

Aus der Augenklinik
Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. Berthold Seitz)

**Der Einfluss der intravitrealen operativen
Medikamentengabe zur Behandlung des diabetischen
Makulaödems auf die Aktivität der proliferativen
diabetischen Retinopathie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2021

Vorgelegt von: **Wissam Aljundi**
geb. am: 07.04.1992 in Damaskus, Syrien

Diese Arbeit widme ich Adel, Najwa, Hussam, Laura und Sarah..

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Abkürzungen</u>	5
2. <u>Deklaration</u>	7
3. <u>Abstrakt auf Englisch</u>	8
4. <u>Abstrakt auf Deutsch</u>	9
5. <u>Einleitung</u>	10
5.1. <u>Der Diabetes mellitus und die Hyperglykämie</u>	10
5.2. <u>Die diabetische Retinopathie</u>	11
5.2.1. <u>Epidemiologie und Klassifikation</u>	11
5.2.2. <u>Pathophysiologie und biologische Eigenschaften</u>	12
5.2.3. <u>Inflammation bei der diabetischen Retinopathie</u>	13
5.2.4. <u>Risikofaktoren</u>	14
5.3. <u>Das diabetische Makulaödem</u>	16
5.3.1. <u>Epidemiologie und Klassifikation</u>	16
5.3.2. <u>Pathophysiologie</u>	18
5.4. <u>Das Screening auf diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem</u>	19
5.5. <u>Das Vorgehen bei diabetischer Netzhauterkrankungen</u>	20
5.5.1. <u>Diagnostik</u>	20
5.5.2. <u>Therapie</u>	23
6. <u>Studiendesign</u>	27
6.1. <u>Patienten und Methoden</u>	27
6.2. <u>Das Behandlungsprotokoll</u>	28
6.3. <u>Die Einschlusskriterien</u>	29
6.4. <u>Die Ausschlusskriterien</u>	29
6.5. <u>Die Zielgrößen</u>	30
6.6. <u>Die statistische Analyse</u>	30
6.7. <u>Die Hauptlimitation der Studie</u>	30

7. <u>Die Ergebnisse</u>	31
7.1. <u>Baseline-Charakteristika</u>	31
7.2. <u>Die zentrale Makuladicke</u>	34
7.3. <u>Der bestkorrigierte Fernvisus</u>	36
7.4. <u>Die Gesamtzahl der applizierten panretinalen Laserherde</u>	38
7.5. <u>Die Gesamtzahl der Injektionen</u>	38
8. <u>Diskussion</u>	42
9. <u>Schlussfolgerung</u>	47
10. <u>Literaturverzeichnis</u>	48
11. <u>Curriculum vitae</u>	58
12. <u>Dank</u>	60

1. Abkürzungen

AGEs	Advanced Glycation End products
BCVA	Best-Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierter Fernvisus)
BRB	Blood-Retina-Barrier (Blut-Retina-Schranke)
CMT	Central Macular Thickness (zentrale Makuladicke)
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes mellitus
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DR	Diabetische Retinopathie
DRCR	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DRD	Diabetic Retinal Disease (diabetische Netzhauterkrankungen)
DRIL	Dysorganisation of Retinal Inner Layers (Desorganisation der retinalen inneren Schichten)
DRN	Diabetische Retinale Neuropathie
ELM	External Limiting Membrane (Äußere Grenzmembrane)
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FLA	Fluoreszenzangiographie
HbA1C	Glykosyliertes Hämoglobin
HIF-1	Hypoxie-induzierbarer Faktor-1
IDDM	Insulin Dependent Diabetes mellitus (Insulinabhängiger Diabetes mellitus)
IRMA	Intraretinal Microvascular Abnormality (Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien)
IVOM	Intravitreale Operative Medikamentenapplikation
MA	Mikroaneurysmen
NIDDM	Insulin Independent Diabetes mellitus (Nicht Insulinabhängiger Diabetes mellitus)
NPDR	Nicht Proliferative Diabetische Retinopathie
NV	Neovaskularisationen
NVA	New Vessels of the Angle (Neovaskularisationen des Kammerwinkels)
NVD	New Vessels at Disc (Neovaskularisationen der Papille)
NVE	New Vessels Elsewhere (retinale Neovaskularisationen)

NVI	New Vessels of the Iris (Neovaskularisationen der Iris)
PDR	Proliferative Diabetische Retinopathie
PKC	Proteinkinase C
PRP	Panretinale Photokoagulation
SD-OCT	Spectral-Domain Optic Coherence Tomography (Spectral-Domain Optische Kohärenztomografie)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	Vascular-Endothelial-Growth-Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
WESDR	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
WHO	World Health Organization

2. Deklaration

Daten, Abbildungen und Text dieser Dissertation sind Teil eines eingereichten Artikels:

“Intravitreal injection for diabetic macular edema as adjunctive therapy for proliferative diabetic retinopathy: a retrospective study”

Autorenbeiträge

Name	Forschungsdesign	Erhebung der Daten	Analyse der Daten	Schreiben	Freigabe
Aljundi W	x	x	x	x	x
Suffo S	x				x
Munteanu C			x		x
Langenbacher A	x				x
Seitz B	x				x
Abdin AD	x				x

Name	Unterschrift
Aljundi W	
Suffo S	
Munteanu C	
Langenbacher A	
Seitz B	
Abdin AD	

3. Abstrakt auf Englisch

Purpose: To detect the impact of intravitreal injection (IVI) therapy with sole anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) or combined with steroids to treat diabetic macular edema (DME) on the activity of proliferative diabetic retinopathy (PDR) based on panretinal photocoagulation therapy (PRP) spots needed within 2 years.

Methods: A retrospective study of 102 eyes with primary onset early- and high-risk PDR and a minimum follow-up of 24 months divided into 2 groups: Group 1 (*G1*) included 40 eyes received only PRP and did not develop DME during the 2 years. Group 2 (*G2*) included 62 eyes received additional IVI therapy due to concomitant DME, with anti-VEGF only (*subgroup 2a, G2a*) or anti-VEGF agents and steroids (*subgroup 2b, G2b*). Main outcomes included central macular thickness (CMT, μm), best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR) and total number of applied PRP spots and IVI after 24 months.

Results: CMT was significantly higher in G2 compared to G1, initially ($p<0.01$) and after 24 months ($p=0.01$). CMT was significantly higher in G2b compared to G2a, both initially ($p=0.01$) and after 24 months ($p<0.01$). BCVA was significantly higher in G1 compared to G2, initially and after 24 months ($p=0.01$). BCVA was not significantly different between the two subgroups, initially ($p=0.54$) and after 24 months ($p=0.29$). The number of the applied PRP spots after 24 months was significantly higher in G1 compared to G2 ($p<0.01$) but not significantly different between the two subgroups ($p=0.8$).

Conclusion: Regardless of severity of concomitant DME, IVI with sole anti-VEGF or combined with steroids reduced the total number of PRP spots needed within 2 years significantly indicating a favorable effect on the activity of PDR. This might present IVI therapy with steroids as a potential therapeutic agent for PDR.

4. Abstrakt auf Deutsch

Ziel: Wir werden den Einfluss einer intravitrealen operativen Medikamentenapplikation (IVOM) mit reinen anti-vaskulärem endothelialen Wachstumsfaktor (Anti-VEGF) Präparaten oder in Kombination mit Steroiden zur Behandlung eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) auf die Aktivität der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) anhand der panretinalen Photokoagulationstherapie (PRP) Herde innerhalb von 2 Jahren untersuchen.

Methoden: Es wurden in dieser retrospektiven Studie 102 Augen mit primärer früher und Hochrisiko PDR und einem Follow-up von mindestens 24 Monaten eingeschlossen und in 2 Gruppen aufgeteilt. In Gruppe 1 (G1) wurden 40 Augen eingeschlossen, die nur PRP erhielten und kein DMÖ im Studienzeitraum entwickelten. In Gruppe 2 (G2) wurden 62 Augen eingeschlossen, die aufgrund eines begleitenden DMÖ eine zusätzliche IVOM-Therapie erhielten, entweder nur mit Anti-VEGF Präparaten (Subgruppe 2a, G2a) oder kombiniert mit Steroiden (Subgruppe 2b, G2b). Die Zielgrößen waren die zentrale Makuladicke (CMT, μm), der bestkorrigierte Visus (BCVA, logMAR) und die Gesamtzahl der applizierten PRP-Herde bzw. der durchgeführten IVOM nach 24 Monaten.

Ergebnisse: Die CMT war signifikant höher in Gruppe G2 im Vergleich zu Gruppe G1, initial ($p < 0,01$) und nach 24 Monaten ($p = 0,01$). Die CMT war signifikant höher in Subgruppe G2b im Vergleich zu Subgruppe G2a, initial ($p = 0,01$) und nach 24 Monaten ($p < 0,01$). Der BCVA war signifikant höher in Gruppe G1 im Vergleich zu G2, initial und nach 24 Monaten ($p = 0,01$). Der BCVA war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Subgruppen, initial ($p = 0,54$) und nach 24 Monaten ($p = 0,29$). Die Gesamtzahl der applizierten PRP-Herde nach 24 Monaten war signifikant höher in G1 im Vergleich zu G2 ($p < 0,01$), aber nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Subgruppen ($p = 0,8$).

Schlussfolgerung: Unabhängig vom Schweregrad des begleitenden DMÖ reduzierte die IVOM Therapie mit reinen Anti-VEGF Präparaten oder in Kombination mit Steroiden signifikant die Notwendigkeit der PRP Therapie, was einen positiven Effekt auf die Aktivität der PDR darstellt. Dies könnte die IVOM-Therapie mit Steroiden als potentielle Therapieoption für PDR empfehlen.

5. Einleitung

5.1. Der Diabetes mellitus und die Hyperglykämie

Der Diabetes mellitus (DM) ist eine Glukosestoffwechselerkrankung, die zu charakteristischen Komplikationen führt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichtet, dass weltweit etwa 422 Millionen Menschen an DM leiden, eine Zahl, die sich bis 2030 voraussichtlich verdoppeln wird. [1]

Die chronische Hyperglykämie als Folge des DM verursacht eine systemische mikrovaskuläre Pathologie, die das gesamte Gefäßsystem betrifft. Zu den Diabetes-spezifischen Komplikationen gehören die Retinopathie, die Nephropathie und die Neuropathie. Die retinalen Gefäße sind in der Regel frühe Indikatoren für das Fortschreiten der Erkrankung, und das Auge stellt die erste Stelle dar, an der eine Gefäßschädigung früh im Krankheitsverlauf diagnostiziert werden kann. [2]

Patienten mit allen Formen des Diabetes, einschließlich des insulinabhängigen Diabetes mellitus (IDDM) und des nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (NIDDM), sind anfällig für diese Komplikationen. Die Retinopathie ist so charakteristisch für Diabetes, dass ihr Vorhandensein in die nosologische Definition von NIDDM aufgenommen wurde. Nur eine Hyperglykämie von ausreichendem Ausmaß, die mit einer Retinopathie assoziiert ist, wird als NIDDM klassifiziert, während niedrigere Stufen der Hyperglykämie, die nicht mit einer Retinopathie einhergehen, als gestörte Glukosetoleranz klassifiziert werden. IDDM hat eine ausreichend ausgeprägte Präsentation und ein klinisches Erscheinungsbild, so dass eine solche Erweiterung der Definitionen nicht notwendig war. [3]

5.2. Die diabetische Retinopathie

5.2.1. *Epidemiologie und Klassifikation*

Die diabetische Retinopathie (DR) ist die häufigste Komplikation des DM. [4]

Die Prävalenz von DR wurde bereits in einer Reihe von bevölkerungsbasierten Studien untersucht. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 schätzte die Prävalenz der DR weltweit anhand der Ergebnisse von 35 separaten bevölkerungsbasierten Studien in den USA, Australien, Europa und Asien, die zwischen 1980 und 2008 durchgeführt wurden. Darauf basierend beträgt die Gesamtprävalenz für jegliche DR 35% und für das diabetische Makulaödem (DMÖ) 6,8% bei Personen mit Diabetes mellitus im Alter von 20-79 Jahren. Alle diese Prävalenzpunkte sind bei Menschen mit IDDM wesentlich höher als bei NIDDM. [5–12]

In Bezug auf die Progression schreitet die DR von der milden, mäßigen, bzw. schweren nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) zur proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) fort, welche sich in 3 Stufen (frühe, Hochrisiko und fortgeschrittene) klassifiziert. [13,14]

Die International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale hat anhand von Fundusbildern die NPDR in mild, moderat und schwer klassifiziert. Außerdem ist die PDR durch das Vorhandensein von Neovaskularisationen (NV) bzw. Glaskörper- oder präretinalen Blutungen gekennzeichnet. Die NV können an der Papille (new vessels at disc - NVD), im Bereich der Gefäßbögen (new vessels elsewhere - NVE), an der Iris (new vessels of the Iris – NVI), bzw. im Kammerwinkel (new vessels of the angle – NVA) proliferieren. [15–17]

Laut der Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) entwickelten etwa drei von vier Teilnehmern eine DR innerhalb von 10 Jahren, und von den Teilnehmern mit DR entwickelten etwa zwei Drittel eine schwerere NPDR und einer von fünf eine PDR. [6,13]

5.2.2. Pathophysiologie und biologische Eigenschaften

Die DR ist bereits als eine mikrovaskuläre Erkrankung bekannt. Die Hyperglykämie gilt als die wichtigste Ursache für die retinalen mikrovaskulären Schäden der DR. Mehrere Stoffwechsellaskaden wurden mit Hyperglykämie-induzierten Gefäßschäden in Verbindung gebracht, darunter sind am bekanntesten die Advanced Glycation End products (AGEs) und der Proteinkinase C (PKC). [18–20]

Die frühesten Reaktionen der retinalen Blutgefäße auf Hyperglykämie sind Dilatation der Blutgefäße und Blutflussänderungen. Diese Veränderungen werden als eine metabolische Autoregulation zur Erhöhung des retinalen Stoffwechsels bei Diabetikern angesehen. [18]

