eine Buckelchirurgie war ebenso in keinem der Fälle unserer Kohorte angewandt worden. Der Visus zum Anfangszeitpunkt war daher bei unseren Augen besser, die CRT auch weniger dick. Die mittlere Injektionsanzahl von 4 Injektionen in der Studie von Thanos reflektiert die hohe Komplexität der Augen, die in diese Studie behandelt wurden. In unseren Augen wurden für die Gruppe der NA nur 1,3 Injektionen im Mittel benötigt. 12 Augen erhielten nur eine DEX-Injektion, zwei Augen erhielten zwei Injektionen; nur ein Auge war mit 3 Injektionen behandelt worden. Dies spiegelt die Effizienz von DEX im Großteil unserer Fälle wider. Die unerwünschten Effekte

eines erhöhten Augeninnendruckes in 12% der Fälle unserer Studie war bei Thanos et al. vergleichsweise selten (2 Augen) angegeben.

Bisher hatte nur eine Studie die prädiktiven morphologischen OCT-Strukturen nach der Behandlung mittels DEX-Implantaten beschrieben, und zwar bei diabetischem Makulaödem (DMÖ). (45) Soweit es aus der Studienlage hervorgeht, ist unsere Studie die erste, welche mehrere prädiktive Faktoren in Bezug auf das funktionelle Outcome evaluiert. Zu diesen Faktoren zählen die OCT-Morphologie, die Indikation für die Operation, der Linsenstatus, sowie der Baseline Visus in der Behandlung von PCMÖ bei zuvor vitrektomierten Augen.

So war eine SRF in 19 Augen zu Beginn, aber nur mehr in 5 Augen am Ende auffindbar gewesen. Dem gegenüber gestellt, war die EZ Kontinuität vor der DEX Injektion nur in 14 Augen gegeben, nach einem Jahr der Behandlung aber bei 31 der Augen. Interessanterweise schienen das Fehlen von SRF und eine bessere Ausgangsbasis des Visuses prädiktive Faktoren für ein schlechteres visuelles Ergebnis zu sein.

Die einzige signifikante Nebenwirkung, die nach DEX-Injektionen berichtet wurde, ist die Erhöhung des IODs. In unserer Studie zeigten 18% (11/61) der Patienten eine Erhöhung des IODs über 25mmHg und benötigten eine topische Therapie. Die Steroidresponse stellt nichts desto trotz ein bekanntes Problem nach Ozurdex® dar. So entspricht unsere Fallzahl von 18% einem geringeren Prozentsatz als dem der Literatur mit einem beschriebenen Vorkommen in 26,9 % der Fälle. (51) Chin et al. haben dafür einen Wert über 30 mmHg als zu hoch angesehen. In unserer Studie war bereits ab einem Augeninnendruck-Wert von über 25 mmHg von einem zu hohem IOD ausgegangen worden. Wir haben keine Luxation von DEX in die Vorderkammer beobachtet, obwohl alle Patienten unserer Kohorte pseudophak und zum Zeitpunkt der Injektion bereits vitrektomiert waren.

In dieser Studie haben wir die Wirksamkeit von DEX bei der Behandlung von PCMÖ in vitrektomierten Augen nach ERM-Entfernung oder NA-Reparatur untersucht. Die Netzhaut-Anlagerate betrug nach einem Jahr 100%. Keine wiederholte Netzhautablösung bzw. neue Netzhautablösung war aufgetreten in dem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass DEX als Behandlungsoption der ersten Wahl angesehen werden kann. Die Verbesserung des Visuses, die Abnahme der CRT und die geringe Inzidenz der IOD-Erhöhung bekräftigen die zuvor veröffentlichten Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von DEX. (18) Darüber hinaus zeigt die Analyse der

morphologischen Parameter des OCTs die strukturelle Wirkung von DEX auf die Netzhautschichten und liefert einen prädiktiven Wert mehrerer diverser Variablen auf das endgültige visuelle und funktionelle Ergebnis. Der rückläufige Bedarf an weiteren DEX-Injektionen über den Nachbeobachtungszeitraum und die gute mittlere Visus-Verbesserung nach der ersten DEX-Injektion, insbesondere in Fällen mit ERM, unterstützt die Idee, dass DEX als First-Line-Therapie bei der Behandlung von PCMÖ angesehen werden kann und auch sollte. Darüber hinaus scheinen Vorbehandlung (Naivität) und Linsenstatus bei der Vitrektomie keine entscheidende Rolle für das längerfristige funktionelle Ergebnis zu spielen.

