

Aus der
Augenklinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Siegfried Priglinger

**Behandlung des diabetischen Makulaödems mit dem
intravitrealen Dexamethason-Implantat
Retrospektive Analyse einer Real-life Studie**

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

vorgelegt von
Nicole Carol Stefanie Holzer

aus
Luzern

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ricarda G. Schumann
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Marcus Kernt

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Tina R. Herold

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einführung und Zielsetzung	7
2 Hintergrund	9
2.1 Epidemiologie des diabetischen Makulaödems	9
2.2 Grundlagen	10
2.2.1 Anatomie der Retina	10
2.2.2 Einteilung des diabetischen Makulaödems	13
2.3 Pathophysiologie	16
2.3.1 Risikofaktoren	16
2.3.2 Pathophysiologie des diabetischen Makulaödems	16
2.4 Klinik des diabetischen Makulaödems	19
2.5 Diagnostik	19
2.5.1 Klinische Verfahren	19
2.5.2 Optische Kohärenztomografie	21
2.5.3 Fluoreszenzangiografie	24
2.6 Therapien	25
2.6.1 Injektionen mit Wachstumsfaktor Inhibitoren	25
2.6.2 Dexamethason-Implantat	26
2.6.3 Fluocinolonacetonid-Implantat	28
2.6.4 Retinale Laserkoagulation	28
2.6.5 Vitrektomie	30
3 Patienten und Methoden	32
3.1 Studiendesign	32
3.1.1 Patientenkollektiv	32
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	32
3.2 Untersuchungsmethoden und Erhebung von klinischen Daten	33
3.2.1 Demographische Variablen und Vorgeschichte	33
3.2.2 Bestkorrigierte Sehschärfe	34
3.2.3 Optische Kohärenztomografie	35
3.3 Operative Medikamenteneingabe	36
3.3.1 Durchführung	36
3.3.2 Erfassung von Komplikationen	37
3.3.3 Dexamethason-Implantat assoziierte Nebenwirkungen	37
3.4 Ausschluss aus der Datenauswertung	38
3.5 Statistische Auswertung	39
4 Ergebnisse	40
4.1 Auswertung des Patientenkollektivs	40
4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung	40
4.1.2 Vorbehandlung mit intravitrealer Medikamentengabe	40
4.1.3 Linsenstatus im Beobachtungszeitraum	41
4.1.4 Pars Plana Vitrektomie in der Vorgeschichte	42
4.1.5 Retinale Laserbehandlung	42
4.1.6 Internistische Daten zum Diabetes Mellitus	43
4.1.7 Komorbiditäten	44
4.2 Dexamethason-Implantat Therapie im Nachbeobachtungszeitraum	45
4.2.1 Beobachtungszeitraum	45
4.2.2 Injektionsanzahl und -intervall	46
4.2.3 Intraokulardruck	46
4.2.4 Komplikationen	47
4.3 Funktionelles Therapieansprechen	47
4.3.1 Beginn und allgemeiner Verlauf der bestkorrigierten Sehschärfe	47

4.3.2	Verlauf der bestkorrigierten Sehschärfe mit und ohne Re-Implantation	49
4.3.3	Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe im Vergleich zu Therapiebeginn	52
4.4	Morphologisches Therapieansprechen.....	52
4.4.1	Beginn und allgemeiner Verlauf der zentralen Netzhautdicke	52
4.4.2	Verlauf der zentralen Netzhautdicke mit und ohne Re-Implantation.....	54
4.4.3	Ödemtypen im Therapieverlauf.....	56
4.4.4	Netzhautschichten im Therapieverlauf.....	56
4.5	Korrelation der bestkorrigierten Sehschärfe mit der zentralen Netzhautdicke	57
4.6	Subgruppenanalyse	58
4.6.1	Effekt eines frühzeitigen Wechsels auf das Dexamethason-Implantat.....	58
4.6.2	Einfluss der retinalen Morphologie auf die visuelle Funktion.....	60
4.6.3	Therapieansprechen bei vitrektomierten gegenüber nicht-vitrektomierten Augen	63
4.6.4	Therapieansprechen in Abhängigkeit des Langzeitblutzuckers.....	63
4.6.5	Therapieansprechen in Abhängigkeit von internistischen Parametern.....	64
4.7	Patientenbeispiele	65
5	Diskussion.....	67
5.1	Funktionelles Therapieansprechen	67
5.1.1	Anzahl der Dexamethason-Implantat Applikationen	71
5.1.2	Visusverlauf in Abhängigkeit der Vorbehandlung mit Inhibitoren der Wachstumsfaktoren	72
5.1.3	Visusverlauf in Abhängigkeit des Linsenstatus.....	73
5.1.4	Visusverlauf in Abhängigkeit der Ödemdauer.....	74
5.1.5	Visusverlauf in Abhängigkeit des Langzeitblutzuckers	74
5.1.6	Visusverlauf in Abhängigkeit der Integrität äußerer Netzhautschichten	76
5.1.7	Visusverlauf in Abhängigkeit von internistischen Parametern	76
5.2	Morphologisches Therapieansprechen.....	77
5.2.1	Verlauf der zentralen Netzhautdicke.....	77
5.2.2	Einfluss der Subtypen des diabetischen Makulaödems.....	78
5.2.3	Einfluss einer Vitrektomie	79
5.3	Korrelation funktioneller und morphologischer Ergebnisse	80
5.4	Komplikationen und Nebenwirkungen	80
5.5	Stärken und Limitationen	82
5.6	Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag	83
6	Zusammenfassung	85
7	Anhang.....	87
7.1	Abbildungsverzeichnis	87
7.2	Diagrammverzeichnis	87
7.3	Tabellenverzeichnis	89
7.4	Literaturverzeichnis	90
7.5	Publikationsliste	101
7.6	Eidesstattliche Versicherung	102
7.7	Erklärung zur Übereinstimmung.....	103
7.8	Danksagung	104

Abkürzungsverzeichnis

Anti-VEGF	Antikörper des vaskulär endothelialen Wachstumsfaktors (engl.: anti-vascular endothelial growth factor)
BCVA	bestkorrigierte Sehschärfe (engl.: best corrected visual acuity)
CRT	zentrale Netzhautdicke (engl.: central retinal thickness)
DEX-I	Dexamethason-Implantat
DM	Diabetes Mellitus
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DR	diabetische Retinopathie
DRCR	Diabetic Retinopathy Clinical Research
ELM	äußere Grenzmembran (engl.: external limiting membrane)
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (engl.: European Medicines Agency)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
fALK	fokale makuläre Laserkoagulation
FDA	US-amerikanische Arzneimittel Agentur (engl.: Food and Drug Administration)
HbA1c	glykierter Anteil des Hämoglobins
ICO	Internationaler Rat für Augenheilkunde (engl.: International Council of Ophthalmology)
IDDM	Insulin abhängiger Diabetes Mellitus (engl.: insulin dependent diabetes mellitus)
IGF	Insulin ähnlicher Wachstumsfaktor (engl.: insulin-like growth factor)
IL	Interleukin
ILM	innere Grenzmembran (engl.: inner limiting membrane)
IOD	Intraokulardruck
IRMA	intraretinale vaskuläre Anomalie (engl.: intraretinal microvascular abnormality)
IS/OS	inneres Segment/äußeres Segment der Photorezeptoren (engl.: inner segment/outer segment)
IVOM	intravitreale operative Medikamentenapplikation

NIDDM	nicht Insulin abhängiger Diabetes Mellitus (engl.: non-insulin dependent diabetes mellitus)
NPDR	nicht-proliferative diabetische Retinopathie
NVD	Neovaskularisation der Papille (engl.: neovascularization at the disc)
NVE	Neovaskularisation anderswo (engl.: neovascularization elsewhere)
MMP	Matrixmetalloproteasen
OCT	optische Kohärenztomografie
pALK	panretinale Laserkoagulation
PDR	proliferative diabetische Retinopathie
ppV	Pars Plana Vitrektomie
RPE	retinales Pigmentepithel
SD-OCT	spektrale optische Kohärenztomografie
T&E	treat and extend
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
PRN	Pro re nata (lat.)
VEGF-A	vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor-A (engl.: vascular endothelial growth factor-A)

1 Einführung und Zielsetzung

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist definiert durch eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Makula, welche den zentralen Bereich des posterioren Pols der Netzhaut und die Stelle des schärfsten Sehens darstellt. Es ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung im Rahmen eines Diabetes Mellitus, in der die Mikroangiopathie und Schädigung der Blut-Retina-Schranke sowie Entzündungsreaktionen eine wesentliche Rolle spielt. Unterschieden wird das DMÖ heutzutage in eine zentrumsinvolvierende und nicht-zentruminvolvierende Form. Mit der Einführung der Antikörpertherapie gegen vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (engl.: Anti-vascular endothelial growth factor, Anti-VEGF) wurde die Lasertherapie der Makula im Jahr 2012 als Erstlinientherapie ersetzt (Nguyen et al., 2012).

Das DMÖ ist eine der häufigsten Erblindungsursachen im erwerbstätigen Alter. Epidemiologische Daten prognostizieren einen signifikanten Anstieg der Inzidenz vom Diabetes Mellitus in den nächsten 20 Jahren. Angesichts einer Inzidenzrate von 14-25% des DMÖ bei diesen Patienten wird eine klare Behandlungsstrategie eine zunehmend zentrale Rolle im Management dieser Erkrankung spielen (Ding & Wong, 2012; Rowley et al., 2017).

In Deutschland ist die Adhärenz der Diabetes Mellitus Patienten für Sekundärpräventionsprogramme der Retina im internationalen Vergleich gering. Dies ist für das DMÖ, welches mit einer hohen Behandlungs- und Nachsorgefrequenz behaftet ist, von großem Nachteil und dies gilt es zu verbessern (Focke Ziemssen et al., 2020a). Die geringe Compliance gepaart mit durchschnittlich sechs notwendigen intravitrealen Anti-VEGF Injektionen im ersten Behandlungsjahr stellt eine sozioökonomische Herausforderung in der Behandlung des DMÖ dar (Gascon et al., 2022; Rennie et al., 2024). Das im Jahr 2014 zugelassene Dexamethason-Implantat (DEX-I) zeigte demgegenüber einen geringeren Bedarf an Injektionen und stellt daher möglicherweise eine relevante Alternative zur etablierten Erstlinientherapie mit Anti-VEGF dar (Boyer et al., 2014).

In der Diabetic Retinopathy Clinical Research (DRCR) Retina Netzwerk Protokoll T Studie wiesen 51-73% der DMÖ Patienten nach zwölf Behandlungsmonaten unter Anti-VEGF Injektionen ein persistierendes Makulaödem auf. Nach 24 Monaten verblieben 32-66% mit einem klinisch signifikanten Makulaödem. Es zeigt sich, dass

trotz Behandlung mit der Erstlinientherapie ein hoher Anteil der Patienten an einem persistierendem DMÖ leidet und bei vielen Betroffenen der Krankheitsverlauf lediglich verlangsamt werden kann, ohne einen messbaren Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe (engl.: best corrected visual acuity, BCVA) oder Abnahme der zentralen Netzhautdicke (engl.: central retinal thickness, CRT) (N. M. Bressler et al., 2018). Bis heute gibt es keine datenbasierte Handlungsempfehlung, zu welchem Zeitpunkt ein Medikamentenwechsel in der Behandlung des DMÖ erfolgen sollte.

Ziel dieser Arbeit ist es die Wirksamkeit des DEX-I in Real-Life anhand funktioneller und morphologischer Daten zu erheben und mit der Zulassungsstudie und weiterer klinischer Daten zu vergleichen. Darüber hinaus gilt es mögliche Parameter, die ein Ansprechen des DEX-I begünstigen, zu evaluieren und den klinischen Verlauf in Subgruppen zu vergleichen. Hierfür wird ein Kontrollintervall von mindestens sechs Monaten nach erstmaliger DEX-I Injektion gewählt und das funktionelle Therapieansprechen anhand des Verlaufes der bestkorrigierten Sehschärfe beurteilt. Ein weiterer wichtiger Schwerpunkt liegt in der Analyse der optischen Kohärenztomografie (engl.: optical coherence tomography, OCT). Daten zu der bestehenden Grunderkrankung des Diabetes Mellitus und zur Vorbehandlung werden ebenfalls miteinbezogen, um mögliche prognostische Faktoren auf den Behandlungsverlauf zu identifizieren.

2 Hintergrund

2.1 Epidemiologie des diabetischen Makulaödems

1984 erhob die erste groß angelegte epidemiologische Studie zur diabetischen Retinopathie (DR), die „Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy“, über den Zeitraum von 10 Jahren, die Wahrscheinlichkeit eines Diabetikers im Laufe seiner Erkrankung an einer DR zu erkranken. Bei Typ 1 Diabetikern belief sich diese auf 25% und bei Typ 2 Diabetikern auf 20% (Ronald Klein et al., 1984a). Später wurde der Zusammenhang zwischen dem Diabetes-Typ und der Dauer bis zum Auftreten der DR in epidemiologischen Daten ersichtlich. Epidemiologische Studien assoziierten die Dauer des Diabetes als Risikofaktor für die Entstehung einer diabetischen Retinopathie (Klein et al., 1990; Klein et al., 1984b; Ziemssen et al., 2017). 20 Jahre nach Erstdiagnose des Diabetes Mellitus (DM) liegt bei einem Typ 1 DM die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer diabetischen Retinopathie bei 90% und bei einem Typ 2 DM bei etwa 80% (Das et al., 2015). Während die Prävalenz eines DMÖ bei Typ-1-Diabetikern 14 % beträgt, befindet sie sich bei Typ-2-Diabetikern bei 7 %. Auch die Prävalenz eines DMÖ steigt mit der Dauer der Erkrankung deutlich an. Zehn Jahre nach Erstdiagnose zeigt sich bei 3 % der Patienten ein DMÖ, nach 20 Jahren sind bereits 20 % betroffen (Ding & Wong, 2012; Yau et al., 2012). Die Compliance der Diabetes Mellitus Patienten ist trotz Präventionsprogrammen fallend. Aus allen 16 deutschen Bundesländern gesammelte Daten des Disease-Management-Programms der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ergibt sich ein Abfall in Screening Untersuchungen der DR. Trotz der Erkennung von Versorgungsdefiziten und der daraufhin eingeführten Programme sowie Qualitätsmanagementmaßnahmen, unterzogen sich 2018 lediglich 72,6% der Patienten innerhalb von 24 Monaten einer retinalen Untersuchung durch einen Augenarzt. Das gesetzte Qualitätsziel lag bei 90% (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2018). In Deutschland liegt die Inzidenz eines DMÖ bei 50.000 Menschen pro Jahr (Haritoglou et al., 2015). Weltweit sind ca. 21 Millionen Menschen von einem DMÖ betroffen (Yau et al., 2012). Allein die Behandlungskosten liegen bei ca. 30-45 Millionen Euro jährlich in Deutschland und zusammen mit möglicher Arbeitsunfähigkeit bei bis zu 200 Millionen Euro im Jahr (Hirneiß et al., 2014).

Die Anzahl der an Diabetes erkrankten Patienten soll von 410 Millionen im Jahr 2015 auf 592 Millionen bis 2035 weltweit steigen. In Zusammenschau mit der insuffizienten

Vorsorgeadhärenz ist mit einem Anstieg der an einem DMÖ erkrankten Patienten zu rechnen (Das et al., 2015).

2.2 Grundlagen

2.2.1 Anatomie der Retina

Das Auge gliedert sich in einen vorderen und einen hinteren Augenabschnitt. Über den vorderen Abschnitt wird das Licht mithilfe der optischen Medien wie der Hornhaut und Linse gebrochen und auf den hinteren Abschnitt, die Netzhaut, projiziert. Anatomisch teilt sich der hintere Augenabschnitt in einen zentralen Bereich innerhalb der Gefäßbögen und einen peripheren Anteil, welcher über die Ora serrata schließlich in die Pars Plana des Ziliarkörpers übergeht (Grehn, 2019). Die Bildverarbeitung findet durch die Retina, insbesondere im Bereich der Fovea statt. Die Fovea ist der zentrale Teil der Makula und stellt den Punkt des schärfsten Sehens dar. Sie ist eine avaskuläre Zone mit der höchsten Konzentration an Zapfen, was das größte Auflösungsvermögen ermöglicht. Die Fovea centralis hat einen Durchmesser von etwa 150 μm und eine Dicke von 160-180 μm (Chan & et. al, 2006; Wu et al., 1985). In **Abbildung 2.1** sind die Makula mit der zentral gelegenen Fovea sowie die Papille, der Nervenfaseraustritt des Nervus opticus, dargestellt.

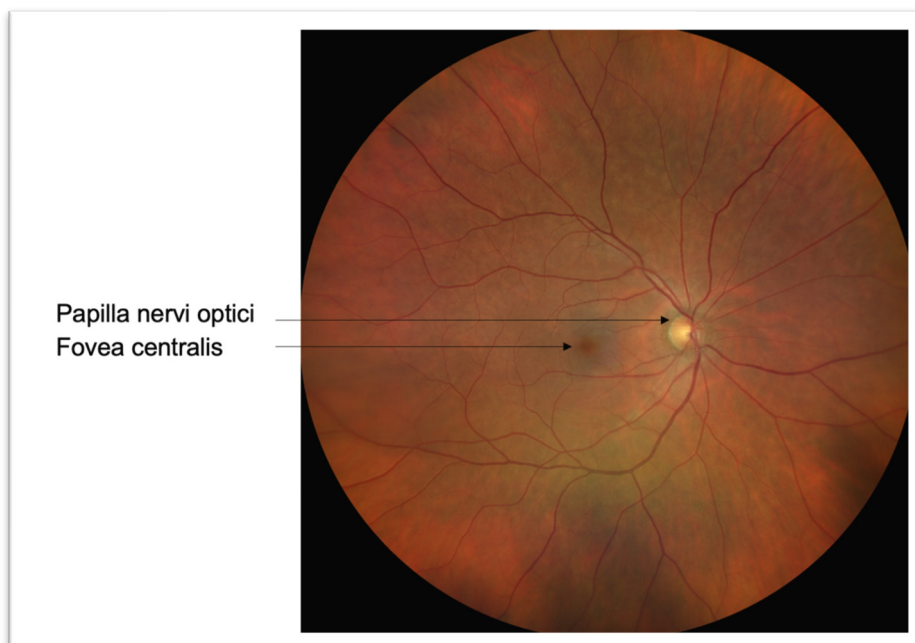


Abbildung 2.1 Fundusfoto eines rechten Auges mit Darstellung der Macula lutea (5,5mm) innerhalb der Gefäßbögen mit der zentral gelegenen Fovea (1,5mm) und der Sehnerven Papille (1,5mm) (aus dem Fotoarchiv der Augenklinik)

Die optische Wahrnehmung der Umwelt erfolgt über Photorezeptoren, die Licht über Signaltransduktion verarbeiten. Lichteinstrahlung wird zunächst in Sensorpotenziale (Transduktion) und anschließend in Aktionspotentiale (Transformation) umgewandelt. Stäbchen ermöglichen das Nachtsehen (skotopisches Sehen) in der Peripherie der Retina, während Zäpfchen für das Tag- und Farbsehen (photopisches Sehen) verantwortlich sind (Grehn, 2019).

Photorezeptoren gliedern sich in ein Außensegment, Innensegment (**Abbildung 2.2**), Zellkern und synaptische Region. Das Außensegment enthält Rhodopsin, ein zentrales Pigment für die Signaltransduktion, und unterscheidet sich in Form und Struktur. Bei Stäbchen ist das Außensegment zylindrisch, länger und dicht gepackt, was durch die hohe Rhodopsin Dichte das skotopische Sehen ermöglicht. Bei Zapfen hingegen ist das Außensegment kürzer und konisch. Ein Zilium verbindet das Innen- (IS) und Außensegment (OS) und bildet die ellipsoide Zone (EZ; IS/OS-Schicht), welche die Übergangzone zwischen den Segmenten darstellt. Die Außensegmente, die im Rahmen der Photooxidation geschädigt werden, sind durch ihre Regenerationsfähigkeit gekennzeichnet. Innerhalb von 11 Tagen wird ein gesamtes Außensegment erneuert. (Strauß, 2009b)

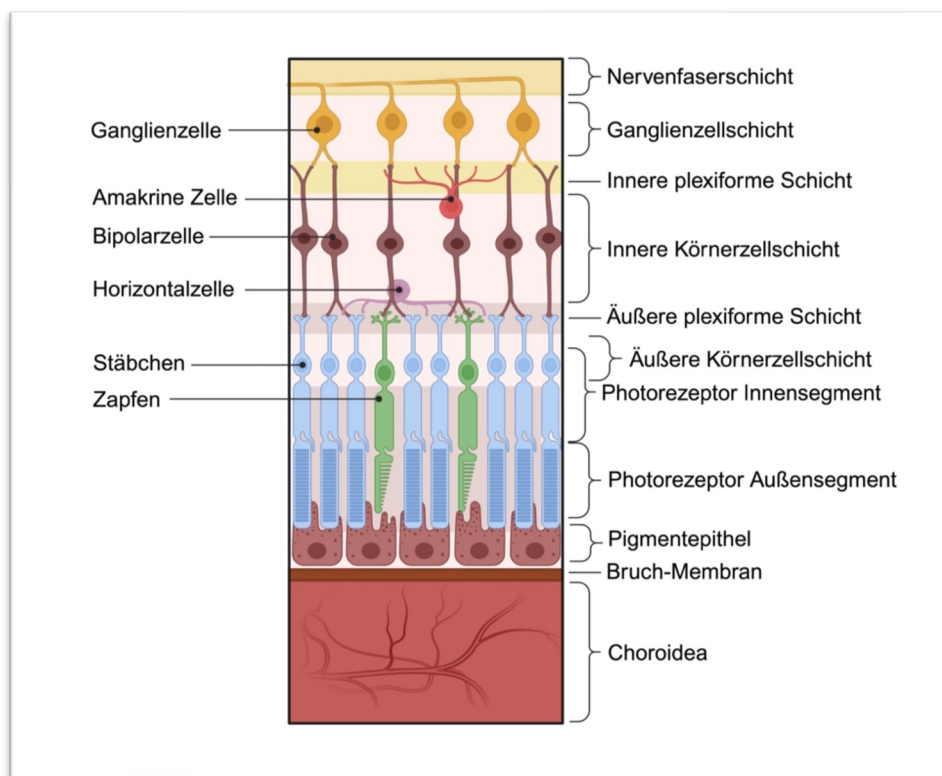


Abbildung 2.2 Schematische Darstellung der Netzhautschichten mit Zelltypen (eigene Abbildung, erstellt in BioRender, Holzer, N. 2025 <https://BioRender.com/y10j112>)

Die Retina ist aus multiplen Zelltypen aufgebaut, welche in Schichten gegliedert werden und in **Abbildung 2.2** veranschaulicht sind. Die Photorezeptoren stellen das erste Neuron dar (**Abbildung 2.3**) und befinden sich an der Grenze zur Choroidea (Aderhaut). Dazwischen auf der Bruch-Membran liegt das retinale Pigmentepithel (RPE), in dem das äußere Segment der Photorezeptoren verankert ist. In dem Epithel befindet sich das für die Lichtabsorption verantwortliche Melatonin. Zudem ist das RPE für den physiologischen Abbau der untergegangenen Photorezeptoren, Außensegmente und Abbauprodukte zuständig. Eine Zelle des RPE ist in der Lage mit 23 Photorezeptoren zu kommunizieren und deren abgestoßene Außensegmentspitzen zu phagozytieren. Als äußere Körnerschicht sind die Perikarya der Photorezeptoren erkennbar, die sich in der äußeren plexiformen Schicht über Synapsen mit dem zweiten Neuron, den Bipolarzellen, verbinden. Biochemische Prozesse der Synapsen leiten das Signal an die Horizontal-, Ammakrin- und Bipolarzellen weiter, deren Zellkerne sich in der inneren Körnerschicht befinden. (Strauß, 2009a)

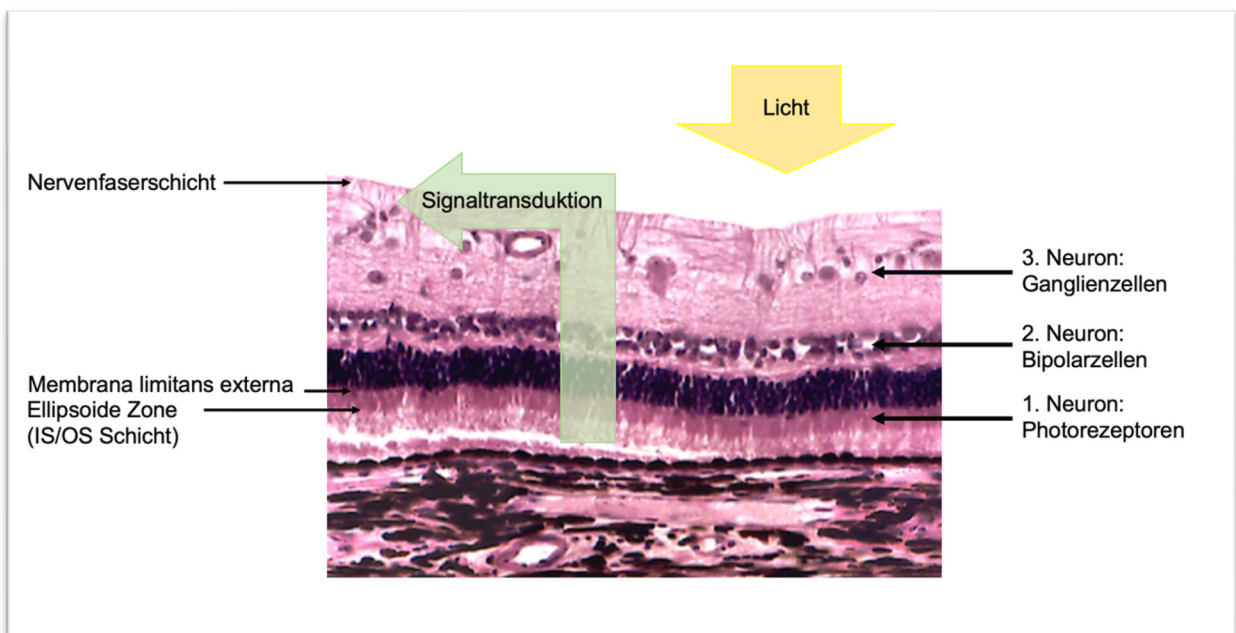


Abbildung 2.3 Retinale Signaltransduktion im histologischen Querschnitt der Retina, Pars Optica, in Hämatoxylin-Eosin Färbung; die Pfeilspitze zeigt in Richtung der Papilla nervi optici, wo die Nervenfasern in den Sehnerv zusammenlaufen (IS/OS Schicht = Innensegment/Außensegment der Photorezeptoren) (modifiziert von <https://e-learn.anatomy.uzh.ch/anatomie/Anatomie.html#> mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Groscurth)

Im letzten Abschnitt der retinalen Signaltransduktion (**Abbildung 2.3**) geben die Bipolarzellen ihre Informationen über ihre Axone, die die innere plexiforme Schicht bilden, an die Ganglienzellen (das 3. Neuron) weiter. Die Ganglienzellen leiten diese Signale anschließend an den visuellen Cortex weiter, indem ihre Axone in der

Nervenfaserschicht in der Papille zusammenlaufen und schlussendlich den Nervus opticus bilden (Grossniklaus et al., 2015; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019).

Neben den Neuronen existieren Müllerzellen, die zur Gruppe der Gliazellen gehören und als Stützzellen fungieren. Sie durchziehen die retinalen Schichten und sorgen für den Zusammenhalt der Netzhaut. Insbesondere im Bereich der Membrana limitans externa (ELM) (**Abbildung 2.3**) formen sie Verbindungen zwischen den Photorezeptorzellkernen und dem inneren Segment der Netzhaut. Die Membrana limitans interna (ILM) begrenzt die Netzhaut zum Glaskörper hin. (Grehn, 2019)

2.2.2 Einteilung des diabetischen Makulaödems

Erstmalig beschrieben wurde das diabetische Makulaödem von Patz et al. 1973 (Patz et al., 1973). Später definierte die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) das Diabetische Makulaödem 1985 als eine Verdickung der zentralen Makula in einem 500µm durchmessenden Kreis (Aiello & Ferris, 1985).

Die diabetische Retinopathie wird in eine proliferative und eine nichtproliferative Form gegliedert. Das DMÖ kann sowohl im Rahmen einer proliferativen (PDR) als auch einer nichtproliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) auftreten. Die NPDR gliedert sich in eine milde, moderate und schwere Form (Wilkinson et al., 2003). Fundoskopisch lassen sich Mikroaneurysmen, Punkt- und Fleckblutungen differenzieren. In **Tabelle 2.1** sind die klinisch relevanten Merkmale der Einteilung ersichtlich (Wilkinson et al., 2003).

Schweregrad	Klinische Befunde
Keine	Regelrechter retinaler Fundus
Milde NPDR	Mikroaneurysmen
Moderate NPDR	Mikroaneurysmen, Fleckblutungen, Exsudate
Schwere NPDR	20 Fleckblutungen in 4 Quadranten, perlschnurartige Venen in ≥ 2 Quadranten, intraretinale vaskuläre Anomalie in ≥ 1 Quadrant
Proliferative DR	Neovaskularisationen, Glaskörperblutung oder präretinale Blutung

Tabelle 2.1 Schweregrad Einteilung der diabetischen Retinopathie nach Wilkinson et al. (2003) (NPDR = nicht-proliferative diabetische Retinopathie, PDR = proliferative diabetische Retinopathie)

Die PDR unterscheidet sich durch Entstehung von Neovaskularisationen, Glaskörperblutung oder präretinaler Blutung. Darüber hinaus wird eine hoch Risiko PDR differenziert, welche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines schweren Sehverlustes einhergeht (engl.: High Risk versus Non-High Risk PDR). Diese High Risk PDR wird anhand von Neovaskularisationen, die mehr als 25% bis 33% der Papille bedecken, oder anhand von Glaskörperblutungen im Rahmen von Neovaskularisationen diagnostiziert. (Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987)

Die erste Klassifikation eines klinisch signifikanten diabetischen Makulaödems lautete (Aiello & Ferris, 1985):

- ein Netzhautödem innerhalb eines Radius von 500 μm um die Fovea centralis
- harte Exsudate (Lipidablagerungen) innerhalb eines Radius von 500 μm um die Fovea centralis, begleitet von einem Ödem der angrenzenden Netzhaut
- jegliches Makulaödem im Bereich eines papillengroßen Durchmessers um die Fovea

Nachdem Puliafito et al. 1995 erstmalig morphologische Charakteristika der makulären Erkrankung beschrieben, klassifizierten 1999 Otani et al. das DMÖ anhand von OCT Bildern (Otani et al., 1999; Puliafito et al., 1995). Sie beschrieben eine diffuse, zystoide und subretinale Form (**Abbildung 2.4**).

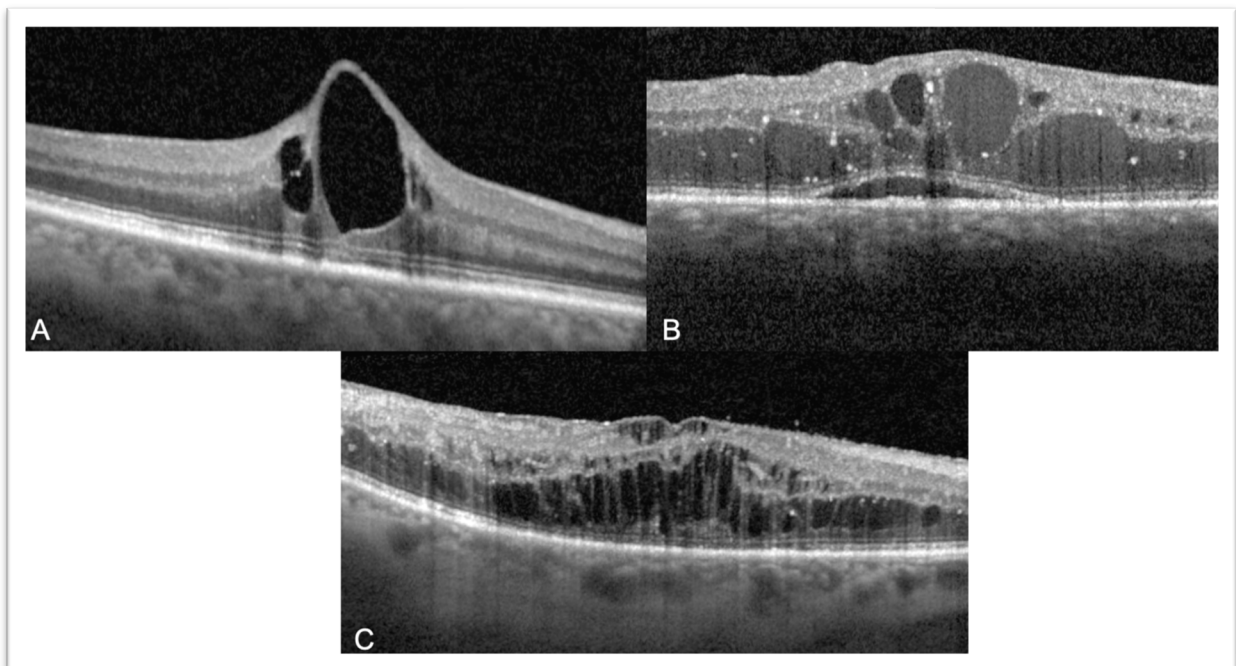


Abbildung 2.4 Optische Kohärenztomografie: Formen des diabetischen Makulaödems (A) zystoid (B) kombiniert subretinal-zystoid (C) diffus (aus dem Archiv der Augenklinik)

Weiterhin wurde in der Studie das gemeinsame Auftreten der Formen beschrieben. Ein kombiniertes Ödem ist beispielhaft in **Abbildung 2.4** als subretinal-zystoide Form dargestellt.

Gekennzeichnet ist die subretinale Form durch eine Ablösung der neurosensorischen Schicht durch Flüssigkeit zwischen retinalem Pigmentepithel und Photorezeptoren. Häufig tritt diese Form zusammen mit einem zystischen Makulaödem auf (Panozzo et al., 2004). Seit 2001 Kaiser et al. das traktionsbedingte DMÖ beschrieben, wird diese Form zusätzlich differenziert (Kaiser et al., 2001).

2003 veröffentlichten Wilkinson et al. als globale DR Projektgruppe neben der Einteilung der diabetischen Retinopathie auch eine Einteilung des diabetischen Makulaödems in eine milde, moderate und schwere Form (Wilkinson et al., 2003). Diese Einteilung unterscheidet sich nicht an der zentralen Netzhautdicke, sondern an der Lokalisation harter Exsudate, welche Zeichen einer unspezifischen Gefäßschädigung darstellen (Lemmen et al., 2021).

Seitdem Wong et al. 2018 das zentrumsinvolvierende Makulaödem in den Handlungsempfehlungen des International Council of Ophthalmology (ICO) veröffentlichten, hat diese Klassifikation sich im klinischen Alltag durchgesetzt (Wong et al., 2018). Diese Einteilung unterscheidet das diabetische Makulaödem in:

1. Kein DMÖ, keine Verdickung der Makula
2. Zentrumsinvolvierendes diabetisches Makulaödem: zentrale Verdickung der Netzhaut innerhalb eines Kreises mit einem Durchmesser von 1mm (engl.: central retinal thickness, CRT)
3. Nicht-zentrumsinvolvierendes diabetisches Makulaödem: Verdickung der Netzhaut außerhalb der zentralen 1mm Zone

Im Rahmen der Protocol T Studie wurden für unterschiedliche optische Kohärenztomographie (OCT) Geräte geschlechterspezifische Messgrenzen für die Dickenzunahme der Netzhaut definiert. Für das Heidelberg Spectralis® OCT wurde eine Grenze bei 320µm für Männer und 305µm für Frauen gesetzt. Ähnlich wurde für das Zeiss Cirrus® 305µm für Männer und 290µm für Frauen und bei dem Zeiss Stratus® für beide Geschlechter 250µm als Grenzwert für ein DMÖ definiert (Wells et al., 2016).

2.3 Pathophysiologie

2.3.1 Risikofaktoren

Neben der zuvor bereits erwähnten Diabetes Dauer und des Typs des Diabetes ist der Blutzuckerspiegel ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung eines DMÖ. Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) ist ein zuverlässiger Langzeitparameter zur Überwachung der Blutzuckerwerte über einen Zeitraum von drei Monaten. Besonders Werte über 7 % spiegeln wiederkehrende Hyperglykämien wider und sind mit einer erhöhten Gefahr für die Entstehung einer diabetischen Retinopathie und damit eines DMÖ assoziiert (Hammes et al., 2015). Durch erhöhte Glukose Plasmaspiegel wird eine durch Insulin angeregte Kaskade aktiviert, in der Wachstumsfaktoren unter anderem Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1 (engl. Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) und anschließend vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor-A (engl.: vascular endothelial Growth Factor-A, VEGF-A) produziert werden. Die Hyperglykämie ist der einflussreichste Parameter in der Genese eines DMÖ. (Das et al., 2015; Hammes et al., 2015)

Weitere fakultative Risikofaktoren stellen arterielle Hypertension, Hyperlipoproteinämie, insbesondere LDL, und genetische Prädisposition dar (Hammes et al., 2015; Sabanayagam et al., 2019; Wong et al., 2018; Yau et al., 2012). Eine Nephropathie mit einer Makroproteinurie ist ein zusätzlicher Risikofaktor in der Pathogenese der DR (Park et al., 2019). Jedoch ist bislang keine Korrelation zwischen dem Fortschreiten des DMÖ und der Progression einer Nephropathie bekannt (Pearce et al., 2019).