Der Verlust von Perizyten ist ein weiteres Merkmal der frühen Ereignisse der DR. Die Apoptose von Perizyten als Folge der Hyperglykämie wurde sowohl in In-vitro- als auch in In-vivo Studien nachgewiesen. [21,22] Da die Perizyten für die strukturelle Unterstützung der Kapillaren verantwortlich sind, führt ihr Verlust zu einer lokalisierten Ausstülpung der Kapillarwände. Dieser Prozess ist mit der Bildung von Mikroaneurysmen (MA) assoziiert, die das früheste klinische Anzeichen einer DR sind. [23] Neben dem Perizytenverlust werden in der Pathogenese der DR auch die Apoptose von Endothelzellen und die Verdickung der Basalmembran beobachtet, die gemeinsam zur Beeinträchtigung der inneren Blut-Retina-Schranke (BRB) beitragen. [24] Darüber hinaus führt ein ausgeprägter Verlust von Perizyten und Endothelzellen zu Kapillarverschlüssen und Ischämie. Die retinale Ischämie bzw. Hypoxie führt zu einer Hochregulation von dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) durch Aktivierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors-1 (HIF-1). [25]

Der VEGF ist laut mehreren klinischen und präklinischen Studien ein Schlüsselmediator bei der Entwicklung der retinalen NV. Patienten mit PDR haben im Vergleich zu jeder anderen Netzhauterkrankung die höchsten VEGF-Konzentrationen in der okulären Flüssigkeit. [26,27]

Der VEGF aktiviert zwei Tyrosinkinase-Rezeptoren, VEGFR-1 und VEGFR-2. Diese Rezeptoren regulieren die physiologische und pathologische Angiogenese. VEGFR-2 wird hauptsächlich auf vaskulären Endothelzellen exprimiert. Die Aktivierung von VEGFR-2 stimuliert die Proliferation, Migration und das Überleben von Endothelzellen sowie die Angiogenese und die mikrovaskuläre Permeabilität bei DR. Diese erhöhte Produktion von VEGF in PDR führt zur Bildung der NV, die sich später in verschiedenen pathologischen Formen wie Serumleckage, retinaler Blutung, Glaskörperblutung, Netzhautablösung oder neovaskulärem Glaukom manifestieren können. [26–28]

5.2.3. Inflammation bei der diabetischen Retinopathie

Die Inflammation der Netzhaut und des Glaskörpers wurde im Rahmen der DM sowohl in Tiermodellen als auch in Humanstudien festgestellt. [29] Die Rolle von Inflammation bei DR und DMÖ ist daher ein wichtiges Forschungsthema bzw. ein Ziel neuer Therapieansätze. Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass systemische Inflammation nicht für die charakteristischen Läsionen bei DR und DMÖ verantwortlich ist und, dass die lokale retinale Inflammation bei Diabetikern nicht mit der systemischen Inflammation assoziiert ist. [30] Die EURODIAB Prospective Complications Study fand in einer Querschnittsstudie eine Assoziation zwischen CRP, IL-6, TNF- α Serumkonzentrationen und dem Vorhandensein von DR bei Personen mit Typ-1-Diabetes. [31]

Viele inflammatorische Prozesse, einschließlich Leukostase, Neutrophilen- und Makrophageninfiltration, Komplement- und Mikrogliaaktivierung, Hochregulierung von Zytokinen, erhöhter Blutfluss, Gefäßpermeabilität und Gewebeödeme wurden in Tiermodellen und bei menschlichen Patienten mit DR beschrieben. Außerdem konnte eine Verlangsamung der DR durch die Hemmung von den im Rahmen des DM erhöhten pro-inflammatorischen Molekülen in Tiermodellen erreicht. [32–36]

5.2.4. Risikofaktoren

Da die DR eine Manifestation einer systemischen Erkrankung ist, beeinflussen viele systemische Faktoren die Entstehung bzw. die Progression der DR. Es ist erwiesen, dass die Kontrolle dieser Faktoren, einschließlich der Hyperglykämie und der arteriellen Hypertonie, die Inzidenz und das Fortschreiten von DR und Sehverlust reduzieren kann. Außerdem kann eine lipidsenkende Therapie vor schwerer DR wie PDR besser schützen. [37]

Die wichtigsten Risikofaktoren sind: [16]

a. Die Dauer des DM:

Die Dauer des Diabetes ist der stärkste Prädiktor für die Entwicklung und Progression der DR. Laut WESDR betrug die Prävalenz jeglicher DR bei DM-Patienten 8% nach 3 Jahren, 25% nach 5 Jahren, 60% nach 10 Jahren und 80% nach 15 Jahren. Die Prävalenz der PDR lag bei 0% nach 3 Jahren und stieg auf 25% nach 15 Jahren. Die Inzidenz der DR stieg ebenfalls mit zunehmender Dauer an. [6,38]

b. Die Hyperglykämie Kontrolle:

Viele wichtige Studien haben überzeugend gezeigt, dass das Progressionsrisiko der DR bei intensiver Behandlung der Hyperglykämie sinkt. Die Senkung des Spiegels des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) war mit einem signifikanten Rückgang der Progression der DR sowie der Inzidenz der PDR verbunden. Eine intensive Diabeteskontrolle führt zu einer Verringerung der Entwicklung und Progression aller diabetischen Komplikationen. [3,39]

c. Das Alter:

Die Prävalenz und der Schweregrad der DR nehmen mit zunehmendem Alter bei IDDM, nicht aber bei NIDDM zu. [6]

d. Die arterielle Hypertonie:

Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) und die WESDR legen nahe, dass die arterielle Hypertonie das Risiko und die Progression von DR erhöht. In der UKPDS führte eine strenge Kontrolle des Blutdrucks zu einer Reduktion des Fortschreitens der Retinopathie um 34% mit einem um 47% reduzierten Risiko einer Verschlechterung der Sehschärfe um drei Linien. [6,40]

e. Genetik:

In der WESDR wurde festgestellt, dass Patienten mit HLA-DR4 und ohne HLA-DR3 ein höheres Risiko haben, eine PDR zu entwickeln. Daten aus dem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) stellten eine genetische Prädisposition für Diabetes fest. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle bei der Ausprägung von DR spielen. [41,42]

f. Serumlipid:

Die Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) hat eine positive Korrelation zwischen den Serumlipiden und dem Risiko für retinale harte Exsudate bei NIDDM herausgefunden. [43]. Gupta et al. berichteten über eine Reduktion des Schweregrads harter Exsudate und der subfovealen Lipidmigration bei Patienten mit NIDDM und Dyslipidämie unter Verwendung eines Lipidsenkens. [44]

5.3. Das diabetische Makulaödem

5.3.1. *Epidemiologie und Klassifikation*

Die Epidemiologie des DMÖ ist im Gegensatz zur DR wesentlich weniger erforscht. Das könnte daran liegen, dass die Diagnosestellung des DMÖ selbst schwieriger als die der DR ist. Während die DR mit der Beurteilung von nicht stereoskopischen Fundusfotos ausreichend diagnostiziert und klassifiziert werden kann, ist die Diagnose des DMÖ mit der gleichen Modalität schwierig, da die Makulaverdickung klinisch schwer zu beurteilen ist. [30]

Das DMÖ ist eine Komplikation des DM, die bei etwa 6,8% der DM-Patienten auftritt und von den beiden Formen der DR unabhängig ist. Die PDR und das DMÖ sind die wichtigsten Erblindungsursachen bei Patienten mit DM. [5]

In der neuesten Klassifikation der vaskulären und neuralen Aspekte der diabetischen Netzhauterkrankung haben Abramoff et al. darauf hingewiesen, dass DMÖ und DR unterschiedliche Krankheitsbilder sind und zusammen mit der diabetischen retinalen Neuropathie (DRN) unter dem Begriff der diabetischen Netzhauterkrankung (DRD) zusammengefasst werden können (Abbildung-1). [45] Beispielsweise kann ein Patient eine DR ohne Zeichen eines DMÖ haben (Pat. 1) und umgekehrt (Pat. 2).

In der letzten Stellungnahme der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) wurde die Klassifikation der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des DMÖ verwendet. In dieser Klassifikation wurde das DMÖ nach dem von den Mikroaneurysmen stammenden Anteil der Leckage in der Fluoreszenzangiographie (FLA) als fokal ($\geq 67\%$), intermediär (33-66%) oder diffus ($< 33\%$) eingestuft. Sollte keine eindeutige Demarkationslinie um die Leckage vorliegen und die Leckage den gesamten Bereich der Fovea betrifft, wurde das DMÖ als diffus eingestuft. [46–48]

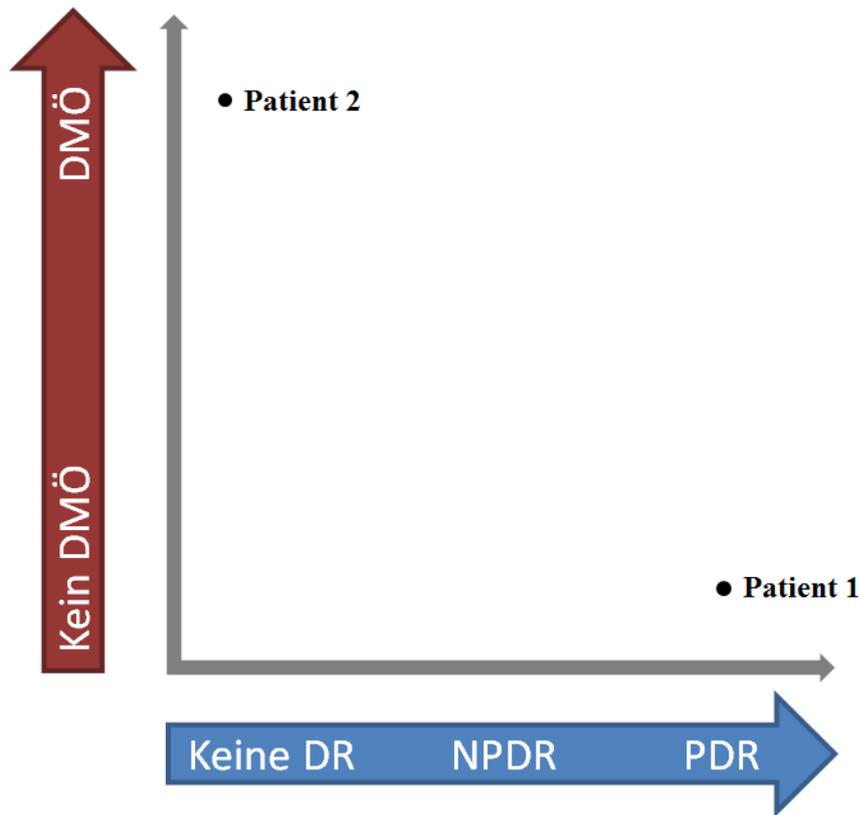


Abbildung-1

2-axige Verhältnisdarstellung der diabetischen Retinopathie (DR) und des diabetischen Makulaödems (DMÖ):

- Die *X*-Achse repräsentiert die DR Stadien: entweder keine DR, oder nicht proliferative diabetische Retinopathie in allen Formen (NPDR: milde, mäßige und schwere), oder proliferative diabetische Retinopathie in allen Formen (PDR: frühe, Hochrisiko, fortgeschritten).
- Die *Y*-Achse repräsentiert das DMÖ: das DMÖ ist entweder vorhanden oder nicht.

Patient 1: fortgeschrittenes Stadium der DR, nämlich eine PDR ohne Zeichen eines DMÖ.

Patient 2: DMÖ ohne Zeichen einer DR.

5.3.2. Pathophysiologie und biologische Eigenschaften

Obwohl die Hyperglykämie der stärkste Risikofaktor für das DMÖ darstellt, ist die genaue Pathogenese noch unklar. Die innere BRB reguliert das Flüssigkeits-Elektrolyt-Gleichgewicht in der Netzhaut. Der Zusammenbruch dieser Barriere führt zu einer Flüssigkeitsansammlung in den Schichten der Netzhaut, wie sie beim DMÖ zu beobachten ist. [49]

Ödem-induzierte Flüssigkeitsansammlungen im intrazellulären Raum werden als zytotoxisch definiert, während Flüssigkeitsansammlungen im extrazellulären Raum als vasogenes Ödem bezeichnet werden. Bei Patienten mit DMÖ treten beide Formen des Ödems auf: die zytotoxische Form zu Beginn und die vasogene Form im weiteren Verlauf. Die zytotoxische Form kann durch erhöhte Sorbitol-, Laktat- und Phosphatkonzentration im Intrazellularraum entstehen, sekundär zur Hyperglykämie. Die vasogene Form kann durch viele Moleküle, hauptsächlich VEGF, hervorgerufen werden. [49]

Das Vorhandensein von zytotoxischen und vasogenen Läsionen bei DM-Patienten induziert die Reduktion von Perizyten, Müllerzellen und Astrozyten, mit einer Zunahme von Basalmembrankapillaren und einer Abnahme der Anzahl von Endothelzellen, was wiederum die Hyperpermeabilität der retinalen Gefäße durch die Ruptur der BRB induziert. Diese Ruptur beginnt bereits bevor klinische Anzeichen einer DR beobachtet werden können. [50]

5.4. Screening auf diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem

Die DR kann fortschreiten und progredieren, ohne dass der Patient unmittelbare Symptome bemerkt. Daher ist ein Screening auf diese Erkrankung unerlässlich, um eine frühzeitige Behandlung der sehbedrohenden DR einleiten zu können. Es wurden verschiedene Methoden zum Screening auf DR verwendet, darunter die direkte Fundusuntersuchung und die Überprüfung von Fundusfotos, die in Mydriasis aufgenommen wurden. [51]

Bei Patienten mit IDDM sollte eine initiale ophthalmologische Untersuchung in Mydriasis 3-5 Jahre nach der Diagnose erfolgen. Diese sollte bei Patienten mit NIDDM direkt bei der Diagnose durchgeführt werden. Die Kontrolluntersuchungen sollten sowohl bei IDDM- als auch bei NIDDM- Patienten jährlich stattfinden. Bei stabilem Befund können weniger häufige Kontrolluntersuchungen (z.B alle 2-3 Jahre) in Betracht gezogen werden. Bei einer Progression der DR sind häufigere Kontrollen erforderlich. Eine Screening-Untersuchung ist vor dem 10. Lebensjahr in der Regel nicht erforderlich. [38,52]

Bei Diabetikerinnen sollte im Falle eines Schwangerschaftswunsches eine Untersuchung in Mydriasis durchgeführt werden, zudem sollten sie über das Risiko der Entwicklung bzw. Progression der bestehenden DR aufgeklärt werden. Diese sollte bei schwangeren Diabetikerinnen im ersten Trimester stattfinden und während der gesamten Schwangerschaft engmaschig wiederholt werden. [38]

5.5. Das Vorgehen bei diabetischer Netzhauterkrankungen

5.5.1. Diagnostik und Kontrollintervalle

Eine vollständige Erhebung der ophthalmologischen bzw. internistischen Anamnese, sowie eine Fundusuntersuchung in Mydriasis gehören zur Basisuntersuchung bei der Diagnose einer DR bzw. eines DMÖ.

a. Die Spectral-Domain optische Kohärenztomografie

Die Spectral-Domain optische Kohärenztomografie (SD-OCT) verwendet die Reflexion von Licht mit kurzer Kohärenzlänge (meistens 830 nm Wellenlänge bei einer Geschwindigkeit von 3108 m/s) und führt zu einer Auflösung von etwa 10 µm. Obwohl hochauflösende Ultraschallsysteme, die eine Auflösung von bis zu 20 µm ermöglichen, verfügbar sind, ist ihre Eindringtiefe in das Gewebe auf nur 4-5 mm begrenzt. Die klaren Medien des Auges ermöglichen die in-vivo, kontaktlose, und nicht-invasive Bildgebung mittels OCT, während die Bildgebung anderer Körpergewebe wie Luftröhre, Blase, Gastrointestinaltrakt und periphere Gefäße eine Endoskopie zur Lichtzufuhr erfordern. Das heutige OCT-Gerät wurde von einem Team aus Bioingenieuren und Augenärzten am Massachusetts Institute of Technology entwickelt und besteht aus einem Scanner, der an einer Spaltlampe befestigt ist, einem Videomonitor, einem Computer und einem Drucker. [53–55]

Die OCT stellt heutzutage weltweit eine wichtige diagnostische Standard-Methode mit exzellenter Reproduzierbarkeit dar und hilft bei der frühzeitigen Erkennung und Quantifizierung der DR bzw. des -vor allem subklinischen- DMÖ. [56–58] Außerdem bietet die SD-OCT eine in-vivo Darstellung der retinalen Anatomie an und ermöglicht die Erkennung folgender Hinweise einer schlechten Therapieprognose: [59–62]

- Desorganisation der inneren retinalen Schichten (DRIL)
- Unterbrechung der äußeren retinalen Schichten, insbesondere im Bereich der äußeren Grenzmembran (ELM) oder des Außenbereichs der Photorezeptoren.
- Ausgeprägte vitreomakuläre Traktion.
- Zentrale Atrophieareale.

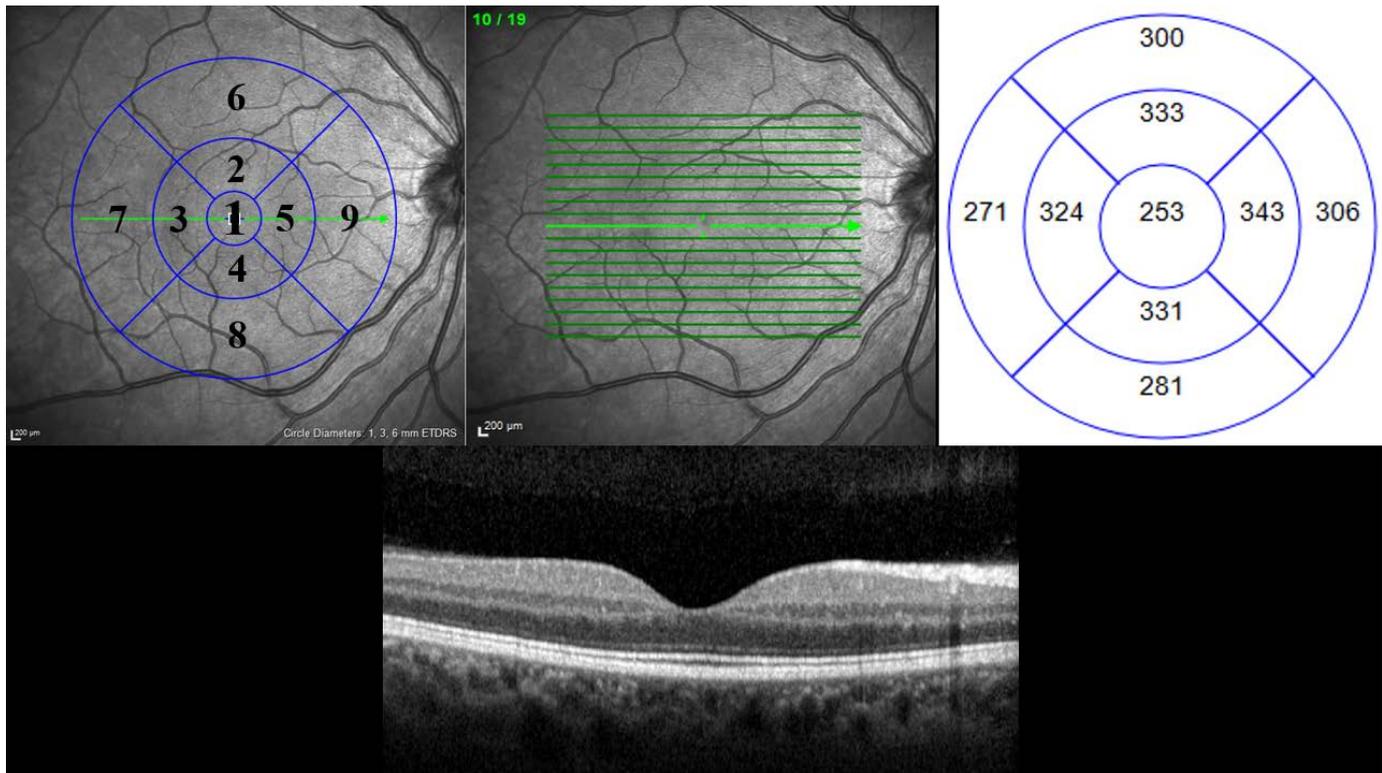


Abbildung-2

Beispiel der retinalen Dickenmessung mit der Spectral-Domain optischen Kohärenztomografie (SD-OCT) bei einem gesunden Probanden:

- 1- Oben links: Darstellung des Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Plots zentriert auf die Fovea. Die ETDRS-Bereiche sind entsprechend nummeriert. Die zentrale Makuladicke (CMT) wurde vom Bereich 1 erhoben (dieser betrug hier beispielsweise 253 μm).
- 2- Oben mitte: Das aufgezeichnete Rechteck zeigt den Scanbereich.
- 3- Oben rechts: Entsprechende Darstellung der retinalen Dicke. Die Werte sind in μm angegeben.
- 4- Unten: B-Line-Scan zentriert auf die Fovea.

b. Die Fluoreszenzangiographie

Die FLA stellt ein weiteres wichtiges invasives bildgebendes Verfahren dar, welche erstmals im Jahr 1961 beschrieben und im Jahr 1967 von Gass eingeführt wurde. [63,64]

Durch elektromagnetische Anstrahlung (das Exzitationslicht) in den substanzabhängigen Bereich der Wellenlänge (Emissionsspektrum) lassen sich bestimmte chemische Substanzen gezielt stimulieren, in dem sie die Energie der Strahlung absorbieren. Durch die Absorption der Strahlungsenergie werden freie Elektronen des Stoffes in einen höheren Energiezustand versetzt. Dieser höhere Energiezustand ist instabil, so dass die Elektronen wieder in einen niedrigeren Energiezustand zurückfallen und die aufgenommene Energie wieder abgeben, indem sie eine im Vergleich zur ursprünglichen Energie abgeschwächte elektromagnetische Strahlung aussenden. Diese Strahlenemission wird als Fluoreszenz bezeichnet. Sobald das stimulierende Licht ausfällt, hört das Fluoreszenzphänomen sofort auf, d.h. die Emissivität erfolgt unmittelbar nach der Absorption. Das Fluoreszein gehört zu den kristallinen Substanzen und ist gut wasserlöslich. Das Absorptionsspektrum findet sich im Bereich von 465-490 nm, also am Ende des blauen Bereichs des sichtbaren Lichts. Das Emissionsspektrum liegt bei 520-530 nm, das erklärt die grünlich-gelbe Fluoreszenz des Fluoreszeins. [65]

Die FLA ist heutzutage als Standard-Diagnoseverfahren für die Diagnose bzw. Kontrolle vieler retinaler Erkrankungen wie DMÖ, DR, Gefäßverschlüsse, und altersbedingte Makuladegeneration angesehen. Hierbei wird das Natrium-Fluoreszein intravenös injiziert (2,5 ml einer 10%igen Lösung*) und der Einstrom des Farbstoffs in die retinalen Gefäße mit einer Funduskamera dokumentiert. Es lässt sich somit beobachten, an welchen Stellen der Farbstoff aus den Gefäßen in das umliegende Gewebe austritt.

Darüber hinaus erlaubt die FLA die Erkennung der verschiedenen Vaskulopathien, wie z.B die MA, die intraretinalen mikrovaskulären Anomalien (IRMA) und die NV. Somit ist die FLA zur Klassifikation der DR essentiell.

5.5.2. Therapie

a. Die panretinale Photokoagulation

Die panretinale Photokoagulation (PRP) ist nach wie vor die Methode der Wahl bei der Behandlung der PDR. Sie führt zu einer Reduktion der VEGF-Produktion und des Sauerstoffbedarfs und verlangsamt so die Progression der PDR. Allerdings führt die PRP zu peripherem Sehverlust und peripherer Gesichtsfeldeinschränkung sowie möglicherweise zu einer Verschlechterung des vorbestehenden DMÖ. Selbst bei rechtzeitiger PRP entwickeln etwa 5% der Augen einen schweren Sehverlust, weshalb alternative Behandlungsmethoden dringend erforderlich sind. [66]

Aufgrund der Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen ETDRS Studie, die den Einsatz der PRP zur Behandlung des DMÖ verschiedenen Schweregrads studierte, stellte die fokale PRP eine wichtige Therapie für DMÖ über lange Zeit dar. In dieser Studie wurde über eine Stabilisierung des Visus in den 754 behandelten gegenüber den 1490 nicht behandelten Augen nach 3 Jahren berichtet. [67,68] Allerdings zeigten nur 3% der behandelten Augen eine Visusverbesserung von 3 oder mehr Zeilen im selben Zeitraum. Die Lasernarben durch die fokale Photokoagulation der Makula können sich nach Abschluss der Behandlung vergrößern. [69] Außerdem können die thermischen Effekte der Photokoagulation Komplikationen auslösen, darunter choroidale Neovaskularisation (CNV), verminderte choroidale Durchblutung, subretinale Fibrose und Gesichtsfeldausfälle (zentrale und parazentrale Skotome). [70–73]

Das Ziel der PRP ist es, die Bereiche der retinalen Ischämie zu zerstören, in denen VEGF produziert wird. Der Laser wirkt durch die Induktion einer thermischen Schädigung nach Absorption der Energie durch Gewebepigmente. Wenn nach einer Standard-PRP eine unzureichende Reaktion auftritt und keine vollständige Rückbildung der neuen Gefäße erreicht wird, kann die Behandlung durch eine weitere Laserbehandlung in unbehandelten Bereichen ergänzt werden. [74]

Im Allgemeinen behandeln die Ophthalmologen die mittlere periphere Netzhaut mit einem Laser, der ein 360° Areal abdeckt, mit ausreichendem Abstand zwischen den Laserherden (ca. 1,5 Herd), um eine Beeinträchtigung des peripheren Sehens zu vermeiden. In der klinischen Praxis wird die Laser-Energie für jeden einzelnen Patienten eingestellt, um einen adäquaten thermischen Effekt in der Netzhaut zu erreichen, Außerdem ist dies abhängig von Variablen wie der Klarheit der Medien, der Funduspigmentierung und der Applikationsmethode.

Es wird empfohlen, sehr intensive weiße Herde zu vermeiden, um mögliche Komplikationen wie Blutungen und Brüche in der Bruch'schen Membran, die zu CNV führen können, zu reduzieren. [74]

Die PRP wird in der Regel kurzfristig nach der Diagnose bei Patienten mit PDR eingeleitet, da das Risiko einer Glaskörperblutung und eines Sehverlusts hoch ist. Außer der Patienteneinwilligung gibt es keine weiteren absoluten Voraussetzungen für die Einleitung einer Behandlung. Die PRP wird in der Regel ambulant in der Praxis durchgeführt. Die Pupille wird erweitert, anschließend wird ein Lokalanästhetikum verabreicht. Mit Hilfe einer speziellen Kontaktlinse, die mit einem ophthalmischen Gel auf die Hornhaut aufgesetzt wird, wird die Netzhaut mit einem Spaltlampen-Lasersystem betrachtet und der Laser entsprechend auf die Netzhaut fokussiert. [75]

Wenn die PRP komplikationslos abgeschlossen wurde, erfolgt die Nachuntersuchung normalerweise innerhalb des ersten Monats und dann 3 bis 4 Monate nach Abschluss der Behandlung, um zu bestätigen, dass sich die NV zurückbildet. Wenn die NV an Größe zunimmt oder sich neue Bereiche der NV entwickeln, wird eine zusätzliche panretinale Photokoagulation durchgeführt. [75–77]

Die Einnahme von antithrombotischen Mitteln, einschließlich Aspirin, ist keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Behandlung. Bei Patienten, die akut erkrankt sind, kann die Lasertherapie verschoben werden, bis der Patient in der Lage ist, einen ambulanten Termin wahrzunehmen. Im Falle einer Glaskörperblutung kann die Durchführung der panretinalen Photokoagulation beeinträchtigt werden, da die Lichtenergie absorbiert wird, bevor sie die Netzhaut erreicht, und die Sicht auf die Netzhaut beeinträchtigt sein kann. In dieser Situation bleibt die Möglichkeit, auf das Abklingen der Blutung zu warten oder eventuell eine Vitrektomie durchzuführen. [75–77]

b. Die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM)

Die IVOM kam ursprünglich zur Behandlung von Netzhautablösungen und Glaskörperblutungen zum Einsatz. [78] Im Jahr 1895 führte Deutschmann die intravitreale Injektion von transplantiertem Kaninchen-Glaskörper durch [79], außerdem führte Ohm die intravitreale Injektion von Luft in den Glaskörperraum zur Behandlung von Netzhautablösungen durch. [80] Mit der Erforschung der BRB Anfang der 1970er Jahre begann die moderne Ära der IVOM. Die Ergebnisse dieser Forschungen gaben den Anstoß, Antibiotika zur Behandlung von Endophthalmitis, sowie Steroide zur Behandlung von intraokularen Entzündungen als IVOM einzusetzen, um die anatomischen Barrieren im Auge zu überwinden. Dieses Konzept läutete das Aufkommen der IVOM von entzündungshemmenden und antineoplastischen Wirkstoffen in den 70er bis 80er Jahren, von antiviralen Wirkstoffen in den 80er bis 90er Jahren, von Triamcinolonacetonid und Anti-VEGF Präparaten in den 2000er Jahren ein und bildete somit eine neue, effektive Art und Weise, Medikamente in das Auge zu applizieren. [78]

Um eine schnellere und stärkere Visusbesserung im Vergleich zur Laserkoagulation zu erreichen und die ungünstigen Nebenwirkungen der Lasertherapie zu vermeiden wurden neue Therapieeinsätze zur Behandlung des DMÖ erforscht. Die Steroide waren die erste Medikamentenklasse, die intravitreal zur Behandlung des DMÖ angewendet werden konnten. Triamcinolon, Dexamethason und Fluocinolon wurden in verschiedenen Formen angewendet. [81,82] Allerdings und trotz der initial großen Begeisterung für intravitreale Triamcinolon-Injektionen zeigte das Protokoll B des Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR), dass der fokale Laser zu besseren Visusergebnissen nach 3 Jahren im Vergleich zu 1 oder 4 mg Triamcinolon führte. Seitdem nahm die intravitreale Steroidtherapie eine sekundäre Rolle gegenüber der Therapie mit Anti-VEGF Präparaten ein. [83–86]

In Deutschland erfolgt die IVOM unter sterilen Bedingungen im Operationssaal nach mehrmaliger Gabe von lokalem Polyhexanid und Desinfektion des Bindehautsackes mit lokalem Povidon-Iod 3 Minuten vor der Injektion. [87]

Die infektiöse Endophthalmitis ist nach wie vor die verheerendste Komplikation nach der IVOM. In multizentrischen klinischen Studien lag die Inzidenz der Endophthalmitis bei 0,019-1,6% pro Patient unabhängig vom verwendeten Präparat. [88,89] In Anbetracht des oft schwerwiegenden Ausgangs der Endophthalmitis nach der IVOM und der Wichtigkeit einer sofortigen Behandlung sollten die behandelnden Ärzte alle Patienten anweisen, sich beim ersten

Zeichen einer Komplikation, wie z.B Sehverschlechterung, Rötung, oder Augenschmerzen, sofort vorzustellen. [90]

Der routinemäßige Einsatz von Antibiotika vor, während oder nach der IVOM zur Reduzierung der Endophthalmitisrate ist nicht ausreichend belegt. [91] Die retrospektiven Daten der DRCR berichteten über eine numerisch höhere Rate an Endophthalmitis bei der Verwendung von topischen Antibiotika vor der Injektion (6 von 4.694 Injektionen; 0,13 %) im Vergleich zu keiner Antibiotikagabe (1 von 3.333 Injektionen; 0,03 %). Daneben besteht die Gefahr der Resistenzbildung durch regelmäßigen niedrigdosierten lokalen Antibiotika-Einsatz. [92,93]

Bislang wurde der Einfluss der IVOM-Therapie auf die Aktivität der PDR ausschließlich mit Anti-VEGF Präparaten diskutiert. In dieser Studie wurde zum ersten Mal diesen Einfluss nicht nur mit Anti-VEGF Präparaten, sondern auch mit Steroiden studiert, was ein Forschungsthema vieler zukünftiger prospektiver Studien sein könnte.

6. Studiendesign

6.1. Patienten und Methoden

Retrospektiv analysierten wir die Daten aller Patienten mit primärer PDR, die sich zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2018 in unserer Klinik vorstellten, und schlossen 102 Augen ein, die unsere unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Die Augen wurden in 2 Hauptgruppen eingeteilt, je nach Vorhandensein eines initialen begleitenden DMÖ bei Baseline. Die Beobachtungszeit begann bei der Diagnose der PDR und endete nach 24 Monaten. Das DMÖ wurde durch das Vorhandensein jeglicher retinaler Verdickung oder harter Exsudate am hinteren Pol definiert, unabhängig von einer Beteiligung des Zentrums oder ischämischen Merkmalen.

- Gruppe 1 (**G1**: Augen ohne DMÖ, nur mit PRP behandelt wurden, n=40).
- Gruppe 2 (**G2**: Augen mit begleitendem DMÖ zu Beginn, die mit PRP und IVOM behandelt wurden, n=62).

Die PDR wurde nach der ETDRS Klassifikation anhand der Fundusbilder und der FLA Befunde in 2 Formen eingeteilt: Früh- und Hochrisiko-PDR. Hochrisiko-Merkmale sind wie folgt definiert: NVD über 1/3 bis 1/4 des Papillendurchmessers, NVD weniger als 1/3 bis 1/4 des Papillendurchmessers mit Glaskörper- oder präretinaler Blutung, NVE mit Glaskörper- oder präretinaler Blutung. Liegt keines der oben genannten Kriterien vor, wird die PDR als frühe PDR definiert. Bei Vorliegen einer Netzhautablösung, persistierender Glaskörperblutung oder NVG wird die PDR als fortgeschritten klassifiziert. [94] Des Weiteren wurde die PDR als aktiv klassifiziert, wenn eine NV im FLA nachgewiesen wurde und als inaktiv, wenn keine Anzeichen einer NV festgestellt wurden. [95]

Die Patienten in G2 wurden weiter in 2 Subgruppen gemäß dem angewandten IVOM-Präparat unterteilt:

- Subgruppe 2a (**G2a**: Augen, die während des Beobachtungszeitraums mit einer IVOM-Therapie mit reinen Anti-VEGF-Präparaten behandelt wurden, n=30).
- Subgruppe 2b (**G2b**: Augen, die initial mit Anti-VEGF-Präparaten behandelt und dann auf Steroide umgestellt wurden, n=32).

6.2. Behandlungsprotokoll

Die PRP-Therapie wurde bei allen Augen beider Gruppen mit einem konventionellen Argonlaser durchgeführt (Wellenlänge 532 nm, VISULAS, 532 s, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland; Lasereinstellungen: Pulsenergie: 150-400 mW, Pulsdauer 150 ms, Herdgröße 400 µm).

Die IVOM-Therapie:

- I. Alle Injektionen wurden in einem standardisierten intravitrealen Injektionszentrum in unserer Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. [87]
- II. Die initiale IVOM-Therapie in allen Augen der Gruppe 2 erfolgte mit Anti-VEGF-Präparaten [Bevacizumab (Avastin; Roche, Grenzach, Deutschland), Ranibizumab (Lucentis; Novartis, Nürnberg, Deutschland) bzw. Aflibercept (Eylea; Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland)] und wurde nach dem unten beschriebenen Schema durchgeführt.
- III. Patienten in G2b wurden auf Steroide [Dexamethason (Ozurdex; Allergan, Inc., Frankfurt, Deutschland) oder Fluocinolon (Iluvien; Alimera Sciences, Berlin, Deutschland)] umgestellt.

Das verwendete IVOM-Schema gemäß Leitlinien der DOG lautet: [59]

- I. Upload mit 4x IVOM mit Anti-VEGF-Präparaten in monatlichen Abständen.
- II. Nachsorgeuntersuchungen wurden monatlich nach der Upload-Phase durchgeführt.
- III. Bei einem trockenen Befund für mehr als 6 Monate nach der letzten Upload-Phase wurden Nachsorgekontrollen in 2-monatigen Abständen durchgeführt (oder früher bei subjektiver Verschlechterung).
- IV. Die Weiterbehandlung erfolgte nach der Upload-Phase, solange bis:
 - keines der folgenden Abbruchkriterien vorlag:
 - BCVA (in logMAR) > 1,3 (außer bei Medientrübung) ohne Aussicht auf Besserung.
 - Keine weitere Besserung der Morphologie zu erreichen (Atrophie, Ischämie).

In diesem Falle wurde die Therapie abgebrochen oder das Medikament gewechselt.

- keines der folgenden Erfolgskriterien lag vor:
 - BCVA (in logMAR) < 0.
 - Ein foveales Ödem war nicht mehr vorhanden.

In diesem Falle wurde die Therapie pausiert.

- Eines der Wirksamkeitskriterien noch erfüllt war:
 - Weitere Verbesserung der Sehschärfe (>5 Buchstaben in den letzten 3 Monaten).
 - Verminderung des Ödems (>10% in den letzten 3 Monaten).
- V. Erneute Behandlung im Falle einer erneuten morphologischen oder funktionellen Reaktivität:
 - Mit 2x Upload (2-24 Monate nach der letzten Injektion).
 - Mit 4x Upload (>24 Monate nach der letzten Injektion).

6.3. Die Einschlusskriterien

- I. Patienten beiderlei Geschlechts, 18 Jahre alt oder älter mit entweder einem IDDM oder einem NIDDM.
- II. Primäre PDR.
- III. Mindest Follow-up von 24 Monaten.

6.4. Die Ausschlusskriterien

- I. Vorbehandlung der DR bzw. des DMÖ mit fokaler Laserkoagulation, PRP oder IVOM.
- II. Augen mit begleitenden retinalen Pathologien, die zu einem zystoiden Makulaödem, erhöhter Netzhautdicke oder retinaler Neovaskularisation führen können (z.B. Gefäßverschlüsse, abgelaufene oder akute Uveitis jeglicher Art, postoperatives Makulaödem, altersbedingte Makuladegeneration, epiretinale Gliose) wurden ausgeschlossen.
- III. Augen in G1, die während des Beobachtungszeitraums ein DMÖ entwickelten.
- IV. Fortgeschrittene PDR.
- V. Schwangere.

6.5. Die Zielgrößen

- I. Die zentrale Makuladicke (CMT, in μm , gemessen mit Spectral Domain Optical Coherence Tomography (Spectralis SD-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland)).
- II. Der bestkorrigierte Fernvisus (BCVA, initial in dezimal erhoben und auf logMAR vor Durchführung der Statistik umgerechnet).
- III. Die Anzahl der applizierten PRP-Herde.

6.6. Die statistische Analyse

Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) erhoben und mit SPSS Version 27 (SPSS Inc, Chicago, IL) ausgewertet.

Wir verwendeten den Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Variablen und den T-Test für normalverteilte. Zum Vergleich von Häufigkeiten verwendeten wir den Chi-Quadrat (χ^2)-Test. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

6.7. Die Hauptlimitationen der Studie:

Die wichtigsten potenziellen Einschränkungen unserer Studie waren der retrospektive Charakter der Arbeit, eine relativ kleine Population aus einem einzigen medizinischen Zentrum und die Verwendung von dezimalen Sehschärfen im Gegensatz zu ETDRS-Sehtafeln bei der Erhebung. Um jedoch zuverlässigere Werte zur Beschreibung der BCVA-Verbesserung zu erhalten, wurden die Dezimalwerte vor der Durchführung der Statistik in logMAR mit der Formel $[\text{BCVA} (\text{logMAR}) = -\log (\text{BCVA Dezimalwert})]$ umgerechnet. [96]

7. Die Ergebnisse

7.1. Die Baseline-Charakteristika

7.1.1. In den Hauptgruppen (Tab. 1):

Beim Einschluss betrug das Durchschnittsalter (Jahre) 60 ± 17 in G1 und 61 ± 14 in G2 ($p=0,98$). In G1 befanden sich 24 Männer (60%) und 16 Frauen (40%), im Vergleich zu 41 Männer (66%) und 21 Frauen (34%) in G2 ($p=0,52$). In G1 waren 22 Patienten (55%) mit IDDM und 18 Patienten (45%) mit NIDDM, im Vergleich zu 32 Patienten (51%) mit IDDM und 30 Patienten (49%) mit NIDDM in G2 ($p=0,84$). Das initiale HbA1c betrug $8,25\pm 0,74\%$ in G1 und $8,44\pm 0,86\%$ in G2 ($p=0,23$). Beim Einschluss betrug die Dauer des DM (Jahre) $26,16\pm 12,61$ in G1 und $20,29\pm 11,82$ in G2 ($p=0,025$). Initial befanden sich 33 Patienten (82%) mit früher- und 7 Patienten (18%) mit Hochrisiko-PDR in G1 im Vergleich zu 50 Patienten (80%) mit früher- und 12 Patienten (20%) mit Hochrisiko-PDR in G2 ($p=0,81$). Die fortgeschrittene PDR stellte ein Ausschlusskriterium dar.

7.1.2. In den Subgruppen (Tab. 2):

Beim Einschluss betrug das Durchschnittsalter (Jahre) 58 ± 13 in G2a und 64 ± 13 in G2b ($p=0,07$). In G2a befanden sich 21 Männer (70%) und 9 Frauen (30%), im Vergleich zu 20 Männer (62%) und 12 Frauen (38%) in G2b ($p=0,53$). In G2a waren 15 Patienten (50%) mit IDDM und 15 Patienten (50%) mit NIDDM, im Vergleich zu 17 Patienten (53%) mit IDDM und 15 Patienten (47%) mit NIDDM in G2b ($p=0,80$). Das initiale HbA1c betrug $8,62\pm 0,79\%$ in G2a und $8,28\pm 0,91\%$ in G2b ($p=0,12$). Beim Einschluss betrug die Dauer des DM (Jahre) $17,93\pm 10,07$ in G2a und $22,50\pm 13,02$ in G2b ($p=0,21$). Initial befanden sich 26 Patienten (85%) mit früher- und 4 Patienten (15%) mit Hochrisiko-PDR in G2a im Vergleich zu 24 Patienten (75%) mit früher- und 8 Patienten (25%) mit Hochrisiko-PDR in G2 ($p=0,24$). Die fortgeschrittene PDR stellte ein Ausschlusskriterium dar.

Tab. 1: Baseline Charakteristika der beiden Hauptgruppen:

Baseline Charakteristika der Hauptgruppen (Mittelwerte±SD)			
Parameter	G1 (n=40)	G2 (n=62)	p-Wert
Alter beim Einschluss (Jahre)	60±17	61±14	0,98
Geschlecht (männlich/weiblich)	60% / 40%	66% / 34%	0,52
DM-Typ (IDDM/NIDDM)	55% / 45%	51% / 49%	0,84
Initiales HbA1c	8,25±0,74 %	8,44±0,86 %	0,23
Dauer des DM beim Einschluss (Jahre)	26,16±12,61	20,29±11,82	0,025
PDR-Typ (frühe/Hochrisiko)	82% / 18%	80% / 20%	0,81
DM: Diabetes mellitus. IDDM: insulinabhängiger Diabetes mellitus. NIDDM: nicht- insulinabhängiger Diabetes mellitus. HbA1c: Glykiertes Hämoglobin. PDR: proliferative diabetische Retinopathie.			

Gruppe 1 (G1) Augen mit nur proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR), behandelt nur mit panretinaler Photokoagulation (PRP). **Gruppe 2** (G2) Augen mit PDR und begleitendem diabetischem Makulaödem (DMÖ), behandelt mit PRP und intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM).

Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben; die p-Werte beziehen sich auf statistische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 2: Baseline Charakteristika der beiden Subgruppen:

Baseline Charakteristika der Subgruppen (Mittelwerte±SD)			
Parameter	G2a (n=30)	G2b (n=32)	p-Wert
Alter beim Einschluss (Jahre)	58±13	64±13	0,07
Geschlecht (männlich/weiblich)	70% / 30%	62% / 38%	0,53
DM-Typ (IDDM/NIDDM)	50% / 50%	53% / 47%	0,80
Initiales HbA1c	8,62±0,79%	8,28±0,91%	0,12
Dauer des DM beim Einschluss (Jahre)	17,93±10,07	22,50±13,02	0,21
PDR-Typ (frühe/Hochrisiko)	85% / 15%	75% / 25%	0,24
DM: Diabetes mellitus. IDDM: insulinabhängiger Diabetes mellitus. NIDDM: nicht- insulinabhängiger Diabetes mellitus. HbA1c: Glykiertes Hämoglobin. PDR: proliferative diabetische Retinopathie.			

Gruppe 2a (G2a) Augen, die während des Beobachtungszeitraums mit PRP und einer reinen IVOM-Therapie mit Anti-VEGF-Präparaten behandelt wurden. **Gruppe 2b** (G2b) Augen, die mit PRP und IVOM initial mit Anti-VEGF-Präparaten behandelt wurden und dann auf Steroide umgestellt wurden.

Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben; die p-Werte beziehen sich auf statistische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

7.2. Die zentrale Makuladicke (CMT, in μm)

Die initiale CMT (in μm) betrug $301,6 \pm 69,5$ in G1 und $432,1 \pm 164,2$ in G2 ($p < 0,01$). Diese betrug am Ende des Beobachtungszeitraums $308,9 \pm 59,7$ in G1 und $382,1 \pm 143,8$ in G2 ($p = 0,01$). Am Ende der 2 Jahre zeigte sich die CMT in G1 nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,55$), während sie in G2 signifikant abnahm ($p = 0,03$), (Abbildung 3-a).

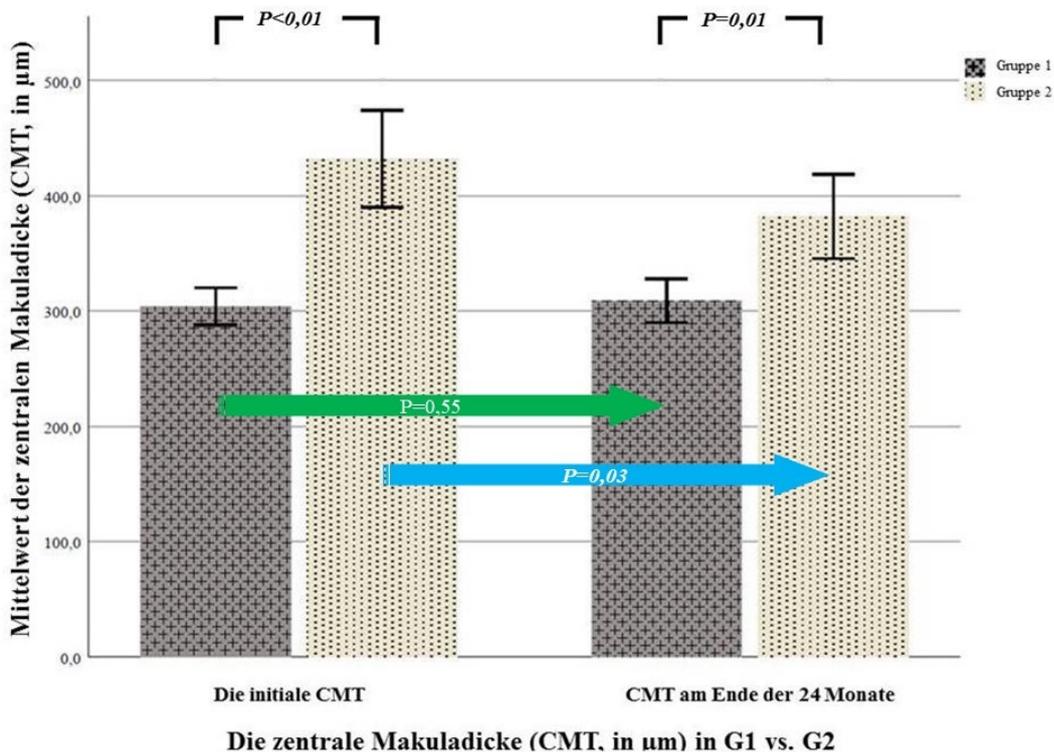


Abbildung 3-a:

Die CMT (μm) unterschied sich statistisch signifikant zwischen den beiden Hauptgruppen, sowohl initial ($p < 0,01$) als auch nach 24 Monaten ($p = 0,01$). Am Ende der 2 Jahre zeigte sich die CMT in G1 nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,55$), während sie in G2 signifikant abnahm ($p = 0,03$).

Gruppe 1 (G1) Augen mit nur proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR), behandelt nur mit panretinaler Photokoagulation (PRP). Gruppe 2 (G2) Augen mit PDR und begleitendem diabetischem Makulaödem (DMÖ), behandelt mit PRP und intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM).

Die CMT (in μm) war in G2a sowohl initial als auch am Ende des Beobachtungszeitraums signifikant niedriger als in G2b: initial: $385,1 \pm 128,9$ vs. $474,8 \pm 182,2$ ($p=0,01$), am Ende der zwei Jahre: $338,8 \pm 132,3$ vs. $425,0 \pm 144,0$ ($p<0,01$) in G2a vs. G2b. Am Ende der 2 Jahre zeigte sich die CMT nicht signifikant unterschiedlich in beiden Subgruppen ($p=0,12$ in G2a und $p=0,13$ in G2b), (Abbildung 3-b).

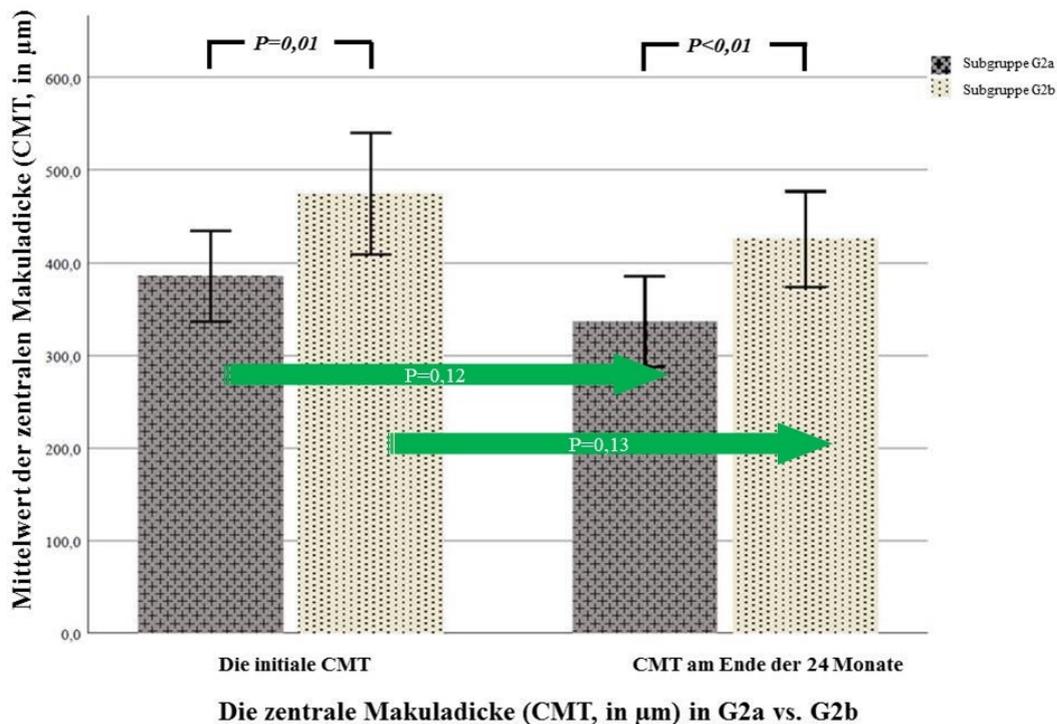


Abbildung 3-b:

Die CMT (μm) unterschied sich statistisch signifikant zwischen den beiden Subgruppen, sowohl bei Baseline ($p=0,01$) als auch nach 24 Monaten ($p<0,01$). Am Ende der 2 Jahre zeigte sich die CMT nicht signifikant unterschiedlich in beiden Subgruppen ($p=0,12$ in G2a und $p=0,13$ in G2b).

Gruppe 2a (G2a) Augen, die während des Beobachtungszeitraums mit PRP und einer reinen IVOM-Therapie mit Anti-VEGF-Präparaten behandelt wurden. Gruppe 2b (G2b) Augen, die mit PRP und IVOM initial mit Anti-VEGF-Präparaten behandelt wurden und dann auf Steroide umgestellt wurden.

7.3. Der bestkorrigierte Fernvisus (BCVA, in logMAR)

Der initiale BCVA betrug $0,27 \pm 0,44$ in G1 und $0,36 \pm 0,39$ in G2 ($p=0,01$). Am Ende des Beobachtungszeitraums lag der BCVA bei $0,28 \pm 0,31$ in G1 und $0,46 \pm 0,45$ in G2 ($p=0,01$). Der BCVA zeigte sich am Ende der 2 Jahre nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen ($p=0,28$ in G1 und $p=0,10$ in G2), (Abbildung 4-a).

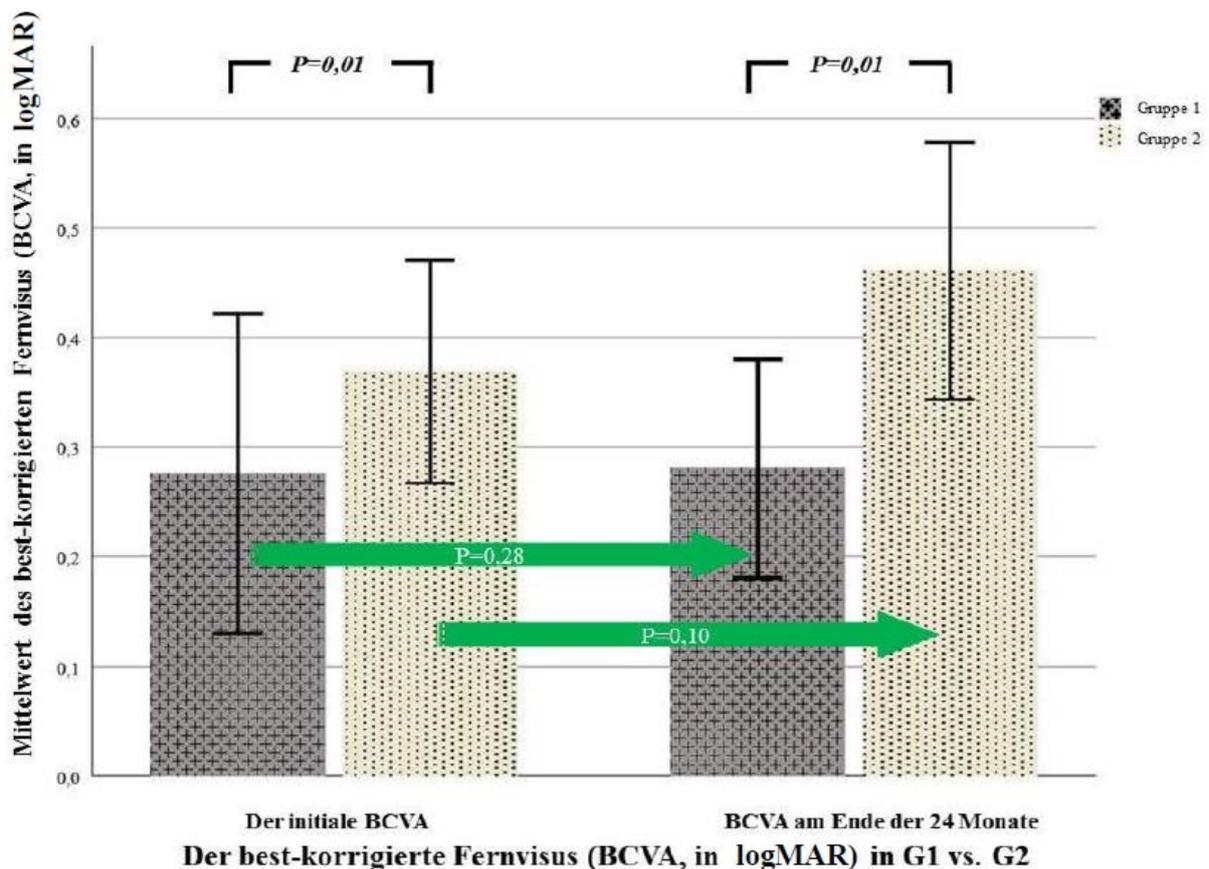


Abbildung 4-a:

Der BCVA (logMAR) unterschied sich statistisch signifikant zwischen den beiden Hauptgruppen, sowohl zu Studienbeginn als auch nach 24 Monaten ($p=0,01$). Der BCVA zeigte sich am Ende der 2 Jahre nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen ($p=0,28$ in G1 und $p=0,10$ in G2).

Gruppe 1 (G1) Augen mit nur proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR), behandelt nur mit panretinaler Photokoagulation (PRP). Gruppe 2 (G2) Augen mit PDR und begleitendem diabetischem Makulaödem (DMÖ), behandelt mit PRP und intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM).

Der initiale BCVA betrug $0,31 \pm 0,40$ in G2a und $0,41 \pm 0,37$ in G2b ($p=0,54$). Am Ende des Beobachtungszeitraums lag der BCVA bei $0,42 \pm 0,44$ in G2a und $0,5 \pm 0,46$ in G2b ($p=0,29$). Der BCVA unterschied sich am Ende der 2 Jahren nicht signifikant im Vergleich zum initialen BCVA in beiden Subgruppen ($p=0,38$ in G2a und $p=0,13$ in G2b), (Abbildung 4-b).

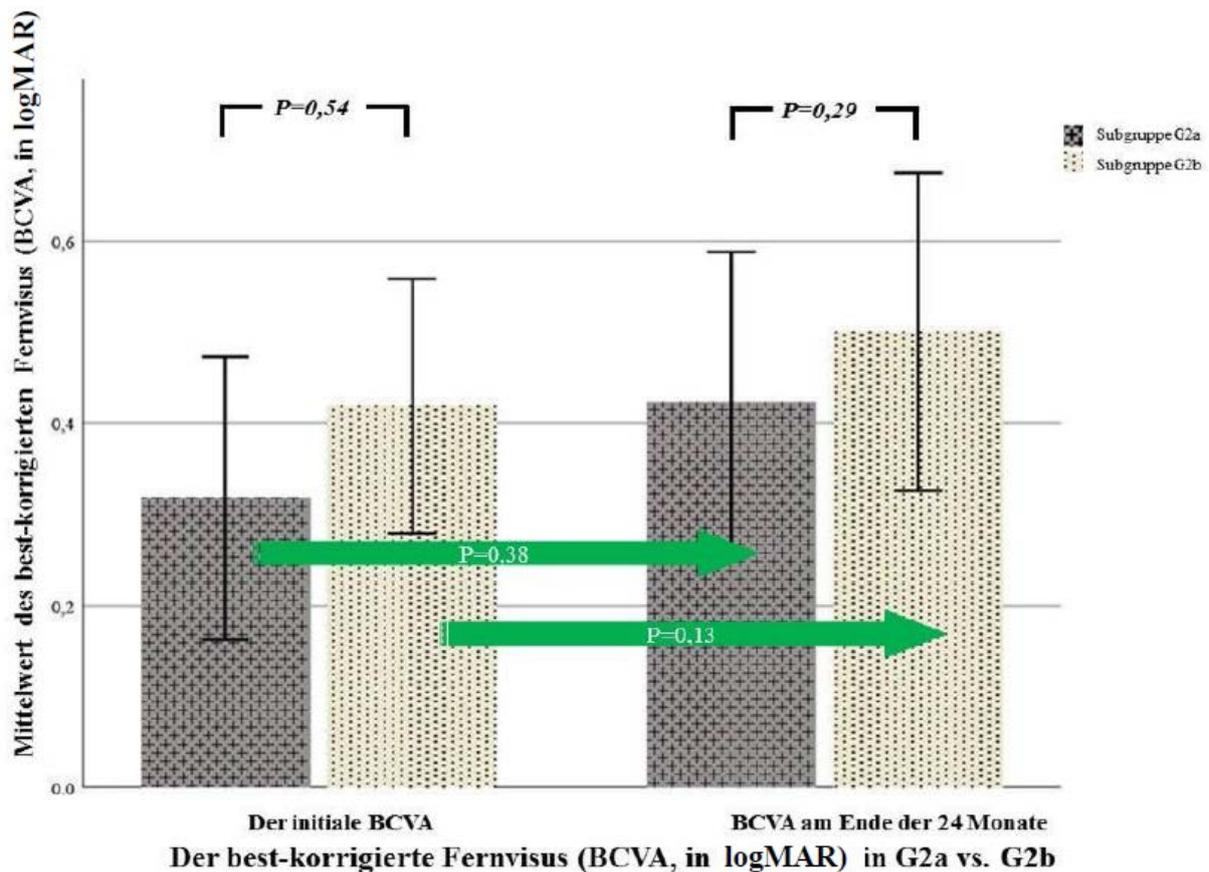


Abbildung 4-b:

Der BCVA (logMAR) unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Subgruppen, sowohl bei Studienbeginn ($p=0,54$) als auch nach 24 Monaten ($p=0,29$). Der BCVA unterschied sich am Ende der 2 Jahre statistisch nicht signifikant in beiden Subgruppen im Vergleich zum initialen BCVA ($p=0,38$ in G2a und $p=0,13$ in G2b).

Gruppe 2a (G2a) Augen, die während des Beobachtungszeitraums mit PRP und einer reinen IVOM-Therapie mit Anti-VEGF-Präparaten behandelt wurden. Gruppe 2b (G2b) Augen, die mit PRP und IVOM initial mit Anti-VEGF-Präparaten behandelt wurden und dann auf Steroide umgestellt wurden.

7.4. Die Gesamtzahl der applizierten PRP-Herde

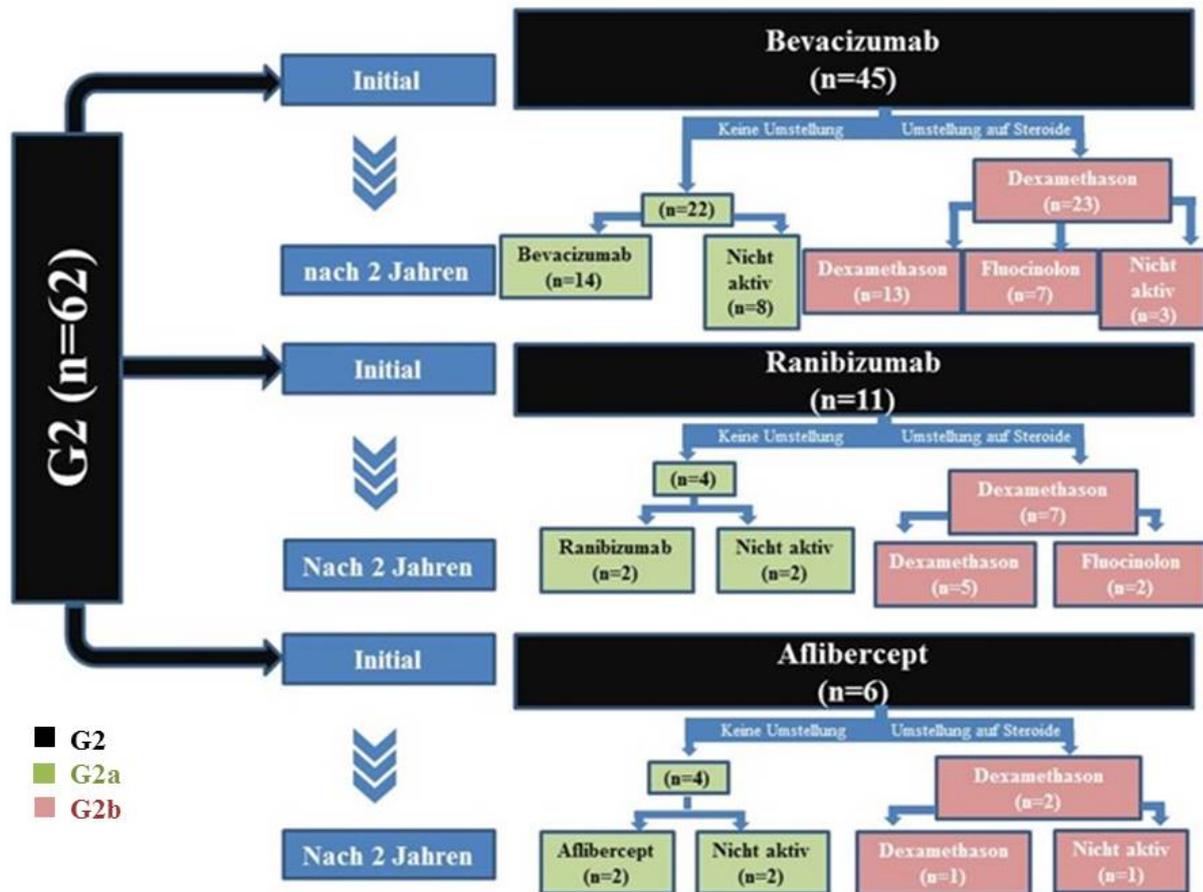
Die Gesamtzahl der applizierten PRP-Herde am Ende des Beobachtungszeitraums betrug $2427,4 \pm 885,0$ in G1 und $1528,8 \pm 468,6$ in G2 ($p < 0,01$). Die Gesamtzahl der applizierten PRP-Herde am Ende des Beobachtungszeitraums betrug war $1528 \pm 424,6$ in G2a und $1552,8 \pm 512$ in G2b ($p = 0,8$).

7.5. Die Gesamtzahl der Injektionen

Eine detaillierte Beschreibung der durchgeführten IVOM-Therapie in G2 und den beiden Subgruppen ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Gesamtzahl der IVOM-Spritzen am Ende des Beobachtungszeitraums in G2 betrug 11 ± 4 . Im Einzelnen waren dies 10 ± 4 in G2a (alle mit Anti-VEGF-Präparaten) und 12 ± 4 in G2b (davon 8 ± 4 mit Anti-VEGF-Präparaten und 4 ± 2 mit Steroiden) ($p = 0,035$). Die Umstellung von Anti-VEGF auf Steroide erfolgte in G2b nach einem Mittelwert von $9,9 \pm 4,7$ Monaten.

Abbildung 5:

Eine detaillierte Beschreibung der intravitrealen Therapie in beiden Subgruppen innerhalb der Beobachtungszeit (24 Monate).



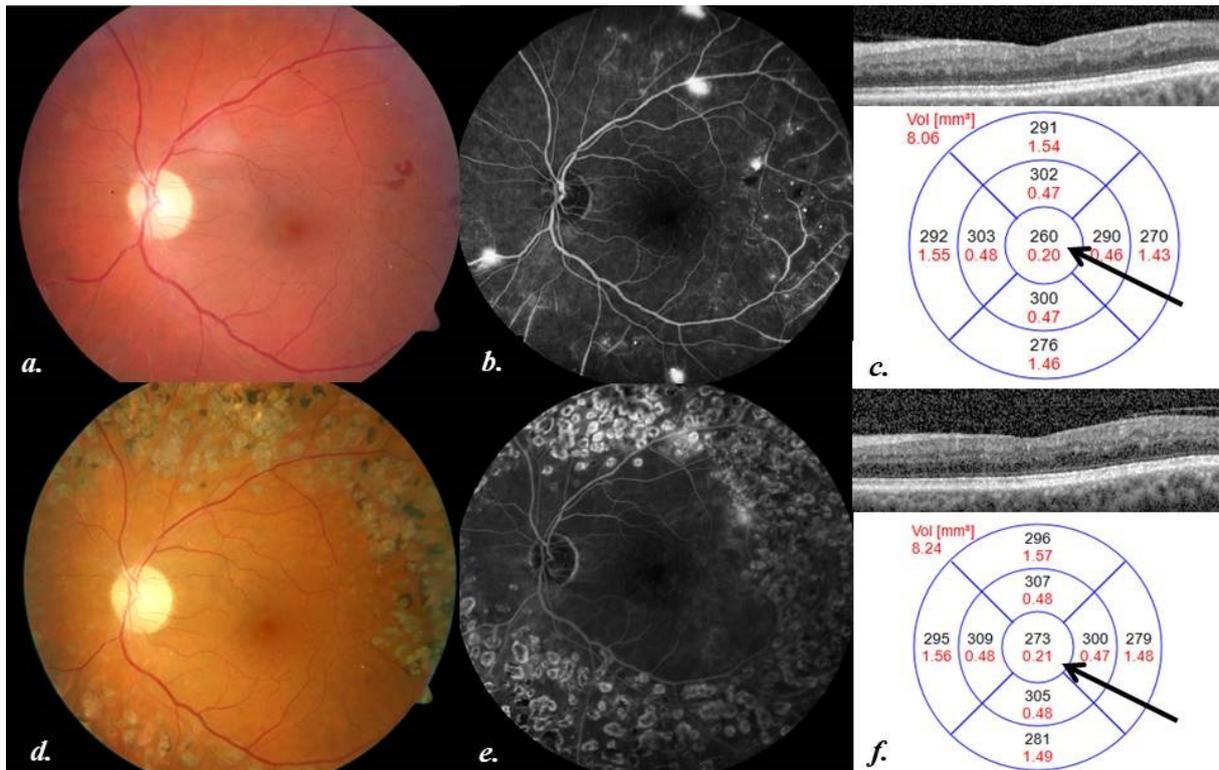


Abbildung-6a

Der 2-jährige Verlauf eines 65-jährigen Patienten der Gruppe 1 mit früher proliferativer diabetischer Retinopathie ohne diabetisches Makulaödem am linken Auge:

- Fundusfoto der ersten Vorstellung.
- Fluoreszenzangiographie der ersten Vorstellung.
- Kohärenztomografie der Makula bei der ersten Vorstellung: die zentrale Makuladicke (Pfeile, 260 μm).
- Fundusfoto am Ende der 2 Jahre: die Gesamtzahl der applizierten panretinalen Laserherde (PRP) betrug 2453.
- Fluoreszenzangiographie am Ende der 2 Jahre.
- Kohärenztomografie der Makula am Ende der 2 Jahre: die zentrale Makuladicke (Pfeile, 273 μm).

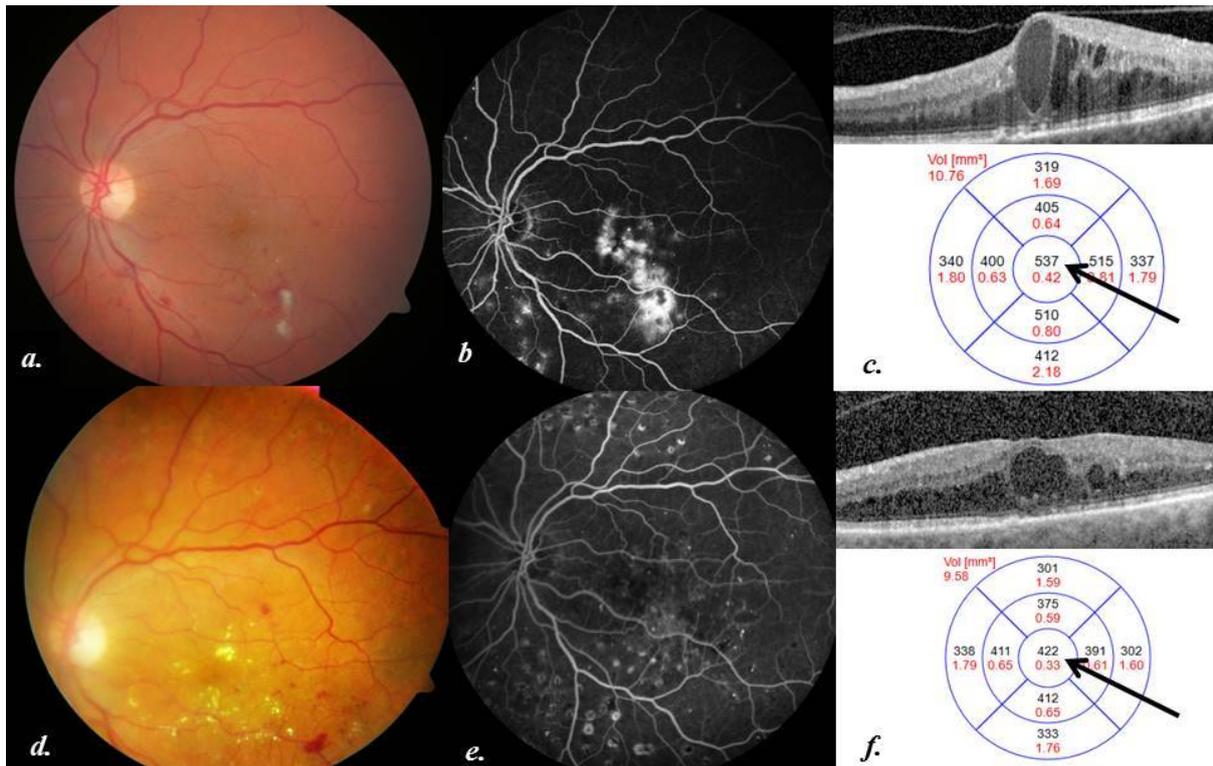


Abbildung-6b

Der 2-jährige Verlauf einer 86-jährigen Patientin der Subgruppe 2a mit früher proliferativer diabetischer Retinopathie und diabetischem Makulaödem am linken Auge:

- a. Fundusfoto der ersten Vorstellung.
- b. Fluoreszenzangiographie der ersten Vorstellung.
- c. Kohärenztomografie der Makula bei der ersten Vorstellung: die zentrale Makuladicke (Pfeile, 537 μm).
- d. Fundusfoto am Ende der 2 Jahre: die Gesamtzahl der applizierten panretinalen Laserherde (PRP) betrug 954.
- e. Fluoreszenzangiographie am Ende der 2 Jahre.
- f. Kohärenztomografie der Makula am Ende der 2 Jahre: die zentrale Makuladicke (Pfeile, 422 μm).

Die erhaltene IVOM-Therapie: 13x Avastin

8. Diskussion:

Der Einsatz der IVOM-Therapie mit Anti-VEGF-Präparaten zur Behandlung der DR wurde in mehreren Studien untersucht und hat gezeigt, dass die IVOM-Therapie die Aktivität und den Schweregrad der DR reduziert. [97–99]

Im Gegensatz zu den bereits publizierten Arbeiten wurde in unserer Studie der Einfluss einer reinen IVOM-Therapie mit Anti-VEGF-Präparaten, sowie in Kombination mit Steroiden zur Behandlung des DMÖ auf die Aktivität der PDR untersucht.

Die Baseline-Charakteristika waren in allen Gruppen und Subgruppen vergleichbar. Es gab keine signifikanten Unterschiede sowohl in Bezug auf Alter und Geschlecht der Patienten, als auch in Bezug auf den DM-Typ und das HbA1c bei Studienbeginn. Da das DMÖ eine von der DR unabhängige DM-Komplikation ist, war es nicht überraschend, dass sich die DM-Dauer zwischen den beiden Hauptgruppen unterschied, jedoch nicht zwischen den beiden Subgruppen mit DMÖ.

Um den Einfluss der IVOM-Therapie auf die Aktivität der PDR untersuchen zu können, war es Voraussetzung, dass die Ausgangssituation in allen Augen nicht unterschiedlich ist. Dies erzielten wir, indem wir die Daten aller naiven PDR-Patienten zwischen 01.01.2016 und 31.12.2018 analysierten und die gemäß unseren Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien passenden Patienten einschlossen.

Wir fanden heraus, dass die kombinierte Behandlung aus IVOM- und PRP-Therapie in G2 einen besseren Einfluss auf die Aktivität des PDR im Vergleich zur Monotherapie mit PRP hat, und zwar im Sinne einer signifikanten Reduktion der innerhalb von 2 Jahren benötigten Lasertherapie.

Darüber hinaus führte die Umstellung auf Steroide in G2b zu einer nicht signifikant unterschiedlichen Anzahl der benötigten PRP-Herde im Vergleich zu den Augen in G2a, die eine reine IVOM-Therapie mit Anti-VEGF-Präparaten erhielten. Dies könnte darauf hindeuten, dass die IVOM-Therapie mit Steroiden eine mögliche Option sein könnte, um ebenfalls die Aktivität der PDR zu reduzieren.

Unser Hauptziel war es, den Einfluss der in beiden Subgruppen durchgeführten IVOM-Therapie auf die Notwendigkeit der Lasertherapie und demzufolge auf die Aktivität der PDR am Ende der 2 Jahre zu untersuchen. In diesem Zusammenhang fanden wir heraus, dass die Anzahl der verwendeten PRP-Herde am Ende des Beobachtungszeitraums in G1 signifikant

höher als in G2 war, was die zuvor publizierten Arbeiten hinsichtlich des positiven Effekts der IVOM-Therapie auf die Aktivität der PDR unterstützt. [97–99] Darüber hinaus fanden wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen bezüglich der Anzahl der PRP-Herde am Ende der Beobachtungszeit, was darauf hinweist, dass die Umstellung auf Steroide ebenfalls einen nicht unterlegenen positiven Effekt auf die Aktivität der PDR im Vergleich zu einer reinen IVOM-Therapie mit Anti-VEGF-Präparaten haben könnte.

In der DRCR.net Protocol S Studie wurden 394 Augen zur Behandlung der PDR mit PRP oder intravitrealem Ranibizumab randomisiert. Da das Vorhandensein eines DMÖ kein Ausschlusskriterium in dieser Studie darstellte, und alle Patienten mit DMÖ eine IVOM Therapie mit Ranibizumab erhielten, wurden die Augen in 2 Gruppen gemäß der Durchführung einer PRP so unterteilt: Gruppe 1 (nur Ranibizumab ohne PRP) und Gruppe 2 (Ranibizumab und PRP). Die primäre Zielgröße war die Entwicklung des BCVA, sekundäre Zielgrößen waren der periphere Gesichtsfeldverlust (gemessen mit dem automatisierten Gesichtsfeldtest nach Humphrey), die Entwicklung eines DMÖ und persistierende- oder neue Neovaskularisationen. Der Visusanstieg (Buchstaben) betrug 2,8 in Gruppe 1 und 0,2 in Gruppe 2. In der Gruppe 1 kam es zu einem geringeren Verlust der peripheren Gesichtsfeldsensitivität, außerdem war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines DMÖ geringer. Diese Studie ergab einen nichtunterlegenen Effekt einer IVOM-Therapie mit Ranibizumab gegenüber PRP-Monotherapie auf die Aktivität der PDR. Dies unterstützt unsere Ergebnisse, da die IVOM Therapie einen nicht unterlegenen Effekt auf die Aktivität der PDR gegenüber PRP-Therapie, im Sinne einer nicht signifikant unterschiedlichen Gesamtzahl der PRP-Herde nach 2 Jahren, ergab. Während im Protokoll S 23% der Augen bei Baseline und 53% am Ende der Beobachtungszeit in der Kontrollgruppe eine IVOM-Therapie mit Ranibizumab zur Behandlung des DMÖ erhielten, schlossen wir in unserer Studie, wie auch in der CLARITY Studie, Augen der Kontrollgruppe (hier G1), die bei Baseline bzw. innerhalb des Studienzeitraums ein DMÖ entwickelten, aus. Diese Option in unserem Studiendesign schränkte unsere Studienpopulation ein, ermöglichte aber eine perfekte Kontrollgruppe, die mit PRP-Monotherapie behandelt wurde. [66,100,101]

Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravitrealem Ranibizumab mit oder ohne PRP-Therapie im Vergleich zur reinen PRP-Therapie wurde in der PRIDE-Studie im Jahr 2020 bei 106 PDR-Patienten ohne DMÖ untersucht und zeigte, dass die Monotherapie mit Ranibizumab eine alternative Behandlungsoption für PDR darstellt, und dass Ranibizumab eine stärkere Wirkung auf die Aktivität der PDR bei gleichzeitig besseren Visusergebnissen als die PRP allein ergab.

Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt (Ranibizumab-Gruppe, PRP-Gruppe und Kombinationsgruppe). Von allen eingeschlossenen Patienten in den drei Gruppen war ein Patient (0,9%) bereits zuvor mit PRP behandelt. Der mittlere HbA1c-Wert lag zwischen 8,1% und 8,3%, die mittlere Diabetesdauer (in Jahren) lag zwischen 22,1 und 25,1. Die mittlere Gesamtzahl der benötigten PRP-Herde nach einem Jahr betrug $1919,4 \pm 6731,1$ in der PRP-Gruppe und $1670,0 \pm 568,4$ in der Kombinationsgruppe. Die Fortgeschrittene PDR stellte ein Ausschlusskriterium dar. [97]

Die CLARITY-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der das intravitreale Aflibercept zur Behandlung der PDR zum ersten Mal untersucht wurde. Die Ergebnisse liefern substantielle Beweise dafür, dass das Visusergebnis bei aktiver PDR nach 1 Jahr mit intravitrealem Aflibercept besser als nach PRP ist. Diese Studie ist auch die erste, die eine Überlegenheit eines Anti-VEGF-Wirkstoffs im Vergleich zur PRP-Therapie in Augen mit PDR ohne DMÖ zu Studienbeginn nachweist. Dieser Effekt wurde mit vier Aflibercept-Injektionen erreicht, was einen wichtigen Hinweis darauf darstellt, dass die Aflibercept-Therapie als Alternative zur PRP im ersten Jahr der Therapie eingesetzt werden könnte. [98]

Ein ausführlicher Vergleich unserer Studie mit den oben genannten Studien ist in der Tabelle 3 dargestellt.

Die antiinflammatorische Rolle der Steroide wurde über lange Zeit intensiv untersucht. Es hat sich bestätigt, dass die Steroide die Vasodilatation und die erhöhte Gefäßpermeabilität verhindern, die nach einem entzündlichen Ereignis auftreten. Außerdem reduzieren die Steroide die Migration von Leukozyten in die entzündlichen Bereiche. [102–104]

Fakt ist, dass Inflammation sowohl bei der Entwicklung der PDR als auch des DMÖ eine große Rolle spielt. Es wurde nachgewiesen, dass die Konzentration verschiedener entzündlicher Zytokine, Neurotrophine und vieler anderer inflammatorischer Mediatoren zusammen mit anderen Wachstumsfaktoren wie VEGF bei Patienten mit PDR im Glaskörper deutlich erhöht ist. Die angiogene Antwort der Endothelzellen wird ebenfalls durch diese Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren reguliert, was zur Entwicklung neuer Gefäße bei PDR führt. Die Bedeutung der Entzündung in diesem Zusammenhang wurde durch die Tatsache unterstützt, dass die Blockierung der Entzündung die Neovaskularisation reduziert. [105]

Diese pathophysiologischen Fakten erklären den Sinn des langjährigen Einsatzes von Steroiden zur Behandlung des DMÖ und unterstützen unsere Annahme, dass die Steroide eine weitere wichtige Rolle in der Behandlung der PDR spielen könnten.