### 4.3. Limitierungen der Studie

Die retrospektive Durchführungsart dieser Studie ist wohl, wie bereits erwähnt ihre größte Einschränkung. Darüber hinaus kann die Ungleichheit der beiden verschiedenen Gruppen (ERM, NA) als Nachteil angesehen werden. Ein weiterer Nachteil ist die Tatsache, dass naive Augen nur 29,5% der Kohorte ausmachten, während die restlichen Augen zuvor behandelt wurden und einige von ihnen nicht reagierten. Alle zuvor behandelten Augen hatten jedoch die gleiche Behandlung erfahren, die entweder parabolbäre Steroide, die gleichen NSAID-Augentropfen (Nepafenac 1mg/ml 3x täglich) oder eine Kombination davon beinhalteten und eine hohe Homogenität in den zuvor behandelten Augen bot.

Die ungleich verteilte Subgruppenanalyse der Diagnosen mit 46 Augen der Diagnose ERM und lediglich 15 Augen mit einer NA stellt eine weitere Limitation der Arbeit dar.

Allerdings haben wir alle Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet, den besten korrigierten Visus, CRT, IOD-Elevation, Linsenstatus und OCT-Biomarker ausgewertet und die Quotenverhältnisse und prädiktiven Faktoren für das bessere Sehergebnis nach der Behandlung mit DEX aufgezeichnet. Wir haben nur unkomplizierte Patienten in die Studie eingeschlossen, wodurch andere Faktoren ausgeschlossen wurden, die eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der PCMÖ nach der Vitrektomie spielen könnten.

#### 4.4. Ausblick

Das Irvine Gass Syndrom stellt eine multifaktorielle Erkrankung dar mit noch nicht gänzlich geklärtem Pathomechanismus. Es gibt bereits diverse Therapieansätze, allerdings nach wie vor keinen definierten Goldstandard in der Behandlung des Ödems.

Dabei scheint die Behandlung des Ödems gerade deshalb so wichtig, da sie irreversible strukturelle und folglich auch funktionelle Auswirkungen verhindern sollte.

Der steroidale Therapieansatz des IGS, und zwar mit dem Dexamethason-Implantat nach einer Vitrektomie war das Ziel dieser Studie. Hierfür wurde ein Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr gesetzt. Wir konnten durch unsere Ergebnisse aufweisen, dass unkomplizierte Augen durch eine verbesserte Sehschärfe und eine dünnere zentrale Netzhaut von einem Implantat profitierten. Dies war bereits in der Literatur vorbeschrieben. Diese Studie deckt darüber hinaus allerdings prädiktive Parameter auf für das Ergebnis einer derartigen Therapie. So haben die Indikation für die Operation (bei epiretinaler Membran mehr als Netzhautablösung), die Abwesenheit einer subretinalen Flüssigkeit (Anwesenheit besser als Abwesenheit) und die ursprüngliche Visusschärfe (schlechter mehr als besser) eine signifikante Beeinträchtigung der finalen Sehschärfe. Der Linsenstatus, die Ellipsoid-zone Kontinuität, der Vorbehandlungsstatus, die Abwesenheit einer intraretinalen Flüssigkeit und die Anzahl an Dexamethason Implantaten, hingegen, scheinen keine Prädiktion über die Sehschärfe nach einem Jahr zu besitzen.

Die DEX-Therapie kann bei PCMÖ in vitrektomierten Auge laut unserer Datenlage als first line Therapie angewandt werden; auch da sie ein sicheres Wirkungsprofil garantiert. Ein vorbehandeltes Auge wies keine Verbesserung im Heilungsverlauf auf.

Der Nachbeobachtungszeitraum nach der DEX Injektion sollte großzügig gestaltet werden, da man nur dadurch Rezidive oder Persistierende PCMÖs identifizieren und dementsprechend therapieren kann.