2.3.2 Pathophysiologie des diabetischen Makulaödems

Blut-Retina-Schranke

Die äußere Schicht der Blut-Retina Schranke wird durch das RPE geformt, während das vaskuläre Endothel die innere Grenze darstellt. Das Endothel bildet einerseits die Barrierefunktion durch interzellulär verschließende Zellverbindungen, sogenannte Tight Junctions, und andererseits verankernde Zellverbindungen, Adherens Junctions. Beide werden durch ihre Transmembranproteine und Gerüstkomponenten definiert (Kong et al., 2018). Neben dem Endothel wird die Dichte der Netzhautkapillaren der inneren Netzhaut durch Perizyten geschaffen. Als modifizierte glatte Muskelzellen sind

sie in der Lage den Blutfluss zu kontrollieren. Charakteristisch für die diabetische Retinopathie ist ein Perizytenuntergang, wodurch Endothelzellen hochreguliert werden, die sich fundoskopisch als Mikroaneurysmen darstellen. Als letztes pathomorphologisches Korrelat findet sich histologisch eine verdickte Basalmembran. Die Basalmembran ist eine spezialisierte extrazelluläre Matrix, welche die mesenchymalen Zellen des Endothels stabilisiert und umgibt. Zudem fungiert sie als Diffusionsbarriere und reguliert die Zellproliferation. Unklar ist jedoch inwiefern die Zunahme der Basalmembran zur gesteigerten Gefäßpermeabilität beiträgt. (Das et al., 2015)

Auf die Blut-Retina Schranke bezogen ist die Höhe des Blutzuckerspiegels ein entscheidender Faktor in der Genese des DMÖ. Im Gegensatz zu anderen Zellen können endotheliale Gefäßzellen den intrazellulären Glukosetransport im Rahmen einer Hyperglykämie nicht reduzieren. Hierdurch kommt es zu einer intrazellulären Hyperglykämie und reaktiv zu oxidativem Stress. Dadurch fallen vermehrt glykosiierte Endprodukte an und die Proteinkinase C wird aktiviert. Zusätzlich werden Entzündungs- und Inflamationsprozesse angeregt, in denen Zytokine und Angiogenese- und Proliferationsfaktoren intensiviert ausgeschüttet werden. Diese Hochregulation betrifft insbesondere Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Matrixmetalloproteasen (MMPs) und Interleukine (IL). VEGF ist ein hochpotenter Wachstumsfaktor, der die interzellulären Endothelverbindungen, die Tight Junctions und Adherens Junctions, löst (Kong et al., 2018). Neben VEGF spielen TNF- α , MMPs und IL in der Diabetischen Retinopathie eine entscheidende Rolle bei der Steigerung der Gefäßpermeabilität und dem Zusammenbruch endothelialer Zellverbindungen. Die Stoffwechselveränderungen führen unter anderem zu vermehrter Leukostase, Diapedese und Monozyteneinstrom und resultieren in einer Störung der Blut-Retina Schranke. (Brownlee, 2005; Das et al., 2015; Joussen et al., 2007)

Durch die Blut-Retina Schranke findet physiologisch ein passiver, bilateraler Austausch von Flüssigkeit sowie ein aktiver Transport von Flüssigkeit aus der Retina in das Blut, statt (Joussen et al., 2007). Eine weitere Komponente der Dysfunktion scheint der eingeschränkte aktive Flüssigkeitstransport aus der Netzhaut zurück in das Blut zu sein. Der passive Flüssigkeitsaustausch zwischen Retina und Blut überwiegt, wodurch es zu Flüssigkeitseinlagerung kommt, die hauptsächlich durch den

Endothelzelluntergang, Verlust der interzellulären Konnexionen und transzellulären Transport bedingt sind. (Joussen et al., 2007)

Das RPE bildet ebenfalls Tight Junctions mit der Choriokapillaris, jedoch ist über die Bruch Membran ein osmotischer Austausch mit dem Blutplasma möglich (Strauß, 2009b). Die äußere Blut Retina Schranke gilt es bis heute noch zu verstehen. Zwar kann eine retinale Kontrastmittelangiografie keine Leckage des retinalen Pigmentepithels darstellen, jedoch zeigen mikroskopische Bilder der Diabetischen Retinopathie Defekte der äußeren Blut-Retina Schranke (Das et al., 2015). Das RPE ist nicht regenerationsfähig und akkumuliert im Laufe der Zeit physiologisch Radikale (Strauß, 2009b), die bei der diabetischen Makulopathie vermehrt anfallen. Zusätzlich zeigten sich protektive Wachstumsfaktoren (PEDF, engl.: Pigment epithelium derived factor) bei Patienten mit DMÖ vermindert (Funatsu et al., 2006).

Neurodegeneration

Im Rahmen der Entstehung des DMÖ kommt es zu einer dysregulierten Aktivierung von Mikroglia. Diese Zellen haben bei einer gesunden Retina protektive Eigenschaften, indem sie eine neuronale Homöostase ermöglichen. Bei einem DMÖ entfällt ihre Funktion durch eine fehlerhafte Aktivierung und es kommt zum Zelluntergang der Ganglien- und Ammakrinzellen. Diese Neurodegeneration lässt sich noch vor einer klinischen Visusminderung oder Endothelveränderung nachweisen. (Altmann & Schmidt, 2018)

Die genaueren biochemischen Veränderungen, die zum neuronalen Zelluntergang führen, sind noch zu erforschen, jedoch erklären diese neuronalen Veränderungen die Einschränkungen des BCVA und des Farbsehens bei Patienten ohne vaskuläres Korrelat (Das et al., 2015). Bekannt ist jedoch, dass extrazelluläre Flüssigkeitseinlagerungen des DMÖ von Müllerzellen absorbiert werden (Altmann & Schmidt, 2018).

Oxidativer Stress scheint auch hier ein wichtiger pathogenetischer Faktor zu sein, da der Sauerstoffpartialdruck in der Retina von den inneren zu den äußeren Schichten abnimmt und die Retina hauptsächlich anaeroben Stoffwechsel betreibt. Die Retina reagiert besonders empfindlich auf biochemischen Stress, da Mitochondrien im Innensegment der Photorezeptoren dünn angesiedelt sind und freie Radikale zur mitochondrialen Dysfunktion führen. (Altmann & Schmidt, 2018)

Weitere Veränderungen

Es wurden mehrere Studien zur Beurteilung des DMÖ nach Vitrektomie durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine spontane Besserung des Ödems nach der Glaskörperentfernung. Eine wichtige Rolle scheint dabei neben epiretinalen Membranen auch die ILM darzustellen. Epiretinale Membranen treten sowohl idiopathisch als auch im Zusammenhang mit anderen Retinopathien auf und bestehen aus proliferationsfähigen Zellverbänden (Schumann & Gandorfer, 2014). Kollagen ist der Hauptbestandteil der epiretinalen Membran neben Makrophagen, Fibroblasten, Astrozyten und Müllerzellen (Gandorfer et al., 2005). Diese eingewanderten Gliazellen können kontraktile Eigenschaften entwickeln, wodurch eine Zugkraft auf die Retina entsteht und zu einem Makulaödem führen kann (Schumann & Gandorfer, 2014). Beim DMÖ scheinen neben der Zugkraft auch entzündliche Mediatoren der epiretinalen Membran, wie VEGF und Interleukin-6, eine Rolle in der Entstehung des Ödems zu spielen (Gandorfer et al., 2005).

2.4 Klinik des diabetischen Makulaödems

Anfangsstadien des DMÖ und der DR verlaufen häufig zunächst symptomlos, weshalb Vorsorgeuntersuchungen in dem Management der DR eine entscheidende Rolle einnimmt. In den frühen Stadien der DR lassen sich mit den vorhandenen Möglichkeiten zur Blutzuckereinstellung bessere funktionelle Ergebnisse erzielen (Schorr et al., 2016). Metamorphopsien sind gemeinsam mit einer Sehschärfenabnahme und Farbsinnesstörungen mögliche Symptome eines DMÖ. Konsekutiv kann in der Maximalform des DMÖ das Auge erblinden. Zusätzlich können Glaskörperblutungen Trübungen und sogenannten Rußregen hervorrufen, und hierdurch eine reversible Visusminderung bedingen (Das et al., 2015; Wilson, M.S., Metink-Kane, 2007).

2.5 Diagnostik

2.5.1 Klinische Verfahren

Die bestkorrigierte Sehschärfe ist der grundlegende und der am längsten etablierte Parameter zur Evaluation der Schwere eines DMÖ (Wang et al., 2018). Sie

kennzeichnet nicht nur das Ausmaß der funktionellen Einschränkung, sondern ist für den Erhalt der Lebensqualität entscheidend. Es wird die bestkorrigierte Sehschärfe in der Ferne und Nähe über eine 5 m, bzw. 30-40 cm, entfernte Sehtafel bestimmt (Trento et al., 2013, 2017).

Der vordere Augenabschnitt wird im Hinblick auf Neovaskularisationen ophthalmoskopisch untersucht. Diese können sowohl auf der Iris als auch im Kammerwinkel auftreten, sodass Augendruckmessungen zum Ausschluss eines akuten Glaukomanfalls wichtig sind. Eine Gonioskopie des Kammerwinkels gibt Aufschluss über mögliche Kammerwinkelsynechien durch Neovaskularisationen.

Die Augenhintergrundspiegelung ist zur Früherkennung und Einteilung des Schweregrades der DR relevant. Klassischerweise zeigt sich ein DMÖ gemeinsam mit Zeichen einer diabetischen Retinopathie. Eine fundoskopische Prominenz der Netzhaut ist meist nur bei deutlich verdickter Netzhaut ersichtlich, sodass häufig die Zeichen einer DR dominieren. Unter anderem zeigen sich abhängig von der Ausprägung der DR Mikroaneurysmen, Netzhautblutungen, harte Exsudate (**Abbildung 2.5**) und Cotton-Wool Herde.

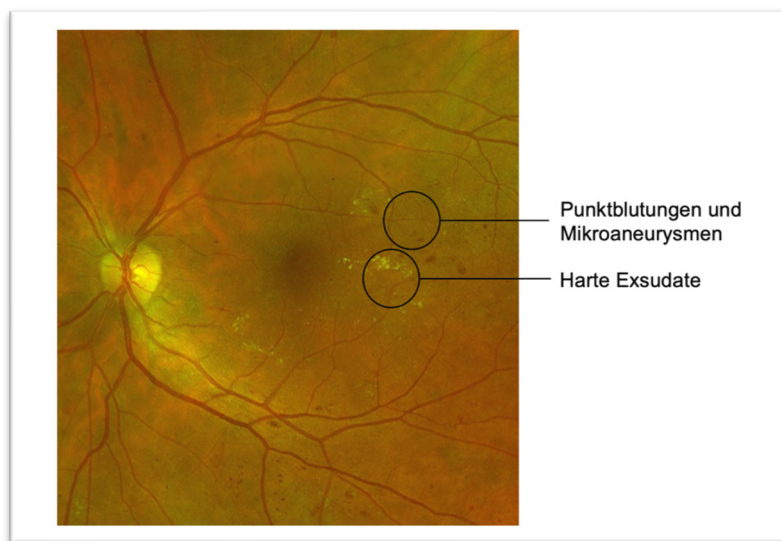


Abbildung 2.5 Fundusfoto eines linken Auges bei einer schweren diabetischen Retinopathie mit harten Exsudaten, Blutungen und Mikroaneurysmen (aus dem Archiv der Augenklinik)

Wichtig ist hierbei die Befundung der peripheren Netzhautanteile nach Dilatation der Pupille, um jegliche Netzhautschädigungen zu erkennen, da sowohl Neovaskularisationen im Bereich der Papille (engl.: neovascularizations at the disc, NVD) als auch in der Netzhautperipherie (engl.: neovascularizations elsewhere, NVE) auftreten können (Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987; Schorr et al.,

2016). Beide Formen der retinalen Neovaskularisationen sind in **Abbildung 2.6** dargestellt.

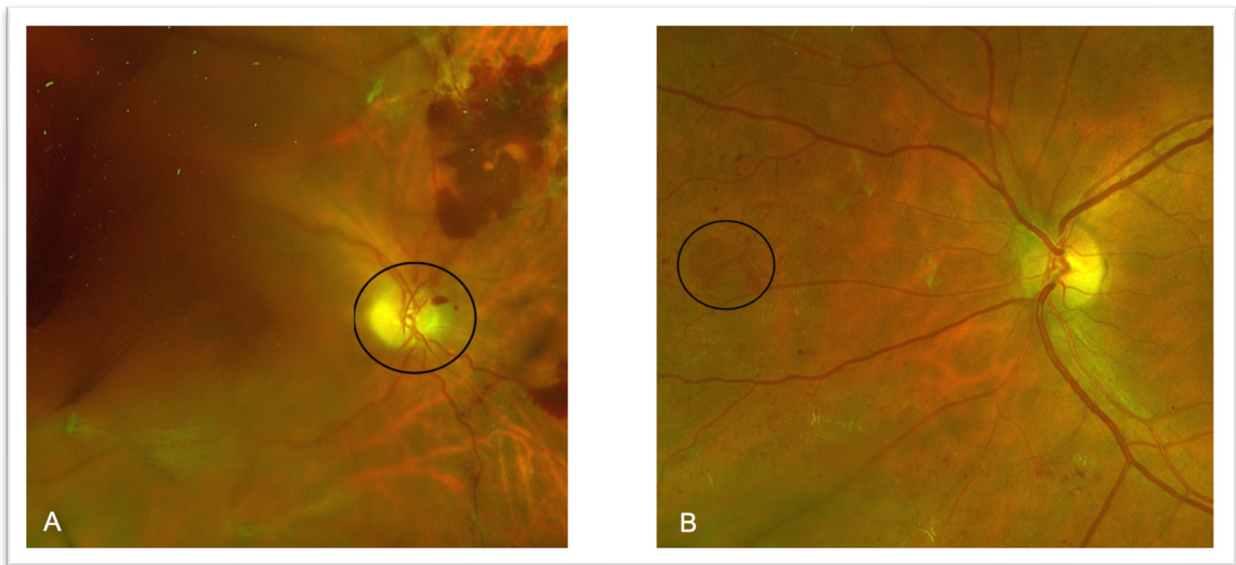


Abbildung 2.6 Fundusfotos (A) rechtes Auge mit einer Neovaskularisation der Papille (Kreis) und Glaskörperblutung (NVD = neovascularization at the disc, High Risk proliferative diabetische Retinopathie); (B) linkes Auge mit einer Neovaskularisation anderswo (NVE = neovascularization elsewhere, Non-High Risk proliferative diabetische Retinopathie) (aus dem Archiv der Augenklinik)

2.5.2 Optische Kohärenztomografie

Die optische Kohärenztomografie (engl.: optical coherence tomography, OCT) stellt ein bildgebendes Mittel zur hochauflösenden Darstellung der Retina dar. Nachdem die OCT 1988 zunächst zur Messung der Achsenlänge des Auges verwendet wurde, nutzten Huang et al. die Technologie 1991 erstmalig, um in-vivo den vorderen Augenabschnitt darzustellen (Fercher et al., 1988; Huang et al., 1991). Funktionell liegt der Vergleich mit dem B-Bild des Ultraschalls nahe, jedoch stellt die OCT eine kontakt- und schmerzfreie sowie 10x höher auflösende Untersuchungsmethode dar.

Bei der seit 2000 etablierten Time Domain OCT wurde kohärentes, monochromatisches Licht, also elektromagnetische Wellen mit nur einer Länge (Phasengleichheit), auf die Retina gestrahlt (Morgner et al., 2000). Da sich Licht 150.000-fach schneller als Schall fortbewegt, kann aus der Reflektion kein direktes Bild erzeugt werden, sondern ist auf die Interferenz mit einem weiteren Lichtstrahl angewiesen (van Velthoven et al., 2007). Der Laserstrahl der Lichtquelle (850-1.550nm Wellenlänge) wird durch einen Strahlenteiler jeweils zur Hälfte auf die Retina geleitet bzw. auf einen Referenzarm gespiegelt. Anschließend wird der Lichtstrahl zu dem Strahlenteiler und schlussendlich auf ein Interferometer reflektiert. Spezifisch für

die Time Domain OCT ist, dass es einer mechanischen Spiegelbewegung des Referenzarms bedarf, um Tiefeninformationen zu sammeln und ein zweidimensionales Bild zu generieren (Drexler & Fujimoto, 2008; van Velthoven et al., 2007). Im Gegensatz zur Time Domain OCT wird bei der Spectral Domain OCT (SD-OCT) eine polychromatische Lichtquelle verwendet. Nach der erstmaligen Beschreibung im Jahr 1995 wurde die SD-OCT klinisch erprobt und setzte sich in den folgenden Jahren durch (Fercher et al., 1995; van Velthoven et al., 2007; Wojtkowski et al., 2002). Hierdurch entfällt die zeitintensive mechanische Spiegelbewegung. Ein zweidimensionales Bild (B-Bild) kann in 0,13 Sekunden aus 12.000 A-scans via Fouriertransformation generiert werden und die axiale Auflösung verbessert sich auf bis zu $0,5\mu\text{m}$ (B. K. Lee et al., 2020).

Somit können die individuellen Schichten der Netzhaut mithilfe des nahinfraroten Spektralbereichs durchdrungen und das Makulaödem präzise dargestellt werden. Insbesondere die Integrität der ELM und der ellipsoiden Zone sind zur Evaluation relevant, da sie Aufschluss über die Funktionalität der Retina geben. Defekte der Schichten wie in **Abbildung 2.7** beeinflussen die Signaltransduktion der Photorezeptoren negativ (Panozzo et al., 2004; Wang et al., 2018). Die bildmorphologisch sichtbare Unterbrechung der Photorezeptorschicht wird mit einer verminderten Sehschärfe assoziiert (Maheshwary et al., 2010). Ebenso steht die Unterbrechung der ELM mit einer eingeschränkten bestkorrigierten Sehschärfe in

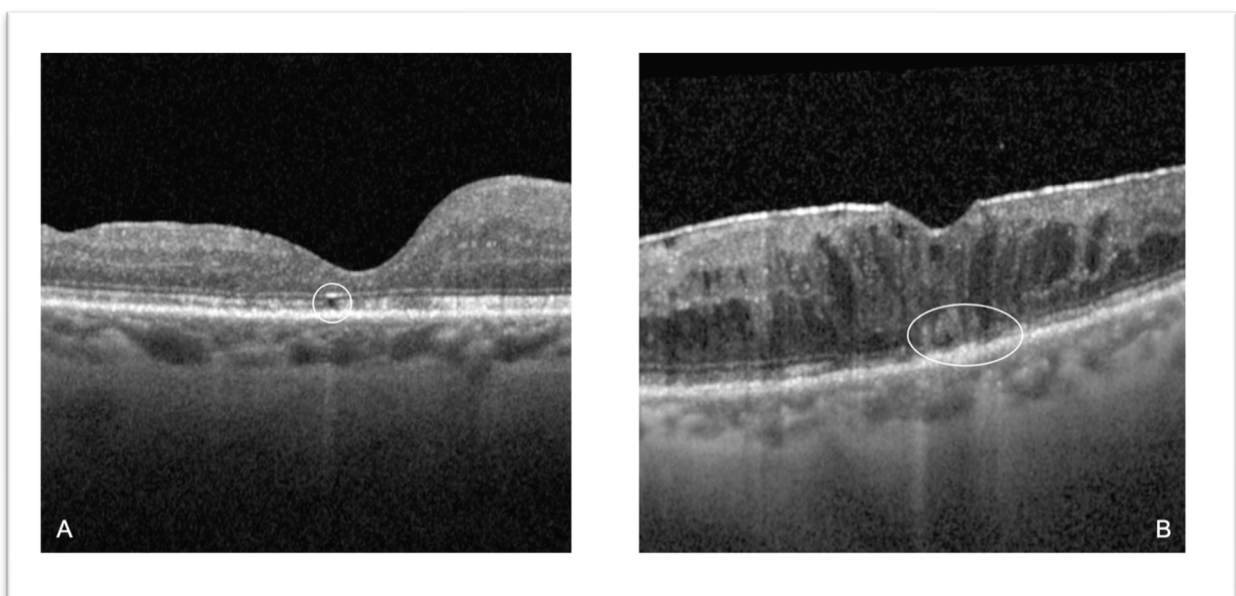


Abbildung 2.7 Defekte der äußeren Netzhautschichten in der optischen Kohärenztomografie bei diabetischer Retinopathie (A) Defekt der Photorezeptor Innensegment/Außensegment-Schicht (IS/OS Schicht); (B) Defekt der äußeren Grenzmembran (ELM) und IS/OS Schicht beim diabetischen Makulaödem (aus dem Archiv der Augenklinik)

Zusammenhang (Chhablani et al., 2012).

Die CRT wird durch das Softwareprogramm vom Pigmentepithel bis zum vitreomakulären Übergang gemessen. Das Ödem stellt sich in Form von dunklen, hyporeflektiven Hohlräumen in der OCT dar. OCT-Hersteller haben die ETDRS Zoneneinteilung in ihre OCT-Geräte integriert, sodass die Makula automatisiert in 9 Zonen eingeteilt wird. Diese bestehen aus 3 Ringen mit einem Durchmesser je 1mm (Fovea), 3mm (parafoveale Zone), 6mm (perifoveale Zone) und die letzten beiden werden wiederum in einen superioren, temporalen, nasalen und inferioren Bereich geteilt. Der zentrale 1mm Ring ermöglicht eine Differenzierung eines zentrumsinvolvierenden von einem nicht-zentrumsinvolvierendem DMÖ (Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991; Wong et al., 2018). In **Abbildung 2.8** ist

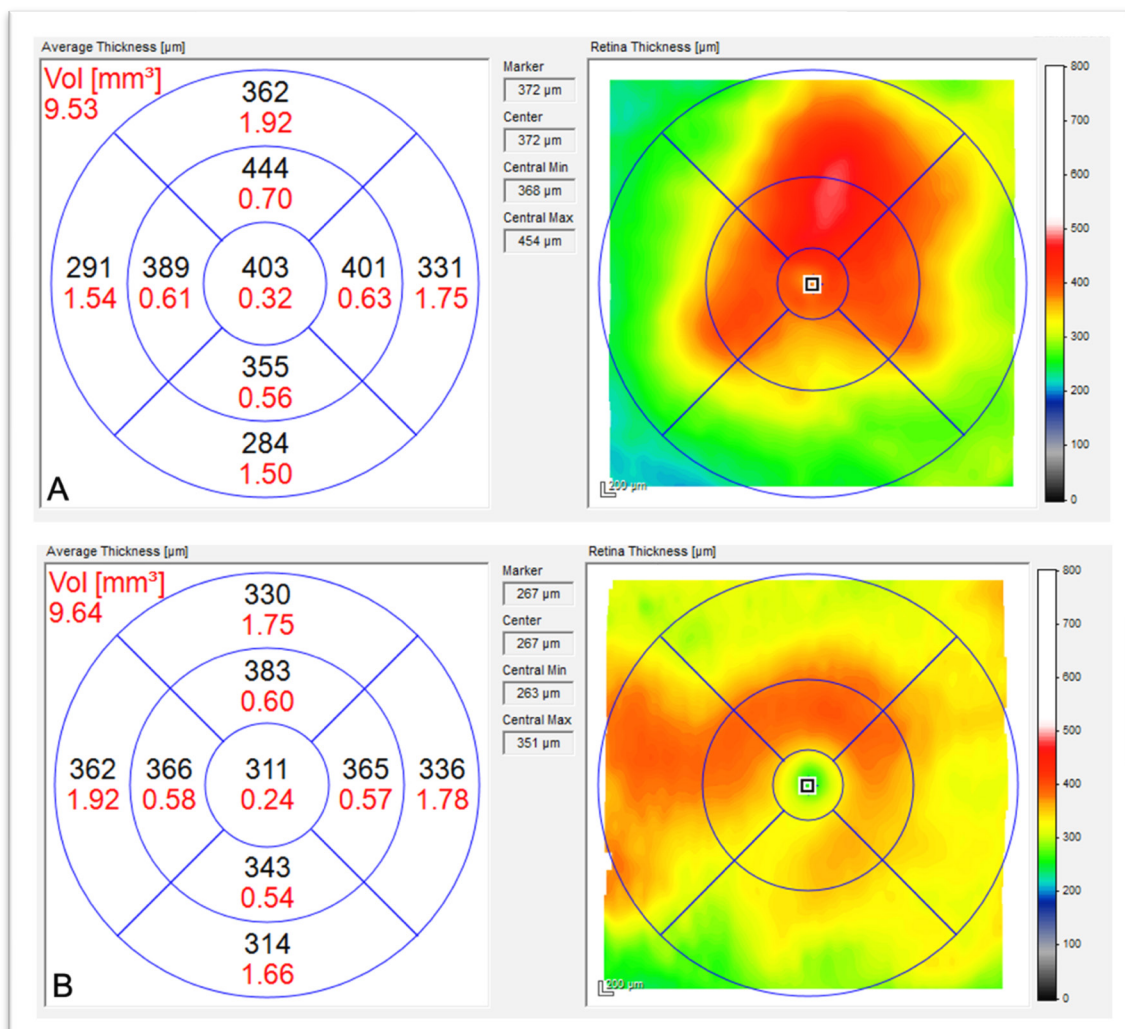


Abbildung 2.8 Zoneneinteilung, gemäß der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, einer optischen Kohärenztomografie zur Netzhautdickenmessung in µm (A) zentrumsinvolvierendes diabetisches Makulaödem mit einer zentralen Netzhautdicke (CRT) von 403µm; das verdickte Netzhautareal ist im rechts dargestellten Farbraster rot markiert. (B) Nicht-zentrumsinvolvierendes diabetisches Makulaödem eines Mannes mit einer CRT von 311µm; rechts im Bild erscheint die Fovea (zentraler 1mm Kreis) in der Farbcodierung grün (aus dem Archiv der Augenklinik)

der Unterschied eines zentrumsinvolvierenden und nicht-zentrumsinvolvierenden DMÖ dargestellt. Hierbei werden die zuvor beschriebenen Grenzen für das Heidelberg Spectralis® OCT von 320µm für Männer und 305µm für Frauen angewandt (Wells et al., 2016).

2.5.3 Fluoreszenzangiografie

Um Gefäßleckagen, Mikroaneurysmen, pathologische Gefäßformationen oder retinale Ischämien darstellen zu können, bedarf es der Fluoreszenzangiografie (Das et al., 2015). Erstmals wurde die Angiografie von Gass in 1968 in der Diagnostik der diabetischen Retinopathie angewandt (Gass, 1968). Den Patienten wird Kontrastmittel wie Fluoreszin oder Indocyaningrün intravenös verabreicht, welches sich dann an die Plasmaproteine bindet. Physiologisch stellt die Blut-Retina-Schranke die Diffusionsbarriere für das Kontrastmittel dar. Eine Störung dieser kann über Kontrastmittelaustritt sichtbar gemacht werden. Über eine Funduskamera oder Laserscanner Ophthalmoskope kann hiervon eine Bildgebung angefertigt und anschließend befundet werden. Gefäßverschlüsse lassen sich als Minderkontrastierung darstellen. Wessel et al. stellten eine 3,75-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung eines DMÖs bei retinaler Ischämie fest (Wessel et al., 2012). Entsprechend ist die Fluoreszenzangiografie essentiell zur weiteren Therapieentscheidung und zur Indikationsstellung einer retinalen Photokoagulation (Patel et al., 2013; Xue et al., 2017). Weiterhin ermöglicht sie die Differenzierung zwischen Blutungen, Mikroaneurysmen, intraretinalen vaskulären Anomalien (IRMA) und Neovaskularisationen. Mikroaneurysmen sind kleine Aussackungen der Gefäßwand des Kapillarbettes der Netzhaut (**Abbildung 2.9**). Intraretinale vaskuläre Anomalien stellen arteriovenöse Gefäßmalformationen dar, welche sich im Gegensatz zu Neovaskularisationen rein intraretinal befinden (Focke Ziemssen et al., 2020a). Das fokale Makulaödem ist klar abgrenzbar und stellt sich in der Fluoreszenzangiografie als fokale Hyperfluoreszenz dar. Die Ausdehnung eines diffusen DMÖ hingegen lässt sich schlecht differenzieren und zeigt sich in der Fluoreszenzangiografie als diffuse Hyperfluoreszenz. (Haritoglou et al., 2015)

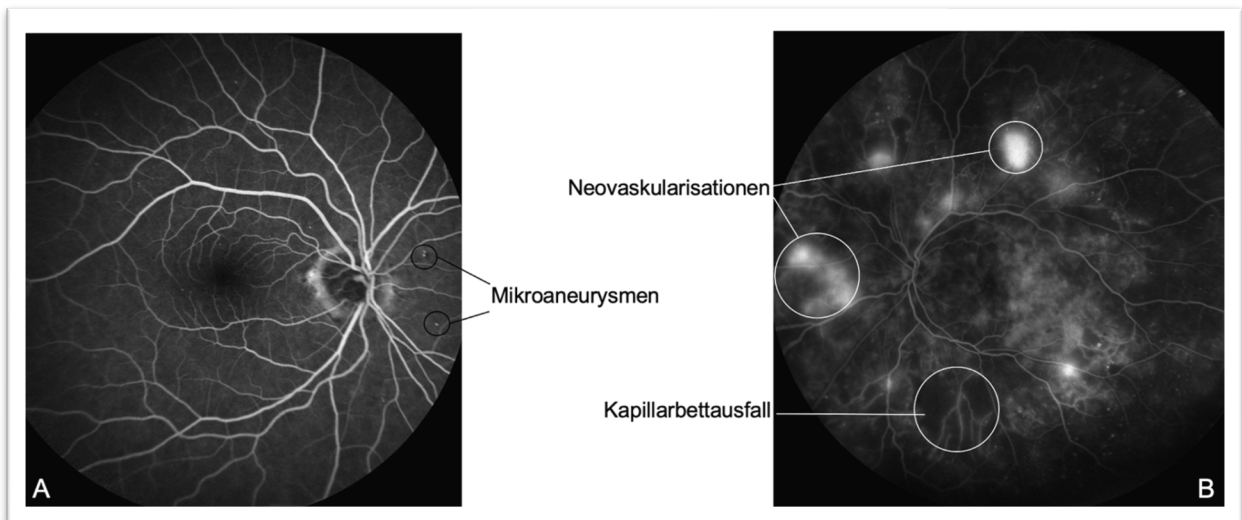


Abbildung 2.9 Fluoreszenzangiografie (A) ein rechtes Auge mit milder diabetischer Retinopathie und vereinzelt Mikroaneurysmen (B) ein linkes Auge mit proliferativer diabetischer Retinopathie: neovascularizations elsewhere, Non-High Risk Typ (aus dem Archiv der Augenklinik)

2.6 Therapien

Entscheidend für therapeutische Strategieentscheidungen ist die visuelle Funktion und ob das DMÖ zentrumsinvolvierend ist. Der Therapiebeginn bei einem DMÖ ohne Sehschärfenminderung hat keinen Vorteil erbringen können (Wells et al., 2016). Sollten die spezifischen Grenzwerte für ein zentrumsinvolvierendes DMÖ nicht erfüllt und die bestkorrigierte Sehschärfe normwertig und stabil sein, kann eine Kontrolle nach drei Monaten erfolgen. Spätestens ab einem Abfall der bestkorrigierten Sehschärfe $< 0,8$ sollte eine Therapie indiziert werden. Bei einem Visus unter 0,05 sind die Erfolgsaussichten eines Therapieversuches minimal, weshalb hier eine Therapieindikation, in Zusammenschau mit der Fluoreszenzangiografie zum Ausschluss einer ischämischen Makulopathie, streng gestellt werden sollte. (Lemmen et al., 2021)

2.6.1 Injektionen mit Wachstumsfaktor Inhibitoren

Als potentes proinflammatorisches Zytokin stellt VEGF-A einen günstigen Angriffspunkt in der Therapie des DMÖ dar. Die monoklonalen Antikörper Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab sind potente Anti-VEGF Medikamente und das Mittel der Wahl in der heutigen Therapie des DMÖ. Sie werden in Form einer intravitrealen Injektion ohne Implantat in den Glaskörper injiziert. Hier fungiert der

neutralisierende Antikörper als Inhibitor der Neovaskularisationen und führt zur Reduktion der vaskulären Permeabilität, Leukostase und weiteren Zytokinen (Altmann & Schmidt, 2018). Faricimab ist eine Ergänzung zu den bereits etablierten IVOM Wirkstoffen. Es ist ein erst kürzlich zugelassener bispezifischer Antikörper, welcher ebenfalls VEGF-A hemmt und darüber hinaus Angiopoetin-2 inhibiert (Wykoff et al., 2022).

Das anfängliche Therapieschema setzt sich aus einer Serie von drei bis sechs Injektionen zusammen. Die erste Kontrolle mit der Abschätzung eines möglichen Therapieerfolges ist nach der vierten IVOM empfohlen. Den initialen Injektionen folgend, kann das IVOM Schema als Pro-Re-Nata (PRN) oder als Treat & Extend (T&E) fortgeführt werden (Focke Ziemssen et al., 2020b). Die monoklonalen Antikörper werden nach einem festen, mehrwöchigen Schema verabreicht, welches um zwei bis vier Wochen abhängig vom Therapieansprechen verlängert oder verkürzt werden kann (T&E). Alternativ können 4-wöchige Kontrollen bis zu einem DMÖ Rezidiv mit konsekutiver Injektion durchgeführt werden (PRN) (Focke Ziemssen et al., 2020b). Durchschnittlich werden im ersten Jahr sechs bis acht Anti-VEGF IVOMs appliziert (Haritoglou et al., 2015; Wykoff et al., 2022).

Die Protocol T Studie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab bei Patienten mit guter bestkorrigierter Sehschärfe zu Studienbeginn. Ab einem BCVA von $\leq 0,4$ (LogMAR) zeigte Aflibercept einen Vorteil gegenüber den anderen Anti-VEGF Medikamenten innerhalb des ersten Behandlungsjahres. Dieser Vorteil glich sich allerdings über die folgenden zwölf Monate aus. (Wells et al., 2016)

2.6.2 Dexamethason-Implantat

Erstmalig wurde Dexamethason 1974 intravitreal zu Behandlung von Endophthalmitiden verwendet (Graham, 1974). Obwohl bereits 1980 Yano et al. die inhibitorische Wirkung von Dexamethason auf intraokuläre Zellproliferation beobachteten, etablierte sich zunächst das Kortikosteroid Triamcinolon in der Behandlung des DMÖ (Martidis et al., 2002; Tano et al., 1980). 2005 erforschten Edelman et al. die systemische Dexamethasongabe in einem Kaninchenmodell, bei dem eine intraokuläre Suppression des VEGF gemessen werden konnte. Damit wurde

eine protektive Wirkung von Dexamethason auf die Blut-Retina Schranke nachgewiesen (Edelman et al., 2005).

Dexamethason ist als Kortikosteroid systemisch sehr nebenwirkungsreich, weshalb eine intravitreale Injektion des Wirkstoffes die ideale Anwendungsform zur topischen Behandlung darstellt. Die entzündungshemmende und Immunsystem dämpfende Wirkung von Dexamethason ist um den Faktor 30 höher als die von Cortisol. Dexamethason besitzt eine Halbwertszeit von lediglich 5,5 Stunden im menschlichen Körper, weshalb für die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) ein abbaubares Dexamethason-Implantat zur kontinuierlichen Freisetzung des Wirkstoffes entwickelt wurde. Die Applikation erfolgt mit einer 22-Gauge Nadel über die Pars Plana. Das Copolymer Implantat, welches aus Milchsäure und Glykolsäure besteht, zersetzt sich schrittweise nach zwei Monaten und löst sich nach neun Monaten vollständig auf (Haritoglou et al., 2015). Hierbei kommt es zu einem intravitrealen Wirkspiegelmaximum nach 60 Tagen von 1100ng/g und persistierend hoher Konzentration über 90 Tage (Chang-Lin et al., 2011). In Tiermodellen fand sich durch eine konstant nachweisbare Konzentration des Dexamethasons eine therapeutische Effektivität über 6 bis 7 Monate, jedoch zeigte die klinische Anwendung nur eine durchschnittliche Wirksamkeit von 20 Wochen (Boyer et al., 2014; Mathew et al., 2014; Neves et al., 2021).

Der Wirkmechanismus des DEX-I ist gekennzeichnet durch die Hemmung der Signaltransduktionswege von VEGF und TNF sowie die generelle Suppression einer inflammatorischen Entzündungsreaktion. Glucocorticoide stabilisieren durch Synthesehemmung multipler Zytokine die Blut-Retina Schranke. Konsekutiv werden Zellmembranen geschützt und Lysosomen können ihre Funktion als Phagozyten aufrechterhalten. Pathomechanisch wird zudem die dysfunktionale Stimulation der Mikroglia und der Müllerzellen gehemmt und zusätzlich werden die Tight Junctions der Endothelzellen gestärkt. (Altmann & Schmidt, 2018)

Die Zulassung des DEX-I zur Behandlung eines DMÖ von der FDA und der EMA, erfolge 2014 im Anschluss an die MEAD Studie (Boyer et al., 2014). Es handelt sich um eine kontrolliert-randomisierte Studie, in der Probanden doppelblind in eine 0,7mg, 0,35mg und Placebogruppe 1:1:1 aufgeteilt wurden. Das signifikant größte Therapieansprechen wies das Präparat mit 0,7mg auf. Über einen Zeitraum von drei Jahren konnten durchschnittlich vier 0,7mg Dexamethason Implantationen eine Visusverbesserung von 22% und eine CRT Abnahme um 111,6µm erreichen. Die

Injektionen erfolgten in einem Abstand von minimal sechs Monaten (Boyer et al., 2014). In den ersten zwei bis drei Monaten nach Applikation konnten sowohl in der MEAD Studie als auch in Tierversuchen minimale Plasmaspiegelerhöhungen von Dexamethason nachgewiesen werden. Bei einer derart niedrigen Plasmakonzentration ist allerdings nicht von systemischen Nebenwirkungen auszugehen (Boyer et al., 2014; Chang-Lin et al., 2011).

Aktuell handelt es sich beim DEX-I um ein Second-Line-Medikament, welches bei fehlender morphologischer und funktioneller Besserung durch Anti-VEGF Injektionen (Visusbesserung um ≤ 5 Buchstaben) angewandt wird. Ebenso indiziert ist DEX-I bei Kontraindikationen gegen Anti-VEGF Injektionen (Lemmen et al., 2021).

2.6.3 Fluocinolonacetonid-Implantat

Das Fluocinolonacetonid-Implantat stellt eine zugelassene Behandlungsalternative des DMÖ dar. Ähnlich dem DEX-I handelt es sich um ein kortisonhaltiges Implantat, welches den Wirkstoff über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten kontinuierlich intraokulär in den Glaskörper abgibt (Campochiaro et al., 2012). Die Injektion erfolgt über die Pars Plana mittels einer 25-Gauge Nadel. Über einen Zeitraum von sechs Monaten konnte bei 16,8% der Augen ein \geq drei Zeilen Anstieg erhoben werden (Campochiaro et al., 2012). Auch bei diesem Kortison Implantat handelt es sich um ein Zweitlinienmedikament bei unzureichendem Therapieansprechen mit Anti-VEGF Behandlung bei einer etwas niedrigeren Wirkungsstärke als Dexamethason mit einem Faktor von 18 im Vergleich zu Cortisol. Nebenwirkungsraten des Präparates zeigen sich im Vergleich zu DEX-I deutlich erhöht mit einer Katarakt Operationsrate von $>90\%$ und einer Augendruckerhöhung in 61% der Augen (Aude & Massin, 2015). In einer 2022 veröffentlichten Studie zeigte sich ein schnelleres Therapieansprechen des DEX-I im Vergleich zum Fluocinolon-Implantat. Auch fand sich ein größerer Erhalt der äußeren Netzhautschichten in der DEX-I Gruppe, jedoch war die Injektionsfrequenz bei einem Fluocinolon-Implantat deutlich reduziert (Akduman et al., 2022).

2.6.4 Retinale Laserkoagulation

Seit der ETDRS Studie 1985 war die Laserbehandlung in der Therapie des DMÖ etabliert und bildete über viele Jahre die Erstlinientherapie (Aiello & Ferris, 1985). Mit

Zulassung von Anti-VEGF Injektionen und der RESTORE Studie wurde die fokale makuläre Laserkoagulation (fALK) jedoch weitestgehend in der Behandlung des DMÖ abgelöst. Die Lasertherapie bedingte nicht nur eine vermehrte subretinale Fibrose und Vergrößerung der Narbenbildung, sondern zeigte lediglich eine 3%-ige Zunahme der bestkorrigierten Sehschärfe im Vergleich zu 19% bei einer Behandlung mit Ranibizumab (Mitchell et al., 2011).

Als eine mögliche Behandlungsoption bei therapierefraktärem DMÖ wird heutzutage noch der Mikropulslaser verwendet (Das et al., 2015). Durch YAG-, Dioden- oder Argonlaser können nanogepulste, im grünen Farbspektrum liegende Lichtstrahlen (514-532nm Wellenlänge) erzeugt werden. Die Retina wird durch strahlende Energie erhitzt und die Proteine des RPE denaturiert (Koagulation), wobei idealerweise die Nervenfaserschicht unbeschädigt bleibt. Kürzere Wellenlängen, wie blaues Licht schädigen das Pigment Xantophyll, was in der Fovea hauptsächlich für die Lichtabsorption verantwortlich ist. Mithilfe der Expositionszeit des Lasers kann die Ausdehnung der retinalen Koagulation graduell kontrolliert werden. Kürzere Belichtungszeiten beschränken die Koagulation auf das RPE und die angrenzenden Photorezeptoren (Framme et al., 2008). Pathophysiologisch erklärt sich der Erfolg der Lasertherapie durch die Koagulation, die zu einer verminderten Produktion von Zytokinen und intensiver Phagozytose durch das RPE und die Gliazellen führt. Das umliegende RPE proliferiert in das gelaserte Areal und gewährleistet hierdurch eine verstärkte Extravasation aus dem interstitiellen Raum (Das et al., 2015).

Bei einem Makulaödem, welches nicht die Fovea betrifft wird ein sogenannter „focal-grid“ Laser angewandt. Ödeme, welche außerhalb der 500µm durchmessenden avaskulären Zone liegen, werden fokal-gitterförmig im Bereich eines Ödems gelasert (fALK). Das Fortschreiten des Ödems in den zentralen Bereich gilt es hierdurch zu vermeiden. Die Herdgröße beträgt 100-200µm und die Expositionszeit 0,1-0,2 s. Um eine Schädigung der Fovea zu vermeiden, sollten die Herde weit genug von der avaskulären Zone entfernt gesetzt werden, da sich Lasernarben postinterventionell vergrößern können. Eine erneute Laserbehandlung sollte frühestens nach drei Monaten erfolgen und abhängig vom Befund der Fovea sollte über weitere Therapiemaßnahmen entschieden werden. (Nentwich et al., 2021)

Die panretinale Laserkoagulation (pALK) wird bei der NPDR und der PDR angewandt und spielt eine große Rolle bei der Behandlung von peripheren Ischämien der DR und zur Rückbildung von Neovaskularisationen. Die Herddichte wird entsprechend des

Ausmaßes der DR angepasst. Bei der NPDR werden bis zu 1.000 Herde im Abstand von zwei Herdgrößen und bei der PDR 2.000 bis 5.000 Herde im Abstand von einer Herdgröße außerhalb der Makula gesetzt. Die Expositionszeit liegt bei 20 bis 100ms und die Herdgröße erweitert sich auf ca. 400µm Durchmesser im Vergleich zur fALK. (Lemmen et al., 2021)

2.6.5 Vitrektomie

Der Glaskörper besteht zu 98% aus Wasser. Er hat jedoch durch die enthaltene Hyaluronsäure eine höhere Dichte und wird durch Kollagenfasern stabilisiert (Grehn, 2019). Die Konzentration an Kollagenfasern nimmt zum retinalen Anteil der Glaskörperrinde hin zu. Durch die vitreoretinale Grenzfläche ist der Glaskörper mit der Retina verbunden. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Verminderung der bindenden Laminin- und Fibronectinproteine zwischen Glaskörper und Retina (Bishop, 2000, 2009). In bereits 1988 veröffentlichten Beobachtungsstudien zeigte sich eine spontane Besserung des DMÖ durch eine hintere Glaskörperabhebung (Nasrallah et al., 1988).

Der Glaskörper kann beim DMÖ durch eine verstärkte Adhärenz an der Makula über Zug zu einer Verdickung der Netzhaut führen (vitreomakuläre Traktion). Neben Glaskörperzug kann auch eine epiretinale Membran (ERM) ursächlich für eine Zunahme der CRT sein. Eine ERM ist eine fibrozelluläre Schicht, welche basierend auf Proliferation von Myofibroblasten auf der ILM entstehen kann. Zwar entsteht eine ERM in etwa 95% idiopathisch, sie kann jedoch auch sekundär im Rahmen einer DR entstehen (Ng et al., 2011). Während die idiopathische Form primär mit einer Glaskörperabhebung assoziiert ist, spielen im Rahmen einer sekundären ERM Entzündungsmediatoren eine größere Rolle, die wiederum bei einer DR und DMÖ gehäuft vorliegen. Histopathologisch lassen sich bei der sekundären Form vermehrte Makrophagen und Lymphozyten beobachten (Ueki et al., 2016).

Eine Pars Plana Vitrektomie kann in Lokalanästhesie (Retrobulbäranästhesie) oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Es erfolgen drei Sklerotomien 3,5mm hinter dem Limbus corneae im Bereich der Pars Plana des Ziliarkörpers unter sterilen Kautelen für die Zugänge. Anschließend wird ein Saug-Schneide-Gerät, ein sogenanntes Vitrektom, in den Augapfel geführt, wodurch mithilfe einer Faseroptik der erleuchtete Glaskörper fragmentiert und abgesaugt werden kann. Um den

intraokulären Druck aufrecht zu erhalten, wird kontinuierlich Flüssigkeit in den Augapfel über eine Infusionskanüle im temporalen Zugang verabreicht. Im Anschluss an die induzierte hintere Glaskörperabhebung kann fakultativ die ILM und epiretinale Membran mittels Brillantblau angefärbt und schließlich mit Zuhilfenahme einer Pinzette abgezogen (Peeling). Zuletzt wird der Glaskörper durch Gas oder Ringer Lösung ersetzt. (Mohamed et al., 2017)

Eine chirurgische Entfernung des Glaskörpers (Pars Plana Vitrektomie, ppV) und der epiretinalen Membran kann bei Zug auf die Netzhaut zu einer Reduktion des DMÖ führen. Zudem erhöht die ppV mit Membranentfernung die Sauerstoffzufuhr zur Retina (A. Das et al., 2015). In der Protocol D Studie der DRCR Retina Network konnte, nach Diagnosestellung einer vitreomakulären Traktion, die CRT beim DMÖ nach ppV mit Peeling um 235µm reduziert werden (Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, Browning DJ, Danis RP, Glassman AR, Googe JM, Kollman C, Lauer AK, Peters MA, 2010). Die Vitrektomie hat sich in Kombination mit dem Peeling der ILM bei vitreomakulärer Traktion etabliert und führt zur einer Sehverbesserung um durchschnittlich 10 Buchstaben auf der ETDRS Tafel. Mit dem Peeling der ILM wird die Entfernung von Zytokinen und weiteren Entzündungsmediatoren assoziiert, welche sich in der ILM nachweisen lassen (K. Tamura et al., 2012). Eine eindeutige Korrelation zwischen Peeling und Verbesserung der Sehschärfe konnte jedoch bislang nicht nachgewiesen werden (Flaxel et al., 2010). Die Diskrepanz zwischen CRT- und Sehschärfenverlauf weisen darauf hin, dass weitere Faktoren die Funktion beeinflussen (Schmidt-Erfurth et al., 2017).

Ein weiterer Grund für eine chirurgische Intervention mit ppV stellt eine Glaskörperblutung dar. Im Rahmen der pathologischen Angiogenese ist das Bindegewebe der Neovaskularisationen häufig fibrotisch umgebaut, wodurch es vermehrt zu Glaskörperblutungen kommt (Gandorfer et al., 2005). In diesen Fällen liegt eine High-Risk-PDR vor und in dieser Situation wird häufig, falls noch nicht bereits im Vorfeld erfolgt, intraoperativ eine pALK durchgeführt oder ergänzt (Ho et al., 1992). Darüber hinaus können diese fibrotischen Bindegewebsvermehrungen zu einer traktionsbedingten Netzhautablösung führen. Auch in diesem Fall ist eine Vitrektomie zur Wiederanlage der Netzhaut indiziert (Meleth & Carvounis, 2014).

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Patientenkollektiv

In dieser klinischen Studie wurden retrospektiv die Untersuchungsergebnisse und OCT Bilder aller mit DEX-I behandelten DM Patienten der Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München über den Zeitraum von Oktober 2012 bis August 2017 ausgewertet. Insgesamt wurden 91 Augen von 82 Patienten in der Studie analysiert. Bei neun binokular erkrankten Patienten wurden beide Augen einzeln in der Studie untersucht.

Die 91 Augen wurden pseudonymisiert und mit einer Identifikationsnummer versehen, sodass keine Einwilligung in die Studie erforderlich war. Die Ausgangsuntersuchung und somit der Beginn des Beobachtungszeitraumes wurde als der Zeitpunkt definiert, zu dem das DEX-I erstmalig appliziert wurde.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Von 223 mittels DEX-I behandelten Augen, konnten 91 Augen identifiziert werden, die bei einem zugrunde liegenden Diabetes Mellitus eine Verdickung der Retina hatten. Eingeschlossen wurden Patienten, die an einem diabetischen Makulaödem erkrankten und eine DEX-I erhielten.

Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten wurde für die Auswertung der Daten gewählt. Zum Einschluss in die Studie musste bei der Ausgangsuntersuchung sowohl eine bestkorrigierte Sehschärfe als auch eine OCT der Makula vorliegen.

Alle Augen, welche nach der erstmaligen DEX-I Injektion eine anderweitige intravitreale Behandlung (Anti-VEGF Injektionen oder Steroide) erhielten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Auch Patientenaugen, welche eine fALK im Nachbeobachtungszeitraum erhielten, wurden ausgeschlossen. Fokale Laserbehandlungen der Makula vor Beobachtungsbeginn waren kein Ausschlusskriterium.

Des Weiteren wurden alle Patienten ausgeschlossen, die ein DEX-I im Rahmen eines Zentralvenenverschlusses (ZVV) oder Venenastverschlusses (VAV) induzierten Makulaödems erhielten. Patienten mit einer positiven Anamnese eines Diabetes Mellitus gepaart mit der Diagnose eines ZVV/VAV, sowie Patienten mit einer ischämischen Makulopathie, wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Patienten, die im Rahmen eines postoperativen Makulaödems nach einer ppV oder Kataraktoperation (Irvine-Gass Syndrom) mit DEX-I behandelt wurden, ausgeschlossen.

Patienten, die zum Zeitpunkt der erstmaligen DEX-I Applikation oder zu den Kontrollzeitpunkten keine OCT und BCVA Prüfung aufwiesen, wurden aus der Datenauswertung ausgeschlossen.

3.2 Untersuchungsmethoden und Erhebung von klinischen Daten

Die elektronischen Patientenakten und das analoge Dokumentenarchiv mit den entsprechenden Krankenblattaufzeichnungen wurden zur retrospektiven Erfassung aller Daten gesichtet. Bei drei Patienten konnten fehlende Werte des BCVA und der CRT durch Angaben der behandelnden niedergelassenen Augenärzte ergänzt werden.

3.2.1 Demographische Variablen und Vorgeschichte

Erhoben wurde das Alter, Geschlecht, betroffenes Auge (links/rechts), Typ des Diabetes (1 oder 2), Datum der Erstdiagnose des Diabetes, Insulinabhängigkeit (engl.: non insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM; insulin dependent diabetes mellitus, IDDM), Diagnose eines arteriellen Hypertonus (mit oder ohne antihypertensive Medikation), HbA1c Wert, kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb der letzten zwölf Monate zum Zeitpunkt der Erstimplantation des DEX-I.

Folgende Daten wurden präinterventionell erhoben:

- Linsenstatus (phak/pseudophak), Datum der Kataraktoperation
- ppV (mit Peeling/Kataraktextraktion), Datum der ppV, Indikation der ppV (Traktiv/Glaskörperblutung/Amotio retinae), intraoperative Medikamenteneingabe

- Anzahl der intravitrealen Vorinjektionen mit Differenzierung des Wirkstoffs (Injektionen mit Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab und Fluocinolonacetonid vor dem Behandlungsbeginn mit DEX-I)
- Laserstatus und Differenzierung zwischen pALK/fALK.

3.2.2 Bestkorrigierte Sehschärfe

Die Sehschärfenbestimmungen wurde nach der weltweit geltenden Normierung DIN EN ISO 8596 mit Landolt Ringen oder Buchstaben durchgeführt. Für diese Arbeit wurde die bestkorrigierte Sehschärfe verwendet, sodass die Untersuchung mit Korrektur der bestehenden Refraktionsfehler durchgeführt wurde.

Zur statistischen Auswertung des Visus wurde die dezimale Sehschärfe in den logMAR Visus umgerechnet. Die Umrechnungswerte sind in **Tabelle 3.1** zu sehen. Eine Zeilendifferenz entspricht dem Betrag von 5 ETDRS Buchstaben und 0,1 logMAR.

Dezimalwert	ETDRS Buchstaben	logMAR
2,00	100	-0,3
1,60	95	-0,2
1,25	90	-0,1
1,00	85	0
0,80	80	0,1
0,63	75	0,2
0,50	70	0,3
0,40	65	0,4
0,32	60	0,5
0,25	55	0,6
0,20	50	0,7
0,16	45	0,8
0,125	40	0,9
0,10	35	1,0
0,08	30	1,1
0,06	25	1,2
0,05	20	1,3

Tabelle 3.1 Umrechnungstabelle der Sehschärfenwerte (modifiziert nach Bennett & Rabbetts, 1989)
(ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

Der BCVA zum Zeitpunkt der ersten DEX-I-Applikation wurde als Ausgangsreferenz festgelegt. Kontrollpunkte zur Beurteilung der Sehschärfenentwicklung wurden nach drei, sechs und zwölf Monaten definiert. Der jeweilige Messwert wurde dabei innerhalb eines Toleranzfensters von zwei Wochen vor oder nach dem Kontrollzeitpunkt erfasst. Zwischenzeitlich durchgeführte Kontrolluntersuchungen wurden nicht berücksichtigt.

Zusätzlich wurde die zuletzt durchgeführte Kontrolluntersuchung dokumentiert und der BCVA notiert.

3.2.3 Optische Kohärenztomografie

Für die optische Kohärenztomografie wurde die Spectralis OCT von Heidelberg Engineering® verwendet. Durch das Softwareprogramm erfolgt eine Sektor bezogene Berechnung der Netzhautdicke, wodurch die CRT über den 1mm Kreis automatisch bestimmt wird. Hierbei kann es aufgrund des DMÖ zu Fehllagerungen der Maske kommen, weshalb die Maske bei jedem der untersuchten Augen zunächst kontrolliert und der Fixationspunkt bei Bedarf korrigiert wurde. Hierfür wurde der Fixationspunkt in das Zentrum der Foveola gesetzt, sodass der 1mm Kreis diese einschließt. Die im Heidelberg Engineering® SD-OCT enthaltene Heidelberg Eye Explorer Software berechnet die CRT in einem Radius von 1mm im Bereich zwischen der Bruch-Membran und der Netzhautoberfläche. **Abbildung 3.1** zeigt den Wert in μm (roter Kreis), welcher nach Anpassung des Fixationspunktes für die CRT aus der Heidelberg Software verwendet wurde. Die Grenzen für die Diagnose eines zentrumsinvolvierenden DMÖ wurden für die SD-OCT Aufnahmen bei $\geq 320 \mu\text{m}$ für männliche und bei $\geq 305 \mu\text{m}$ für weibliche Patienten gesetzt. Die Bilder wurden nach entsprechendem Training analysiert.

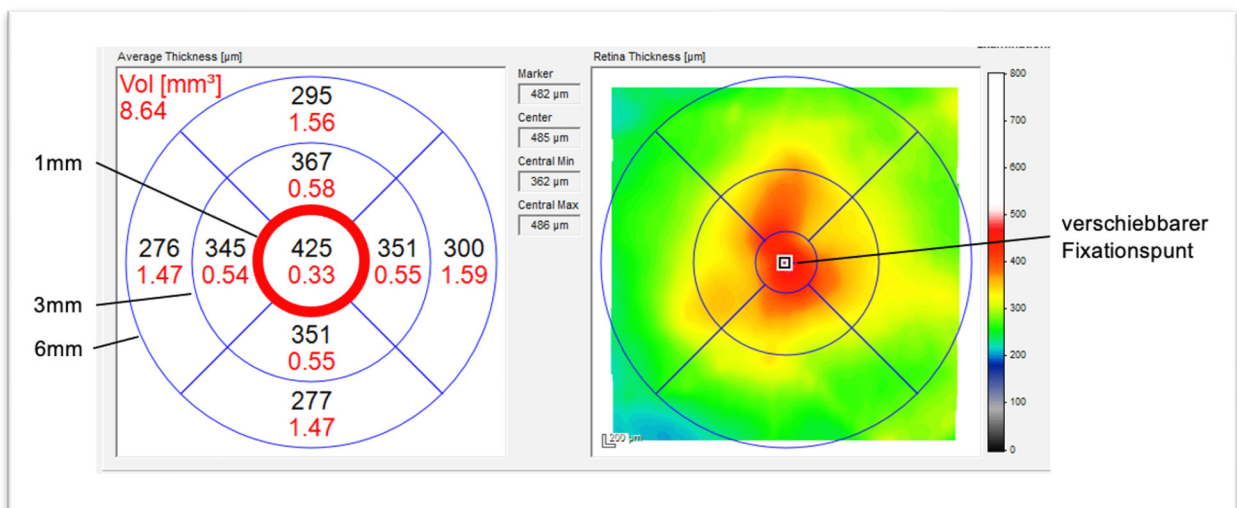


Abbildung 3.1 Optische Kohärenztomografie mit Berechnung der zentralen Netzhautdicke in μm (schwarz) innerhalb des zentralen 1mm Kreises (roter Kreis) (aus dem Archiv der Augenklinik)

Für die Bildanalyse der OCT erfolge die morphologische Klassifikation des Ödems in diffus, zystoid, gemischt und subretinal. Als weiterer Punkt zur Erhebung der retinalen

Eigenschaften wurde die OCT auf Defekte der IS/OS-Schicht und ELM untersucht. Zeigte sich in einem Schnittbild ein Defekt, wurde dies zu dem entsprechenden Kontrollzeitpunkt notiert. Zudem wurde das Bestehen einer epiretinalen Membran unterschieden.

Die SD-OCT-Analyse und Bestimmung der CRT erfolgte zu denselben Kontrollzeitpunkten wie die Erhebung des BCVA nach drei, sechs und zwölf Monaten mit einer zulässigen Abweichung von bis zu zwei Wochen. Der Kontrollzeitpunkt der erstmaligen DEX-I-Applikation diente dabei als Ausgangsreferenz und Kontrollen außerhalb der definierten Messzeitpunkte blieben unberücksichtigt. Zusätzlich wurden auch die CRT und die OCT-Bildanalyse zum zuletzt durchgeführten Kontrolltermin erhoben. Es wurden die B-Scans von insgesamt 375 Kontrollterminen mit je 15 Schnittbildern untersucht.

3.3 Operative Medikamenteneingabe

3.3.1 Durchführung

Die intravitrealen DEX-I Gaben wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Die Interventionen erfolgten in einem Operationssaal gemäß dem Abschnitt C § 6.4 und 5 der Qualitätssicherungsmaßnahmen bei ambulanten Operationen. Eine stationäre Aufnahme war bei den betroffenen Patienten nicht erfolgt. Es wurde eine ärztliche Aufklärung über Risiken des Wirkstoffes sowie der intravitrealen Implantation des DEX-I durchgeführt. Anschließend bedurfte es einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten. Die DEX-I Applikation erfolgte durch einen geschulten Arzt oder Ärztin.

Zunächst erfolgte die Lokalanästhesie in Tropfenform. Die Desinfektion wurde mittels 10ml einer 5% Povidon-Jod Lösung der Bindehaut durchgeführt. Sterilität wurde mit dem Desinfizieren der Wimpern, Lidern und periorbitaler Haut ohne Kompression der Liddrüsen mit 10% Povidon-Jod Lösung erreicht. Nach dem sterilen Abdecken des Auges wurde ein Lidspekulum eingesetzt. Der einmal verwendbare Applikator mit 0,7mg Dexamethason wurde in einem Mindestabstand von 3,5mm des Limbus parallel zu den Lidrändern gehalten. Um einen getunnelten Zugang zu ermöglichen, wurde mittels eines Tupfers die Konjunktiva über der Sklera verschoben und zunächst leicht schräg in die Sklera vorgeschoben. Hierdurch fungiert die sich zurückschiebende

Bindehaut als mechanische Barriere nach dem Entfernen des Applikators. Anschließend erfolgte der Vorschub senkrecht in den Glaskörperraum. Der Vorschub der Nadel wurde im temporalen unteren Quadranten bis zum Anschlag der Hülse an die Konjunktiva durchgeführt. Als letztes wurde der Auslöser des Applikators betätigt, wodurch das Implantat entlang des Injektionskanals in den Glaskörper verabreicht wurde.

Im Falle einer Re-Injektion nach erstmaliger DEX-I Applikation wurde die Medikamentenwahl und das Datum der erfolgten Injektion dokumentiert. Alle DEX-I Applikationen wurden mit Datum erfasst. Bei einer Umstellung auf andere intravitreale Medikamente im Beobachtungszeitraum wurde der Wirkstoff mit der Anzahl der Injektionen je Wirkstoff sowie das Datum der zuletzt erfolgten Injektion erhoben.

3.3.2 Erfassung von Komplikationen

Alle durchgeführten chirurgischen Interventionen mit deren Indikationen seit dem Zeitpunkt der Erstimplantation des DEX-I wurden mit dem Operationsdatum notiert. Die Operationsberichte wurden auf mögliche Komplikationen nach DEX-I hin geprüft. Spezifisch wurde hierbei nach augendrucksenkenden Eingriffen, DEX-I Bergungen in der Vorderkammer, Intraokularlinsendislokationen nach DEX-I Applikation und Glaskörperblutungen nach DEX-I Applikation gesucht. Zudem wurden die Akten auf Anzeichen eines verstärkten Intraokularreizes oder einer Endophthalmitis überprüft.

3.3.3 Dexamethason-Implantat assoziierte Nebenwirkungen

Zur Erhebung der Nebenwirkungen des DEX-I wurde der IOD zum Zeitpunkt der erstmaligen Applikation als auch zu den Kontrollzeitpunkten erhoben. Angewandt wurde die Applanationstonometrie nach Goldmann. Der Intraokulardruck wurde vom Goldmann Tonometer abgelesen, wenn die Halbkreise mit ihren einander zugewandten Enden übereinanderstanden. Hierfür wurde eine Stellschraube betätigt, die den Kegel auf die Hornhaut bewegt und diese mit zunehmendem Druck applaniert, bis sich die Halbkreise berührten.

Zusätzlich wurden in Bezug auf die Kataraktentwicklung durch das DEX-I der Linsenstatus zum Zeitpunkt der erstmaligen DEX-I Applikation erfasst. Des Weiteren wurden die durchgeführten Kataraktoperationen mit dem entsprechenden Datum

erhoben. Die Operationsberichte wurden nach intraoperativen intravitrealen Medikamentengaben gescreent.

3.4 Ausschluss aus der Datenauswertung

Von den 91 analysierten Augen, wurden 22 Augen aufgrund eines fehlenden Nachbeobachtungszeitraumes von sechs Monaten ausgeschlossen. Weitere zwölf Patienten erhielten nach der DEX-I Behandlung Anti-VEGF Injektionen und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weitere 14 Patienten wurden aufgrund ihrer okulären Komorbiditäten (retinaler Venenverschluss, Irvine-Gass Syndrom) oder Behandlungen im Beobachtungszeitraum (fALK) ausgeschlossen. Bei vier Patienten wurde nach der erstmaligen DEX-I die Diagnose einer ischämischen Makulopathie gestellt. Aufgrund der eingeschränkten Prognose, ohne zu erwartenden Visusanstieg durch die Therapie des DMÖ, wurden diese Patienten aus der Datenauswertung ausgeschlossen (**Abbildung 3.2**).

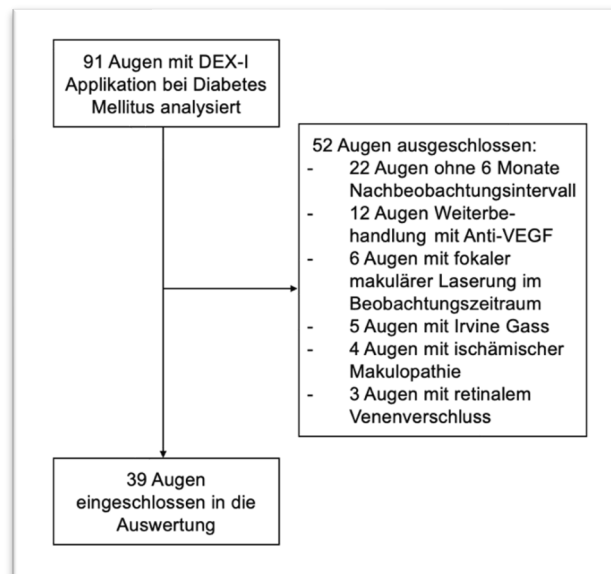


Abbildung 3.2 Flussdiagramm: Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien bei Patienten mit einer Dexamethason Implantation und einem diabetischen Makulaödem (DEX-I = Dexamethason-Implantat, Anti-VEGF = Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors)

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 39 Augen von 33 Patienten in die Datenauswertung eingeschlossen.

3.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung dieser Studie erfolgte mit IBM SPSS Statistics 28. Median, arithmetisches Mittel und Standardabweichung wurden zur Ermittlung der deskriptiven Statistik verwendet. Kreisdiagramme und Boxplot Darstellungen wurden zur Veranschaulichung von Häufigkeiten erstellt. Der Median wurde innerhalb dieser Grafik mittels einer horizontalen Linie innerhalb des Rechtecks dargestellt. Das Rechteck selbst repräsentiert die 25. bis 75. Perzentile. Zwei Linien verlängern die Box und markieren das obere und untere Quartil. Milde Ausreißer werden durch Kreise markiert. Sie sind dadurch definiert, dass die 1,5-fache Länge der Box überschritten wird. Extreme Ausreißer werden mit einem Stern markiert und überschreiten das 3-fache der Länge der Box.

In der Datenauswertung wurden unterschiedliche statistische Tests angewandt. Für konfirmatorische Analysen von nominal skalierten Daten zweier unabhängiger Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test der Unabhängigkeit angewandt oder bei kleineren Stichproben ($N = <5$) der exakte Test nach Fisher.

Zeigte sich nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests keine Normalverteilung in ordinal skalierten Daten, wurde der Mann-Whitney-U-Test (zwei Variablen) bzw. der Kruskal Wallis Test (bei mehr als zwei Variablen) für unabhängige Stichproben verwendet. Zur Untersuchung von abhängigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test (zwei gepaarte Stichproben) bzw. der Friedman-Test bei Messwiederholungen (bei mehr als zwei gepaarten Stichproben) angewandt.

Der Eta-Koeffizient wurde für die Berechnung von Zusammenhängen zwischen kategorischen Variablen und metrisch skalierten Daten verwendet. Darüber hinaus wurde der Spearman Korrelationskoeffizient für die Berechnung von metrischen, nicht normalverteilten Daten genutzt.

Bei allen Tests wurde das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt, sodass p-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum Oktober 2012 bis August 2017 wurden aus einem Kollektiv von 223 Augen, 91 Augen identifiziert, die ein DEX-I aufgrund eines diabetischen Makulaödems erhielten. Durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 39 Augen von 33 Patienten in diese Studie inkludiert.

4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Von 33 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, waren 14 (42,4%) weiblich und 19 (57,6%) männlich. Hiervon wurden sechs Patienten mit beiden Augen in die Studie eingeschlossen (18,2%, davon vier Frauen und zwei Männer). Geschlechterspezifisch differenzierend ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem weiblichen und männlichen Patientenalter feststellen (Mittelwert Alter weibliche Patienten $62,2 \pm 11,7$ Jahre; Median 65 Jahre; Spanne 27-81 Jahre; Mittelwert Alter männliche Patienten $58,1 \pm 10,7$ Jahre; Median 55 Jahre; Spanne 41-78 Jahre; Mann-Whitney-U-Test $p=0,174$).

Zum Zeitpunkt der Erstinjektion des DEX-I waren die Patienten im Durchschnitt $60 \pm 11,2$ Jahre alt (Median 62 Jahre). Der jüngste Patient war 27 und der älteste 81 Jahre alt. Insgesamt lagen 23 rechte Augen (59%) und 16 linke Augen (41%) in dem Patientenkollektiv vor.

4.1.2 Vorbehandlung mit intravitrealer Medikamentengabe

Zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung im Beobachtungszeitraum waren sechs Augen (15,4%) bezüglich einer IVOM behandlungsnaiv. Vor der Erstgabe des DEX-I erhielten 33 Augen (84,6%) eine Anti-VEGF Injektion. Neben Anti-VEGF Präparaten wurden keine anderweitigen intravitrealen Medikamente verabreicht.

In dem Zeitraum vor der ersten DEX-I, hatten acht Augen (20,5%) maximal drei Injektionen erhalten, während 31 Augen (79,5%) mehr als drei Anti-VEGF Injektionen erhalten hatten (**Diagramm 4.1**).

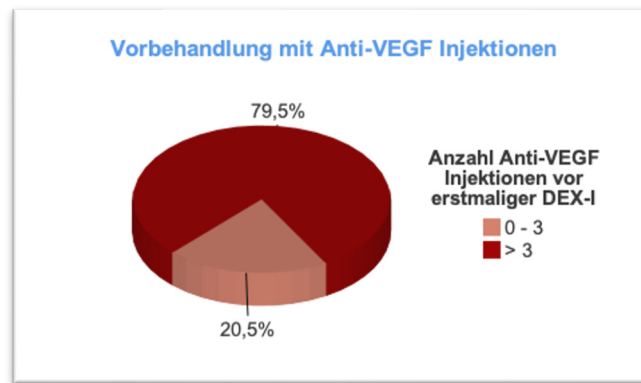


Diagramm 4.1 Kreisdiagramm mit Verteilung der Augen, die eine Vorbehandlung mit maximal 3 Injektionen der Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Anti-VEGF) und mehr als 3 Anti-VEGF Injektionen vor erstmaliger Dexamethason-Implantat (DEX-I) Applikation erhielten

Durchschnittlich erhielt ein Auge $8,0 \pm 7,1$ Anti-VEGF Injektionen vor dem Behandlungsbeginn mit einem DEX-I (Median 6,0 Injektionen; Spanne 0 bis 33 Injektionen).

Mit Ranibizumab wurden 24 Augen (61,5%) vorbehandelt. Der Mittelwert an Ranibizumab Injektionen dieser 24 Augen lag bei $8,4 \pm 5,5$ Injektionen (Median 7,5; Spanne 1 bis 23 Injektionen). Aflibercept wurde bei 21 Augen (53,8%) vor der DEX-I verwandt. Hier lag die durchschnittliche Injektionsanzahl bei $5,0 \pm 2,0$ Injektionen (Median 5; Spanne 2 bis 9 Injektionen). Bevacizumab wurde bei sieben Augen (17,9%) in der Vorbehandlung angewandt. Alle sieben Augen erhielten eine einmalige Injektion. Insgesamt 17 Augen (43,6%) erhielten \geq zwei Anti-VEGF Wirkstoffe vor erstmaliger DEX-I Applikation.

4.1.3 Linsenstatus im Beobachtungszeitraum

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes (Zeitpunkt der ersten DEX-I) waren 21 Augen (53,8%) phak und 18 Augen (46,2%) pseudophak.

Im Beobachtungszeitraum erhielten drei Augen (7,7%) eine Kataraktoperation. In **Diagramm 4.2** ist die Verteilung der phaken und pseudophaken Augen zum Zeitpunkt der erstmaligen DEX-I Applikation und zum letztem Kontrollzeitpunkt dargestellt. Die bestkorrigierte Sehschärfe unterschied sich weder zum Zeitpunkt der Erstvorstellung noch zum letzten Kontrollzeitpunkt signifikant zwischen den phaken und pseudophaken Augen (Mann-Whitney-U-Test $p > 0,05$ Erstvorstellung $p = 0,059$; letzter Kontrollzeitpunkt $p = 0,494$ (DEX-I Erstimplantation phake Augen $0,533 \pm 0,36$ logMAR; Median 0,5 logMAR; Spanne 0,1 bis 1,7 logMAR) (DEX-I Erstimplantation

pseudophake Augen $0,741 \pm 0,36$ logMAR; Median 0,7 logMAR; Spanne 0,2 bis 1,3 logMAR)).

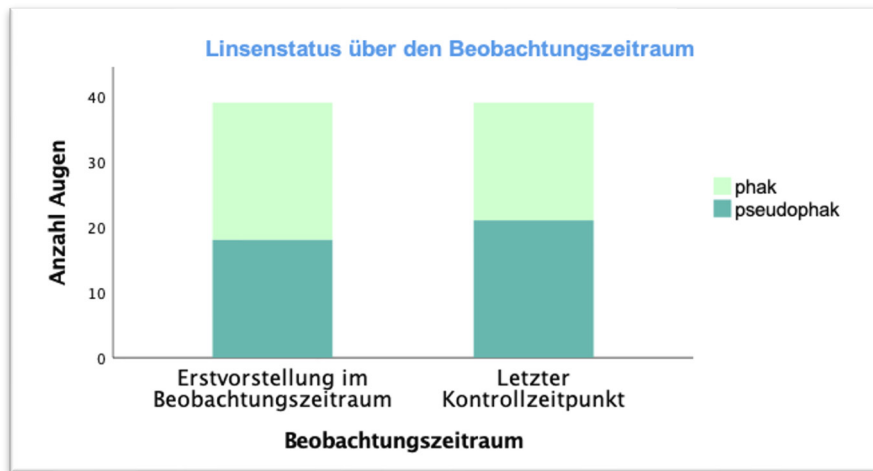


Diagramm 4.2 Balkendiagramm mit Darstellung der Verteilung des Linsenstatus zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und des letzten Kontrollzeitpunktes im Beobachtungszeitraum

4.1.4 Pars Plana Vitrektomie in der Vorgeschichte

Vor der erstmaligen Implantation des DEX-I hatten zehn Augen (25,6%) eine ppV erhalten. Hiervon hatten zwei Augen (5,1%) eine alleinige ppV, ein Auge (2,6%) eine ppV mit Peeling, sechs Augen (15,4%) eine ppV mit Kataraktoperation und ein Auge (2,6%) eine ppV mit Peeling der ILM und Kataraktoperation. Zum Zeitpunkt der ppV waren zwei Augen bereits pseudophak. Somit waren neun der zehn vitrektomierten Augen bei der erstmaligen Dexamethason Implantation pseudophak. Durchschnittlich erfolgte die ppV 264 ± 197 Tage (Median 239 Tage; Spanne 30-615 Tage) vor der ersten Dexamethason Implantation.

Im Beobachtungszeitraum wurde keine Vitrektomie bei den in der Studie inkludierten Augen durchgeführt.

4.1.5 Retinale Laserbehandlung

Entsprechend dem **Diagramm 4.3** hatten 14 Augen (35,9%) zum Zeitpunkt der Erstinjektion des DEX-I keine retinalen Laserkoagulation erhalten. Zum genannten Zeitpunkt waren 13 Augen (33,3%) panretinal laserkoaguliert, drei Augen (7,7%) fokal makulär laserbehandelt und neun Augen (23,1%) sowohl mit einer fALK als auch einer pALK vorbehandelt.

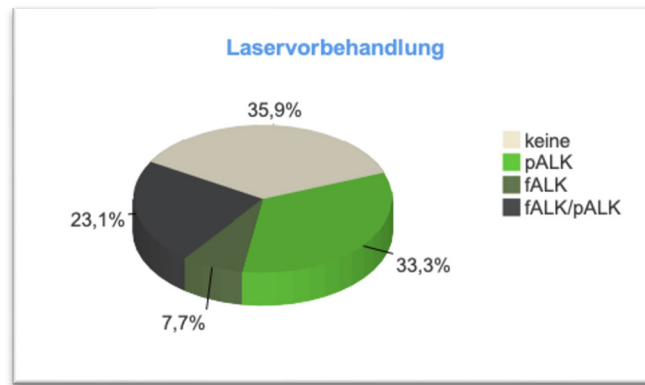


Diagramm 4.3 Kreisdiagramm der Verteilung der retinalen Laserbehandlungen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum (pALK = panretinale Laserkoagulation; fALK = fokale makuläre Laserkoagulation)

4.1.6 Internistische Daten zum Diabetes Mellitus

Es lagen vier Patienten (12,1%) mit einem Diabetes Typ 1 und 29 Patienten (87,9%) mit einem Diabetes Typ 2 vor. Weiterhin ließen sich in den quantifizierbaren Messdaten des Diabetes Mellitus 22 Patienten (66,7%) als insulinpflichtig und sieben (21,2%) als nicht insulinpflichtig differenzieren. Bei vier Patienten (12,1%) fehlte die Angabe der Diabetesmedikation. **Diagramm 4.4** zeigt die prozentuale Verteilung des Diabetes Typs und der Insulinpflichtigkeit. Unter den Typ 1 Diabetikern waren alle vier Patienten insulinabhängig und bei den Typ 2 Diabetikern 18 Patienten (62,1%) insulinpflichtig und sieben (24,1%) nicht insulinpflichtig.

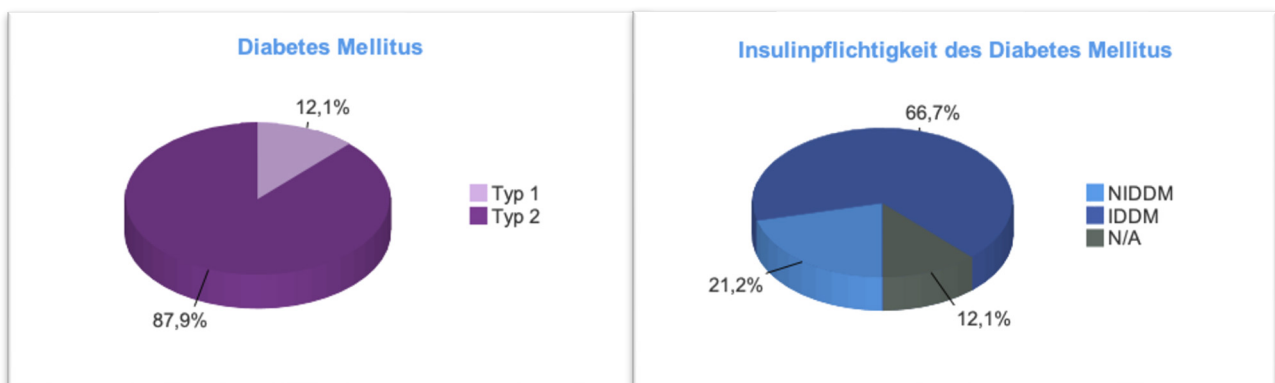


Diagramm 4.4 Kreisdiagramm mit Verteilung des Diabetes Mellitus Typs und der Insulinpflichtigkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum (NIDDM = nicht Insulin abhängiger Diabetes Mellitus; IDDM = Insulin abhängiger Diabetes Mellitus; N/A = nicht anwendbar)

Das Diagnosejahr des Diabetes Mellitus wurde von 27 Patienten (81,8%) erfasst. Die mittlere Diabetes Dauer lag bei $17,2 \pm 10,8$ Jahren (Median 18 Jahre; Spanne 5-57 Jahre).

Bei 31 Patienten (93,9%) wurde der HbA1c zum Zeitpunkt der Erstapplikation des DEX-I erhoben. Im Mittel lag der HbA1c bei $7,62\% \pm 1,53\%$ mit einer Spannweite von 6% bis 13,2%. Der mediane HbA1c lag bei 7,2%.

Im Mittel bestand das DMÖ seit $28 \pm 25,3$ Monaten (Median 23 Monate; Spanne 0-94 Monate).

4.1.7 Komorbiditäten

Ein Hypertonus war bei 28 Patienten (84,8%) zum Beobachtungsbeginn bekannt. Ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis lag bei drei Patienten (9,1%) in den zwölf Monaten vor der erstmaligen Dexamethason Implantation vor.

Von einer Niereninsuffizienz waren fünf Patienten (15,2%) betroffen und weitere zwei Patienten (6,1%) waren an einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht erkrankt. In **Diagramm 4.5** ist die Häufigkeitsverteilung dieser Komorbiditäten veranschaulicht.

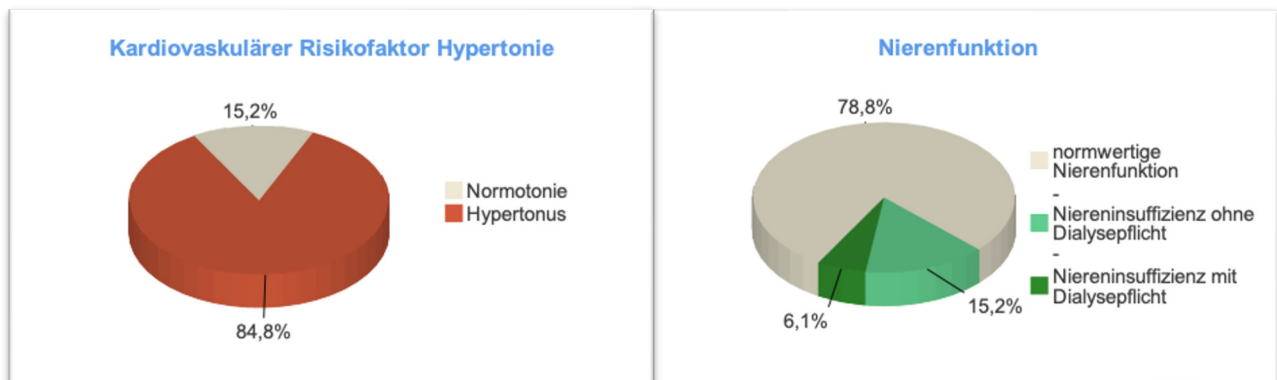


Diagramm 4.5 Kreisdiagramm mit Komorbiditätenverteilung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum

In **Tabelle 4.1** sind die Merkmale des Patientenkollektivs gelistet.

	Merkmale
Geschlecht	42,6% (14 Augen) weiblich 57,6% (19 Augen) männlich
Alter	60 ± 11,2 Jahre
Anti-VEGF Vorbehandlung	6 Augen (15,4%) unvorbehandelt 33 Augen (84,6%) vorbehandelt
Linsenstatus	21 Augen (53,8%) phak 18 Augen (46,2%) pseudophak
Retinale Laserbehandlung	14 Augen (35,9%) keine 13 Augen (33,3%) pALK 3 Augen (7,7%) fALK 9 Augen (23,1%) fALK und pALK
Diabetes Typ	4 Patienten (12,1%) Typ 1 29 Patienten (87,9%) Typ 2
Insulin	22 Patienten (66,7%) IDDM 7 Patienten (21,2%) NIDDM. 4 Patienten (12,1%) N/A
Diabetes Mellitus Dauer	17,2 ± 10,8 Jahre
DMÖ Dauer	28 ± 25,3 Monate
HbA1c	7,62 ± 1,53%

Tabelle 4.1 Patientencharakteristika in dem untersuchten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum (pALK = panretinale Laserkoagulation; fALK = fokale makuläre Laserkoagulation, IDDM = Insulin abhängiger Diabetes Mellitus, NIDDM = nicht Insulin abhängiger Diabetes Mellitus, N/A = nicht anwendbar, DMÖ = diabetisches Makulaödem; HbA1c = 3-Monats-Blutzuckerwert)

4.2 Dexamethason-Implantat Therapie im Nachbeobachtungszeitraum

4.2.1 Beobachtungszeitraum

Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug $8,1 \pm 3,5$ Monate (Median 6 Monate; Spanne 6 bis 16,1 Monate). Alle Augen wiesen entsprechend der Einschlusskriterien einen Beobachtungszeitraum von minimal sechs Monaten auf. Bis zu zwölf Monate wurden sechs Augen (15,4%) verlaufskontrolliert. Weitere drei Augen (7,7%) wurden über mehr als zwölf Monate, zwei Augen (5,1%) über 15 Monate und ein Auge (2,6%) über 16 Monate beobachtet.

4.2.2 Injektionsanzahl und -intervall

Bezogen auf die Gesamtanzahl von 39 Augen lag der Mittelwert der Injektionsanzahl der DEX-I bei $2,0 \pm 1,0$ Injektionen (Median 2 Injektionen; Spanne 1-5 Injektionen). Insgesamt erhielten 26 Augen (66,7%) eine Re-Injektion des DEX-I. Im Mittel erhielten diese 26 Augen $2,5 \pm 0,8$ Injektionen (Median 2; Spanne 2-5 Injektionen). Ein DEX-I erhielten 13 Augen (33,3%), 17 Augen (43,6%) erhielten zwei DEX-I, sechs Augen (15,4%) erhielten drei DEX-I, zwei Augen (5,1%) erhielten vier DEX-I und ein Auge (2,6%) erhielt fünf DEX-I. Durchschnittlich erfolgte die erste Re-Injektion nach $3,45 \pm 0,9$ Monaten (Median 3 Monate; Spanne 2-5 Monate). Insgesamt 15 Augen (38,5%) erhielten zum Kontrollzeitpunkt nach drei Monaten eine Re-Injektion des DEX-I.

In dem Kontrollzeitraum über sechs Monate erhielten die 39 Augen durchschnittlich $1,7 \pm 0,7$ Injektionen (Median 2 Injektionen; Spanne 1 bis 3 Injektionen). Die Augen (N=12) welche über zwölf Monate beobachtet wurden, erhielten in dem Zeitraum durchschnittlich $3 \pm 1,1$ Injektionen (Median 3 Injektionen; Spanne 1 bis 4 Injektionen).

4.2.3 Intraokulardruck

Der Intraokulardruck lag durchschnittlich bei $14,6 \pm 3,2$ mmHg (Median 15mmHg; Spanne 7 bis 22mmHg) vor der Erstgabe des DEX-I.

Nach drei Monaten (N=39) stieg der IOD signifikant auf durchschnittlich $16,6$ mmHg $\pm 3,3$ mmHg (Median 16,5mmHg; Spanne 11 bis 25mmHg) (Wilcoxon-Test $p=0,013$).

Nach sechs Monaten (N=33) lag der IOD bei weiterhin durchschnittlich $16,6$ mmHg $\pm 3,7$ mmHg (Median 16mmHg; Spanne 11 bis 24mmHg). Der Verlauf des Intraokulardrucks über sechs Monate ist im **Diagramm 4.6** sichtbar. Zum Kontrollzeitpunkt von zwölf Monaten (N=12) wurde ein mittlerer IOD von $14,5$ mmHg $\pm 3,2$ mmHg (Median 14mmHg; Spanne 9 bis 20mmHg) erhoben.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, stellte sich kein signifikanter IOD Anstieg dar (Friedman-Test $p=0,214$). Es wurden keine augendrucksenkenden Operationen oder Interventionen während des gesamten Beobachtungszeitraumes durchgeführt. Darüber hinaus lag der höchste erhobene IOD bei 25mmHg.

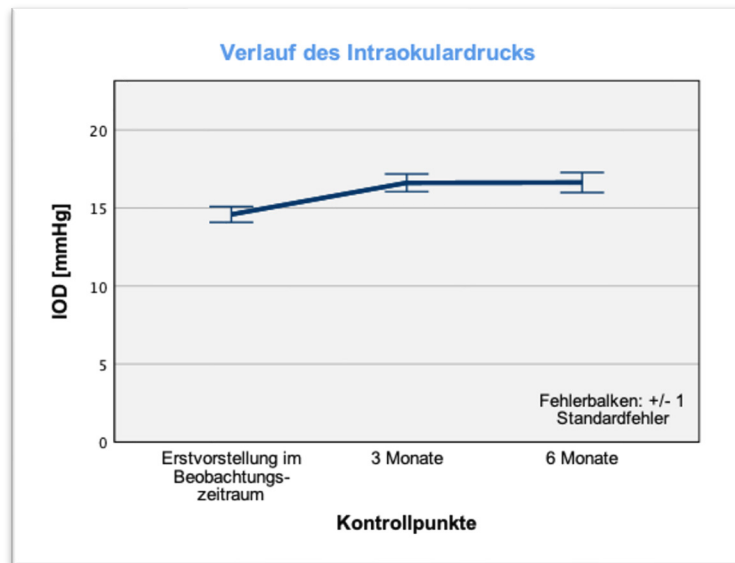


Diagramm 4.6 Liniendiagramm mit Darstellung des Intraokulardruck Verlaufes unter Dexamethason-Implantat Behandlung (IOD = Intraokulardruck) (Wilcoxon-Test: Beobachtungsbeginn bis 3 Monate $p=0,013$, 3 bis 6 Monate $p>0,05$)

4.2.4 Komplikationen

Es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen oder Komplikationen durch DEX-I Applikation im Beobachtungszeitraum auf.

4.3 Funktionelles Therapieansprechen

4.3.1 Beginn und allgemeiner Verlauf der bestkorrigierten Sehschärfe

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums ergab sich bei den 39 Augen ein mittlerer BCVA von $0,63 \pm 0,37$ logMAR (Median 0,6 logMAR; Spanne 0,2 bis 1,7 logMAR). Bei allen Patienten erfolgte zu diesem Zeitpunkt die erste Gabe des DEX-I.

Zum Kontrollzeitpunkt nach drei Monaten wurde ein BCVA im Durchschnitt von $0,57 \pm 0,39$ logMAR (Median 0,50 logMAR; Spanne 0,1 bis 1,9 logMAR) erhoben. Nach sechs Monaten ergab die durchschnittliche bestkorrigierte Sehschärfe einen Mittelwert von $0,56 \pm 0,34$ logMAR (Median 0,60 logMAR; Spanne 0,0 bis 1,3logMAR). Dieser Sehschärfenverlauf über sechs Monate ist in **Diagramm 4.7** dargestellt. Zum Erhebungszeitpunkt nach zwölf Monaten (N=12) lag der mittlere BCVA bei $0,62 \pm 0,28$ logMAR (Median 0,55 logMAR; Spanne 0,1 bis 1,0 logMAR).

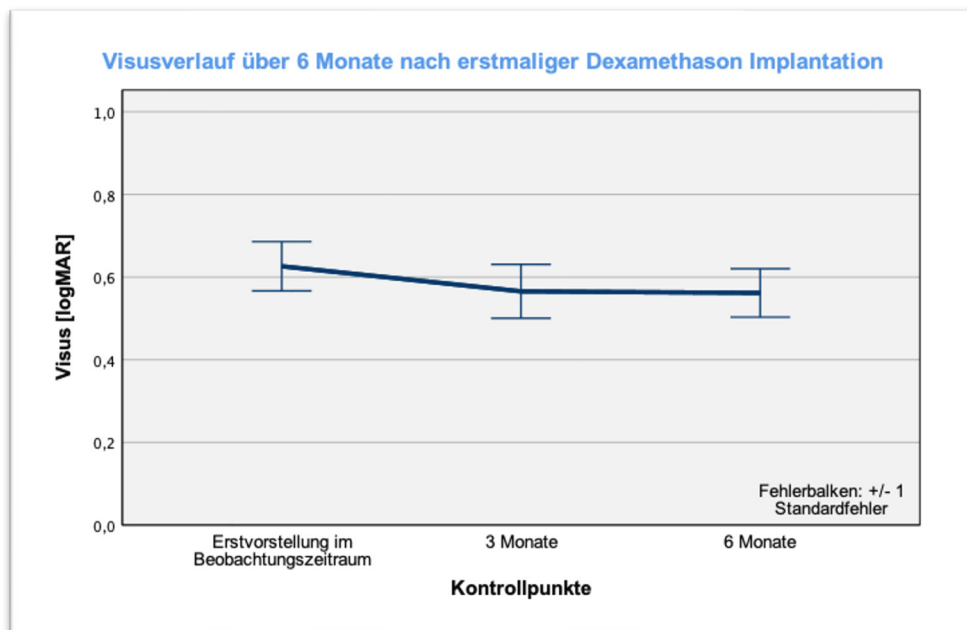


Diagramm 4.7 Liniendiagramm mit Darstellung der Mittelwerte der bestkorrigierten Sehschärfe über den Zeitraum von 6 Monaten

In der Zeitspanne bis zum ersten Kontrollzeitpunkt nach drei Monaten zeigte sich ein signifikanter BCVA Gewinn von $0,08 \pm 0,35$ logMAR (Median -0,1 logMAR; Spanne -1,0 bis 1,3 logMAR) (Wilcoxon-Test $p=0,024$). In dem Zeitraum von drei bis sechs Monaten konnte ein mittlerer BCVA Verlust von $0,03 \pm 0,33$ logMAR (Median 0,00 logMAR; Spanne -1,1 bis 0,7 logMAR) erhoben werden, welcher sich nicht signifikant darstellte (Wilcoxon-Test $p=0,632$). Die Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe zwischen den genannten Kontrollpunkten ist in **Diagramm 4.8** dargestellt.

In der letzten Kontrollzeitspanne von sechs bis zwölf Monaten ($N=12$) zeigte sich ein mittlerer BCVA Gewinn von $0,07 \pm 0,19$ logMAR (Median 0,00 logMAR; Spanne -0,5 bis 0,1 logMAR) (Wilcoxon-Test $p=0,336$).

Seit dem Beobachtungsbeginn bis zum Kontrollzeitpunkt von sechs Monaten lag ein BCVA Anstieg von $0,06 \pm 0,27$ logMAR (Median -0,05 logMAR; Spanne -1,0 bis 0,7 logMAR) vor (Wilcoxon-Test $p=0,336$). Seit dem Beobachtungsbeginn bis zum Kontrollzeitpunkt nach zwölf Monate ($N=12$) zeigte sich ein BCVA Gewinn von $0,11 \pm 0,34$ logMAR (Median -0,15 logMAR; Spanne -0,9 bis 0,3 logMAR) (Wilcoxon-Test $p=0,167$).

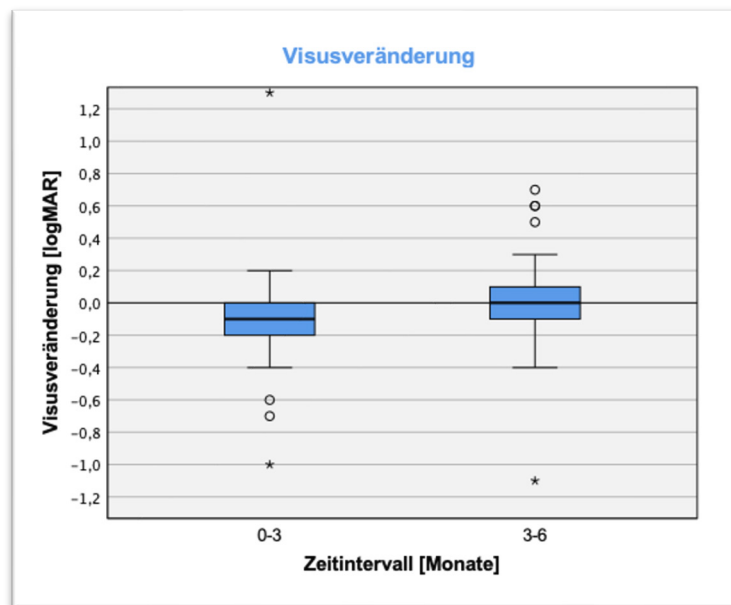


Diagramm 4.8 Box-Plots der bestkorrigierten Sehschärfeänderung über den Zeitraum der ersten 3 Monate und der anschließenden 3 bis 6 Monate nach Erstimplantation des Dexamethason-Implantats (Wilcoxon-Test: Beobachtungsbeginn bis drei Monate: $p=0,024$, drei bis sechs Monate $p=0,632$)

Um eine bessere Übersicht der BCVA Veränderung vom ersten bis zum letzten Kontrollzeitpunkt zu erhalten, erfolgte eine Einteilung in Gruppen nach Visusverlust \geq drei Zeilen, zwei Zeilen, einer Zeile, stabiler Visus und Visusgewinn \geq drei Zeilen, zwei Zeilen, eine Zeile. Einen Visusverlust von \geq drei Zeilen zeigten drei Augen (7,7%), vier Augen von zwei Zeilen (10,3%), sechs Augen von einer Zeile (15,4%). Sieben Augen wiesen einen unveränderten Visus auf (17,9%). Neun Augen zeigten einen Visusgewinn von einer Zeile (23,1%), drei Augen von zwei Zeilen (7,7%) und sieben Augen von \geq drei Zeilen (17,9%). Einen Visusgewinn von \geq zwei Zeilen wiesen insgesamt 25,6% (10 Augen) auf.

4.3.2 Verlauf der bestkorrigierten Sehschärfe mit und ohne Re-Implantation

Um eine bessere Übersicht des Visusverlaufes in Abhängigkeit von einer Dexamethason Implantation zu erhalten, wurde eine Unterscheidung zwischen einer erfolgten und nicht-erfolgten Re-Implantation zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle und dem Verlauf des BCVA vorgenommen. Die Gegenüberstellung des Visusverlaufes dieser beiden Gruppen in den ersten sechs Monaten ist in **Diagramm 4.9** dargestellt.

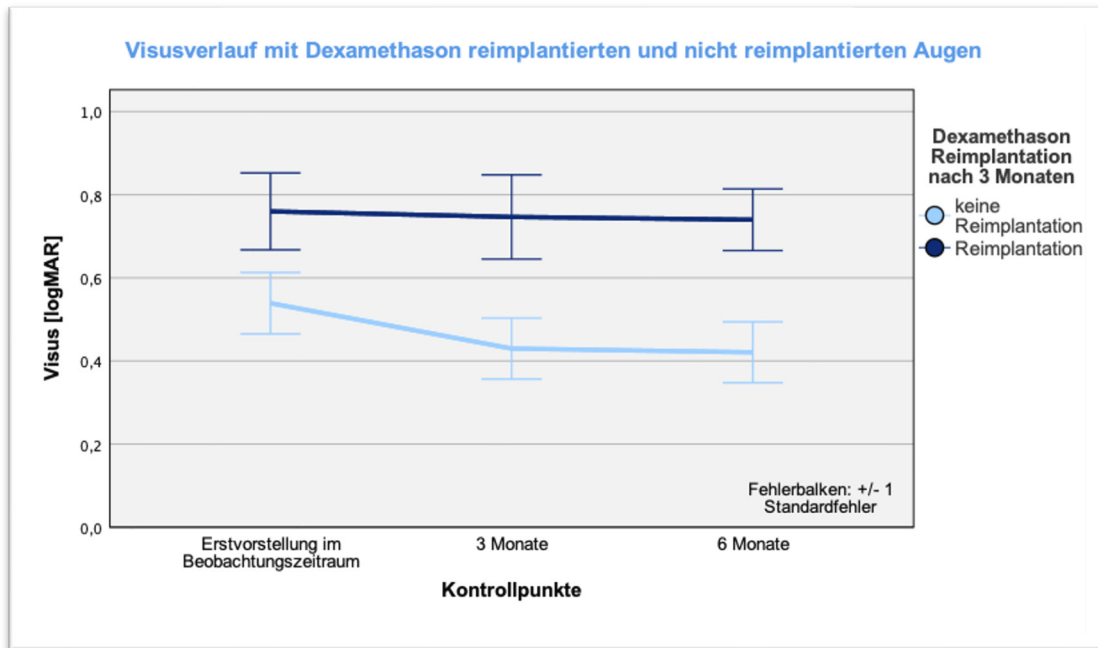


Diagramm 4.9 Liniendiagramm der Mittelwerte der bestkorrigierten Sehschärfe in den ersten 6 Monaten nach erstmaliger Dexamethason Implantation, unterschieden in erfolgter Re-Implantation nach 3 Monaten (reimplantiert/nicht-reimplantiert: Mann-Whitney-U-Test Beobachtungsbeginn $p=0,033$, drei Monate $p=0,003$, sechs Monate $p=0,007$)

In der reimplantierten Gruppe (N=15) ergab sich zu Beginn des Erhebungszeitraumes ein signifikant schlechterer Visus von durchschnittlich $0,76 \pm 0,36$ logMAR (Median 0,7 logMAR; Spanne 0,2 bis 1,7 logMAR) im Vergleich zu der Gruppe ohne Dexamethason Re-Implantation nach drei Monaten (N=24) mit durchschnittlich $0,54 \pm 0,35$ logMAR (Median 0,4 logMAR; Spanne 0,1 bis 1,3 logMAR) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,033$). In der Gruppe der nicht-reimplantierten Augen (N=24) zeigte sich in den drei Monaten nach Erstimplantation ein signifikanter BCVA Anstieg um $0,14 \pm 0,23$ logMAR (Median -0,1 logMAR; Spanne -0,7 bis 0,2 logMAR) (Wilcoxon-Test $p=0,021$) auf durchschnittlich $0,42 \pm 0,33$ logMAR (Median 0,4 logMAR; Spanne 0,1 bis 1,3 logMAR). Auch zum 3-Monatskontrollzeitpunkt zeigte sich ein signifikanter BCVA Unterschied zwischen den reimplantierten und nicht-reimplantierten Augen (Mann-Whitney-U-Test $p=0,003$).

Anschließend ergab sich in dem Zeitraum von drei bis sechs Monaten in der Gruppe ohne Re-Implantation ein nicht signifikanter BCVA Abfall um durchschnittlich $0,05 \pm 0,28$ logMAR (Median 0,0 logMAR; Spanne -0,4 bis 0,7 logMAR) (Wilcoxon-Test $p>0,05$) auf einen jedoch weiterhin signifikant besseren BCVA im Vergleich zur Reimplantationsgruppe (Mann-Whitney-U-Test $p=0,007$).

Zum Zeitpunkt der Re-Implantation nach drei Monaten ergab sich ein nicht signifikanter Visusgewinn von $0,01 \pm 0,45$ logMAR (Median -0,1 logMAR; Spanne -1,0 bis 1,3 logMAR) auf durchschnittlich $0,75 \pm 0,40$ logMAR (Median 0,7 logMAR; Spanne 0,3 bis 1,9logMAR) in der Gruppe der reimplantierten Augen (Wilcoxon-Test $p>0,05$).

Im folgenden Kontrollzeitraum von drei bis sechs Monaten ergab sich durchschnittlich keine wesentliche Veränderung des BCVA (BCVA Veränderung: Mittelwert $-0,01 \pm 0,38$ logMAR; Median 0,0 logMAR; Spanne -1,1 bis 0,6 logMAR) (Wilcoxon-Test $p>0,05$). Der BCVA lag hier im Mittel bei $0,74 \pm 0,29$ logMAR (Median 0,7 logMAR; Spanne 0,2 bis 1,3 logMAR). Die BCVA Änderungen zwischen Beobachtungsbeginn und Kontrollzeitpunkt nach drei Monaten, sowie zwischen drei und sechs Monaten ist in **Diagramm 4.10** dargestellt.

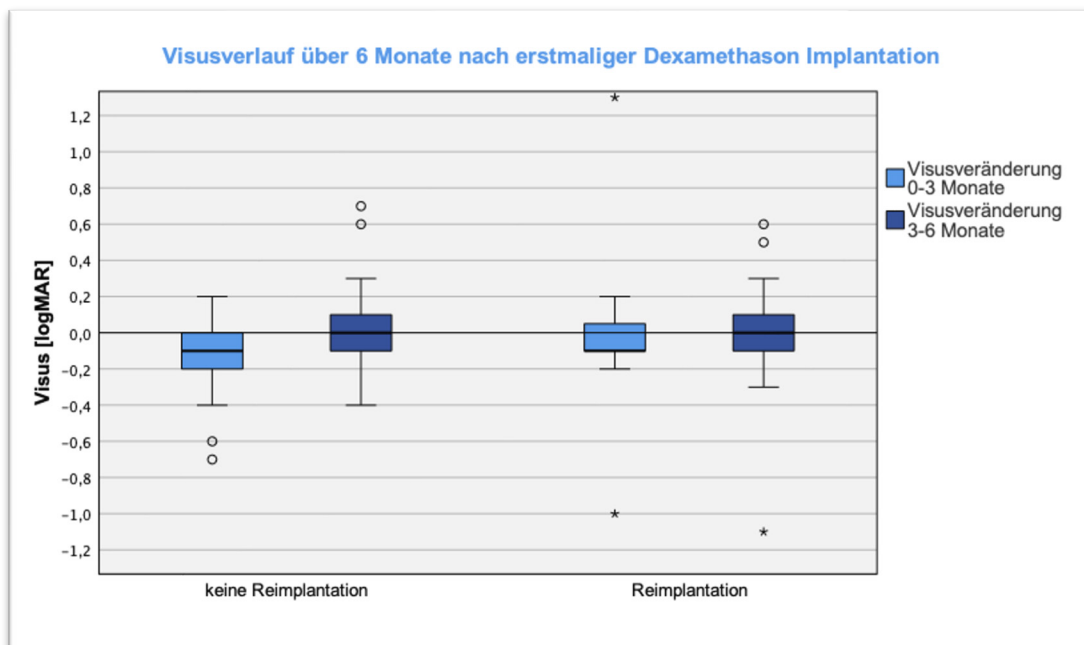


Diagramm 4.10 Box-Plots der bestkorrigierten Sehschärfenänderung im Zeitraum der Erstimplantation bis zu 6 Monaten unterschieden zwischen einer Dexamethason Re-Implantation nach 3 Monaten und nicht-reimplantierten Augen (Wilcoxon-Test nicht-reimplantierte Gruppe: Beobachtungsbeginn bis 3 Monate $p=0,021$, 3 bis 6 Monate $p>0,05$; reimplantierte Gruppe: Wilcoxon-Test $p>0,05$)

Zum Kontrollzeitpunkt von sechs Monaten erhielten 14 Augen (35,9%) eine Re-Implantation des DEX-I. Von diesen 14 Augen wurden neun Augen über einen Zeitraum von insgesamt zehn bis 16 Monaten verlaufskontrolliert. Zum Zeitpunkt von zwölf Monaten erhielten sechs Augen (66,7%) ein weiteres DEX-I.

Bei den neun Augen, die eine Re-Implantation nach sechs Monaten erhielten, zeigte sich ein durchschnittlicher Visusgewinn in der Zeitspanne von sechs bis zwölf Monaten von $0,02 \pm 0,12$ logMAR (Median 0,0 logMAR; Spanne -0,3 bis 0,1 logMAR) (Wilcoxon-

Test $p > 0,05$) (BCVA zum Kontrollzeitpunkt von zwölf Monaten von $0,62 \pm 0,32$ logMAR; Median 0,5 logMAR; Spanne 0,1 bis 1,0 logMAR).

4.3.3 Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe im Vergleich zu Therapiebeginn

Eine Analyse zur Untersuchung der Frage, ob Augen mit einem geringeren Ausgangs BCVA (BCVA von $> 0,3$ logMAR gegenüber Augen mit $\leq 0,3$ logMAR) mit einem geringeren BCVA Anstieg nach DEX-I assoziiert waren, ergab keine signifikanten Unterschiede (BCVA $> 0,3$ logMAR zum Beobachtungsbeginn (N=27) mit einem durchschnittlichen BCVA Veränderung nach drei Monaten $-0,11 \pm 0,39$ logMAR; Median -0,1 logMAR; Spanne -1,0 bis 1,3 logMAR und nach sechs Monaten $-0,09 \pm 0,26$ logMAR; Median -0,1 logMAR, Spanne -1,0 bis 0,3 logMAR) (BCVA $\leq 0,3$ zum Beobachtungsbeginn (N=12) mit einem durchschnittlichen BCVA Veränderung nach drei Monaten $0,0 \pm 0,14$ logMAR; Median 0,0 logMAR; Spanne -0,2 bis 0,2 logMAR und nach sechs Monaten $0,03 \pm 0,26$ logMAR; Median 0,0 logMAR; Spanne -0,3 bis 0,7 logMAR) (Mann-Whitney-U-Test $p > 0,05$).

4.4 Morphologisches Therapieansprechen

4.4.1 Beginn und allgemeiner Verlauf der zentralen Netzhautdicke

Im Mittel konnte zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung eine CRT von $451,7 \pm 124,4 \mu\text{m}$ (Median $453,5 \mu\text{m}$; Spanne 336 bis $784 \mu\text{m}$) erhoben werden.

Zu den Kontrollzeitpunkten nach drei und sechs Monaten konnte ein Mittelwert der CRT von je $384,7 \pm 157,0 \mu\text{m}$ (Median $373 \mu\text{m}$; Spanne 153 bis $718 \mu\text{m}$) und $404,1 \pm 152,8 \mu\text{m}$ (Median $367 \mu\text{m}$; Spanne 170 bis $734 \mu\text{m}$) erhoben werden. Dieser Verlauf ist in **Diagramm 4.11** dargestellt. Zum Kontrollzeitpunkt von zwölf Monaten (N=12 Augen) stellte sich eine zentrale Netzhautdicke von im Durchschnitt $487,6 \pm 178,3 \mu\text{m}$ (Median $565,5 \mu\text{m}$; Spanne 170 bis $770 \mu\text{m}$) dar.

Vom Zeitpunkt der ersten Dexamethason Implantation bis zum ersten Kontrollzeitpunkt nach drei Monaten wurde eine signifikante CRT Abnahme von $57,8 \mu\text{m} \pm 117,8 \mu\text{m}$ (Median $-43,5 \mu\text{m}$; Spanne -325 bis $228 \mu\text{m}$) gemessen (Wilcoxon-Test $p = 0,005$). Die Effektstärke nach Cohen liegt bei $r = 0,5$ und entspricht einem starken Effekt.

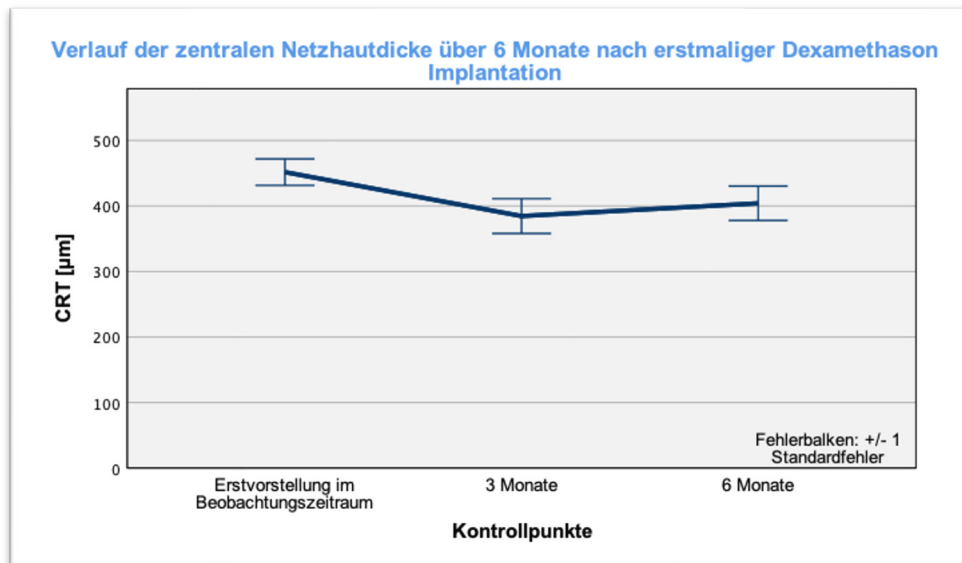


Diagramm 4.11 Liniendiagramm mit Darstellung der mittleren zentralen Netzhautdicke (CRT) über die ersten 6 Monate nach erstmaliger Dexamethason Implantation

Anschließend in dem Zeitraum zwischen drei bis sechs Monaten nahm die CRT im Mittel um $12,3\mu\text{m} \pm 166,2\mu\text{m}$ (Median $7,5\mu\text{m}$; Spanne -428 bis $436\mu\text{m}$) zu (Wilcoxon-Test $p=0,495$). Die CRT Veränderungen in diesem Zeitraum sind in **Diagramm 4.12** ersichtlich.

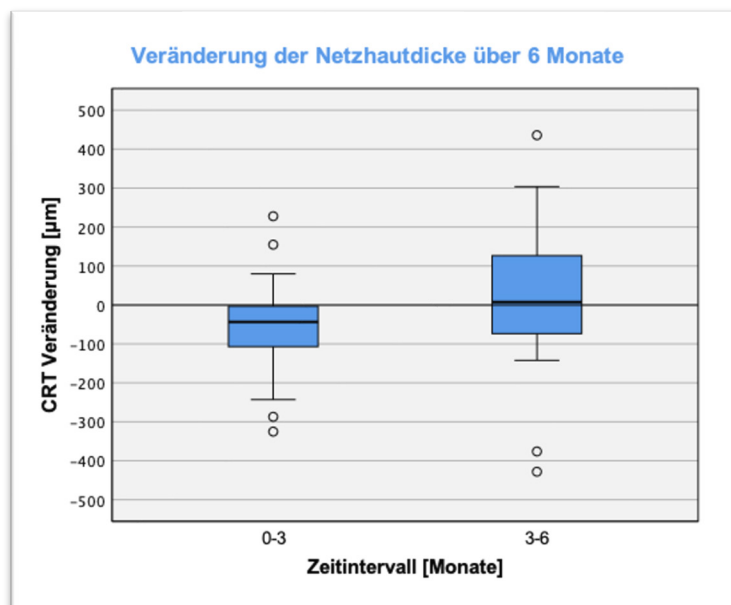


Diagramm 4.12 Box-Plots der zentralen Netzhautdicken (CRT) Änderung in den ersten 3 Monaten sowie in dem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten nach erstmaliger Dexamethason-Implantation (Beobachtungsbeginn bis 3 Monate Wilcoxon-Test $p=0,005$, 3 bis 6 Monate Wilcoxon-Test $p>0,05$)

Zwischen sechs und zwölf Monaten ($N=12$) nahm die CRT im Mittel um $8,8\mu\text{m} \pm 230,6\mu\text{m}$ (Median $8\mu\text{m}$; Spanne -537 bis $344\mu\text{m}$) ab (Wilcoxon-Test $p=0,959$).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich eine durchschnittliche CRT Reduktion von $34,1 \pm 178,3 \mu\text{m}$ (Median: $-26,9 \mu\text{m}$; Spanne -614 bis $360 \mu\text{m}$), welche nicht signifikant war (Wilcoxon-Test $p=0,154$).

4.4.2 Verlauf der zentralen Netzhautdicke mit und ohne Re-Implantation

Entsprechend des BCVA Verlaufes wurde zur Beurteilung des Therapieansprechens der zentralen Netzhautdicke eine Unterscheidung in reimplantierte Augen und nicht-reimplantierte Augen nach drei Monaten vorgenommen. Der Verlauf dieser beiden Gruppen wurde in **Diagramm 4.13** veranschaulicht.

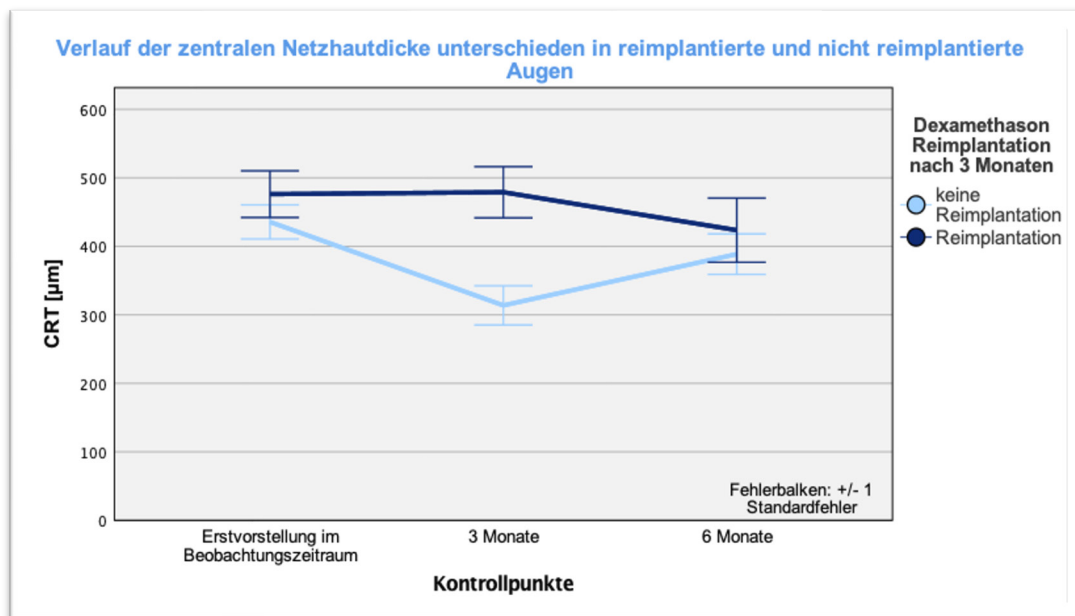


Diagramm 4.13 Liniendiagramm mit Darstellung der mittleren zentralen Netzhautdicke (CRT) im Beobachtungszeitraum, unterschieden in reimplantierte und nicht-reimplantierte Augen nach 3 Monaten (reimplantiert/nicht-reimplantiert: Mann-Whitney-U-Test Beobachtungsbeginn $p=0,055$, 3 Monate $p=0,001$, 6 Monate $p>0,05$)

In der Gruppe ohne DEX-I Re-Implantation nach drei Monaten, zeigte sich in den ersten drei Monaten eine signifikante zentrale Netzhautdickenreduktion von $105,6 \pm 106,5 \mu\text{m}$ (Median $-59 \mu\text{m}$; Spanne -325 bis $38 \mu\text{m}$) (Wilcoxon-Test $p<0,001$).

Wiederum in der Gruppe mit erneuter Applikation des DEX-I (N=15) ergab sich vom Zeitpunkt der Erstimplantation bis zum Kontrollzeitpunkt nach drei Monaten durchschnittlich eine geringe Veränderung der zentralen Netzhautdicke ($2,8 \mu\text{m} \pm 105,3 \mu\text{m}$ Median $-5 \mu\text{m}$; Spanne $-163 \mu\text{m}$ bis $228 \mu\text{m}$) (Beobachtungsbeginn CRT $476,3$

$\pm 131,8\mu\text{m}$; Median $484\mu\text{m}$; Spanne 277 bis $784\mu\text{m}$; nach drei Monaten $479,1 \pm 144,7\mu\text{m}$; Median $495\mu\text{m}$; Spanne 246 bis $718\mu\text{m}$) (Wilcoxon-Test $p>0,05$).

In der Gruppe, welche nach drei Monaten nicht reimplantiert wurde ($N=24$), stellte sich von drei bis sechs Monaten eine signifikante Zunahme der zentralen Netzhautdicke von durchschnittlich $72,1 \pm 96,8\mu\text{m}$ (Median $24\mu\text{m}$; Spanne -56 bis $304\mu\text{m}$) (Wilcoxon-Test $p=0,004$) dar.

Demgegenüber ergab sich in der Reimplantationsgruppe von drei bis sechs Monaten ein durchschnittlicher nicht signifikanter weiterer Abfall der CRT von $55,4\mu\text{m} \pm 202,9\mu\text{m}$ (Median $-74,1\mu\text{m}$; Spanne $-428\mu\text{m}$ bis $436\mu\text{m}$) (Wilcoxon-Test $p>0,05$) (CRT nach sechs Monaten $423,7 \pm 181,2\mu\text{m}$; Median $374\mu\text{m}$; Spanne 170 bis $707\mu\text{m}$).

Diese Unterschiede der Netzhautdickenveränderungen zwischen dem Kontrollzeitraum nach drei bis sechs Monaten und zwischen reimplantierten und nicht-reimplantierten Augen sind jeweils statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p<0,001$). Grafisch sind die CRT Veränderungen unterschieden in diese Gruppen in **Diagramm 4.14** dargestellt.

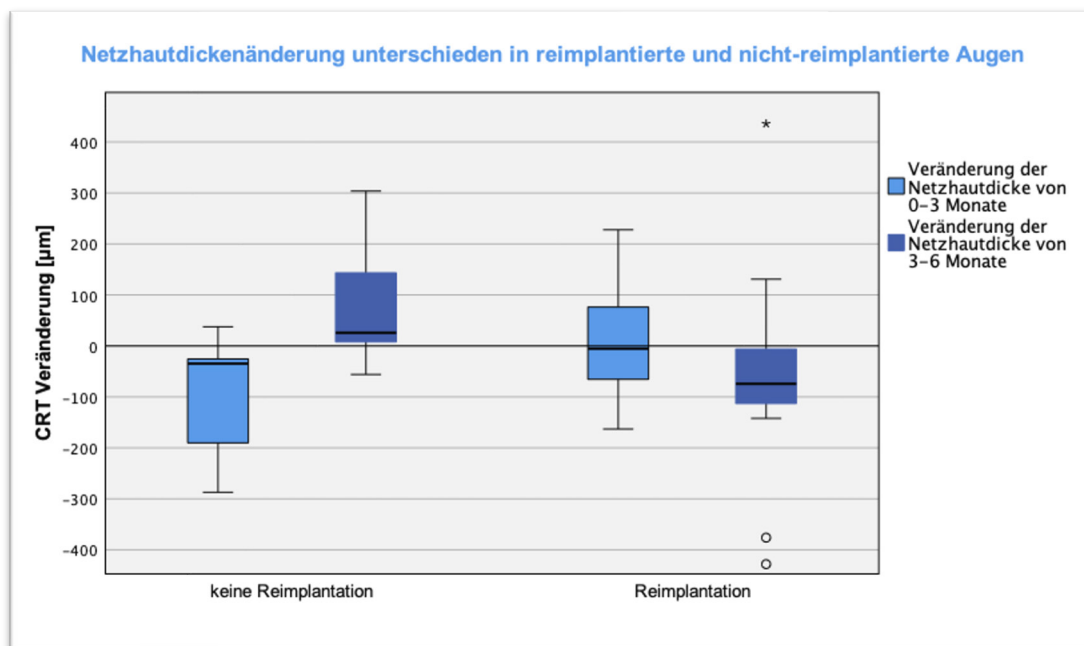


Diagramm 4.14 Box-Plots der zentralen Netzhautdicken (CRT) Änderung innerhalb der ersten 6 Monate, differenziert zwischen Augen, welche eine Re-Implantation nach 3 Monaten erhielten und keine erhielten (nicht-reimplantierte Gruppe: Wilcoxon-Test Beobachtungsbeginn bis 3 Monate: $p<0,001$, 3 bis 6 Monate: $p=0,004$; reimplantierte Gruppe Wilcoxon-Test $p>0,05$)

Bei den neun Augen, welche ein weiteres DEX-I zum Kontrollzeitpunkt nach sechs Monaten erhielten, zeigte sich eine nicht signifikante CRT Reduktion von $48 \pm 206,3\mu\text{m}$ (Median $-16\mu\text{m}$; Spanne -537 bis $203\mu\text{m}$) (Wilcoxon-Test $p>0,05$).

Zum Zeitpunkt der Erstapplikation des DEX-I ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test $p=0,055$), jedoch lag zum Kontrollzeitpunkt von drei Monaten ein signifikanter Unterschied in der zentralen Netzhautdicke zwischen beiden Gruppen vor (Mann-Whitney-U-Test $p=0,001$) (CRT Gruppe ohne Re-Injektion nach drei Monaten: $313,8 \pm 128,0\mu\text{m}$; Median $267,5\mu\text{m}$; Spanne 153 bis $583\mu\text{m}$).

4.4.3 Ödemtypen im Therapieverlauf

In der OCT-Analyse wurden verschiedene Typen des DMÖ unterschieden und eingeteilt in acht diffuse (20,5%), 20 zystoide (51,3%) und elf kombinierte (28,2%) Typen des DMÖ. Fünf der kombinierten DMÖ wiesen subretinale Flüssigkeit auf (12,8%). Es gab kein diabetisches Makulaödem, welches nur subretinale Flüssigkeit aufwies.

Nach der erstmaligen DEX-I wiesen 25,6% der Augen zum Kontrollzeitpunkt von drei Monaten eine trockene Netzhaut auf. Danach sank der Anteil an trockenen Augen nach sechs Monaten auf 15,4%. Zum letzten Kontrollzeitpunkt ließ sich ein Anteil an trockenen DMÖ von 20,5% erheben.

Zum letzten Datenerhebungszeitpunkt lagen vier diffuse (10,3%), 18 zystoide (46,2%) und neun kombinierte (23,1%) DMÖ vor. Von den neun kombinierten DMÖ wiesen drei Augen (7,7%) subretinale Flüssigkeit auf. Eine vollständig trockene Netzhaut wiesen acht Augen (20,5%) auf.

4.4.4 Netzhautschichten im Therapieverlauf

Kohärenztomographisch wiesen 17 Augen (43,6%) ein intaktes inneres und äußeres Segment der Photorezeptorschicht bei Erstvorstellung auf. Bei 22 Augen (56,4%) konnten Defekte im inneren und äußeren Segment festgestellt werden.

Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung wiesen von den 17 Augen mit einer intakten IS/OS Schicht elf Augen (64,7%) weiterhin eine intakte Photorezeptorschicht auf. Bei sechs dieser Augen (35,3%) konnten Defekte der IS/OS Schicht identifiziert werden. Bei allen identifizierten Augen mit einem Defekt der IS/OS Schicht zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, stellten sich weiterhin Defekte der Schicht zum letzten Kontrollzeitpunkt dar.

Die ELM präsentierte sich in 25 Augen (64,1%) kohärenztomographisch ohne Defekte, bei 14 Augen (35,9%) waren Defekte der ELM zum Zeitpunkt der Erstgabe des DEX-I darstellbar. Ein Auge (2,6%) verfügte über eine epiretinale Membran zum Zeitpunkt der Erstapplikation des DEX-I.

Zum letzten Kontrollzeitpunkt wiesen von den 25 Augen, welche eine intakte ELM in den kohärenztomographischen Bildern vorzuweisen hatten, 19 Augen (76%) eine weiterhin intakte ELM und sechs Augen (24%) eine Irregularität eben dieser Netzhautschicht auf. Bei allen Augen mit Defekten der ELM wurden zum letzten Kontrollzeitpunkt weiterhin Defekte der ELM identifiziert.

4.5 Korrelation der bestkorrigierten Sehschärfe mit der zentralen Netzhautdicke

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zeigte sich keine signifikante Korrelation der CRT mit dem BCVA in logMAR (Spearman Korrelationskoeffizient $r=0,08$; $p>0,05$ zweiseitig). Zum Kontrollzeitpunkt nach drei Monaten ließ sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der CRT und dem BCVA darstellen (Spearman Korrelationskoeffizient $r=0,45$; $p=0,007$ zweiseitig) und entspricht einem moderaten bis starken Effekt. Im Weiteren ließ sich nach sechs Monaten und zum letzten Kontrollzeitpunkt keine signifikante Korrelation erheben (Spearman Korrelationskoeffizient 6 Monate: $r=0,18$; 12 Monate: $r=0,035$; letzter Kontrollzeitpunkt: $r=0,20$ ($p>0,05$ zweiseitig)).

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Änderung der BCVA innerhalb der ersten drei Monate und der Änderung der CRT (Spearman Korrelationskoeffizient 0-3 Monate $r=0,363$; $p=0,038$ zweiseitig). Dies entspricht einer moderaten Korrelation. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Sehschärfenänderung und der Netzhautdickenänderung zwischen drei bis sechs Monate sowie sechs bis zwölf Monate und über den gesamten Kontrollzeitraum (Spearman Korrelationskoeffizient 3-6 Monate $r=0,242$; 6-12 Monate $r=0,226$; gesamter Beobachtungszeitraum $r=0,102$ ($p>0,05$ zweiseitig)).

4.6 Subgruppenanalyse

4.6.1 Effekt eines frühzeitigen Wechsels auf das Dexamethason-Implantat

	Vorbehandlung ≤ 3 Anti-VEGF Injektionen (N = 8 Augen, 7 Patienten)	Vorbehandlung ≥ 4 Anti-VEGF Injektionen (N = 31 Augen, 27 Patienten)	p-Wert
Geschlecht	62,5 % (5 Augen) weiblich 37,5 % (3 Augen) männlich	41,9 % (13 Augen) weiblich 58,1 % (18 Augen) männlich	p=0,298
Alter	60,9 ± 16,2 Jahre	59,8 ± 9,9 Jahre	p=0,462
Linsenstatus	3 Augen (37,5%) phak 5 Augen (62,5%) pseudophak	18 Augen (58,1%) phak 13 Augen (41,9%) pseudophak	p=0,298
Retinale Laserbehandlung	5 Augen (62,5%) keine 2 Augen (25%) pALK 1 Augen (12,5%) fALK 0 Augen fALK + pALK	9 Augen (29%) keine 11 Augen (35,5%) pALK 2 Augen (6,5%) fALK 9 Augen (29%) fALK + pALK	p=0,186
Diabetes Typ	1 Patienten (14,3%) Typ 1 6 Patienten (85,7%) Typ 2	3 Patienten (11,1%) Typ 1 24 Patienten (88,9%) Typ 2	p=0,815
Insulin	3 Patienten (42,9%) IDDM 1 Patienten (14,2%) NIDDM 3 Patienten (42,9%) N/A	20 Patienten (74,1%) IDDM 6 Patienten (22,2%) NIDDM 1 Patienten (3,7%) N/A	p=0,816
Diabetes Mellitus Dauer	17,2 ± 5,9 Jahre	17,1 ± 11,9 Jahre	p=0,798
DMÖ Dauer	9,3 ± 12,2 Monate	32,8 ± 25,7 Monate	p=0,004
DMÖ Typ	4 Augen (50%) zystoid 1 Augen (12,5%) diffus 3 Augen (37,5%) kombiniert	16 Augen (51,6%) zystoid 7 Augen (22,6%) diffus 8 Augen (25,8%) kombiniert	p=0,408
HbA1c	8,5 ± 2,5 %	7,4 ± 1,2 %	p=0,314
BCVA bei Beobachtungsbeginn	0,74 ± 0,53 logMAR	0,6 ± 0,32 logMAR	p=0,712
CRT bei Beobachtungsbeginn	416,3 ± 91,9 µm	459,7 ± 130,5 µm	p=0,460
Nachbeobachtungszeit	8,0 ± 3,7 Monate	8,0 ± 3,2 Monate	p=0,905
Intervall zur 1. Re-Injektion	3,0 ± 0 Monate	3,5 ± 0,9 Monate	p=0,516

Tabelle 4.2 Patientenmerkmale in der Subgruppenanalyse: linke Spalte mit ≤ 3 Injektionen der Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Anti-VEGF) vor erstmaliger Dexamethason-Implantat (DEX-I) Applikation; rechte Spalte mit ≥ 4 Anti-VEGF Injektionen vor erstmaliger DEX-I Applikation (pALK = panretinale Laserkoagulation, fALK = fokale makuläre Laserkoagulation, IDDM = Insulin abhängiger Diabetes Mellitus, NIDDM = nicht Insulin abhängiger Diabetes Mellitus, N/A = nicht anwendbar, DMÖ = diabetisches Makulaödem; HbA1c = 3-Monats-Blutzuckerwert, BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe, CRT = zentrale Netzhautdicke)

Die **Tabelle 4.2** stellt die Charakteristika einer Subgruppenanalyse zwischen Augen mit einer Vorbehandlung von ≤ 3 Anti-VEGF Injektionen vor DEX-I Erstgabe und ≥ 4 Injektionen dar. Es zeigten sich signifikant länger bestehende DMÖ in der Gruppe mit ≥ 4 Anti-VEGF Injektionen mit $32,8 \pm 25,7$ Monaten (Median 29 Monate; Spanne 2-94 Monate) gegenüber $9,3 \pm 12,2$ Monaten in der Gruppe mit ≤ 3 Anti-VEGF Injektionen (Median 4, Spanne 0-34 Monate) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,004$). In der Gruppe der Augen mit ≤ 3 Anti-VEGF Vorinjektionen ($N=8$) ergab sich ein signifikanter BCVA Gewinn über den gesamten Kontrollzeitraum von $0,34 \pm 0,4 \log\text{MAR}$ (Median $-0,25 \log\text{MAR}$; Spanne $-1,0$ bis $0,1 \log\text{MAR}$) (Wilcoxon-Test $p=0,027$). Im Gegensatz dazu wies die Gruppe mit ≥ 4 Anti-VEGF Vorinjektionen ($N=31$) einem durchschnittlich unveränderten Visus von $0,01 \pm 0,21 \log\text{MAR}$ auf (Median $0,0 \log\text{MAR}$; Spanne $-0,3$ bis $0,7 \log\text{MAR}$) (Wilcoxon-Test $p=0,817$). Der Unterschied in den beiden Gruppen ist signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p=0,015$). Der ETA-Koeffizient beträgt $r=0,491$ und entspricht einer starken Korrelation ($p=0,002$). Das **Diagramm 4.15** stellt die Differenz der bestkorrigierten Sehschärfe vom ersten bis zum letzten Kontrollzeitpunkt in den beiden Gruppen dar.

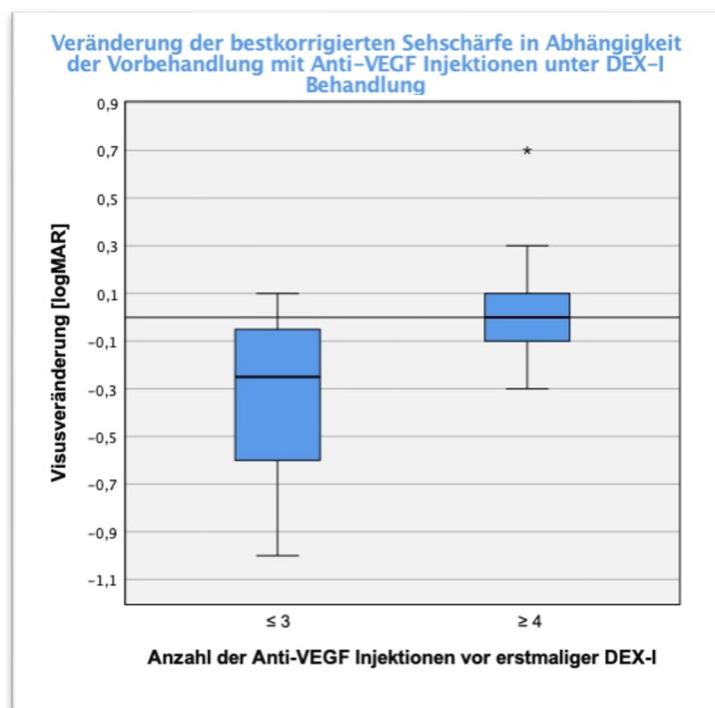


Diagramm 4.15 Box-Plots der bestkorrigierten Sehschärfeänderung über den gesamten Beobachtungszeitraum seit erstmaliger Dexamethason-Implantat (DEX-I) Applikation, differenziert zwischen ≤ 3 Anti-VEGF Vorinjektionen (Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors) ($N=8$) und ≥ 4 Anti-VEGF Vorinjektionen ($N=31$) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,015$)

Ergänzend dazu zeigte sich auch in den ersten drei Monaten nach erstmaliger DEX-I ein signifikanter Unterschied in der Netzhautdickenänderung zwischen den beiden Subgruppen. In der Gruppe mit ≤ 3 Injektionen, ließ sich eine Netzhautdickenabnahme von $156,2 \pm 114,6 \mu\text{m}$ (Median $-185,0 \mu\text{m}$; Spanne $-287 \mu\text{m}$ bis $-3 \mu\text{m}$) nachweisen. Wiederum in der Gruppe mit ≥ 4 Vorinjektionen berechnete sich eine mittlere Netzhautdickenabnahme von $36,7 \pm 109 \mu\text{m}$ (Median $-34 \mu\text{m}$; Spanne 228 bis $-325 \mu\text{m}$) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,048$). In den weiteren Kontrollintervallen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Netzhautdickenänderung zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test $p>0,05$).

4.6.2 Einfluss der retinalen Morphologie auf die visuelle Funktion

Integrität des inneren und äußeren Segments der Photorezeptorschicht

Zum Zeitpunkt der Erstimplantation des DEX-I zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der bestkorrigierten Sehschärfe zwischen den Augen mit einer intakten IS/OS Schicht (Mittelwert $0,48 \pm 0,38 \log\text{MAR}$; Median $0,3 \log\text{MAR}$; Spanne $0,2$ bis $1,7 \log\text{MAR}$) ($N=17$) und einer nicht intakten IS/OS Schicht (Mittelwert $0,72 \pm 0,30 \log\text{MAR}$; Median $0,7 \log\text{MAR}$; Spanne $0,1$ bis $1,3 \log\text{MAR}$) ($N=22$) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,008$). Auch zu den Kontrollzeitpunkten von drei und sechs Monaten ließ sich ein signifikanter Unterschied feststellen (Mann-Whitney-U-Test drei Monate $p=0,002$; sechs Monate $p=0,045$; zwölf Monate $p>0,05$).

Die BCVA Änderungen über den Beobachtungszeitraum der Gruppe mit intakter gegenüber der mit nicht intakter IS/OS Schicht zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (intakte IS/OS Schicht: Mittelwert $-0,05 \pm 0,33 \log\text{MAR}$; Median $-0,1 \log\text{MAR}$; Spanne $-0,9$ bis $0,7$; Wilcoxon-Test $p=0,392$) (nicht intakte IS/OS Schicht Mittelwert: $-0,02 \pm 0,18 \log\text{MAR}$; Median $0,0 \log\text{MAR}$; Spanne $-0,3$ bis $0,3 \log\text{MAR}$; Wilcoxon-Test $p=0,655$) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,559$).

Integrität der äußeren Grenzmembran

In der Gruppe der Augen mit einer intakten ELM ($N=25$) stellte sich ein durchschnittlicher bestkorrigierter Visus von $0,45 \pm 0,23 \log\text{MAR}$ (Median $0,4 \log\text{MAR}$; Spanne $0,1$ bis $1,0 \log\text{MAR}$) zu Beginn des Beobachtungszeitraumes dar. Im Vergleich hierzu lag der durchschnittliche BCVA in der Gruppe der nicht intakten ELM ($N=14$) bei $0,83 \pm 0,29 \log\text{MAR}$ (Median $0,8 \log\text{MAR}$; Spanne $0,2$ bis $1,3 \log\text{MAR}$). Dieser

Unterschied des mittleren BCVA beider Gruppen war signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p < 0,001$).

Zum Kontrollzeitpunkt von drei, sechs und zwölf Monaten zeigte sich in der Gruppe der intakten ELM, ein signifikant besserer BCVA im Vergleich zur Gruppe der nicht-intakten ELM (Mann-Whitney-U-Test Kontrollpunkt drei Monate $p < 0,001$; sechs Monate $p = 0,005$; zwölf Monate $p = 0,006$). Hinsichtlich der BCVA Änderung über den gesamten Beobachtungszeitraum ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit intakter und nicht intakter ELM feststellen (intakte ELM durchschnittliche BCVA Änderung $-0,01 \pm 0,22$ logMAR; Median $-0,05$; Spanne $-0,3$ bis $0,7$; Wilcoxon-Test $p = 0,459$) (Nicht-intakte ELM durchschnittliche BCVA Änderung Mittelwert $-0,01 \pm 0,19$ logMAR; Median $0,0$ logMAR; Spanne $-0,3$ bis $0,3$ logMAR; Wilcoxon-Test $p = 0,904$) (Mann-Whitney-U-Test $p > 0,05$).

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem höheren BCVA und einer intakten ELM zu allen Kontrollzeitpunkten (Beobachtungsbeginn ETA Koeffizient $r = 0,617$; 3 Monate $r = 0,738$; 6 Monate $r = 0,536$; letzter Kontrollzeitpunkt $r = 0,620$; $p < 0,001$).

Ödemssubtypen

Vom Zeitpunkt der ersten Dexamethason Implantation bis zum letzten Kontrollzeitpunkt konnte in der Subgruppenanalyse der Ödemssubtypen (zystoid, diffus und kombiniert) kein signifikanter Unterschied der bestkorrigierten Sehschärfe festgestellt werden (Kruskal-Wallis-Test $p = 0,247$; Bonferroni korrigierte Signifikanzen in paarweisen Vergleichen: $p = 0,515$ bis $1,0$).

Bei dem Vergleich zwischen einem zystoiden und einem nicht zystoiden DMÖ konnte über den gesamten Kontrollzeitraum kein signifikanter Unterschied in der BCVA Änderung zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (BCVA Änderung zystoides DMÖ im Beobachtungsraum Mittelwert $0,01 \pm 0,24$ logMAR; Median $0,0$ logMAR; Spanne $-0,3$ bis $0,7$ logMAR; Wilcoxon-Test $p = 0,885$) (BCVA Änderung nicht-zystoides DMÖ Mittelwert $-0,08 \pm 0,26$ logMAR; Median $-0,1$ logMAR; Spanne $-0,9$ bis $0,3$ logMAR; Wilcoxon-Test $p = 0,249$) (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,461$).

Hinsichtlich der CRT Änderung über den Beobachtungszeitraum zeigten die Augen mit einem rein zystoiden Ödem ($N = 20$) eine mittlere CRT Abnahme von $103,1 \pm 177,7 \mu\text{m}$ (Median $-56,5 \mu\text{m}$; Spanne $188,9$ bis $-614 \mu\text{m}$; Wilcoxon-Test $p = 0,011$) und in der Gruppe mit nicht-zystoiden DMÖ ($N = 19$) eine mittlere CRT Zunahme von $47 \pm$

145,2µm (Median -1,0µm; Spanne 359µm bis -163µm; Wilcoxon-Test $p=0,463$). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p=0,007$).

Ödemdauer

Bei den Augen mit einem DMÖ, welches < 3 Monaten (N=5) erstdiagnostiziert wurde, erwies sich ein signifikant größerer BCVA Anstieg im Beobachtungszeitraum (Mittelwert $-0,34 \pm 0,39$ logMAR; Median -0,3 logMAR; Spanne -1,0 bis 0,0 logMAR; Wilcoxon-Test $p=0,066$) im Vergleich zu Augen, welche bereits ≥ 3 Monate ein bekanntes diabetisches Makulaödem hatten (N=34) (Mittelwert $-0,02 \pm 0,26$ logMAR; Median 0,0 logMAR; Spanne -0,9 bis 0,7 logMAR; Wilcoxon-Test $p=0,732$) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,035$; **Diagramm 4.16**).

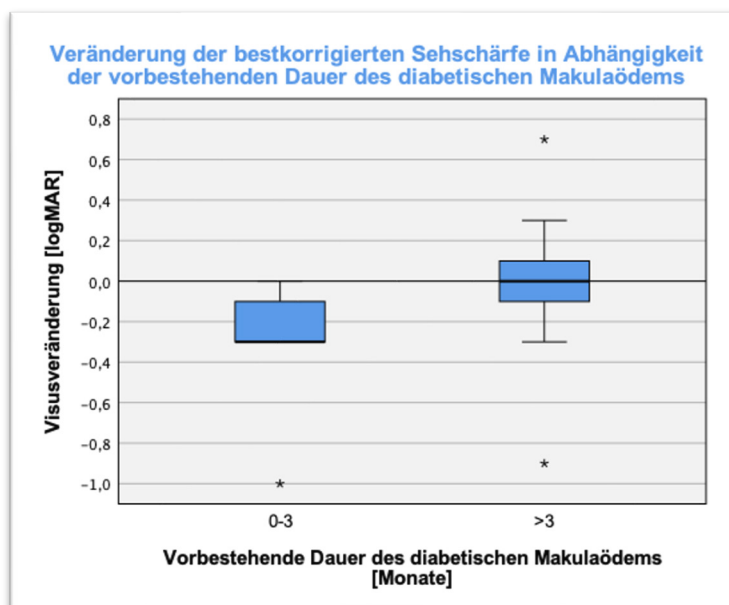


Diagramm 4.16 Box-Plots der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe über den gesamten Beobachtungszeitraum seit erstmaliger Dexamethason Implantation, unterschieden in kürzlich erstdiagnostizierte diabetische Makulaödeme (DMÖ) (≤ 3 Monate seit Erstdiagnose DMÖ bis zur Erstimplantation des Dexamethason-Implantats; N=5) und über > 3 Monate bekannte DMÖ (N=34) (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,035$).

Auch im morphologischen Ansprechen zeigte sich ein Unterschied der durchschnittlichen Netzhautdickenänderung im Beobachtungszeitraum von einem seit < 3 Monaten bekanntem DMÖ (Mittelwert $-95,7 \pm 96$ µm; Median -60µm; Spanne -236 bis -26,9µm; Wilcoxon-Test $p=0,068$) und einem seit ≥ 3 Monaten bekanntem DMÖ (Mittelwert $-26,6 \pm 185,4$ µm; Median -22µm; Spanne -614 bis -359,9µm, Wilcoxon-Test $p=0,330$). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p=0,241$).

4.6.3 Therapieansprechen bei vitrektomierten gegenüber nicht-vitrektomierten Augen

Es zeigte sich eine durchschnittlich höhere BCVA Änderung der vitrektomierten Augen (N=9) von $-0,15 \pm 0,34$ logMAR (Median 0,0 logMAR; Spanne -1,0 bis 0,2 logMAR; Wilcoxon-Test $p=0,140$) verglichen mit den nicht vitrektomierten Augen von durchschnittlich $-0,03 \pm 0,28$ logMAR (Median -0,1 logMAR; Spanne -0,9 bis 0,7 logMAR; Wilcoxon-Test $p=0,574$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p=0,503$).

Die vitrektomierten Augen (N=9) wiesen ein signifikant besseres morphologisches Ansprechen über den gesamten Beobachtungszeitraum auf die Dexamethason Implantation auf (Mittelwert $-128,4 \pm 144,2$ μm ; Median -136,5 μm ; Spanne 126 bis -352 μm ; Wilcoxon-Test $p=0,050$), verglichen mit Augen, die nicht vitrektomiert wurden (Mittelwert $-8,1 \pm 180,1$ μm ; Median -16,1 μm ; Spanne 359,9 bis -614 μm ; Wilcoxon-Test $p=0,611$). Dies ist in **Diagramm 4.17** veranschaulicht (Mann-Whitney-U-Test $p=0,023$).

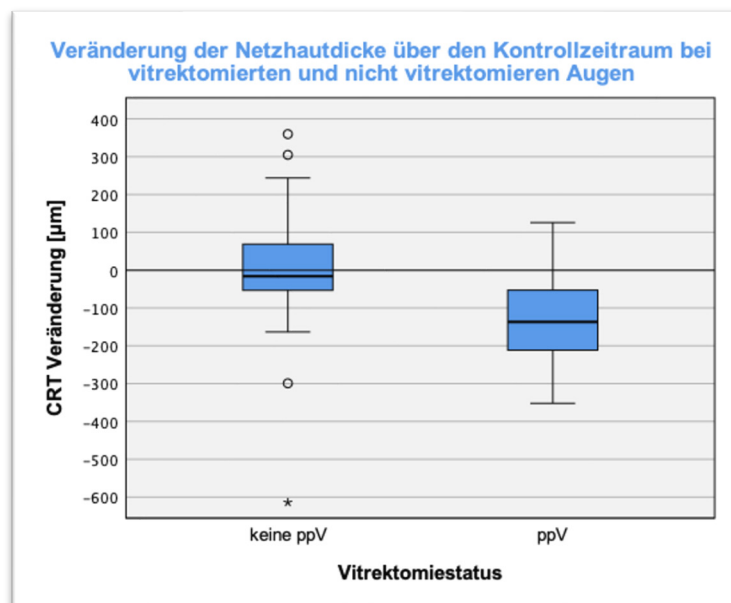


Diagramm 4.17 Box-Plots der zentralen Netzhautdicke (CRT) über den gesamten Beobachtungszeitraum seit erstmaliger Dexamethason-Implantation, der Augen mit Vitrektomie (ppV) (N=9) und ohne ppV (N=30) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,023$)

4.6.4 Therapieansprechen in Abhängigkeit des Langzeitblutzuckers

Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung stellte sich ein signifikant besserer Visus bei Patienten mit einem HbA1c $\leq 7\%$ dar (Mittelwert $0,44 \pm 0,29$ logMAR; Median 0,4

logMAR; Spanne 1,2 bis 0,1 logMAR), verglichen mit einem HbA1c >7% (Mittelwert $0,68 \pm 0,37$ logMAR; Median 0,7 logMAR; Spanne 1,5 bis 0,0 logMAR) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,042$).

Es stellte sich keine signifikant unterschiedliche BCVA Änderung im Beobachtungszeitraum zwischen den beiden Gruppen dar ($\leq 7\%$ Mittelwert $-0,02 \pm 0,14$ logMAR; Median 0,0 logMAR; Spanne -0,3 bis 0,3 logMAR; Wilcoxon-Test $p=0,583$) ($>7\%$ Mittelwert $-0,13 \pm 0,39$ logMAR; Median -0,1 logMAR; Spanne -1,0 bis 0,7 logMAR; Wilcoxon-Test $p=0,119$) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,207$).

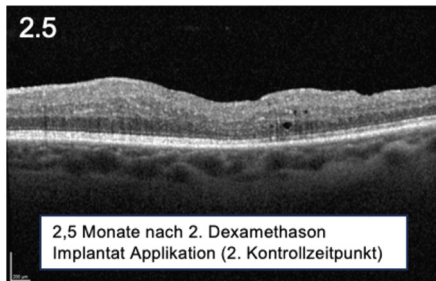
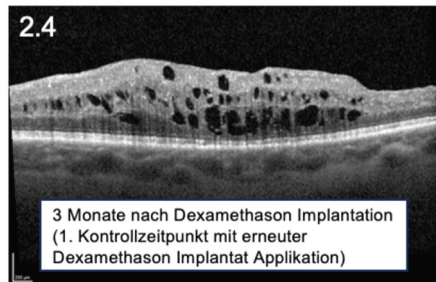
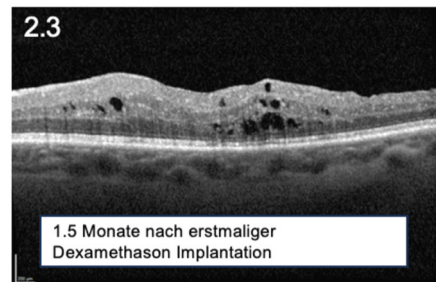
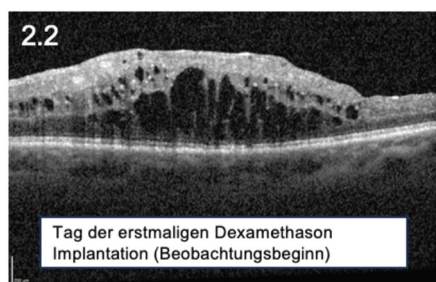
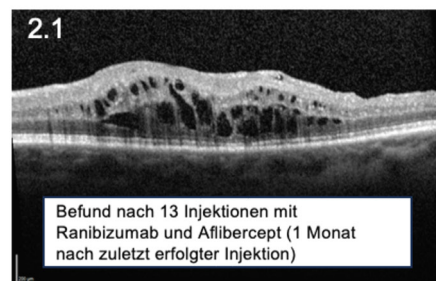
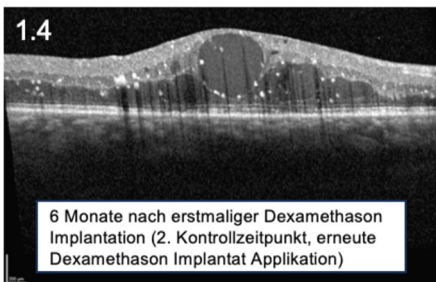
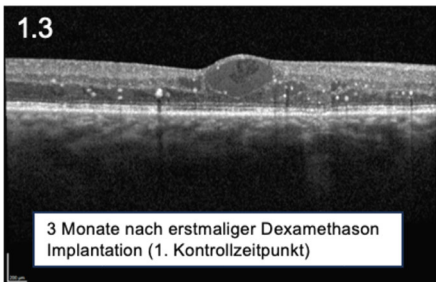
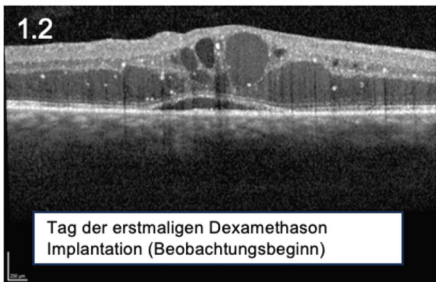
Die Netzhautdicke wies keine signifikanten Unterschiede im Ansprechen auf das Dexamethason-Implantat hinsichtlich der HbA1c Werte auf (Mann-Whitney-U-Test $p>0,05$).

4.6.5 Therapieansprechen in Abhängigkeit von internistischen Parametern

Hinsichtlich der Dauer des Diabetes ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im BCVA- und CRT Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum (Mann-Whitney-U-Test Dauer des Diabetes ≤ 10 Jahre bzw. >10 Jahre: BCVA Veränderung $p=1,00$; CRT $p=0,718$)

Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Beobachtungszeitraum hinsichtlich des BCVA- und CRT Verlaufs bezogen auf die Insulinabhängigkeit (Mann-Whitney-U-Test: BCVA Veränderung $p=0,139$; CRT $p=0,894$) sowie die Nierenfunktion (Kruskal-Wallis-Test: BCVA Veränderung $p=0,269$; CRT $p=0,589$).

4.7 Patientenbeispiele



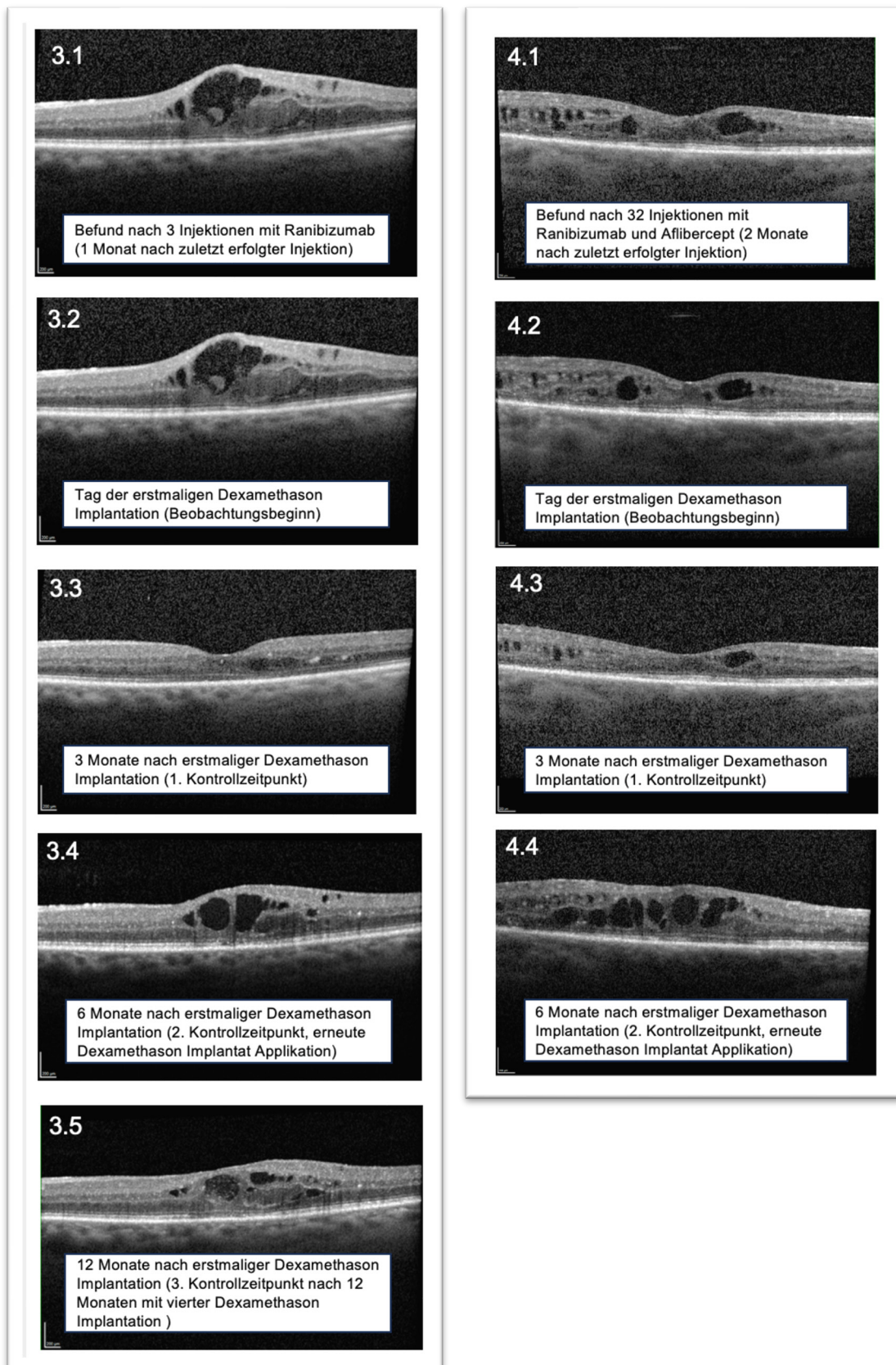


Abbildung 4.1 Optische Kohärenztomografie mit dem Verlauf des diabetischen Makulaödems der Studienpatienten unter Dexamethason-Implantat Behandlung (aus dem Archiv der Augenklinik der LMU)

5 Diskussion

Mit der Zulassung des DEX-I zur Behandlung eines diabetischen Makulaödems stellte sich die Frage der Real-Life Wirksamkeit des Medikaments für klinische Therapieentscheidungen. Trotz einer etablierten Erstlinientherapie mit Anti-VEGF Medikamenten gilt es bis heute einen Zeitpunkt zu bestimmen, zu dem eine Umstellung auf DEX-I prognostisch günstig für einen Therapieerfolg ist. Der Anteil an Anti-VEGF therapieresistentem DMÖ liegt zwischen 32 und 42% (N. M. Bressler et al., 2018; S. B. Bressler et al., 2016; Elman et al., 2011). Diese Zahlen veranschaulichen den limitierten Therapieerfolg unter der Erstlinienmedikation und verdeutlichen den Bedarf an Behandlungsalternativen. Darüber hinaus sind für die Wahl und den Zeitpunkt des Therapiebeginns Kriterien hilfreich, die ein Ansprechen des DEX-I Präparates begünstigen.

Intention dieser Studie ist es, Real-Life Daten zum DEX-I bei einem DMÖ zu erheben und anhand dieser Ergebnisse einen prognostisch günstigen Zeitpunkt für den Therapiebeginn zu ermitteln. Hierbei handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Datenerhebung mit Einschluss von 39 Augen von 33 Patienten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien über ein Mindestbeobachtungsintervall von sechs Monaten. Die Studie konnte die Wirksamkeit des DEX-I-Präparats nachweisen und belegte einen Zusammenhang zwischen den funktionellen Ergebnissen und der Anzahl der Anti-VEGF-Injektionen, die vor dem DEX-I Präparat verabreicht wurden. Darüber hinaus werden die Behandlungsstrategien sowie die Faktoren, welche die Therapie beeinflussen, diskutiert.

5.1 Funktionelles Therapieansprechen

In dieser Studie ergab sich ein Anstieg des BCVA um 0,08 logMAR nach drei Monaten. Dies entspricht dem Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe um nahezu eine Zeile der in Deutschland gebräuchlichen Dezimalskala der Visusangaben. Konsekutiv konnte ein Abfall der bestkorrigierten Sehschärfe um 0,03 logMAR zwischen drei und sechs Monaten beobachtet werden. Über den Zeitraum von zwölf Monaten ergab sich ein BCVA Anstieg seit Erstimplantation des DEX-I von 0,11 logMAR. Dies entspricht einer Differenz von etwa fünf Buchstaben bzw. etwa einer Zeile. Eine BCVA Zunahme

von \geq drei Zeilen lag zum Ende des Kontrollzeitraumes bei 17,9% der Augen vor und ein Gewinn von \geq zwei Zeilen lag bei 25,6% der Augen vor.

Die von Malcles et al. veröffentlichte RELDEX Studie ergab zwei Monate nach erstmaliger Dexamethason Implantation einen BCVA Zuwachs von 3,6 und nach zwölf Monaten eine Zunahme um 4,2 Buchstaben. Unseren Daten entsprechend, zeigte sich zu den Kontrollzeitpunkten zwischen zwei und zwölf Monaten eine Verringerung des BCVA um bis zu 1,5 Buchstaben, der möglicherweise mit der Wirkdauer des DEX-I in Zusammenhang gebracht werden kann. Einen Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe von \geq drei Zeilen zeigte sich nach zwei Monaten bei 15,7% und nach zwölf Monaten bei 26,2% (Malcles et al., 2017).

In der ARTES Studie, einer europäischen DMÖ Registerstudie von 2020, veröffentlichten die Autoren einen durchschnittlichen BCVA Gewinn von 5,1 Buchstaben in einem Kontrollzeitraum von sechs bis zwölf Monaten. Der BCVA Gewinn von ≥ 15 Buchstaben lag bei 20,5%. Dieser größere BCVA Anstieg im Vergleich zu unserer Studie, lässt sich möglicherweise mit den Einschlusskriterien und Behandlungsschemata in Zusammenhang bringen. Patienten mit einem BCVA von $<0,1$ im dezimalen System, sowie alle Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie wurden aus der ARTES Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus erhielten in der Injektionsserienanalyse alle Patienten mindestens zwei Injektionen im Abstand von drei bis sechs Monaten (Rosenblatt et al., 2020).

Weitere Gruppen publizierten mit unserer Studie vergleichbare Resultate nach DEX-I Behandlungen mit einem Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe von knapp einer Zeile. Chatziralli et al. berichteten über einen durchschnittlichen Gewinn über zwölf Monate von 5,2 Buchstaben und Callanan et al. wiederum über einen Gewinn von 4,3 Buchstaben. Der Anteil an Augen, welche einen Gewinn um ≥ 15 Buchstaben erlangte, betrug 14,8% respektive 27% Augen bei Callanan et al. (Callanan et al., 2017; Irini Chatziralli et al., 2017).

Auch die Zulassungsstudie des DEX-I (MEAD Study) zeigte einen Gewinn an bestkorrigierter Sehschärfe von \geq drei Zeilen bei 22,2% der Augen über einen Zeitraum von drei Jahren. Der größere Anteil an Patienten mit \geq drei Zeilen BCVA Zuwachs im Vergleich zu unserer Studie könnte auf die Einschlusskriterien zurückzuführen sein. In der MEAD Studie wurden nur Patienten mit einem BCVA von 0,1 bis 0,4 eingeschlossen und lediglich 11,2% der Patientenaugen waren mit Anti-VEGF Medikamenten vorbehandelt (Boyer et al., 2014). Darüber hinaus zeigte sich mit einer

längerfristigen DEX-I Behandlung ein kontinuierlich zunehmender BCVA in Studien bei Beobachtungszeiträumen von bis zu 36 Monaten (Malcles et al., 2017; Mathis et al., 2020; Singer et al., 2018).

Die Tatsache, dass sich der Anteil von 22% aus der MEAD Studie in einer Phase IV Studie (AUSSIDEX) nicht reproduzieren ließ und hier ein ≥ 3 Zeilen Anstieg des BCVA bei 14-15% lag, betont die Bedeutung von klinischen Real-Life Studien. In einem Kontrollzeitraum von sechs Monaten ergab sich ein mit unserer Studie übereinstimmender BCVA Gewinn von durchschnittlich 3,4 bzw. 4,1 Buchstaben (nicht-vorbehandelte bzw. vorbehandelte Augen). Die Autoren Mitchell et al. konnten in einer Subgruppenanalyse zeigen, dass ein Ausschluss der Patientenaugen mit einem Dezimalwert BCVA $\leq 0,5$ zu einem größeren Anteil an Augen mit einem Buchstaben Gewinn von ≥ 15 führte. Dies unterstützt die Annahme, dass die Unterschiede in den Einschlusskriterien der MEAD Studie relevant für die differierenden Werte zu unserer Studie sind (Mitchell et al., 2023). Eine Analyse des präinterventionellen BCVA ergab in unserer Studie keinen signifikant unterschiedlichen funktionellen Verlauf. Allerdings berechnete sich in der Gruppe ohne erfolgte Re-Implantation ein signifikant besserer BCVA bei der Erstapplikation des DEX-I. Nach drei Monaten verzeichnete diese Gruppe darüber hinaus einen signifikant höheren BCVA Anstieg, der auch im weiteren Verlauf signifikant höher blieb. Auch Lee et al. fanden in ihren Untersuchungen, dass ein besserer BCVA mit einem guten postinterventionellen BCVA nach DEX-I Applikation korrelierte (H. Lee et al., 2018). In der Therapie des DMÖ mit zugrundeliegender Mikroangiopathie scheint der Ausgangsvisus eine relevante Größe zu sein, der den Behandlungsverlauf unter DEX-I mitbestimmt.

Die 2018 durch das DRCR Retina Network veröffentlichte Protocol U Studie (Maturi et al., 2018) verglich die Ranibizumab Injektion mit DEX-I Anwendung versus die alleinige Ranibizumab Injektion mit einem Placebo. In beiden Gruppen zeigte sich die gleiche Zunahme der bestkorrigierten Sehschärfe von 3 Buchstaben über sechs Monate. Für die Übertragbarkeit dieser Studie in den klinischen Alltag sind erneut die Einschlusskriterien zu erwähnen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden in der DRCR.net Protocol U Studie Patienten mit instabil eingestelltem Bluthochdruck, Blutzucker und kardiovaskulären Vorerkrankungen ausgeschlossen. Da der Diabetes Mellitus eine systemische mikroangiopathische Erkrankung darstellt, ist der Großteil

der DMÖ Patienten multimorbide. Um die Wirksamkeit von DMÖ Behandlungen zu beurteilen, ist es daher bedeutsam, vorerkrankte Patienten einzuschließen. Über den möglichen Einfluss der Blutzuckerwerte auf das DMÖ wird im Verlauf weiter eingegangen.

Durchschnittlich erhielten die Patientenaugen in der Protocol U Studie mehr DEX-I Behandlungen mit einer Re-Injektion nach 20 Wochen (Re-Injektionsintervall zwischen 12-24 Wochen). Die parallele Injektion mit Ranibizumab kann den Behandlungseffekt des DEX-I maskieren, wodurch die Wirkung des DEX-I in dieser Studie nur schwer quantifizierbar ist. Es lässt sich beobachten, dass eine Kombination aus Ranibizumab und DEX-I einen ähnlichen BCVA Anstieg zu unserer Studie ergibt. Anhand dieser Daten erscheint eine Kombinationstherapie mit Ranibizumab und DEX-I nicht sinnvoll, da kein funktioneller Vorteil zu erwarten ist.

Wenige Studien existieren in Bezug auf den Vergleich einer Anti-VEGF Injektion zu DEX-I. Die INVICTUS Studie aus 2021, die den BCVA Gewinn über 12 Monate von Ranibizumab, Aflibercept und DEX-I verglich, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Therapien des DMÖ (Comet et al., 2021).

Insgesamt ist die Behandlung mit DEX-I eine wirksame Therapie des DMÖ, jedoch können unterschiedliche Einschlusskriterien des BCVA über einen Boden- und Deckeneffekt die Studienergebnisse beeinflussen. Dieser Effekt beschreibt, dass ein bereits guter BCVA zu Studienbeginn mit 0,63 bis 0,8 eine geringere Spannbreite für eine Verbesserung (Deckeneffekt) hat. Hingegen hat ein stark eingeschränkter BCVA von 0,05 eine reduzierte Spannbreite für eine Abnahme der Sehschärfe (Bodeneffekt). Die Studien zeigten einen undulierenden BCVA Verlauf durch die begrenzte Wirkdauer des DEX-I. Dies erschwert in Real-Life-Studien den effektiven BCVA Gewinn während der Wirksamkeit des Präparates zu ermitteln und zu vergleichen. Eine einheitliche Erhebung der Daten zum Zeitpunkt des Wirkmaximums des DEX-I wäre daher sinnvoll. Zudem erschweren variierende Vorbehandlungen und die unterschiedliche Injektionsfrequenz einen direkten Vergleich der einzelnen Studien. Es erscheint daher relevant auf weitere mögliche Einflussfaktoren wie die Vorbehandlung und allgemeinmedizinischen Gegebenheiten der Patienten einzugehen. Dies wird nachfolgend näher diskutiert.

5.1.1 Anzahl der Dexamethason-Implantat Applikationen

Im Rahmen der MEAD Studie wurde eine Wirkdauer von sechs Monaten angenommen. Hierdurch war eine Re-Implantation im Studienprotokoll nach sechs Monaten erlaubt und resultierte in einer durchschnittlichen DEX Implantation von 4,1 Präparaten über drei Jahre. Unsere Studie erwies einen höheren Injektionsbedarf mit kürzeren Injektionsabständen innerhalb des ersten Behandlungsjahres mit durchschnittlich 1,7 Injektionen in den ersten sechs Monaten und drei Injektionen innerhalb der ersten zwölf Monate.

Auch weitere klinische Studien bestätigten die kürzere Wirkdauer des DEX-I Präparates mit einem von Rosenblatt et al. veröffentlichten Wirkmaximum nach 81 Tagen (Rosenblatt et al., 2020). So stellten Escobar-Barranco et al. und Lam et al. eine Re-Injektionszahl von 1,9 bzw. 1,75 innerhalb der ersten sechs Monate fest (Escobar-Barranco et al., 2015; Lam et al., 2015). Auch die Gruppe um Esen et al. publizierte eine Re-Injektionszahl innerhalb der ersten sechs Monate von durchschnittlich 1,9 Injektionen, was den Daten unserer Studie entspricht. Die genannten Studien hatten eine übereinstimmende Rate an erfolgten Re-Injektionen innerhalb der ersten sechs Monate (38-52%) mit unserer Studie (38,5%).

Studien mit einem Beobachtungszeitraum \geq zwölf Monaten wiesen einen Abfall an jährlich benötigten DEX-I Injektionen auf. Malcles et al. veröffentlichten eine durchschnittliche Applikation von 1,5 DEX-I im ersten Behandlungsjahr. Eine graduelle Verlängerung des Re-Injektionsintervalls konnte über drei Jahre gemessen werden. So lag die Re-Injektionszeit im ersten Studienjahr bei 5,7 Monaten (1,5 Injektionen pro Jahr), im zweiten Jahr bei 7,5 Monaten (1,4 Injektionen pro Jahr) und im dritten Jahr bei 10 Monaten (1,1 Injektionen pro Jahr) (Bucolo et al., 2018; Malcles et al., 2017).

Der BCVA-Verlauf der reimplantierten und nicht-reimplantierten Augen könnte eine mögliche Erklärung für die variierenden Re-Injektionsintervalle liefern. Die Patientenaugen ohne Re-Implantation wiesen zum Kontrollzeitpunkt nach sechs Monaten einen stabilen und weiterhin gebesserten BCVA auf, während die CRT bereits wieder zunahm. Abhängig von den Re-Injektionskriterien kann eine Studie eine Re-Implantation bei einem BCVA Abfall oder bei einer CRT Zunahme indizieren. Da die Entscheidung zu einer DEX-I Re-Implantation im klinischen Alltag nach zum Teil abweichenden Grenzwerten individuell getroffen werden, sind Unterschiede in der Reimplantationsrate möglich. Auch weist der signifikant bessere funktionelle Verlauf der Gruppe ohne Re-Implantation den variablen Bedarf an DEX-I auf.

Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Re-Injektionsintervalle könnte auf die Vorbehandlungen zurückzuführen sein. Zandi et al. untersuchten die Re-Injektionszeit der vorbehandelten Augen mit einem chronischen DMÖ. Augen, die ein persistierendes DMÖ nach 6-monatiger Behandlung mit Anti-VEGF Injektionen aufwiesen, hatten im Schnitt ein Re-Injektionsintervall von 3,9 Monaten (Zandi et al., 2017). Behandlungsnaive Augen benötigten durchschnittlich nach 6,7 Monaten eine Re-Injektion (Mastropasqua et al., 2015). Der Vergleich dieser Ergebnisse spricht für einen höheren Injektionsbedarf bei vorbehandelten Augen gegenüber nicht vorbehandelten Augen. Dies konnte von Comet et al. in einer 2021 veröffentlichten Studie gezeigt werden. Hierbei wurden signifikant weniger DEX-I Injektionen bei behandlungsnaiven Augen benötigt als bei vorbehandelten (Comet et al., 2021). Im folgenden Abschnitt wird näher auf diesen Punkt eingegangen.

5.1.2 Visusverlauf in Abhängigkeit der Vorbehandlung mit Inhibitoren der Wachstumsfaktoren

In dieser Studie konnte eine Subgruppenanalyse demonstrieren, dass Augen mit einer Anti-VEGF Vorbehandlung von \leq drei Injektionen ein signifikant größeren BCVA Anstieg nach DEX-I aufwiesen als Augen mit $>$ drei Anti-VEGF Vorinjektionen.

Diese Ergebnisse korrespondieren mit anderen Studienergebnissen. So legen Hernandez Martinez et al. dar, dass Augen, welche frühzeitig nach \leq drei Anti-VEGF Injektionen auf DEX-I umgestellt wurden, einen signifikanten Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe um zwei Zeilen aufwiesen. Zu einem späteren Zeitpunkt auf DEX-I gewechselte Augen (nach \geq sechs Anti-VEGF Injektionen) zeigten keinen signifikanten Visusgewinn (Hernández Martínez et al., 2020). Darüber hinaus fanden Ruiz-Medrano et al. einen signifikant größeren BCVA Anstieg bei den Patientenaugen, welche \leq drei Anti-VEGF Injektionen erhielten, im Vergleich zu den Patientenaugen, welchen $>$ drei Anti-VEGF Injektionen vor dem Wechsel zu DEX-I verabreicht wurden (Ruiz-Medrano et al., 2021). Busch et al. fanden in einer retrospektiven Fallkontrollstudie, dass Patientenaugen, die nach 3-4 Anti-VEGF Injektionen auf ein DEX-I umgestellt wurden, einen signifikant besseren BCVA nach zwölf Monaten hatten gegenüber der Gruppe mit einer fortlaufenden Anti-VEGF Behandlung (Busch et al., 2018). Cicinelli et al. zeigten in einer weiteren klinischen Studie, dass ein DMÖ mit geringem Therapieansprechen nach drei Anti-VEGF Injektionen unter Ranibizumab ($<$ fünf Buchstaben Visusanstieg) mit einem signifikanten BCVA Gewinn nach

anschließendem Wechsel auf DEX-I reagierten (Cicinelli et al., 2017). Unsere Studie wies jedoch keinen Kontrollarm unter fortlaufender Anti-VEGF Therapie auf. Damit ist ein direkter Vergleich des funktionellen Therapiegewinns eines frühzeitigen Medikamentenwechsels zu DEX-I und einer fortlaufenden Anti-VEGF Therapie nicht möglich und bedarf weiterer Studien.

Eine genauere Analyse hinsichtlich eines frühen Medikamentenwechsels von Anti-VEGF Injektionen auf DEX-I nach drei Monaten, verglichen mit einem späteren Wechsel nach sechs Monaten, veröffentlichten Demir et al. Sie konnten in der retrospektiven Studie zeigen, dass der BCVA bei einem frühen Wechsel nach drei Monaten von Ranibizumab auf DEX-I signifikant besser war als in dem Studienarm mit einem späteren Medikamentenwechsel. Darüber hinaus zeigte sich auch eine signifikant geringere CRT nach sechs, neun und zwölf Monaten in dem Studienarm mit frühzeitigem Medikamentenwechsel (Demir et al., 2020). Passend hierzu zeigte unsere Datenanalyse einen Unterschied in der Netzhautdicken-Abnahme, mit einer signifikant größeren Netzhautdicken-Abnahme in der Subgruppe mit ≤ 3 Anti-VEGF Injektionen. Dieser Unterschied ließ sich jedoch nur in dem Kontrollintervall nach 3 Monaten nachweisen. Wir empfehlen diesbezüglich weitere Untersuchungen.

5.1.3 Visusverlauf in Abhängigkeit des Linsenstatus

In unserer Studie erhielten drei Augen im Kontrollzeitraum eine Kataraktoperation, welche eine mögliche Verbesserung des BCVA bedingt haben könnte. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem BCVA phaker und pseudophaker Augen zum letzten Kontrollzeitpunkt.

In diesem Zusammenhang ist eine mögliche Maskierung eines Sehschärfeanstieges durch eine vom DEX-I induzierte Katarakt zu erwähnen. So fanden Chatziralli et al. einen höheren Visusanstieg bei initial pseudophaken Augen gegenüber phaken Augen und definierten das Vorliegen einer Intraokularlinse als positiv prädiktiven Faktor für ein besseres Resultat des Visus nach DEX-I Behandlung (Irimi Chatziralli et al., 2017). In einem direkten Vergleich bei behandlungsnaivem DMÖ, zeigte Aflibercept ein besseres funktionelles Ansprechen bei phaken Augen, während DEX-I ein besseres anatomisches Ansprechen demonstrierte (Ozsaygili & Duru, 2020). Bei einer wiederholten Analyse, die nur pseudophake Augen einbezog, konnte kein signifikanter Unterschied im funktionellen Ergebnis zwischen den beiden Therapien festgestellt

werden (Ozsaygili & Duru, 2020). Auch Moon et al. veröffentlichten in ihrer Studie einen signifikant größeren BCVA Anstieg in pseudophaken als in phaken Augen (Moon et al., 2016). Eine Sehverbesserung durch die durchgeführten Kataraktoperationen im Beobachtungszeitraum unserer Studie ist nicht auszuschließen, jedoch erfolgten in unserer Studie lediglich drei Kataraktoperationen im Kontrollzeitraum (7,7%) und die Subgruppenanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied an.

5.1.4 Visusverlauf in Abhängigkeit der Ödemdauer

In unserer Studie wiesen Patientenaugen mit einem erst kürzlich (innerhalb von drei Monaten) diagnostizierten DMÖ, im Vergleich zu einem länger bestehenden DMÖ, einen signifikant größeren Visusanstieg von 0,34 logMAR über den Beobachtungszeitraum auf.

In der ARTES Studie berichteten Rosenblatt et al. über einen signifikant höheren Anteil an Augen mit einem Sehschärfeanstieg von ≥ 10 Buchstaben bei Ödemen, die innerhalb von ≤ 6 Monaten nach Erstdiagnose mit DEX-I behandelt wurden. Die Ergebnisse lagen bei 47,4% gegenüber 33,9% bei länger bestehenden DMÖ. Darüber hinaus beschrieben sie einen signifikant größeren Anteil an Patientenaugen, die einen Visusabfall erlitten, in der Gruppe mit einem länger bestehenden DMÖ (Rosenblatt et al., 2020). Iglicky et al. lieferten in ihrer Studie eine mögliche Ursache für den Zusammenhang eines länger bestehenden DMÖ mit einem reduzierten funktionellen Therapieansprechen. Sie berichteten über IS/OS Defekte, welche nach länger bestehendem DMÖ entstanden (Iglicki et al., 2019a). Zu den funktionellen Auswirkungen von Defekten der äußeren Netzhautschichten wird im späteren Abschnitt näher eingegangen.

5.1.5 Visusverlauf in Abhängigkeit des Langzeitblutzuckers

Im Rahmen der ETDRS Studie wurde bereits ein Zusammenhang eines erhöhten HbA1c und vermehrten sowie verstärkten Auftreten eines DMÖ dargestellt (Davis et al., 1998). Darüber hinaus wurden in den folgenden Jahren multiple weitere Studien über einen Zusammenhang zwischen DMÖ und HbA1c veröffentlicht (ACCORD Study Group et al., 2010; Chou et al., 2009; Ronald Klein et al., 2009; Varma et al., 2014).

Hinsichtlich des HbA1c wird der Einfluss auf das Therapieansprechen eines DEX-I bis heute diskutiert. So konnte unsere Studie über den gesamten Beobachtungszeitraum einen signifikant höheren BCVA Gewinn in der Gruppe der Augen mit einem HbA1c von <7% darstellen.

Die MEAD Studie und viele weitere klinische Studien schlossen Patienten mit einem HbA1c von >8-10% aus (Boyer et al., 2014; J. Chhablani et al., 2016; Scaramuzzi et al., 2015). Die Untersuchung der Wirksamkeit des DEX-I bei unzureichend eingestellten Blutzuckerwerten ist jedoch von großer Bedeutung, da HbA1c Werte unter den Patienten stark variieren und nicht selten >8% im Behandlungsalltag betragen.

Die DRCR.net Protocol T Studie fand in einer Analyse, dass mit jedem Anstieg eines Prozentpunktes des HbA1c ein Abfall des BCVA beim DMÖ zu beobachten war (S. B. Bressler et al., 2019). Rosenblatt et al. beschrieben, dass Patientenaugen mit einem HbA1c $\geq 8\%$ einen signifikant geringeren Ausgangsvisus vor Therapiebeginn aufwiesen, als Augen mit einem HbA1c <8%. Darüber hinaus fiel der BCVA unter DEX-I Therapie bei Patientenaugen mit einem unkontrollierten HbA1c zu einem signifikant größeren Anteil ab gegenüber den Augen mit einem HbA1c <8%. Hinsichtlich des funktionellen und anatomischen Ansprechens zeigte sich kein Unterschied in den Gruppen (Rosenblatt et al., 2020).

Demgegenüber konnten Lee et al. in einer erst kürzlich veröffentlichten retrospektiven Studie keinen signifikanten Einfluss des HbA1c nach zwölf Monaten auf den BCVA feststellen (H. J. Lee et al., 2024). Auch Chatziralli et al. identifizierten keinen Zusammenhang zwischen dem BCVA Resultat und dem HbA1c. Hierbei ist jedoch der durchschnittliche HbA1c in der Studie zu erwähnen, welcher mit 7,2% auf einen gut eingestellten Diabetes Mellitus der Probanden hinweist und damit einen Effekt eines schlecht eingestellten Blutzuckers maskieren könnte (Irini Chatziralli et al., 2017).

Die hier erläuterte differierende Datenlage einbeziehend, kann der positive Effekt der Blutzuckereinstellung auf die Entwicklung der diabetischen Retinopathie und des DMÖ festgehalten werden. Es ist denkbar, dass andere Faktoren, welche durch einen erhöhten HbA1c hervorgerufen werden, wie beispielsweise eine makuläre Minderperfusion, zu dem Ergebnis in unserer Studie führten. Darüber hinaus wurden in unserer Studie Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckereinstellung nicht ausgeschlossen (>10%), welche wiederum in oben genannten Studiendaten ausgeschlossen wurden, was einen denkbaren Effekt auf den funktionellen

Therapieerfolg mit DEX-I haben könnte. Um den Effekt des HbA1c auf eine DEX-I Behandlung zu klären sind weitere Untersuchungen erforderlich.

5.1.6 Visusverlauf in Abhängigkeit der Integrität äußerer Netzhautschichten

Verschiedene Studien konnten bereits einen Zusammenhang zwischen einem Defekt der äußeren Netzhautschichten und einem reduzierten BCVA herstellen (R. Das et al., 2018; Shen et al., 2016; Shin et al., 2012; Wang et al., 2018). Die Minderperfusion bei bestehender Mikroangiopathie ist ein ausschlaggebender Bestandteil der Pathophysiologie der diabetischen Retinopathie. So wurde von Scarinci et al. in einer retrospektiven Studie ein Zusammenhang zwischen makulärer Minderperfusion und Disruption der äußeren Netzhautschichten hergestellt (Scarinci et al., 2015).

In unserer Studie wurde dementsprechend ein signifikant schlechterer BCVA in den Augen mit einer nicht intakten IS/OS Schicht bzw. ELM erhoben, während die Augen mit einer intakten IS/OS Schicht bzw. ELM einen signifikant besseren BCVA aufwiesen. Weitere klinische Studien mit DEX-I zeigten eine signifikante Assoziation mit einem schlechteren Visus bei Disruption der IS/OS Schicht sowie der ELM (Irimi Chatziralli et al., 2017; Iglicki et al., 2019b). In der erst kürzlich veröffentlichten Studie von Olivero et al. betonten die Autoren die Bedeutung der Defekte äußerer Netzhautschichten als prognostischen Faktor des resultierenden BCVA unter DEX-I Therapie (Olivero et al., 2024). Auch Hatz et al. demonstrierten in ihrer Studie, dass eine Unterbrechung der äußeren Netzhautschichten (ellipsoide Zone und ELM) mit einem geringeren Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe unter DEX-I assoziiert war (Hatz et al., 2018).

5.1.7 Visusverlauf in Abhängigkeit von internistischen Parametern

Darüber hinaus ergaben sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede im Behandlungsverlauf der bestkorrigierten Sehschärfe unter der DEX-I Behandlung hinsichtlich der Dauer des Diabetes Mellitus, der Insulinabhängigkeit, Blutdruckeinstellung und der Nierenfunktion sowie nach einer Vitrektomie.

Dies stimmt mit der aktuellen Datenlage anderer klinischer Studien des DEX-I überein, welche ebenfalls keinen Einfluss der arteriellen Hypertension, länger bestehendem Diabetes Mellitus oder der Nierenfunktion auf die Therapie fanden (Irimi Chatziralli et al., 2017; Rosenblatt et al., 2020).

5.2 Morphologisches Therapieansprechen

5.2.1 Verlauf der zentralen Netzhautdicke

In Bezug auf die Netzhautdicke ist bekannt, dass der Wirkverlust des DEX-I mit einer Zunahme der CRT einhergeht. Dies spiegelt sich in unseren Daten wider. In dem Studienarm ohne Re-Implantation beobachteten wir nach drei Monaten, ähnlich wie in anderen Studien, eine Zunahme der CRT. Zudem beobachteten andere Studien, dass sich ohne Re-Implantation die Netzhautdicke nach sechs Monaten wieder auf das Ausgangsniveau einstellen kann (Pacella et al., 2016; Rosenblatt et al., 2020; Zandi et al., 2017). Auch in unserer Studie zeigt sich dieser Trend. Rosenblatt et al. konnten das maximale anatomische Therapieansprechen auf 82 ± 40 Tagen beschränken (Rosenblatt et al., 2020).

In unseren Daten zeigte sich eine signifikante CRT Reduktion von $-58 \pm 118\mu\text{m}$ nach drei Monaten. Zum letzten Kontrollzeitpunkt konnte eine durchschnittliche und nicht signifikante CRT Reduktion von $-34 \pm 178\mu\text{m}$ erhoben werden. Diese Daten liegen deutlich unter der in der MEAD Studie veröffentlichten durchschnittlichen CRT Reduktion von $-112\mu\text{m}$ (Boyer et al., 2014). Auch gegenüber anderen Real-Life Daten liegt unsere Studie hinsichtlich der Netzhautdicken-Abnahme zurück. So veröffentlichten Chatziralli et al. eine durchschnittliche CRT Reduktion von $-181\mu\text{m}$ (Irin Chatziralli et al., 2017). Die Studienergebnisse von Mathis et al. beschrieben eine anfänglich ausgeprägtere CRT Reduktion, im Vergleich zu der CRT Abnahme, die über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg beobachtet wurde ($-154\mu\text{m}$ nach drei Monaten, $-130\mu\text{m}$ nach zwölf Monaten) (Mathis et al., 2020). Auch unsere Studie wies nach drei Monaten die größte Abnahme der CRT auf. Eine weitere Studie erzielte mit der DEX-I Behandlung im direkten Vergleich zu Ranibizumab, eine größere CRT Reduktion von $-174\mu\text{m}$ (Callanan et al., 2017).

Eine mögliche Ursache für die in unserer Studie geringere CRT-Reduktion durch die DEX-I-Behandlung könnte in den gewählten Kontrollterminen liegen. Denkbar ist, dass die Kontrolltermine zu Zeitpunkten eines DMÖ Rezidivs geplant wurden, damit eine zeitgleiche Re-Implantation erfolgen konnte. Dies ist möglicherweise auf das universitäre Behandlungsumfeld mit limitierten terminlichen Ressourcen zurückzuführen. Darüber hinaus ist es möglich, dass Patienten erst nach einem DMÖ Rezidiv von ihren niedergelassenen Augenärzten für eine Re-Injektion in die Klinik

überwiesen wurden. Die aufgeführten Aspekte sind durch den retrospektiven Charakter dieser Studie bedingt.

Eine weitere Ursache für das geringere anatomische Ansprechen in unserer Studie könnte in den vorliegenden Ödemtypen begründet sein. Auf diesen Aspekt wird später näher eingegangen.

In der Subgruppenanalyse der Ödemdauer wies unsere Studie eine durchschnittliche, nicht signifikante, stärkere CRT Abnahme in der Gruppe mit einer Ödemdauer unter drei Monaten von $-95,7 \pm 96\mu\text{m}$ gegenüber einer Abnahme von durchschnittlich $-26,6 \pm 185,4\mu\text{m}$ in den Augen mit einem DMÖ \geq drei Monaten auf.

Auch Rosenblatt et. al konnte eine größere, nicht signifikante CRT Reduktion bei frisch diagnostizierten DMÖ (unter sechs Monaten) unter der DEX-I Behandlung feststellen (Rosenblatt et al., 2020). Diese Ergebnisse werden durch die REINFORCE Studie unterstützt, die ebenfalls ein besseres morphologisches Therapieansprechen des DEX-I bei unter einem Jahr bestehenden DMÖ feststellte (Singer et al., 2018).

Diese Resultate stützen die zuvor diskutierten Ergebnisse, die einen frühen Einsatz des DEX-I befürworten.

5.2.2 Einfluss der Subtypen des diabetischen Makulaödems

Gemäß den Publikationen von Moon et al. und Castro-Navarro et al., sprechen diabetische Makulaödeme mit subretinaler Flüssigkeit besonders gut auf Anti-VEGF oder DEX-I an. In unserer Studie lagen keine Ödeme mit einer rein subretinalen Ausprägung vor, was eine weitere Ursache für das zuvor beschriebene reduzierte anatomische Therapieansprechen sein könnte (Castro-Navarro et al., 2019; Moon et al., 2016) und durch die kleine Studienkohorte bedingt sein könnte.

In unserer Studie wiesen Augen mit rein zystoider Form des DMÖ ein besseres anatomisches Therapieansprechen unter DEX-I Behandlung auf. Munk et al. beschrieben das zystische DMÖ als gehäuft chronifizierte Form des DMÖ, welches besser auf eine Steroidtherapie anspricht (Munk et al., 2022).

Eine mögliche Erklärung für das bessere Ansprechen der Kortikosteroide bei einem zystischen DMÖ lieferten Tamura et al. So erreichten Kortikosteroide eine Herunterregulierung von ICAM (Intrazelluläres Adhäsions Molekül), welches die Leukostase und folglich Gefäßpermeabilität reduzierte (H. Tamura et al., 2005).

Erhöhte ICAM Spiegel wurden insbesondere mit einer erhöhten CRT assoziiert, die vor allem zystische DMÖ und DMÖ mit SRF betreffen (Zhang et al., 2014).

5.2.3 Einfluss einer Vitrektomie

Die Wirksamkeit intravitreal applizierter Medikamente nach Vitrektomie wurde hinsichtlich einer möglichen verkürzten Halbwertszeit diskutiert. So demonstrierten Studien ein verringertes Ansprechen der Anti-VEGF Medikamente nach Vitrektomie beim DMÖ (Laugesen et al., 2017; S. S. Lee et al., 2010; Yanyali et al., 2007). Hieraus stellte sich die Frage der Wirksamkeit des DEX-I in vitrektomierten Augen.

Unsere Studie zeigte eine uneingeschränkte funktionelle Wirksamkeit und ein besseres anatomisches Resultat nach Vitrektomie mit einer signifikant geringeren CRT. Das anatomisch bessere Ergebnis lässt sich möglicherweise auf die Vitrektomie mit dem zum Teil erfolgten Peeling der ILM zurückführen.

Bereits vor der Zulassung des DEX-I für DMÖ wurde in einer prospektiven Studie die Wirksamkeit bei vitrektomierten DMÖ Patienten untersucht. Boyer et al. veröffentlichten in der CHAMPLAIN Studie sowohl eine funktionelle als auch eine anatomische Verbesserung in vitrektomierten Augen, die zuvor kein ausreichendes Therapieansprechen unter Anti-VEGF aufgezeigt hatten (Boyer et al., 2011). Weitere Studien bestätigten eine gleichbleibende Wirksamkeit des DEX-I Polymers nach einer Vitrektomie (Chang-Lin et al., 2011; Singer et al., 2018; Totan et al., 2016). Die REINFORCE Studie demonstrierte passend zu unseren Ergebnissen, bei vitrektomierten Patientenaugen eine signifikant höhere CRT Reduktion im Vergleich zu nicht vitrektomierten Augen (Singer et al., 2018).

Festhalten lässt sich eine wirksame DEX-I Behandlung bei vitrektomierten Augen. Die Rolle eines Peelings der ILM beim DMÖ wird bis heute in der Literatur diskutiert. Zum einen wird eine positive Wirkung durch Reduktion der Traktionskräfte und Prävention einer ERM Formation postuliert. Jedoch werden auf der anderen Seite negative Folgen mit retinalen Atrophien durch Kontraktion der Müllerzellen nach einem Peeling diskutiert (Li et al., 2024). Hier bedarf es weiterer Studien, um sichere Rückschlüsse hinsichtlich eines Peelings in der DEX-I Behandlung des DMÖ zu treffen.

5.3 Korrelation funktioneller und morphologischer Ergebnisse

Unsere Studie ergab zum Kontrollzeitpunkt nach drei Monaten eine moderate Korrelation des BCVA mit der CRT. Das Kontrollintervall vom Beobachtungsbeginn bis zum Kontrollpunkt nach drei Monaten wies eine positive Korrelation zwischen beiden Parametern auf und entspricht einer negativen Korrelation zwischen dem Dezimalwert der bestkorrigierten Sehschärfe und der CRT. Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem BCVA und der CRT. Klinische Studien weisen im Hinblick auf eine Korrelation zwischen der Netzhautdicke und der Sehschärfe variierende Ergebnisse auf. Die CRT korrelierte in manchen Studien über das DMÖ negativ mit dem BCVA (I. Chatziralli et al., 2017; Chawan-Saad et al., 2019; Maturi et al., 2018). Wiederum andere Studien konnten keine Korrelation der CRT und dem BCVA in Ihren Daten feststellen (Deák et al., 2018; Mitchell et al., 2023; Zandi et al., 2017). Die inkonsistente Korrelation zwischen BCVA und CRT aus der vorliegenden Studie entspricht somit der variierenden Datenlage. Eine mögliche Erläuterung liefert eine Cochrane Analyse. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei mikroangiopathisch-bedingte Atrophien der Netzhautzellen mit konsekutiver Abnahme der Netzhautdicke. Folglich kann eine von dem CRT Wert normwertig erscheinende Netzhaut, ein behandlungsbedürftiges DMÖ aufweisen. Sie konkludierte, dass die CRT kein sensitiver Parameter für ein DMÖ ist (Virgili et al., 2015).

5.4 Komplikationen und Nebenwirkungen

In unserer Studie wurden keine intraokularen Druckerhöhungen gemessen. Dies ist am ehesten auf die Fallzahl und Dauer der Studie zurückzuführen, da eine Augendruckerhöhung durch DEX-I in zahlreichen klinischen Studien demonstriert wurde. So sind Intraokulardruckerhöhungen unter DEX-I über 25mmHg zwischen 10-20% vorbeschrieben (Comet et al., 2021; Malcles et al., 2017; Singer et al., 2018). Gemäß der Literatur konnten diese Fälle mit topischen intraokulardrucksenkenden Augentropfen suffizient kontrolliert werden und nur vereinzelt wurde von einer notwendigen augendrucksenkenden Operation berichtet. In der pivotalen MEAD Studie lag der Anteil an intraokularen Druckerhöhungen bei 32% und das Maß an Druckdekompensationen bei 6.6%. Von diesen Augen benötigten zwei Augen (0.6%)

eine Trabekulektomie und drei Augen eine Iridektomie bzw. Iridotomie (0.9%) (Boyer et al., 2014). Callanan et al. veröffentlichten einen entsprechenden Anteil an notwendigen drucksenkenden Operationen von 0.6% (Callanan et al., 2017). Auch hier könnte der größere Anteil an intraokularen Druckerhöhungen mit der Dauer der Applikation des Präparates erklärt werden, da sich die MEAD Studie über einen Zeitraum von drei Jahren erstreckte.

Eine weitere bekannte Nebenwirkung des DEX-I ist die Entstehung bzw. Progression einer Katarakt. In der REINFORCE Studie berichteten Singer et al. über eine Quote an durchgeführten Kataraktoperationen von 8.3% (Singer et al., 2018). Chatziralli et al. beschrieben einen 14,3% Anteil an Kataraktentwicklung (Irin Chatziralli et al., 2017). In unserer Studie lag der Anteil an durchgeführten Kataraktoperationen bei 7.7%. Jedoch wurde hierbei nicht erhoben, ob die Augen bereits bei Studienbeginn eine Katarakt besaßen. Die MEAD Studie benannte den Anteil der Augen, der bereits zu Beginn der DEX-I Therapie eine Katarakt besaßen, bei 85%.

Im klinischen Alltag wird die Kataraktprogression insbesondere anhand der bestkorrigierten Sehschärfe beurteilt, wodurch eine Quantifizierung der Progression durch das DEX-I in Studien erschwert ist. Wie in der MEAD Studie ersichtlich, liegt in den meisten Fällen bereits vor Beginn der DEX-I Behandlung eine hohe Quote an Linsentrübungen vor. Darüber hinaus fehlen im klinischen Alltag etablierte Messmethoden zur objektiven Beurteilung der Ausprägung einer Katarakt. Etwa 75% der Kataraktoperationen wurden nach 18-30 Monaten durchgeführt (Boyer et al., 2014). Die Daten von Malcles et al., beobachteten einen Anstieg an notwendigen Kataraktoperationen nach drei Jahren. Hier lag der Anteil an durchgeführten Kataraktoperation nach drei Jahren bei 47% (Malcles et al., 2017), was den kumulativ kataraktfördernden Effekt des DEX-I aufzeigt. Ein gewisser Bias in der Patientenselektion ist jedoch vorstellbar, da gemäß den europäischen Richtlinien ein DEX-I bei Patienten bevorzugt eingesetzt werden sollte, bei denen eine Kataraktoperation geplant ist (Schmidt-Erfurth et al., 2017).

Darüber hinaus wurden über Glaskörperblutungen berichtet. Boyer et al. publizierten einen hohen Anteil an Glaskörperblutungen mit 6.9% (Boyer et al., 2014). In klinischen Studien konnte dieser Anteil nicht bestätigt werden und es wurden, wie in unserer Erhebung keine, oder nur vereinzelte Glaskörperblutungen beschrieben (0-3%) (J. Chhablani et al., 2016; Matonti et al., 2016; Scaramuzzi et al., 2015). Diesbezüglich ist

denkbar, dass im Rahmen der Zulassungsstudie engmaschigere Kontrollen der Patienten durchgeführt und hierdurch subklinische Blutungen erkannt wurden.

Seltenere Nebenwirkungen lagen jeweils unter 2% und beinhalteten Netzhautablösungen, Netzhautrisse, Intraokularlinsenluxation und Endophthalmitiden (Boyer et al., 2014; Rosenblatt et al., 2020; Singer et al., 2018; Zandi et al., 2017). Darüber hinaus existieren Berichte von in die Vorderkammer migrierte DEX-I, die zu Hornhautdekomensationen führten (Betsch & Gupta, 2022). Bei der geringen Fallzahl in unserer Studie ließ sich keine dieser seltenen Komplikationen beobachten.

5.5 Stärken und Limitationen

Eine Stärke dieser Studie liegt in den klar definierten Einschlusskriterien, welche es ermöglichten, einen Verlauf der DEX-I über einen Mindestzeitraum von sechs Monaten zu untersuchen. Dadurch konnte eine umfassende Analyse unterschiedlicher Parameter durchgeführt werden, unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die vorliegende Behandlung. Dies führte zu relevanten Ergebnissen, die nicht nur die Wirksamkeit des DEX-I beschreiben, sondern auch einen tieferen Einblick in die Therapie und deren Einflussfaktoren geben.

Bei der vorgelegten Studie ist der retrospektive Charakter als Limitation zu nennen. Daraus folgend wurden die Kontrollpunkte gehäuft zum Zeitpunkt einer Wirkabnahme des DEX-I durchgeführt, sodass insbesondere die anatomischen Ergebnisse in dieser Studie unterhalb anderer klinischer Studien lagen.

Der Kontrollzeitraum in unserer Studie ist insgesamt als kurz einzuordnen und kann daher keine Antworten über die langfristige Behandlung mit DEX-I liefern. Obwohl der Erhebungszeitraum fünf Jahre betrug, lagen kaum Langzeitdaten mit einem maximalen Beobachtungszeitraum von >12 Monaten vor. Möglicherweise ist dies auf das universitäre Umfeld und zum Teil reduzierte Patientenadhärenz zurückzuführen. Augen mit einem eingeschränkten Therapieansprechen unter DEX-I könnten in unserer Studie unterrepräsentiert sein, da Augen, bei denen eine Umstellung zurück auf Anti-VEGF Injektionen erfolgte, aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Die genannten Limitationen legen nahe, dass eine Verifizierung unserer Studienergebnisse durch eine prospektiv randomisierte Studie sinnvoll wäre. Dabei wäre ein direkter Vergleich eines frühzeitigen Medikamentenwechsels zu DEX-I mit einer fortlaufenden Anti-VEGF Therapie sinnvoll. Auch die Zulassung eines neuen

Medikaments für das DMÖ, das Faricimab, stellt eine nicht erfasste Therapiealternative dar, die es gegenüber einer DEX-I Behandlung zu vergleichen gilt (Wykoff et al., 2022).

5.6 Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag

Bei der Therapie des DMÖ, in dem die Erstlinientherapie ein hohes suboptimales Therapieansprechen bis zu 65% (Rennie et al. 2024) erreicht, stellt die Zweitlinientherapie eine wichtige Behandlungsalternative des Krankheitsbildes dar. Unsere Real-Life Daten konnten die Wirksamkeit eines DEX-I bei DMÖ zeigen und demonstrierten ein besseres funktionelles Ergebnis, wenn ein Medikamentenwechsel nach spätestens drei nicht ausreichend wirksamen Anti-VEGF Injektionen erfolgte. Sowohl die vorbestehende Dauer des Ödems, als auch morphologische Charakteristika der Netzhaut hatten einen Einfluss auf das funktionelle Ergebnis unter der Therapie mit dem Präparat.

Unsere Ergebnisse werden durch die aktuelle Datenlage der Anti-VEGF Behandlung gestützt. So zeigte sich in der Protocol I Studie, dass 53% der Augen mit einem insuffizienten Therapieansprechen nach drei Monaten auch nach drei Jahren einen unzureichenden Therapieeffekt aufzeigten (Gonzalez et al., 2016).

Neben den bereits diskutierten Aspekten ist die Behandlungslast durch zahlreiche, kurzzeitig hintereinander folgende intraokuläre Injektionen ein weiterer Faktor, der den frühzeitigen Medikamentenwechsel befürwortet. Eine erst kürzlich publizierte Studie betonte die hohe Behandlungslast bei Patienten mit Anti-VEGF therapieresistentem DMÖ. Sie erhoben eine durchschnittliche Anti-VEGF Applikation von sechs Injektionen im ersten Behandlungsjahr (Rennie et al., 2024). Bei im Mittel < vier DEX-I Applikationen im ersten Behandlungsjahr wird deutlich, dass ein frühzeitiger Medikamentenwechsel diese Behandlungslast reduzieren könnte. Sivaprasad et al. führten eine Erhebung der Arzttermine der DMÖ Patienten durch, welche durchschnittlich innerhalb von sechs Monaten 19 Termine wahrzunehmen hatten. Gepaart mit der physischen und emotionalen Last der Injektionsbehandlung, führt die hohe Anzahl der Termine von durchschnittlich 20 Stunden zu einer reduzierten Adhärenz der DMÖ Patienten, wie Weiss et al. in ihrer Studie quantifizieren konnten (Sivaprasad & Oyetunde, 2016; Weiss et al., 2018).

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der die frühzeitige Umstellung unterstützt, ist eine ökonomische Überlegung. Mit einer Reduktion der Behandlungstermine werden zeitgleich die Ausgaben für die DMÖ Behandlung verringert. Eine erst kürzlich durchgeführte Kosten-Nutzen-Analyse aus Spanien bestätigte signifikante Kosteneinsparungen von über 3000 Euro pro Patient bei einem frühen Medikamentenwechsel von Anti-VEGF Medikamenten zu DEX-I (Ruiz-Moreno & Ruiz-Medrano, 2023). Auch wenn Gesundheitskosten national individuell sind, konnte die Studie von Gascon et al. bei einem direkten Vergleich der Anti-VEGF Therapie gegenüber der DEX-I Behandlung zeigen, dass eine reduzierte Behandlungsfrequenz zu Kosteneinsparungen führen und international übertragbar sind (Gascon et al., 2022). Somit stellt die frühzeitige Therapieumstellung bei unzureichendem Therapieansprechen von Anti-VEGF Injektionen auf DEX-I eine Möglichkeit dar, eine Verbesserung des BCVA zu erreichen, die Intensivität der Therapie zu reduzieren und die Lebensqualität des Patienten positiv zu beeinflussen.

6 Zusammenfassung

Die intravitreale Therapie hat die Behandlung des diabetischen Makulaödems (DMÖ) in den letzten Jahren revolutioniert. Neben der Therapie mit anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) Wirkstoffen wurde Dexamethason als intravitreales Implantat als sichere und effiziente Behandlungsoption für Patienten mit DMÖ zugelassen. Ziel der vorliegenden Studie war die Wirksamkeit der Behandlung mit dem intravitrealen Dexamethason-Implantat (DEX-I), in verschiedenen Untergruppen von Patienten mit DMÖ unter Real-Life Bedingungen, zu untersuchen.

Die Datenerhebung umfasste 91 Augen von 82 Patienten bei nicht-proliferativer oder proliferativer diabetischer Retinopathie, die in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zwischen Oktober 2012 und August 2017 mit einem DEX-I bei DMÖ behandelt wurden. Patienten, die während dieses Zeitraumes eine Therapieumstellung oder Laserbehandlung erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Augen mit weniger als sechs Monaten Nachbeobachtungszeit wurden ebenfalls ausgeschlossen. Hauptmesspunkte waren die Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), die Verringerung der zentralen Netzhautdicke (CRT) in der optischen Kohärenztomografie (OCT) und die Anzahl der Re-Injektionen.

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden 39 Augen von 33 Patienten eingeschlossen. Davon hatten sechs Augen (15,4%) keine Vorbehandlung erhalten und 33 Augen (84,6%) waren mittels intravitrealer Injektion mit Anti-VEGF Medikamenten vorbehandelt worden. Die durchschnittliche Anzahl der Anti-VEGF Behandlungen vor Therapiebeginn mit DEX-I betrug 8,0 Injektionen. Acht Augen (20,5%) erhielten vor der Behandlung mit DEX-I ein Upload von höchstens drei Anti-VEGF-Injektionen. Die mittlere Dauer des Diabetes Mellitus vor Therapiebeginn betrug 17,2 Jahre. Die vorbestehende Dauer des DMÖ betrug im Mittel 28 Monate. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 8,1 Monaten.

Zwei Gruppen wiesen ein unterschiedliches funktionelles Ansprechen auf die Therapie mit DEX-I auf ($p=0,015$): (1) Augen ohne Vorbehandlung oder mit drei oder weniger Anti-VEGF Injektionen als Vorbehandlung zeigten einen signifikanten Visusgewinn von durchschnittlich drei Zeilen (8/39 Augen, $p=0,027$). (2) Augen, die mit mehr als drei Anti-VEGF Injektionen vorbehandelt waren (31/39 Augen, $p=0,817$), hatten keinen

signifikanten Visusgewinn. Bei einer DMÖ Dauer < 3 Monaten zeigte sich ein signifikant höherer Visusgewinn verglichen mit Augen ≥ 3 Monaten DMÖ Dauer ($p=0,035$). Die durchschnittliche Anzahl der DEX-I betrug 2,0 Injektionen mit Re-Injektionen nach durchschnittlich 3,5 Monaten.

Es wurden acht Augen mit diffusem DMÖ (20,5%), 20 Augen mit zystoidem (51,3%) sowie elf Augen mit kombiniertem DMÖ (28,2%) differenziert. Bei Augen mit zystoidem DMÖ konnte das beste morphologische Therapieansprechen mit Abnahme der CRT von durchschnittlich $103\mu\text{m}$ nachgewiesen werden ($p=0,007$). Bei insgesamt 17 Augen (43,6%) war die Fotorezeptorschicht zu Therapiebeginn mit DEX-I intakt. Defekte in dieser Schicht wurden bei 22 Augen nachgewiesen (56,4%) und waren mit signifikant schlechterer Sehschärfe bei Studienbeginn assoziiert ($p=0,008$). Dieser Unterschied ließ sich auch zu den Kontrollzeitpunkten nach drei ($p=0,002$) und sechs Monaten ($p=0,045$) feststellen. Die größte mittlere Verringerung der CRT bei allen 39 Augen fand sich nach 3 Monaten und betrug im Mittel $57,8\mu\text{m}$ ($p=0,005$).

Nach Re-Implantation betrug die Abnahme der mittleren CRT nach sechs Monaten $55,4\mu\text{m}$ und zeigte keinen Unterschied zur Abnahme nach 3 Monaten ($p>0,05$). Ohne Re-Implantation betrug die erneute Zunahme der mittleren CRT nach sechs Monaten $72,1\mu\text{m}$ und zeigte damit eine signifikante Verschlechterung an ($p=0,004$). Analog den strukturellen Ergebnissen fand sich die größte Verbesserung der mittleren Sehschärfe nach drei Monaten mit einem signifikanten Anstieg von einer Zeile ($p=0,024$).

Unter Real-Life Bedingungen ermöglicht die DEX-I Therapie eine anatomische und funktionelle Verbesserung des DMÖ. Die Wirkdauer des DEX-I ist ähnlich wie bei Anti-VEGF Medikamenten zeitlich begrenzt. Der Behandlungserfolg ist insbesondere abhängig von der Erkrankungsdauer, Anzahl der Vorinjektionen mit Anti-VEGF und der Integrität der Photorezeptorschicht der Netzhaut zu Therapiebeginn. Um den Therapieerfolg für Patienten mit DMÖ zu verbessern, erscheint die Etablierung einer konsistenten Behandlungsstrategie im klinischen Alltag wichtig.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1 Fundusfoto eines rechten Auges mit Darstellung der Macula lutea (5,5mm) innerhalb der Gefäßbögen mit der zentral gelegenen Fovea (1,5mm) und der Sehnerven Papille (1,5mm) (aus dem Fotoarchiv der Augenklinik)	10
Abbildung 2.2 Schematische Darstellung der Netzhautschichten mit Zelltypen (eigene Abbildung, erstellt in BioRender, Holzer, N. 2025 https://BioRender.com/y10j112)	11
Abbildung 2.3 Retinale Signaltransduktion im histologischen Querschnitt der Retina, Pars Optica, in Hämatoxylin-Eosin Färbung; die Pfeilspitze zeigt in Richtung der Papilla nervi optici, wo die Nervenfasern in den Sehnerv zusammenlaufen (IS/OS Schicht = Innensegment/Außensegment der Photorezeptoren) (modifiziert von https://e-learn.anatomy.uzh.ch/anatomie/Anatomie.html# mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Groscurth)	12
Abbildung 2.4 Optische Kohärenztomografie: Formen des diabetischen Makulaödems (A) zystoid (B) kombiniert subretinal-zystoid (C) diffus (aus dem Archiv der Augenklinik)	14
Abbildung 2.5 Fundusfoto eines linken Auges bei einer schweren diabetischen Retinopathie mit harten Exsudaten, Blutungen und Mikroaneurysmen (aus dem Archiv der Augenklinik)	20
Abbildung 2.6 Fundusfotos (A) rechtes Auge mit einer Neovaskularisation der Papille (Kreis) und Glaskörperblutung (NVD = neovascularization at the disc, High Risk proliferative diabetische Retinopathie); (B) linkes Auge mit einer Neovaskularisation anderswo (NVE = neovascularization elsewhere, Non-High Risk proliferative diabetische Retinopathie) (aus dem Archiv der Augenklinik)	21
Abbildung 2.7 Defekte der äußeren Netzhautschichten in der optischen Kohärenztomografie bei diabetischer Retinopathie (A) Defekt der Photorezeptor Innensegment/Außensegment-Schicht (IS/OS Schicht); (B) Defekt der äußeren Grenzmembran (ELM) und IS/OS Schicht beim diabetischen Makulaödem (aus dem Archiv der Augenklinik)	22
Abbildung 2.8 Zoneneinteilung, gemäß der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, einer optischen Kohärenztomografie zur Netzhautdickenmessung in μm (A) zentrumsinvolvierendes diabetisches Makulaödem mit einer zentralen Netzhautdicke (CRT) von $403\mu\text{m}$; das verdickte Netzhautareal ist im rechts dargestellten Farbraster rot markiert. (B) Nicht-zentrumsinvolvierendes diabetisches Makulaödem eines Mannes mit einer CRT von $311\mu\text{m}$; rechts im Bild erscheint die Fovea (zentraler 1mm Kreis) in der Farbcodierung grün (aus dem Archiv der Augenklinik)	23
Abbildung 2.9 Fluoreszenzangiografie (A) ein rechtes Auge mit milder diabetischer Retinopathie und vereinzelt Mikroaneurysmen (B) ein linkes Auge mit proliferativer diabetischer Retinopathie: neovascularizations elsewhere, Non-High Risk Typ (aus dem Archiv der Augenklinik)	25
Abbildung 3.1 Optische Kohärenztomografie mit Berechnung der zentralen Netzhautdicke in μm (schwarz) innerhalb des zentralen 1mm Kreises (roter Kreis) (aus dem Archiv der Augenklinik)	35
Abbildung 3.2 Flussdiagramm: Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien bei Patienten mit einer Dexamethason Implantation und einem diabetischen Makulaödem (DEX-I = Dexamethason-Implantat, Anti-VEGF = Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors).....	38
Abbildung 4.1 Optische Kohärenztomografie mit dem Verlauf des diabetischen Makulaödems der Studienpatienten unter Dexamethason-Implantat Behandlung (aus dem Archiv der Augenklinik der LMU)	66

7.2 Diagrammverzeichnis

Diagramm 4.1 Kreisdiagramm mit Verteilung der Augen, die eine Vorbehandlung mit maximal 3 Injektionen der Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Anti-VEGF) und mehr als 3 Anti-VEGF Injektionen vor erstmaliger Dexamethason-Implantat (DEX-I) Applikation erhielten	41
Diagramm 4.2 Balkendiagramm mit Darstellung der Verteilung des Linsenstatus zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und des letzten Kontrollzeitpunktes im Beobachtungszeitraum.....	42
Diagramm 4.3 Kreisdiagramm der Verteilung der retinalen Laserbehandlungen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum (pALK = panretinale Laserkoagulation; fALK = fokale makuläre Laserkoagulation).....	43

Diagramm 4.4 Kreisdiagramm mit Verteilung des Diabetes Mellitus Typs und der Insulinpflichtigkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum (NIDDM = nicht Insulin abhängiger Diabetes Mellitus; IDDM = Insulin abhängiger Diabetes Mellitus; N/A = nicht anwendbar)	43
Diagramm 4.5 Kreisdiagramm mit Komorbiditätenverteilung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum	44
Diagramm 4.6 Liniendiagramm mit Darstellung des Intraokulardruck Verlaufes unter Dexamethason-Implantat Behandlung (IOD = Intraokulardruck) (Wilcoxon-Test: Beobachtungsbeginn bis 3 Monate $p=0,013$, 3 bis 6 Monate $p>0,05$)	47
Diagramm 4.7 Liniendiagramm mit Darstellung der Mittelwerte der bestkorrigierten Sehschärfe über den Zeitraum von 6 Monaten	48
Diagramm 4.8 Box-Plots der bestkorrigierten Sehschärfeänderung über den Zeitraum der ersten 3 Monate und der anschließenden 3 bis 6 Monate nach Erstimplantation des Dexamethason-Implantats (Wilcoxon-Test: Beobachtungsbeginn bis drei Monate: $p=0,024$, drei bis sechs Monate $p=0,632$)	49
Diagramm 4.9 Liniendiagramm der Mittelwerte der bestkorrigierten Sehschärfe in den ersten 6 Monaten nach erstmaliger Dexamethason Implantation, unterschieden in erfolgter Re-Implantation nach 3 Monaten (reimplantiert/nicht-reimplantiert: Mann-Whitney-U-Test Beobachtungsbeginn $p=0,033$, drei Monate $p=0,003$, sechs Monate $p=0,007$)	50
Diagramm 4.10 Box-Plots der bestkorrigierten Sehschärfeänderung im Zeitraum der Erstimplantation bis zu 6 Monaten unterschieden zwischen einer Dexamethason Re-Implantation nach 3 Monaten und nicht-reimplantierten Augen (Wilcoxon-Test nicht-reimplantierte Gruppe: Beobachtungsbeginn bis 3 Monate $p=0,021$, 3 bis 6 Monate $p>0,05$; reimplantierte Gruppe: Wilcoxon-Test $p>0,05$)	51
Diagramm 4.11 Liniendiagramm mit Darstellung der mittleren zentralen Netzhautdicke (CRT) über die ersten 6 Monate nach erstmaliger Dexamethason Implantation	53
Diagramm 4.12 Box-Plots der zentralen Netzhautdicken (CRT) Änderung in den ersten 3 Monaten sowie in dem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten nach erstmaliger Dexamethason-Implantation (Beobachtungsbeginn bis 3 Monate Wilcoxon-Test $p=0,005$, 3 bis 6 Monate Wilcoxon-Test $p>0,05$)	53
Diagramm 4.13 Liniendiagramm mit Darstellung der mittleren zentralen Netzhautdicke (CRT) im Beobachtungszeitraum, unterschieden in reimplantierte und nicht-reimplantierte Augen nach 3 Monaten (reimplantiert/nicht-reimplantiert: Mann-Whitney-U-Test Beobachtungsbeginn $p=0,055$, 3 Monate $p=0,001$, 6 Monate $p>0,05$)	54
Diagramm 4.14 Box-Plots der zentralen Netzhautdicken (CRT) Änderung innerhalb der ersten 6 Monate, differenziert zwischen Augen, welche eine Re-Implantation nach 3 Monaten erhielten und keine erhielten (nicht-reimplantierte Gruppe: Wilcoxon-Test Beobachtungsbeginn bis 3 Monate: $p<0,001$, 3 bis 6 Monate: $p=0,004$; reimplantierte Gruppe Wilcoxon-Test $p>0,05$)	55
Diagramm 4.15 Box-Plots der bestkorrigierten Sehschärfeänderung über den gesamten Beobachtungszeitraum seit erstmaliger Dexamethason-Implantat (DEX-I) Applikation, differenziert zwischen ≤ 3 Anti-VEGF Vorinjektionen (Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors) (N=8) und ≥ 4 Anti-VEGF Vorinjektionen (N=31) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,015$)	59
Diagramm 4.16 Box-Plots der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe über den gesamten Beobachtungszeitraum seit erstmaliger Dexamethason Implantation, unterschieden in kürzlich erstdiagnostizierte diabetische Makulaödeme (DMÖ) (≤ 3 Monate seit Erstdiagnose DMÖ bis zur Erstimplantation des Dexamethason-Implantats; N=5) und über > 3 Monate bekannte DMÖ (N=34) (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,035$).	62
Diagramm 4.17 Box-Plots der zentralen Netzhautdicke (CRT) über den gesamten Beobachtungszeitraum seit erstmaliger Dexamethason-Implantation, der Augen mit Vitrektomie (ppV) (N=9) und ohne ppV (N=30) (Mann-Whitney-U-Test $p=0,023$)	63

7.3 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 2.1 Schweregrad Einteilung der diabetischen Retinopathie nach Wilkinson et al. (2003) (NPDR = nicht-proliferative diabetische Retinopathie, PDR = proliferative diabetische Retinopathie)</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 3.1 Umrechnungstabelle der Sehschärfenwerte (modifiziert nach Bennett & Rabbetts, 1989) (ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 4.1 Patientencharakteristika in dem untersuchten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum (pALK = panretinale Laserkoagulation; fALK = fokale makuläre Laserkoagulation, IDDM = Insulin abhängiger Diabetes Mellitus, NIDDM = nicht Insulin abhängiger Diabetes Mellitus, N/A = nicht anwendbar, DMÖ = diabetisches Makulaödem; HbA1c = 3-Monats-Blutzuckerwert)</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 4.2 Patientenmerkmale in der Subgruppenanalyse: linke Spalte mit ≤ 3 Injektionen der Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Anti-VEGF) vor erstmaliger Dexamethason-Implantat (DEX-I) Applikation; rechte Spalte mit ≥ 4 Anti-VEGF Injektionen vor erstmaliger DEX-I Applikation (pALK = panretinale Laserkoagulation, fALK = fokale makuläre Laserkoagulation, IDDM = Insulin abhängiger Diabetes Mellitus, NIDDM = nicht Insulin abhängiger Diabetes Mellitus, N/A = nicht anwendbar, DMÖ = diabetisches Makulaödem; HbA1c = 3-Monats-Blutzuckerwert, BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe, CRT = zentrale Netzhautdicke)</i>	<i>58</i>

7.4 Literaturverzeichnis

- ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew, E. Y., Ambrosius, W. T., Davis, M. D., Danis, R. P., Gangaputra, S., Greven, C. M., Hubbard, L., Esser, B. A., Lovato, J. F., Perdue, L. H., Goff, D. C., Cushman, W. C., Ginsberg, H. N., Elam, M. B., Genuth, S., Gerstein, H. C., Schubart, U., & Fine, L. J. (2010). Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 363(3), 233–244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001288>
- Aiello, L. M., & Ferris, F. L. (1985). Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 103(12), 1796–1806. <https://doi.org/10.1001/archophth.1987.01060090021004>
- Akduman, Y. C., Grodsky, J. D., & Rodrigues, E. B. (2022). Comparison of Concomitant Administration of Dexamethasone in One Eye versus Fluocinolone Acetonide in the Fellow Eye in Patients with Similar Degrees of Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 63(7), 2499 – F0225-2499 – F0225.
- Altmann, C., & Schmidt, M. H. H. (2018). The role of microglia in diabetic retinopathy: Inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1). <https://doi.org/10.3390/ijms19010110>
- Aude, C., & Massin, P. (2015). Treatment of DME with Steroids. In *Intravitreal Steroids* (pp. 55–67). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-14487-0_5
- Bennett, Arthur George & Rabbetts, R. B. (1989). *Clinical visual optics* (4th Editio). Butterworth Heinemann.
- Betsch, D. M., & Gupta, R. R. (2022). Management and Complications of Dexamethasone Intravitreal Implant Migration Into the Anterior Chamber. *Journal of Vitreoretinal Diseases*, 6(6), 432–436. <https://doi.org/10.1177/24741264221138166>
- Bishop, P. N. (2000). Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Progress in Retinal and Eye Research*, 19(3), 323–344. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(99\)00016-6](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(99)00016-6)
- Bishop, P. N. (2009). *Vitreous as a Substrate for Vitreolysis*. 44, 7–19.
- Boyer, D. S., Faber, D., Gupta, S., Patel, S. S., Tabandeh, H., Li, X.-Y., Liu, C. C., Lou, J., & Whitcup, S. M. (2011). DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT FOR TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA IN VITRECTOMIZED PATIENTS. *Retina*, 31(5), 915–923. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318206d18c>
- Boyer, D. S., Yoon, Y. H., Belfort, R., Bandello, F., Maturi, R. K., Augustin, A. J., Li, X. Y., Cui, H., Hashad, Y., & Whitcup, S. M. (2014). Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 121(10), 1904–1914. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>
- Bressler, N. M., Beaulieu, W. T., Glassman, A. R., Blinder, K. J., Bressler, S. B., Jampol, L. M., Melia, M., & Wells, J. A. (2018). Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 136(3), 257–269. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6565>
- Bressler, S. B., Ayala, A. R., Bressler, N. M., Melia, M., Qin, H., Ferris, F. L., Flaxel, C. J., Friedman, S. M., Glassman, A. R., Jampol, L. M., Rauser, M. E., & Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2016). Persistent Macular Thickening After Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmology*, 134(3), 278–285. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5346>
- Bressler, S. B., Oda, I., Maguire, M. G., Dhoot, D. S., Glassman, A. R., Jampol, L. M., Marcus, D. M., Solomon, S. D., & Sun, J. K. (2019). Factors Associated with Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Exploratory Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, 137(4), 382–389. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.6786>

- Brownlee, M. (2005). The Pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- Bucolo, C., Gozzo, L., Longo, L., Mansueto, S., Vitale, D. C., & Drago, F. (2018). Long-term efficacy and safety profile of multiple injections of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: A systematic review of real-world studies. *Journal of Pharmacological Sciences*, 138(4), 219–232. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.11.001>
- Busch, C., Zur, D., Fraser-Bell, S., Laíns, I., Santos, A. R., Lupidi, M., Cagini, C., Gabrielle, P. H., Couturier, A., Mané-Tauty, V., Giampoli, E., Ricci, G. D. A., Cebeci, Z., Rodríguez-Valdés, P. J., Chaikitmongkol, V., Amphornphruet, A., Hindi, I., Agrawal, K., Chhablani, J., ... Rehak, M. (2018). Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetologica*, 55(8), 789–796.
<https://doi.org/10.1007/s00592-018-1151-x>
- Callanan, D. G., Loewenstein, A., Patel, S. S., Massin, P., Corcóstegui, B., Li, X. Y., Jiao, J., Hashad, Y., & Whitcup, S. M. (2017). A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255(3), 463–473.
<https://doi.org/10.1007/s00417-016-3472-1>
- Campochiaro, P. A., Brown, D. M., Pearson, A., Chen, S., Boyer, D., Ruiz-Moreno, J., Garretson, B., Gupta, A., Hariprasad, S. M., Bailey, C., Reichel, E., Soubrane, G., Kapik, B., Billman, K., Kane, F. E., Green, K., & FAME Study Group. (2012). Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 119(10), 2125–2132. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.030>
- Castro-Navarro, V., Cervera-Taulet, E., Navarro-Palop, C., Monferrer-Adsuara, C., Hernández-Bel, L., & Montero-Hernández, J. (2019). Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *BMC Ophthalmology*, 19(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1186/s12886-018-1022-9>
- Chan, A., & et. al. (2006). Normal Macular Thickness Measurements in Healthy Eyes Using Stratus Optical Coherence Tomography. *Archives of Ophthalmology*, 124(2), 193. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.2.193>
- Chang-Lin, J. E., Attar, M., Acheampong, A. A., Robinson, M. R., Whitcup, S. M., Kuppermann, B. D., & Welty, D. (2011). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(1), 80–86. <https://doi.org/10.1167/iops.10-5285>
- Chatziralli, I., Santarelli, M., Patrao, N., Nicholson, L., Zola, M., Rajendram, R., Hykin, P., & Sivaprasad, S. (2017). Identification of time point to best define sub-optimal response' following intravitreal ranibizumab therapy for diabetic macular edema based on real-life data. *Eye (Basingstoke)*, 31(11), 1594–1599. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.111>
- Chatziralli, Irini, Theodossiadi, P., Parikakis, E., Dimitriou, E., Xirou, T., Theodossiadi, G., & Kabanarou, S. (2017). Dexamethasone Intravitreal Implant in Diabetic Macular Edema: Real-Life Data from a Prospective Study and Predictive Factors for Visual Outcome. *Diabetes Therapy*, 8(6), 1393–1404. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0332-x>
- Chawan-Saad, J., Wu, M., Wu, A., & Wu, L. (2019). Corticosteroids for diabetic macular edema. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 9(4), 233. https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_68_19
- Chhablani, J., Bansal, P., Veritti, D., Sambhana, S., Sarao, V., Pichi, F., Carrai, P., Massaro, D., Lembo, A., Mansour, A. M., Banker, A., Gupta, S. R., Hamam, R., & Lanzetta, P. (2016). Dexamethasone implant in diabetic macular edema in real-life situations. *Eye (Basingstoke)*, 30(3), 426–430. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.246>
- Chhablani, J. K., Kim, J. S., Cheng, L., Kozak, I., & Freeman, W. (2012). External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 250(10), 1415–1420. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-1968-x>
- Chou, T.-H., Wu, P.-C., Kuo, J. Z.-C., Lai, C.-H., & Kuo, C.-N. (2009). Relationship of diabetic macular oedema with

- glycosylated haemoglobin. *Eye*, 23(6), 1360–1363. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.279>
- Cicinelli, M. V., Cavalleri, M., Querques, L., Rabiolo, A., Bandello, F., & Querques, G. (2017). Early response to ranibizumab predictive of functional outcome after dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, 101(12), 1689–1693. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310242>
- Comet, A., Gascon, P., Ramtohul, P., Donnadieu, B., Denis, D., & Matonti, F. (2021). INVICTUS: Intravitreal anti-VEGF and dexamethasone implant comparison for the treatment of diabetic macular edema: A 12 months follow-up study. *European Journal of Ophthalmology*, 31(2), 754–758. <https://doi.org/10.1177/1120672120930603>
- Das, A., McGuire, P., & Rangasamy, S. (2015). Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*, 122(7), 1375–1394. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.03.024>
- Das, R., Spence, G., Hogg, R. E., Stevenson, M., & Chakravarthy, U. (2018). Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmology*, 136(2), 202–208. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6256>
- Davis, M. D., Fisher, M. R., Gangnon, R. E., Barton, F., Aiello, L. M., Chew, E. Y., Ferris, F. L., & Knatterud, G. L. (1998). Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39(2), 233–252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9477980>
- Deák, G. G., Schmidt-Erfurth, U. M., & Jampol, L. M. (2018). Correlation of Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmology*, 136(11), 1215. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3848>
- Demir, G., Ozkaya, A., Yuksel, E., Erdogan, G., Tunc, U., Celal Ocal, M., & Sakir Goker, Y. (2020). Early and Late Switch from Ranibizumab to an Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema in the Event of a Poor Anatomical Response. *Clinical Drug Investigation*, 40(2), 119–128. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00865-7>
- Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1987). INDICATIONS FOR PHOTOCOAGULATION TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY: DIABETIC RETINOPATHY STUDY REPORT NO. 14. *International Ophthalmology Clinics*, 27(4), 239–253. <https://doi.org/10.1097/00004397-198702740-00004>
- Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 98(5), 823–833. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38014-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38014-2)
- Ding, J., & Wong, T. Y. (2012). Current Epidemiology of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports*, 12(4), 346–354. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0283-6>
- Drexler, W., & Fujimoto, J. G. (2008). State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Progress in Retinal and Eye Research*, 27(1), 45–88. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.07.005>
- Edelman, J. L., Lutz, D., & Castro, M. R. (2005). Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood–retinal and blood–aqueous barrier breakdown. *Experimental Eye Research*, 80(2), 249–258. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.09.013>
- Elman, M. J., Bressler, N. M., Qin, H., Beck, R. W., Ferris, F. L., Friedman, S. M., Glassman, A. R., Scott, I. U., Stockdale, C. R., Sun, J. K., & Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2011). Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118(4), 609–614. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.033>
- Escobar-Barranco, J. J., Pina-Marín, B., & Fernández-Bonet, M. (2015). Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*, 233(3–4), 176–185. <https://doi.org/10.1159/000371770>
- Fercher, A. F., Hitzinger, C. K., Kamp, G., & El-Zaiat, S. Y. (1995). Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Optics Communications*, 117(1–2), 43–48. [https://doi.org/10.1016/0030-4018\(95\)00119-S](https://doi.org/10.1016/0030-4018(95)00119-S)

- Fercher, A. F., Mendedoht, K., & Werner, W. (1988). Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Optics Letters*, 13(3), 186. <https://doi.org/10.1364/OL.13.000186>
- Flaxel, C. J., Edwards, A. R., Aiello, L. P., Arrigg, P. G., Beck, R. W., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Ferris, F. L., Gupta, S. K., Haller, J. A., Lazarus, H. S., & Qin, H. (2010). FACTORS ASSOCIATED WITH VISUAL ACUITY OUTCOMES AFTER VITRECTOMY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina*, 30(9), 1488–1495. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181e7974f>
- Framme, C., Roider, J., Brinkmann, R., Birngruber, R., & Gabel, V.-P. (2008). Grundlagen und klinische Anwendung der Lasertherapie an der Netzhaut. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*, 225(4), 259–268. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027202>
- Funatsu, H., Yamashita, H., Nakamura, S., Mimura, T., Eguchi, S., Noma, H., & Hori, S. (2006). Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 113(2), 294–301. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.10.030>
- Gandorfer, A., Rohleder, M., Grosselfinger, S., Haritoglou, C., Ulbig, M., & Kampik, A. (2005). Epiretinal pathology of diffuse diabetic macular edema associated with vitreomacular traction. *American Journal of Ophthalmology*, 139(4), 638–652. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.11.035>
- Gascon, P., Borget, I., Comet, A., Carton, L., Matonti, F., & Dupont-Benjamin, L. (2022). Costs comparison of treating diabetic macular edema with aflibercept, ranibizumab or dexamethasone at 1 year in France (INVICOST study). *European Journal of Ophthalmology*, 32(3), 1702–1709. <https://doi.org/10.1177/11206721211033480>
- Gass, J. D. M. (1968). A Fluorescein Angiographic Study of Macular Dysfunction Secondary to Retinal Vascular Disease. *Archives of Ophthalmology*, 80(5), 583. <https://doi.org/10.1001/archopht.1968.00980050585004>
- Gonzalez, V. H., Campbell, J., Holekamp, N. M., Kiss, S., Loewenstein, A., Augustin, A. J., Ma, J., Ho, A. C., Patel, V., Whitcup, S. M., & Dugel, P. U. (2016). Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *American Journal of Ophthalmology*, 172, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.012>
- Graham, R. O. (1974). Intravitreal Injection of Dexamethasone. *Archives of Ophthalmology*, 92(2), 149. <https://doi.org/10.1001/archopht.1974.01010010155016>
- Grehn, F. (2019). *Augenheilkunde*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-59154-3>
- Grossniklaus, H. E., Geisert, E. E., & Nickerson, J. M. (2015). Introduction to the Retina. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 134, 383–396. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.06.001>
- Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, Browning DJ, Danis RP, Glassman AR, Googe JM, Kollman C, Lauer AK, Peters MA, S. M. (2010). Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*, 117(6), 1087-1093.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.10.040>
- Hammes, H. P., Welp, R., Kempe, H. P., Wagner, C., Siegel, E., & Holl, R. W. (2015). Risk factors for retinopathy and DME in type 2 diabetes-results from the German/Austrian DPV database. *PLoS ONE*, 10(7), 4–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132492>
- Haritoglou, C., Kernt, M., & Wolf, A. (2015). Diabetische Makulopathie. *Ophthalmologe*, 112(10), 871–886. <https://doi.org/10.1007/s00347-015-0127-2>
- Hatz, K., Ebnetter, A., Tuerksever, C., Pruenste, C., & Zinkernagel, M. (2018). Repeated Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Diabetic Macular Oedema Unresponsive to Anti-VEGF Therapy: Outcome and Predictive SD-OCT Features. *Ophthalmologica. Journal International d'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 239(4), 205–214. <https://doi.org/10.1159/000485852>

- Hernández Martínez, A., Pereira Delgado, E., Silva Silva, G., Castellanos Mateos, L., Lorente Pascual, J., Lainez Villa, J., García Vicente, P., & Almeida-González, C. V. (2020). Early versus late switch: How long should we extend the anti-vascular endothelial growth factor therapy in unresponsive diabetic macular edema patients? *European Journal of Ophthalmology*, 30(5), 1091–1098. <https://doi.org/10.1177/1120672119848257>
- Hirneiß, C., Kampik, A., & Neubauer, A. S. (2014). Volkswirtschaftliche Kosten von Augenerkrankungen. *Ophthalmologe*, 111(5), 420–427. <https://doi.org/10.1007/s00347-013-2921-z>
- Ho, T., Smiddy, W. E., & Flynn, H. W. (1992). Vitrectomy in the management of diabetic eye disease. *Survey of Ophthalmology*, 37(3), 190–202. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(92\)90137-I](https://doi.org/10.1016/0039-6257(92)90137-I)
- Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C. A., & Fujimoto, J. G. (1991). Optical Coherence Tomography. *Science*, 254(5035), 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>
- Iglicki, M., Busch, C., Zur, D., Okada, M., Mariussi, M., Chhablani, J. K., Cebeci, Z., Fraser-Bell, S., Chaikitmongkol, V., Couturier, A., Giancipoli, E., Lupidi, M., Rodríguez-Valdés, P. J., Rehak, M., Fung, A. T. C., Goldstein, M., & Loewenstein, A. (2019a). Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The international retina group real-life 24-month multicenter study: The irgel-dex study. *Retina*, 39(1), 44–51. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002196>
- Iglicki, M., Busch, C., Zur, D., Okada, M., Mariussi, M., Chhablani, J. K., Cebeci, Z., Fraser-Bell, S., Chaikitmongkol, V., Couturier, A., Giancipoli, E., Lupidi, M., Rodríguez-Valdés, P. J., Rehak, M., Fung, A. T., Goldstein, M., & Loewenstein, A. (2019b). DEXAMETHASONE IMPLANT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA IN NAIVE COMPARED WITH REFRACTORY EYES. *Retina*, 39(1), 44–51. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002196>
- Joussen, A. M., Smyth, N., & Niessen, C. (2007). Pathophysiology of Diabetic Macular Edema. In *Diabetic Retinopathy* (Vol. 49, Issue 2, pp. 1–12). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000098495>
- Kaiser, P. K., Riemann, C. D., Sears, J. E., & Lewis, H. (2001). Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *American Journal of Ophthalmology*, 131(1), 44–49. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00872-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00872-2)
- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2018). *Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 2 - Qualitätszieleerreichung 2019*.
- Klein, R., Klein, B. E. K., & Moss, S. E. (1990). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: An update. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*, 18(1). <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1990.tb00579.x>
- Klein, Ronald, Klein, B. E. K., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L. (1984a). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 91(12). [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(84\)34102-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(84)34102-1)
- Klein, Ronald, Klein, B. E. K., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L. (1984b). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 91(12), 1464–1474. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(84\)34102-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(84)34102-1)
- Klein, Ronald, Knudtson, M. D., Lee, K. E., Gangnon, R., & Klein, B. E. K. (2009). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*, 116(3), 497–503. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2008.10.016>
- Kong, Y., Naggert, J. K., & Nishina, P. M. (2018). The impact of adherens and tight junctions on physiological function and pathological changes in the retina. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1074, 545–551. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_66
- Lam, W. C., Albiani, D. A., Yoganathan, P., Chen, J. C., Kherani, A., Maberley, D. A. L., Oliver, A., Rabinovitch, T., Sheidow, T.

- G., Tourville, E., Wittenberg, L. A., Sigouin, C., & Baptiste, D. C. (2015). Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: The CHROME study. *Clinical Ophthalmology*, 9, 1255–1268. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S80500>
- Laugesen, C. S., Ostri, C., Brynskov, T., Lund-Andersen, H., Larsen, M., Vorum, H., & Sørensen, T. L. (2017). Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema in previously vitrectomized eyes. *Acta Ophthalmologica*, 95(1), 28–32. <https://doi.org/10.1111/aos.13160>
- Lee, B. K., Chen, S., Moulton, E. M., Yu, Y., Alibhai, A. Y., Mehta, N., Bauman, C. R., Waheed, N. K., & Fujimoto, J. G. (2020). High-speed, ultrahigh-resolution spectral-domain oct with extended imaging range using reference arm length matching. *Translational Vision Science and Technology*, 9(7), 1–14. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.7.12>
- Lee, H. J., Bae, K., Yoon, C. K., Park, U. C., Park, K. H., & Lee, E. K. (2024). The effect of glycosylated hemoglobin levels on the response to intravitreal dexamethasone implant for treating diabetic macular edema. *Scientific Reports*, 14(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55078-6>
- Lee, H., Kang, K. E., Chung, H., & Kim, H. C. (2018). Prognostic Factors for Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Korean Journal of Ophthalmology*, 32(2), 116. <https://doi.org/10.3341/kjo.2017.0041>
- Lee, S. S., Ghosn, C., Yu, Z., Zacharias, L. C., Kao, H., Lanni, C., Abdelfattah, N., Kuppermann, B., Csaky, K. G., D'Argenio, D. Z., Burke, J. A., Hughes, P. M., & Robinson, M. R. (2010). Vitreous VEGF Clearance Is Increased after Vitrectomy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(4), 2135. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3582>
- Lemmen, K. D., Agostini, H., Bertram, B., Bornfeld, N., Hammes, H. P., Spital, G., Ulbig, M. W., Ziemssen, F., Lemmen, K. D., Agostini, H., Bertram, B., Bornfeld, N., Hammes, H. P., Spital, G., Ulbig, M. W., & Ziemssen, F. (2021). Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie – eine Übersicht Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie - Teil 2. *Zeitschrift Für Praktische Augenheilkunde & Augenärztliche Fortbildung*, 42(9), 388–400.
- Li, D., Chen, H., Huang, S., Jia, B., Lu, L., & Fu, J. (2024). Microstructural and hemodynamic changes in the fundus after pars plana vitrectomy for different vitreoretinal diseases. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, 262(7), 1977–1992. <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06303-x>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). *Taschenlehrbuch Histologie*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Maheshwary, A. S., Oster, S. F., Yuson, R. M. S., Cheng, L., Mojana, F., & Freeman, W. R. (2010). The Association Between Percent Disruption of the Photoreceptor Inner Segment–Outer Segment Junction and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*, 150(1), 63–67.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.01.039>
- Malcles, A., Dot, C., Voirin, N., Agard, E., Vie, A. L., Bellocq, D., Denis, P., & Kodjikian, L. (2017). Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: The reldex study. *Retina*, 37(4), 753–760. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001234>
- Martidis, A., Duker, J. S., Greenberg, P. B., Rogers, A. H., Puliafito, C. A., Reichel, E., & Bauman, C. (2002). Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 109(5), 920–927. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)00975-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)00975-2)
- Mastropasqua, R., Toto, L., Borrelli, E., Di Antonio, L., De Nicola, C., Mastrocola, A., Di Nicola, M., & Carpineto, P. (2015). Morphology and Function over a One-Year Follow Up Period after Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema. *PLOS ONE*, 10(12), e0145663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145663>
- Mathew, R., Pearce, E., Muniraju, R., Abdul-Hey, A., & Sivaprasad, S. (2014). Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular

- oedema related to retinal vascular diseases: Re-treatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye (Basingstoke)*, 28(3), 318–326. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.287>
- Mathis, T., Lereuil, T., Abukashabah, A., Voirin, N., Sudhalkar, A., Bilgic, A., Denis, P., Dot, C., & Kodjikian, L. (2020). Long-term follow-up of diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: a real-life study. *Acta Diabetologica*, 57(12), 1413–1421. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01561-1>
- Matonti, F., Pommier, S., Meyer, F., Hajjar, C., Merite, P. Y., Parrat, E., Rouhette, H., Rebollo, O., & Guigou, S. (2016). Long-Term Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *European Journal of Ophthalmology*, 26(5), 454–459. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000787>
- Maturi, R. K., Glassman, A. R., Liu, D., Beck, R. W., Bhavsar, A. R., Bressler, N. M., Jampol, L. M., Melia, M., Punjabi, O. S., Salehi-Had, H., Sun, J. K., Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning, D., Antoszyk, A. N., Price, A. K., Herby, J. T., Jones, T. S., Fredenberg, S. L., Mahr, C., ... Martin, D. (2018). Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, 136(1), 29–38. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4914>
- Meleth, A. D., & Carvounis, P. E. (2014). Outcomes of Vitrectomy for Tractional Retinal Detachment in Diabetic Retinopathy. *International Ophthalmology Clinics*, 54(2), 127–139. <https://doi.org/10.1097/IIO.0000000000000021>
- Mitchell, P., Arnold, J., Fraser-Bell, S., Kang, H. K., Chang, A. A., Tainton, J., & Simonyi, S. (2023). Dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema refractory to anti-vascular endothelial growth factors: The AUSSIEDEX study. *BMJ Open Ophthalmology*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2022-001224>
- Mitchell, P., Bandello, F., Schmidt-Erfurth, U., Lang, G. E., Massin, P., Schlingemann, R. O., Sutter, F., Simader, C., Burian, G., Gerstner, O., & Weichselberger, A. (2011). The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118(4), 615–625. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.031>
- Mohamed, S., Claes, C., & Tsang, C. W. (2017). Review of Small Gauge Vitrectomy: Progress and Innovations. *Journal of Ophthalmology*, 2017, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/6285869>
- Moon, B. G., Lee, J. Y., Yu, H. G., Song, J. H., Park, Y. H., Kim, H. W., Ji, Y. S., Chang, W., Lee, J. E., Oh, J., & Chung, I. (2016). Efficacy and Safety of a Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema at Tertiary Centers in Korea. *Journal of Ophthalmology*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9810270>
- Morgner, U., Drexler, W., Kärtner, F. X., Li, X. D., Pitris, C., Ippen, E. P., & Fujimoto, J. G. (2000). Spectroscopic optical coherence tomography. *Optics Letters*, 25(2), 111. <https://doi.org/10.1364/OL.25.000111>
- Munk, M. R., Somfai, G. M., de Smet, M. D., Donati, G., Menke, M. N., Garweg, J. G., & Ceklic, L. (2022). The Role of Intravitreal Corticosteroids in the Treatment of DME: Predictive OCT Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 1–22. <https://doi.org/10.3390/ijms23147585>
- Nasrallah, F. P., Jalkh, A. E., Van Coppenolle, F., Kado, M., Trempe, C. L., McMeel, J. W., & Schepens, C. L. (1988). The Role of the Vitreous in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 95(10), 1335–1339. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(88\)33004-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(88)33004-6)
- Nentwich, M., Lemmen, K., & Ulbig, M. (2021). Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie*, 15(1), 175–188.
- Neves, P., Ornelas, M., Matias, I., Rodrigues, J., Santos, M., Dutra- Medeiros, M., & Martins, D. (2021). Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in diabetic macular edema: Real-world data versus clinical trials outcomes. *International Journal of Ophthalmology*, 14(10), 1571–1580. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.10.15>
- Ng, C. H., Cheung, N., Wang, J. J., Islam, A. F. M., Kawasaki, R., Meuer, S. M., Cotch, M. F., Klein, B. E. K., Klein, R., & Wong,

- T. Y. (2011). Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology*, 118(4), 694–699. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.009>
- Nguyen, Q. D., Brown, D. M., Marcus, D. M., Boyer, D. S., Patel, S., Feiner, L., Gibson, A., Sy, J., Rundle, A. C., Hopkins, J. J., Rubio, R. G., & Ehrlich, J. S. (2012). Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 119(4), 789–801. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039>
- Oliverio, G. W., Meduri, A., Brancati, V. U., Ingrande, I., De Luca, L., Raimondo, E. Di, Minutoli, L., Aragona, E., & Aragona, P. (2024). Clinical and optical coherence tomography biomarkers as prognostic factors in dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema. *European Journal of Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1177/11206721241235242>
- Otani, T., Kishi, S., & Maruyama, Y. (1999). Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 127(6), 688–693. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(99\)00033-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)00033-1)
- Ozsaygili, C., & Duru, N. (2020). Comparison of Intravitreal Dexamethasone Implant and Aflibercept in Patients With Treatment-Naive Diabetic Macular Edema With Serous Retinal Detachment. *Retina*, 40(6), 1044–1052. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002537>
- Pacella, F., Romano, M. R., Turchetti, P., Tarquini, G., Carnovale, A., Mollicone, A., Mastromatteo, A., & Pacella, E. (2016). An eighteen-month follow-up study on the effects of Intravitreal Dexamethasone Implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. *International Journal of Ophthalmology*, 9(10), 1427–1432. <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.10.10>
- Panozzo, G., Parolini, B., Gusson, E., Mercanti, A., Pinackatt, S., Bertoldo, G., & Pignatto, S. (2004). Diabetic macular edema: An OCT-based classification. *Seminars in Ophthalmology*, 19(1–2), 13–20. <https://doi.org/10.1080/08820530490519934>
- Park, H. C., Lee, Y. K., Cho, A., Han, C. H., Noh, J. W., Shin, Y. J., Bae, S. H., & Kim, H. (2019). Diabetic retinopathy is a prognostic factor for progression of chronic kidney disease in the patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 14(7), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220506>
- Patel, R. D., Messner, L. V., Teitelbaum, B., Michel, K. A., & Hariprasad, S. M. (2013). Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, 155(6). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.01.007>
- Patz, A., Schatz, H., Berkow, J., & al., et. (1973). Macular edema: An overlooked complication of diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 77, 34–42.
- Pearce, I., Simó, R., Lövestam-Adrian, M., Wong, D. T., & Evans, M. (2019). Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(3), 467–478. <https://doi.org/10.1111/dom.13550>
- Puliafito, C. A., Hee, M. R., Lin, C. P., Reichel, E., Schuman, J. S., Duker, J. S., Izatt, J. A., Swanson, E. A., & Fujimoto, J. G. (1995). Imaging of Macular Diseases with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*, 102(2), 217–229. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(95\)31032-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(95)31032-9)
- Rennie, C., Lotery, A., Payne, J., Singh, M., & Ghanchi, F. (2024). Suboptimal outcomes and treatment burden of anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular oedema in phakic patients. *Eye (Basingstoke)*, 38(1), 215–223. <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02667-w>
- Rosenblatt, A., Udaondo, P., Cunha-Vaz, J., Sivaprasad, S., Bandello, F., Lanzetta, P., Kodjikian, L., Goldstein, M., Habot-Wilner, Z., Loewenstein, A., Escobar, J. J., Menon, G., Corcostegui, B., Eriksson, U., Boixadera, A., Sararols, L., Guigou, S., Varano, M., Figueira, J., ... Habot-Wilner, Z. (2020). A Collaborative Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema: The European DME Registry Study. *Ophthalmology*, 127(3), 377–393. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.10.005>

- Rowley, W. R., Bezold, C., Arikan, Y., Byrne, E., & Krohe, S. (2017). Diabetes 2030: Insights from Yesterday, Today, and Future Trends. *Population Health Management*, 20(1), 6–12. <https://doi.org/10.1089/pop.2015.0181>
- Ruiz-Medrano, J., Rodríguez-Leor, R., Almazán, E., Lugo, F., Casado-Lopez, E., Arias, L., & Ruiz-Moreno, J. M. (2021). Results of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in diabetic macular edema patients: Early versus late switch. *European Journal of Ophthalmology*, 31(3), 1135–1145. <https://doi.org/10.1177/1120672120929960>
- Ruiz-Moreno, J. M., & Ruiz-Medrano, J. (2023). Early-switch versus late-switch in patients with diabetic macular edema: a cost-effectiveness study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 261(4), 941–949. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05892-3>
- Sabanayagam, C., Banu, R., Chee, M. L., Lee, R., Wang, Y. X., Tan, G., Jonas, J. B., Lamoureux, E. L., Cheng, C. Y., Klein, B. E. K., Mitchell, P., Klein, R., Cheung, C. M. G., & Wong, T. Y. (2019). Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(2), 140–149. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30128-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30128-1)
- Scaramuzzi, M., Querques, G., Spina, C. La, Lattanzio, R., & Bandello, F. (2015). REPEATED INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT (OZURDEX) FOR DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina*, 35(6), 1216–1222. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000443>
- Scarinci, F., Jampol, L. M., Linsenmeier, R. A., & Fawzi, A. A. (2015). Association of Diabetic Macular Nonperfusion With Outer Retinal Disruption on Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmology*, 133(9), 1036. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2183>
- Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Bandello, F., Berg, K., Chakravarthy, U., Gerendas, B. S., Jonas, J., Larsen, M., Tadayoni, R., & Loewenstein, A. (2017). Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*, 237(4), 185–222. <https://doi.org/10.1159/000458539>
- Schorr, S. G., Hammes, H.-P., Müller, U. A., Abholz, H.-H., Landgraf, R., & Bertram, B. (2016). Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. *Deutsches Arzteblatt*, 113(48), 816–823.
- Schumann, R. G., & Gandorfer, A. (2014). Pathophysiology of vitreo-macular interface. In *Diseases of the vitreo-macular interface* (pp. 43–53). Springer.
- Shen, Y., Liu, K., & Xu, X. (2016). Correlation between Visual Function and Photoreceptor Integrity in Diabetic Macular Edema: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Current Eye Research*, 41(3), 391–399. <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1019003>
- Shin, H. J., Lee, S. H., Chung, H., & Kim, H. C. (2012). Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 250(1), 61–70. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1774-x>
- Singer, M. A., Dugel, P. U., Fine, H. F., Capone, A., & Maltman, J. (2018). Real-World Assessment of Dexamethasone Intravitreal Implant in DME: Findings of the Prospective, Multicenter REINFORCE Study. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 49(6), 425–435. <https://doi.org/10.3928/23258160-20180601-07>
- Sivaprasad, S., & Oyetunde, S. (2016). Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 10, 939–946. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S100168>
- Strauß, O. (2009a). Das Retinale Pigmentepithel. *Ophthalmologe*, 106(4), 297–298. <https://doi.org/10.1007/s00347-008-1868-y>
- Strauß, O. (2009b). Die Rolle des retinalen Pigmentepithels im Rahmen visueller Funktionen. *Ophthalmologe*, 106(4), 299–304. <https://doi.org/10.1007/s00347-008-1869-x>
- Tamura, H., Miyamoto, K., Kiryu, J., Miyahara, S., Katsuta, H., Hirose, F., Musashi, K., & Yoshimura, N. (2005). Intravitreal Injection of Corticosteroid Attenuates Leukostasis and Vascular Leakage in Experimental Diabetic Retina. *Investigative*

- Ophthalmology & Visual Science*, 46(4), 1440. <https://doi.org/10.1167/iov.04-0905>
- Tamura, K., Yokoyama, T., Ebihara, N., & Murakami, A. (2012). Histopathologic analysis of the internal limiting membrane surgically peeled from eyes with diffuse diabetic macular edema. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 56(3), 280–287. <https://doi.org/10.1007/s10384-012-0130-y>
- Tano, Y., Sugita, G., Abrams, G., & Machemer, R. (1980). Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. *American Journal of Ophthalmology*, 89(1), 131–136. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(80\)90239-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(80)90239-1)
- Totan, Y., Güler, E., & Gurağaç, F. B. (2016). Dexamethasone Intravitreal Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Bevacizumab Treatment. *Current Eye Research*, 41(1), 107–113. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.1002048>
- Trento, M., Durando, O., Lavecchia, S., Charrier, L., Cavallo, F., Costa, M. A., Hernández, C., Simó, R., & Porta, M. (2017). Vision related quality of life in patients with type 2 diabetes in the EUROCONDOR trial. *Endocrine*, 57(1), 83–88. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1097-0>
- Trento, M., Passera, P., Trevisan, M., Schellino, F., Sitia, E., Albani, S., Montanaro, M., Bandello, F., Scoccianti, L., Charrier, L., Cavallo, F., & Porta, M. (2013). Quality of life, impaired vision and social role in people with diabetes: A multicenter observational study. *Acta Diabetologica*, 50(6), 873–877. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0470-1>
- Ueki, M., Morishita, S., Kohmoto, R., Fukumoto, M., Suzuki, H., Sato, T., Kobayashi, T., Kida, T., Oku, H., Ikeda, T., & Shibayama, Y. (2016). Comparison of histopathological findings between idiopathic and secondary epiretinal membranes. *International Ophthalmology*, 36(5), 713–718. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0194-7>
- van Velthoven, M. E. J., Faber, D. J., Verbraak, F. D., van Leeuwen, T. G., & de Smet, M. D. (2007). Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 26(1), 57–77. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2006.10.002>
- Varma, R., Bressler, N. M., Doan, Q. V., Gleeson, M., Danese, M., Bower, J. K., Selvin, E., Dolan, C., Fine, J., Colman, S., & Turpcu, A. (2014). Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Macular Edema in the United States. *JAMA Ophthalmology*, 132(11), 1334. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2854>
- Virgili, G., Menchini, F., Casazza, G., Hogg, R., Das, R. R., Wang, X., & Michelessi, M. (2015). Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008081.pub3>
- Wang, J. W., Jie, C. H., Tao, Y. J., Meng, N., Hu, Y. C., Wu, Z. Z., Cai, W. J., & Gong, X. M. (2018). Macular integrity assessment to determine the association between macular microstructure and functional parameters in diabetic macular edema. *International Journal of Ophthalmology*, 11(7), 1185–1191. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.07.18>
- Weiss, M., Sim, D. A., Herold, T., Schumann, R. G., Liegl, R., Kern, C., Kreutzer, T., Schiefelbein, J., Rottmann, M., Priglinger, S., & Kortuem, K. U. (2018). COMPLIANCE and ADHERENCE of PATIENTS with DIABETIC MACULAR EDEMA to INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY in DAILY PRACTICE. *Retina*, 38(12), 2293–2300. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001892>
- Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Brucker, A. J., Ferris, F. L., Hampton, G. R., Jhaveri, C., Melia, M., & Beck, R. W. (2016). Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 123(6), 1351–1359. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.022>
- Wessel, M. M., Nair, N., Aaker, G. D., Ehrlich, J. R., D'Amico, D. J., & Kiss, S. (2012). Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, 96(5), 694–698. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300774>
- Wilkinson, C. P., Ferris, F. L., Klein, R. E., Lee, P. P., Agardh, C. D., Davis, M., Dills, D., Kampik, A., Pararajasegaram, R.,

- Verdaguer, J. T., & Lum, F. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110(9), 1677–1682. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00475-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00475-5)
- Wilson, M. S., Metink-Kane, M. M. (2007). Relationship between Optical Coherence Tomography–Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 114(3), 525–536. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.06.052>
- Wojtkowski, M., Leitgeb, R., Kowalczyk, A., Bajraszewski, T., & Fercher, A. F. (2002). In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *Journal of Biomedical Optics*, 7(3), 457. <https://doi.org/10.1117/1.1482379>
- Wong, T. Y., Sun, J., Kawasaki, R., Ruamviboonsuk, P., Gupta, N., Lansingh, V. C., Maia, M., Mathenge, W., Moreker, S., Muqit, M. M. K., Resnikoff, S., Verdaguer, J., Zhao, P., Ferris, F., Aiello, L. P., & Taylor, H. R. (2018). Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*, 125(10), 1608–1622. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>
- Wu, L. Z., Huang, Z. S., Wu, D. Z., & Chan, E. (1985). Characteristics of the capillary-free zone in the normal human macula. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 29(4), 406–411.
- Wykoff, C. C., Abreu, F., Adamis, A. P., Basu, K., Eichenbaum, D. A., Haskova, Z., Lin, H., Loewenstein, A., Mohan, S., Pearce, I. A., Sakamoto, T., Schlottmann, P. G., Silverman, D., Sun, J. K., Wells, J. A., Willis, J. R., Tadayoni, R., Aaberg, T., Abbey, A., ... Zheutlin, J. (2022). Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *The Lancet*, 399(10326), 741–755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00018-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00018-6)
- Xue, K., Yang, E., & Chong, N. V. (2017). Classification of diabetic macular oedema using ultra-widefield angiography and implications for response to anti-VEGF therapy. *British Journal of Ophthalmology*, 101(5), 559–563. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308704>
- Yanyali, A., Aytug, B., Horozoglu, F., & Nohutcu, A. F. (2007). Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema in Previously Vitrectomized Eyes. *American Journal of Ophthalmology*, 144(1), 124–126. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.02.048>
- Yau, J. W. Y., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., Chen, S. J., Dekker, J. M., Fletcher, A., Grauslund, J., Haffner, S., Hamman, R. F., Ikram, M. K., Kayama, T., Klein, B. E. K., Klein, R., Krishnaiah, S., Mayurasakorn, K., O'Hare, J. P., ... Wong, T. Y. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35(3), 556–564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
- Zandi, S., Lereuil, T., Freiberg, F., Pfau, M., Pfister, I. B., Gerhardt, C., Michels, S., Kodjikian, L., & Garweg, J. G. (2017). Long-Term Intravitreal Dexamethasone Treatment in Eyes with Pretreated Chronic Diabetic Macular Edema. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 33(8), 620–628. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0020>
- Zhang, X., Zeng, H., Bao, S., Wang, N., & Gillies, M. C. (2014). Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell & Bioscience*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-4-27>
- Ziemssen, F., Feltgen, N., Holz, F., Guthoff, R., Ringwald, A., Bertelmann, T., Wiedon, A., & Korb, C. (2017). Demographics of patients receiving Intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice: Healthcare research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0401-y>
- Ziemssen, Focke, Spital, G., Lemmen, K., Lang, G. E., & Agostini, H. (2020a). Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on treatment of diabetic macular edema: Situation August 2019. *Ophthalmologe*, 117(3), 218–247. <https://doi.org/10.1007/s00347-019-01015-2>
- Ziemssen, Focke, Spital, G., Lemmen, K., Lang, G. E., & Agostini, H. (2020b). Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e.V. (RG). Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Stellungnahme

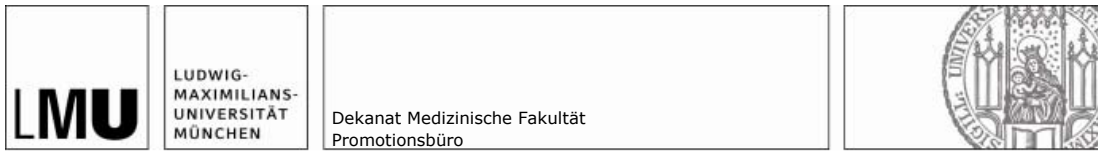
der DOG, der RG und des BVA zur Therapie des diabetischen Makulaödems. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*, 237(03), 325–352. <https://doi.org/10.1055/a-1097-3440>

7.5 Publikationsliste

Poster

Herold TR, Holzer N, Hagenau F, Kortuem KU, Priglinger SG, Schumann RG (2017). *Real-Life Data of Dexamethasone implant (OZURDEX®) treatment in diabetic macular edema*, DOG, Berlin.

7.6 Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Holzer, Nicole Carol Stefanie

Name, Vorname

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

**Behandlung des diabetischen Makulaödems
mit dem intravitrealen Dexamethason-Implantat**

Retrospektive Analyse einer Real-life Studie

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.

Zürich, 16.11.2025

Ort, Datum

Nicole C. S. Holzer

Unterschrift Nicole Carol Stefanie Holzer

7.7 Erklärung zur Übereinstimmung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Holzer, Nicole Carol Stefanie

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Behandlung des diabetischen Makulaödems
mit dem intravitrealen Dexamethason-Implantat**

Retrospektive Analyse einer Real-life Studie

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Zürich, 16.11.2025

Ort, Datum

Nicole C. S. Holzer

Unterschrift Nicole Carol Stefanie Holzer

7.8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meiner Doktormutter, Prof. Dr. Ricarda Schumann, meinen herzlichen Dank aussprechen. Ihre hervorragende Betreuung und Unterstützung waren während der Ausarbeitung der Arbeit von unschätzbarem Wert. Dank ihrer umfassenden Expertise und weitreichenden Überlegungen konnte ich diese Arbeit fertigstellen. Ich danke dir Ricarda für deine Zeit, Geduld und die stetige Erreichbarkeit.

Darüber hinaus möchte ich PD Dr. Tina Herold ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung danken. Ihr verdanke ich das Thema der Arbeit und die Anregungen während der Datenerfassung. Bei Dr. Felix Hagenau bedanke ich mich für die Hilfestellungen und Ratschläge zu Beginn der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Priglinger möchte ich für die Möglichkeit der Promotion an der Augenklinik der LMU meinen Dank aussprechen.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Mutter und Familie, ohne die so vieles in meinem Leben nicht möglich gewesen wäre. Ein besonderer Dank gilt meinem Freund, danke dir für deine Geduld und deinen stetigen Zuspruch. Seinen Eltern und meinen Freunden möchte ich ebenfalls für Ihre Unterstützung danken!