Das DMÖ in G2b scheint aggressiver und schwerer zu sein als in G2a, was zu der signifikant höheren CMT sowohl zu Beginn als auch am Ende der 2-jährigen Nachbeobachtungszeit geführt haben könnte. Trotzdem unterschied sich die Anzahl der applizierten PRP-Herde zwischen den beiden Subgruppen nicht signifikant am Ende der Beobachtungszeit, was darauf hindeuten könnte, dass eine IVOM-Therapie mit reinen Anti-VEGF-Präparaten oder in Kombination mit Steroiden die Anzahl der applizierten PRP-Herde reduzieren könnte, unabhängig vom Schweregrad des DMÖ.

Die Annahme, dass die aufgrund des DMÖ durchgeführte IVOM-Therapie zu einer Reduzierung der benötigten applizierten PRP-Herde und somit zu signifikant weniger PRP-Prozeduren geführt hat, könnte durch unsere aktuelle interne Statistik gestützt werden, da in unserer Abteilung ca. 50% weniger PRP-Prozeduren und im Gegensatz dazu ca. 83% mehr IVOM-Prozeduren in den letzten vier Jahren durchgeführt wurden. [87]

Tab. 3: Vergleich zwischen unserer Studie und den bisherigen in der Diskussion erwähnten Studien:

Parameter	Aktuelle Studie		Protocol S		PRIDE		CLARITY							
	Veröffentlichungsjahr	Studienzeitraum (in Jahren)	Studienart	Typ der DR	Primary-Onset	Anzahl der Patienten	IVOM-Therapie mit Steroiden	Angewendete Therapie	Anzahl der Augen	Diabetes Typ % (I / II)	Diabetes Dauer (in Jahren)	Patientenverteilung	Anzahl der Injektionen (Mittelwert)	Anzahl der Herde
Veröffentlichungsjahr	2015	2020	2017											
Studienzeitraum (in Jahren)	2	2	1											
Studienart	Retrospektiv	Prospektiv	Prospektiv											
Typ der DR	PDR	PDR	PDR											
Primary-Onset	ja	nein	ja											
Anzahl der Patienten	102	394	106											
IVOM-Therapie mit Steroiden	ja	nein	nein											
Angewendete Therapie	PRP	PRP + Anti-VEGF/Steroide	Ranibizumab	Ranibizumab + PRP	Ranibizumab	PRP	PRP + Ranibizumab	PRP	PRP	PRP	PRP	PRP	PRP	Aflibercept
Anzahl der Augen	40	62	191	203	35	35	36	116	116	116	116	116	116	116
Diabetes Typ % (I / II)	55/45	51/49	24/73	18/78	43/57	49/51	39/61	44/56	44/56	44/56	44/56	44/56	44/56	47/53
Diabetes Dauer (in Jahren)	26 ± 12	20 ± 11	19	16	25,1 ± 11,7	22,6 ± 12,4	21,0 ± 10,0							
Patientenverteilung	PDR	PDR + DMÖ	PDR ± DMÖ	PDR ± DMÖ	PDR	PDR	PDR	PDR	PDR	PDR	PDR	PDR	PDR	PDR
Anzahl der Injektionen (Mittelwert)	0	11 ± 4	10	3,7 ± 5,1	7,5 ± 4,4	0	7,1 ± 4,3	0	0	0	0	0	0	4,4 ± 1,7
Anzahl der Herde	2427,4 ± 885,0	1528,8 ± 468,6	0	1440	0	1919,4 ± 673,1	1670,0 ± 568,4							

9. Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit berichten wir, dass die IVOM-Therapie mit reinen Anti-VEGF Präparaten oder in Kombination mit Steroiden und unabhängig vom Schweregrad des DMÖ zur Reduktion der Gesamtzahl der PRP Herde und somit zu einem positiven Effekt auf die Aktivität der PDR führt. Außerdem blieb dieser Einfluss nach der Umstellung auf Steroide erhalten. Zukünftige größere prospektive Studien sind erforderlich, um die Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten bzw. Gruppen festzustellen. Diese Arbeit weist zum ersten Mal darauf hin, dass die IVOM-Therapie mit Steroiden eine zukünftige Behandlungsoption für PDR sein könnte.

10. Literaturverzeichnis

- [1] Hartnett ME, Baehr W, Le YZ. Diabetic retinopathy, an overview. *Vision Res* 2017; 139: 1–6
- [2] Korobelnik JF, Do D V, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121:2247–2254
- [3] Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676–1685
- [4] Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1:168–188
- [5] Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556–564
- [6] Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520–526
- [7] Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464–1474
- [8] Roy MS, Klein R, O’Colmain BJ, et al. The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adult Type1 Diabetic Persons in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 546–551
- [9] Varma R, Torres M, Peña F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1298–1306
- [10] Mitchell P, Smith W, Wang JJ, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998; 105: 406–411
- [11] West SK, Klein R, Rodriguez J, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population: Proyecto VER. *Diabetes Care* 2001; 24: 1204–1209
- [12] Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Beaver Dam Eye Study: retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992; 99: 58–62

- [13] Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: Overview of clinical efficacy and evolving applications. *Diabetes Care* 2014; 37: 900–905
- [14] Jochmann C, Wiedemann P. Nationale Versorgungsleitlinien Typ-2-Diabetes–Netzhautkomplikationen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007; 224: V46
- [15] Diabetic MN-P. International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. 2002
- [16] Singh R, Ramasamy K, Abraham C, et al. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56: 179
- [17] Kanski JJ, Bowling B. Kanski’s clinical ophthalmology e-book: a systematic approach. Elsevier Health Sciences; 2019; 9: 498
- [18] Bek T. Diameter changes of retinal vessels in diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2017; 17: 1–7
- [19] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625
- [20] Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1816
- [21] Naruse K, Nakamura J, Hamada Y, et al. Aldose reductase inhibition prevents glucose-induced apoptosis in cultured bovine retinal microvascular pericytes. *Exp Eye Res* 2000; 71: 309–315
- [22] Romeo G, Liu W-H, Asnaghi V, et al. Activation of nuclear factor- κ B induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes* 2002; 51: 2241–2248
- [23] Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, et al. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetic retinopathy. *Diabetes, Obes Metab* 2008; 10: 53–63
- [24] Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem* 2013; 20: 3218–3225

- [25] Huang H, He J, Wei Y, et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 2015; 64: 200–212
- [26] Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *BMB Rep* 2006; 39: 469–478
- [27] Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001; 7: 575–583
- [28] Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 331–371
- [29] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30: 343–358
- [30] Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis* 2015; 2: 1–25
- [31] Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, et al. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes—the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48: 370–378
- [32] Jousen AM, Poulaki V, Qin W, et al. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am J Pathol* 2002; 160: 501–509
- [33] Rungger-Brändle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1971–1980
- [34] Cusick M, Chew EY, Chan C-C, et al. Histopathology and regression of retinal hard exudates in diabetic retinopathy after reduction of elevated serum lipid levels. *Ophthalmology* 2003; 110: 2126–2133

- [35] Zhang J, Gerhardinger C, Lorenzi M. Early complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol-anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2002; 51: 3499–3504
- [36] Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006; 55: 2401–2411
- [37] Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 346–354
- [38] Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 84–87
- [39] Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381–389
- [40] Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non–insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 297–303
- [41] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997; 46: 1829
- [42] Nathan DM, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16
- [43] Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233–252
- [44] Gupta A, Gupta V, Thapar S, et al. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 675–682

- [45] Abramoff MD, Fort PE, Han IC, et al. Approach for a clinically useful comprehensive classification of vascular and neural aspects of diabetic retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 519–527
- [46] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report no. 19. *Ophthalmology* 1995; 113: 1144–1155
- [47] Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, et al. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 649–655
- [48] 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. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237: 325–352
- [49] Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015; 122: 1375–1394
- [50] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res* 2016; 2016 (richtige Zitation!)
- [51] Stefánsson E, Bek T, Porta M, et al. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 374–385
- [52] Scanlon PH, Foy C, Chen FK. Visual acuity measurement and ocular co-morbidity in diabetic retinopathy screening. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 775–778
- [53] Thomas D, Duguid G. Optical coherence tomography—a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye* 2004; 18: 561–570
- [54] Brezinski ME. *Optical coherence tomography: principles and applications*. Elsevier; 2006; 306–324
- [55] Fercher AF, Drexler W, Hitzenberger CK, et al. Optical coherence tomography—principles and applications. *Reports Prog Phys* 2003; 66: 239

- [56] Massin P, Vicaut E, Haouchine B, et al. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1135–1142
- [57] Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002; 22: 759–767
- [58] Menke MN, Dabov S, Knecht P, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 467–472
- [59] Ziemssen F, Helbig H, Lemmen KD, et al. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie der diabetischen Makulopathie (Stand April 2013). *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; 230: 614–628
- [60] Medical Advisory Secretariat. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9: 1–22
- [61] Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4963–4973
- [62] Virgili G, Parravano M, Evans JR, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6
- [63] Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 105–114
- [64] Gass JDM, Sever RJ, Sparks D, et al. A combined technique of fluorescein funduscopy and angiography of the eye. *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 455–461
- [65] Dithmar S, Holz FG. *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde*. Springer Berlin Heidelberg; 2008
- [66] Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Rationale and application of the protocol S anti-vascular endothelial growth factor algorithm for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2019; 126: 87–95

- [67] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796–1806
- [68] Inagaki K, Hamada M, Ohkoshi K. Minimally invasive laser treatment combined with intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Sci Rep* 2019; 9: 1–8
- [69] Schatz H, Madeira D, McDonald HR, et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1549–1551
- [70] Lewen RM. Subretinal neovascularization complicating laser photocoagulation of diabetic maculopathy. *Ophthalmic Surg* 1988; 734-737
- [71] Striph GG, Hart Jr WM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diabetic macular edema: the effect on the central visual field. *Ophthalmology* 1988; 95: 1673–1679
- [72] Park YG, Kim EY, Roh YJ. Laser-based strategies to treat diabetic macular edema: history and new promising therapies. *J Ophthalmol* 2014; 2014
- [73] Okamoto M, Yamashita M, Ogata N. Effects of intravitreal injection of ranibizumab on choroidal structure and blood flow in eyes with diabetic macular edema. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256: 885–892
- [74] Moutray T, Evans JR, Lois N, et al. Different lasers and techniques for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3
- [75] Bressler NM, Beck RW, Ferris III FL. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2011; 365: 1520–1526
- [76] Javitt JC, Aiello LP. Cost-Effectiveness of Detecting and Treating Diabetic Retinopathy. *Ann Intern Med* 1996; 124: 164–169
- [77] Ferris FL. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *JAMA* 1993; 269: 1290–1291
- [78] Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875–912

- [79] Peyman GA, Ericson ES, May DR. A review of substances and techniques of vitreous replacement. *Surv Ophthalmol* 1972; 17: 41-51
- [80] Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albr von Graefes Arch für Ophthalmol* 1911; 79: 442–450
- [81] Mansour SE, Browning DJ, Wong K, et al. The evolving treatment of diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)* 2020; 14: 653
- [82] Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 425–427
- [83] Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: evidence-based management. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 1736
- [84] Gillies MC, Sutter FKP, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006; 113: 1533–1538
- [85] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2008; 115: 1447-1459
- [86] Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014; 121: 2473–2481
- [87] Abdin AD, Suffo S, Bischoff-Jung M, et al. Advantages of a designated IVI center for a German university eye hospital. *Ophthalmologie* 2020; 117: 50–57
- [88] Mccannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* 2011; 31: 654–661
- [89] Scott IU, Flynn Jr HW. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2007; 27: 10-12
- [90] Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye* 2013; 27: 787–794

- [91] Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina* 2014; 34: S1–S18
- [92] Bhavsar AR. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: The diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1581–1583
- [93] Bhavsar AR, Stockdale CR, Ferris FL, et al. Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 809–810
- [94] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy: ETDRS Report no. 12. *Ophthalmology* 1991; 98: 823–833
- [95] Wang X, Wang G, Wang Y. Intravitreal vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1a in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 883–889
- [96] Mataftsi A, Koutsimpogeorgos D, Brazitikos P, et al. Is conversion of decimal visual acuity measurements to logMAR values reliable? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2019; 257: 1513–1517
- [97] Lang GE, Stahl A, Voegeler J, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without panretinal laser photocoagulation versus laser photocoagulation alone in proliferative diabetic retinopathy—the PRIDE study. *Acta Ophthalmol* 2020; 98: 530–539
- [98] Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 2193–2203
- [99] Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1145–1152
- [100] Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs Context* 2018; 7: 1–10

- [101] Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2015; 314: 2137–2146
- [102] Herold MJ, McPherson KG, Reichardt HM. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function. *Cell Mol life Sci* 2006; 63: 60–72
- [103] Perretti M, Ahluwalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. *Microcirculation* 2000; 7: 147–161
- [104] Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 2–13
- [105] RübSam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 942

11. Curriculum vitae

Veröffentlichung:

Aljundi W, Abdin A, Suffo S, Seitz B, Daas L. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) in Previously Vitrectomized Eyes: Complications and Clinical Outcomes. *Klin Monbl Augenheilkd* 2021; doi: 10.1055/a-1517-4518. Epub ahead of print. PMID: 34311490

12. *Dank*

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle folgenden Personen ausdrücken, ohne deren Hilfe die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Professor Dr. Berthold Seitz, Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die immer freundliche und konstruktive Gesprächsbereitschaft, seine lehrreiche Hilfe sowie die uneingeschränkte Möglichkeit, seine Klinik für meine Arbeit zu nutzen, bedanken.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. Alaadin Abdin, Oberarzt der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die ständige wissenschaftliche und organisatorische Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Ferner möchte ich mich bei Herrn PD. Andreas Binder, Chefarzt der Neurologie am Klinikum Saarbrücken dafür bedanken, dass er an mich glaubte und mir meine erste Stelle in Deutschland gab.

Jedem einzelnen Mitarbeiter der Augenklinik danke ich für die offene Aufnahme, das angenehme Arbeitsklima, sowie die stets freundliche Hilfsbereitschaft.

Abschließend danke ich jedem, der auf seine Weise dazu beigetragen hat, dass diese Arbeit erfolgreich fertiggestellt werden konnte.

Tag der Promotion: 07.01.2022

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Berichterstatter:

Prof. Dr. Berthold Seitz

Prof. Dr. Veit Flockerzi