Diese Studie bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Dexamethason bei der Behandlung des PCMÖs in vitrektomierten Augen (19)(42) nach ERM-Entfernung oder NA-Reparatur und weist Faktoren auf, die einen prädiktiven Wert für ein besseres funktionelles Ergebnis ein Jahr nach der ersten DEX-Injektion haben. Die Integrität der EZ-Schicht und der niedrigere Basiswert des Baseline Visuses scheinen prädiktive

Faktoren für eine bessere Sehschärfe zu sein, während das Fehlen von SRF ein prädiktiver Faktor für eine schlechtere endgültige Sehschärfe zu sein scheint. Der Behandlungsstatus (naiv oder vorbehandelt) und der Linsenstatus bei der Vitrektomie scheinen in dieser Hinsicht keine Rolle zu spielen.

Weitere Studien mit längerem Nachbeobachtungszeitraum, sowie einem randomisierten Charakter und einem breiteren Diagnosespektrum können weitere prädiktive Faktoren ausfindig machen. Zudem wird es leichter sein, Therapieversager zu identifizieren, die Gründe dafür und auch die mittlere Zahl an Injektionen zu bestimmen, die zu einer Abheilung des Ödems führt, um strukturellen, irreversiblen Schäden vorzubeugen.

Obwohl eine Assoziation zwischen ERM mit vorbestehendem CMÖ vor der Vitrektomie und einer höheren Prävalenz von PCMÖ bekannt ist, (6)(52) scheint es sinnvoll das ERM-Stadium und die OCT-Morphologie zum Zeitpunkt der Vitrektomie auf ihre prädiktiven Wert für das Endergebnis zu untersuchen.

## Literaturverzeichnis

1. Augustin A, Collins J. Grehn Augenheilkunde [Internet]. 31. Auflag. 2001 [cited 2014 May 6]. 2-3 p. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Augenheilkunde#1>
2. Kanski JJ, Spitznas M. Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. 1987. xxx.
3. Hamoudi H, La Cour M. Refractive changes after vitrectomy and phacovitrectomy for macular hole and epiretinal membrane. *J Cataract Refract Surg. ASCRS and ESCRS*; 2013;39(6):942–7.
4. Cherfan GM, Ronald G. Michels RG, de Bustros S, Enger C, Glaser M. Nuclear Sclerotic Cataract After Vitrectomy for Idiopathic Epiretinal Membranes Causing Macular Pucker. *Am J Ophthalmol*. 1991;111:434–8.
5. IRVINE SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1953;36(5):599–619. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13040458>
6. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;123(2):316–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.001>
7. Wolter JR. The Histopathology of Cystoid Macular Edema \*. *Ophthalmology*. 1978;3347:33–47.
8. Reese a B, Jones IS, Cooper WC. Macular changes secondary to vitreous traction. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1966;64:123–34.
9. von Lany H, Mahmood S, James CRH, Cole MD, Charles SJ, Foot B, et al. Displacement of nuclear fragments into the vitreous complicating phacoemulsification surgery in the UK: clinical features, outcomes and management. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2008;92(4):493–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962391>
10. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood–aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 1999;25(11):1492–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0886335099001960>

11. Guo S, Patel S, Baumrind B, Johnson K, Levinsohn D, Marcus E, et al. Management of pseudophakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* [Internet]. Mosby, Inc; 2015;60(2):123–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.08.005>
12. Mayer W, Kurz S, Wolf A, Kook D, Kreutzer T, Kampik A, et al. Dexamethasone implant as an effective treatment option for macular edema due to Irvine-Gass syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2015;
13. Brynskov T, Laugesen CS, Halborg J, Kemp H, Sørensen TL. Longstanding refractory pseudophakic cystoid macular edema resolved using intravitreal 0.7 mg dexamethasone implants. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1171–4.
14. Medeiros MD, Navarro R, Mateo C, Corc B. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Patients With Recalcitrant Macular Edema Resulting From Irvine-Gass Syndrome. 2013;
15. Banerjee PJ, Quartilho A, Bunce C, Xing W, Zvobgo TM, Harris N, et al. Slow-Release Dexamethasone in Proliferative Vitreoretinopathy: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology* [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2017;124(6):757–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.01.021>
16. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;117(6):1134–1146.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.03.032>
17. Bansal P, Agarwal A, Gupta V, Singh R, Gupta A. Spectral domain optical coherence tomography changes following intravitreal dexamethasone implant, Ozurdex(R) in patients with uveitic cystoid macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(5):416–22.
18. Reibaldi M, Longo A. Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema. 2017;2359–72.
19. Hattenbach L-O, Springer-Wanner C, Hoerauf H, Callizo J, Jungmann S, Brauns T, et al. Intravitreal Sustained-Release Steroid Implants for the Treatment of Macular Edema following Surgical Removal of Epiretinal Membranes. *Ophthalmologica*. 2017;237:232–7.
20. Furino C, Boscia F, Recchimurzo N, Sborgia C, Alessio G. Intravitreal

- dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to vitrectomy for macular pucker. *Retina*. 2014;34(8):1612–6.
21. Packer M, Lowe J, Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2012;38(12):2108–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.07.029>
  22. Shelsta HN, Jampol LEEM. Pharmacologic therapy of pseudophakic macular edema 2010 Update. *Update*. 2010;4–12.
  23. Ritter M, Sacu S, Matt G, Dunavölgyi R, Bühl W, Prünke C, et al. Use of systemic steroid after successful macular surgery in eyes with epiretinal membrane: A randomized, controlled clinical study. *Eye*. 2011;25(10):1284–93.
  24. Daien V, Papinaud L, Domerg C, Lacombe S, Daures JP, Villain M. Incidence and Characteristics of Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery. *Ophthalmology*. 2016;123(3):663–4.
  25. Hoffman RS, Braga-Mele R, Donaldson K, Emerick G, Henderson B, Kahook M, et al. Cataract surgery and nonsteroidal antiinflammatory drugs. ASCRS and ESCRS; 2016;1368–79.
  26. Asano S, Miyake K, Ota I, Sugita G, Kimura W, Sakka Y, et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation. Multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethason. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(1):57–63.
  27. McCuen BW, Bessler M, Tano Y, Chandler D, Machemer R. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetate. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1981;91(6):785–8. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7246702?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7246702?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
  28. Chin H-S, Park T-S, Moon Y-S, Oh J-H. Difference in Clearance of Intravitreal Triamcinolone Acetate Between Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes. *Retina* [Internet]. 2005;25(5):556–60. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006982-200507000-00002>
  29. Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, Lin T, Orilla WC, Ghosn CR, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci*.

- 2011;52(7):4605–9.
30. Kuppermann B, MD P, Blumenkranz M, Haller J, Williams G, Weinberg D, et al. Randomized Controlled Study of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Persistent Macular Edema. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2007;125(3):309–17. Available from: <http://0-ovidsp.ovid.com.wam.city.ac.uk/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ovfti&NEWS=N&AN=00000820-200703000-00002>
  31. Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, Erngaard D, Flesner P, Andresen JL, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: A systematic review. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;121(10):1915–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.035>
  32. Cardascia N, Palmisano C, Centoducati T, Alessio G. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant therapy in the prevention of macular edema after cataract surgery. *Int Ophthalmol*. Springer Netherlands; 2017;37(5):1127–31.
  33. Hariprasad SM, Akduman L, Clever J a., Ober M, Recchia FM, Mieler WF. Treatment of cystoid macular edema with the new-generation NSAID nepafenac 0.1%. *Clin Ophthalmol*. 2009;3(1):147–54.
  34. Lindstrom R, Kim T. Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(2):397–404.
  35. Walters T, Raizman M, Ernest P, Gaxton J, Lehmann R. No TitlIn vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac.e. *Cataract Refract Surg*. 2007;33 (9):1539–45.
  36. Mylonas G, Georgopoulos M, Malamos P, Georgalas I, Koutsandrea C, Brouzas D, et al. Comparison of Dexamethasone Intravitreal Implant with Conventional Triamcinolone in Patients with Postoperative Cystoid Macular Edema. *Curr Eye Res* [Internet]. Taylor & Francis; 2017;42(4):648–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02713683.2016.1214968>
  37. Degoumois A, Akesbi J, Laurens C, Rodallec F-T, Adam R, Blumen-Ohana E, et al. Efficacité des implants intravitréens de dexaméthasone dans l'œdème maculaire hors occlusions veineuses : résultats sur une cohorte de 80 patients. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2014 Feb;4621(2):93 YP-e36. Available from: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0181-5512\(14\)00365-9](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0181-5512(14)00365-9)

38. Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, Foster RE, Riemann CD, Miller DM. Comparative effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(1):28–33.
39. Thanos A, Todorich B, Yonekawa Y, Papakostas TD, Khundkar T, Elliott D, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Recalcitrant Macular Edema After Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair. *Retina*. 2017;
40. Tsang SH, Mahajan VB. Combined vitrectomy and intravitreal Dexamethasone. 2016;
41. Guidi G, Casini G, Ripandelli G, Lazzeri S. Residual intraretinal edema after 25-Gauge vitrectomy and macular. Is Intraoperative Sustained-release Dexamethasone a Real Treatment Option? 2017;1–7.
42. Bellocq D, Korobelnik J, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souied E, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC -2 study. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2015;1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583283>
43. Bellocq D, Korobelnik J, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souied E, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2015;1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583283>
44. Bellocq D, Korobelnik JF, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souied E, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: The EPISODIC-2 study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(7):979–83.
45. Zur D, Igllicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A, et al. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*. 2018;125(2):267–75.
46. Chang-Lin J-E, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Sustained-Release Dexamethasone Intravitreal Implant. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2011;52(1):80. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.10-5285>
47. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized

- patients. *Retina*. 2011;31(5):915–23.
48. Klamann A, Böttcher K, Ackermann P, Geerling G, Schargus M, Guthoff R. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Postoperative Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2017;236(4):181–5.
  49. Merkoudis N, Granstam E. Treatment of postoperative cystoid macular oedema with dexamethasone intravitreal implant in a vitrectomized eye - A case report. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(3):238–9.
  50. Dutra Medeiros M, Alkabes M, Navarro R, Garcia-Arumí J, Mateo C, Corcóstegui B. Dexamethasone Intravitreal Implant in Vitrectomized Versus Nonvitrectomized Eyes for Treatment of Patients with Persistent Diabetic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;30(9):709–16. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jop.2014.0010>
  51. Chin EK, Almeida DRP, Velez G, Xu K, Peraire M, Corbella M, et al. Ocular hypertension after intravitreal Dexamethasone (Ozurdex) sustained-release implant. *Retina*. 2017;37(7):1345–51.
  52. Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, Monfardini A, Baldi A, Cesana BM, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;253(1):47–56.

## Danksagung

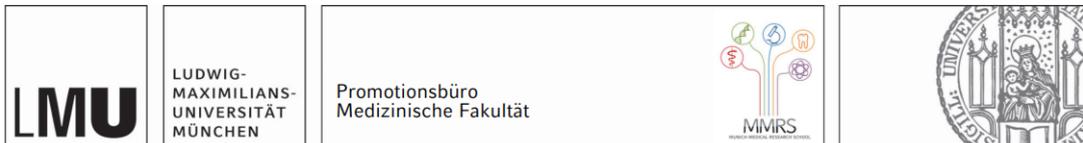
An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich bisher auf sämtliche Art und Weise unterstützt hat und nie von meiner Seite wich.

Weiters möchte ich meinen Betreuern Prof. Dr. Wolfgang Mayer und meinem Co-Betreuer Dr. Efsthathios Vounotrypidis danken für die Geduld und den Beistand, sowie für die Hilfe bei der Erstellung der Publikation und der Vorträge.

Zudem danke ich meiner besten Freundin Eva, welche mich des Öfteren zum Schreiben motiviert hat. Ein besonderer Dank gilt auch meinem Freund, Tobias, welcher mir eine große Stütze war.

## Affidativ



### Eidesstattliche Versicherung

***Freissinger, Sigrid Barbara***

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

***Langzeiteffekt vom Dexamethason Implantat als Therapieoption für das zystoide Makulaödem nach pars plana Vitrektomie***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 23.9.2021  
Ort, Datum

Sigrid Barbara Freissinger  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand